

КЛИНИЧЕСКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФЕОХРОМОЦИТОМ И ПАРААНГЛИОМ

© Д.В. Реброва^{1*}, Н.В. Ворохобина², Е.Н. Имянитов³, В.Ф. Русаков¹, Л.М. Краснов¹, И.В. Слепцов¹, Р.А. Черников¹, Е.А. Федоров¹, А.А. Семенов¹, И.К. Чинчук¹, И.В. Саблин¹, М.А. Алексеев¹, О.В. Кулешов¹, Ю.Н. Федотов¹

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербург, Россия

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Широкое внедрение в клиническую практику молекулярно-генетических исследований позволило определить, что более трети всех случаев катехоламин-продуцирующих хромаффинных опухолей обусловлено герминальными (наследственными) мутациями. Несмотря на многообразие клинических проявлений феохромоцитом и параанглиом (ФХЦ/ПГ), существует достаточное количество клинико-лабораторных ориентиров, позволяющих предположить наследственный генез заболевания и даже конкретный синдром. В их числе — отягощенный семейный анамнез, возраст пациента, наличие сопутствующих состояний, симптомы заболевания. Необходимо учитывать, что каждая из мутаций у пациентов с ФХЦ/ПГ ассоциирована с развитием определенных заболеваний, что определяет тактику лечения и обследования пациента. Например, у таких пациентов имеется высокий риск развития злокачественных новообразований различной локализации. Информированность практического врача об особенностях течения семейных форм ФХЦ/ПГ позволит совершенствовать тактику ведения этих больных.

В статье приведены актуальные сведения о распространенности наследственных форм ФХЦ/ПГ, освещены современные взгляды на патогенез заболевания при различных мутациях, описаны основные наследственные синдромы, ассоциированные с ФХЦ/ПГ: синдромы множественной эндокринной неоплазии 2А и 2В типов, нейрофиброматоз 1 типа, синдром фон Гиппеля–Линдау, синдром наследственных параанглиом, а также клинико-лабораторные особенности при этих заболеваниях. В обзоре рассмотрены основные позиции по вопросу необходимости проведения генетического скрининга у пациентов с ФХЦ/ПГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: феохромоцитомы; параанглиома; синдром множественной эндокринной неоплазии 2А и 2В типов; нейрофиброматоз 1 типа; синдром фон Гиппеля–Линдау; синдром наследственных параанглиом.

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF HEREDITARY PHEOCHROMOCYTOMA AND PARAGANGLIOMA

© Dina V. Rebrova^{1*}, Natalya V. Vorokhobina², Evgeny N. Imyanitov³, Vladimir F. Rusakov¹, Leonid M. Krasnov¹, Ilya V. Sleptsov¹, Roman A. Chernikov¹, Elisey A. Fedorov¹, Arseny A. Semenov¹, Igor K. Chinchuk¹, Ilya V. Sablin¹, Mikhail A. Alekseev¹, Oleg V. Kuleshov¹, Jury N. Fedotov¹

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg State University Hospital, St. Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

³National Medical Research Center of Oncology n.a. N.N. Petrov, St. Petersburg, Russia

The widespread introduction of genetic testing in recent years has made it possible to determine that more than a third of cases of pheochromocytomas and paragangliomas (PPPGs) are caused by germline mutations. Despite the variety of catecholamine-producing tumors manifestations, there is a sufficient number of clinical and laboratory landmarks that suggest a hereditary genesis of the disease and even a specific syndrome. These include a family history, age of patient, presence of concomitant conditions, and symptoms of the disease. Considering that each of the mutations is associated with certain diseases that often determine tactics of treatment and examination of a patient, e.g. high risk of various malignancies. Awareness of the practitioner on the peculiarities of the course of family forms of PPPGs will allow improving the tactics of managing these patients.

The article provides up-to-date information on the prevalence of hereditary PPPGs. The modern views on the pathogenesis of the disease induced by different mutations are presented. The main hereditary syndromes associated with PPPGs are described, including multiple endocrine neoplasia syndrome type 2A and 2B, type 1 neurofibromatosis, von Hippel-Lindau syndrome, hereditary paraganglioma syndrome, as well as clinical and laboratory features of the tumor in these conditions. The main positions on the necessity of genetic screening in patients with PPPGs are given.

KEYWORDS: pheochromocytoma; paraganglioma; multiple endocrine neoplasia type 2A and 2B; neurofibromatosis 1; von Hippel-Lindau disease; hereditary paraganglioma.



Феохромоцитома (ФХЦ) — это опухоль мозгового слоя надпочечника, состоящая из хромоаффинных клеток, продуцирующая катехоламины (адреналин, норадреналин и дофамин), является частным случаем симпатической параганглиомы (ПГ). ПГ — это опухоль, состоящая из вненадпочечниковой хромоаффинной ткани симпатических паравerteбральных ганглиев грудной клетки, брюшной полости и таза. ПГ из парасимпатических ганглиев основания черепа и шеи, развивающиеся вдоль языкоглоточного и блуждающего нервов, являются в абсолютном большинстве случаев гормонально-неактивными [1].

Феохромоцитома (надпочечниковая параганглиома) и параганглиома (ФХЦ/ПГ) относятся к редким гормонально-активным нейроэндокринным опухолям. Заболеваемость составляет 2–8 случаев на 1 млн населения в год. Средний возраст пациентов — 40–50 лет [2]. В типичных случаях у больных наблюдается выраженная симптоматика заболевания, поэтому с теоретической точки зрения клиническая диагностика опухоли не должна вызывать значительных затруднений. Однако в реальной клинической практике больные с ФХЦ/ПГ могут длительное время наблюдаться у врачей различных специальностей без установленного верного диагноза и без соответствующей патогенетической терапии (по данным Ilias и Thodoroulos, в среднем до 3 лет) [2]. Поскольку в типичном случае подтверждение ФХЦ/ПГ лабораторными и современными визуализирующими методами в настоящее время достаточно доступно для любого звена здравоохранения, особое значение приобретают сведения о клинических проявлениях заболевания и информированность о них у врачей.

Одна из причин поздней диагностики ФХЦ/ПГ — значительная вариабельность симптомов как по степени выраженности (от бессимптомного течения до дебюта заболевания в форме жизнеугрожающих состояний), так и по виду. Классическими проявлениями гиперсекреции катехоламинов считаются приступы высокой артериальной гипертензии с сильнейшими головными болями, выраженная профузная потливость, сердцебиение — так называемый симпатоадреналовый криз [3, 4]. Часто наблюдаются бледность кожи, тревога, боль в груди, тошнота, рвота, слабость, потеря веса, запоры и другие симптомы. Примечательно, что все эти симптомы или их сочетания являются неспецифическими. По мнению R. Stolк и соавт. и A. Geroula и соавт., отсутствие характерной клинической картины нередко приводит к тому, что измерение артериального давления в кабинете врача и факт регистрации артериальной гипертензии даже с очень высокими цифрами никак не помогают установить диагноз ФХЦ/ПГ [3, 4]. Известное сочетание симптомов (артериальная гипертензия, потливость и сердцебиение), согласно современным представлениям, имеется менее чем у 25% больных с ФХЦ/ПГ [4]. Считается, что распространенность бессимптомных форм составляет около 10–17%, однако она может быть существенно недооценена, учитывая, что значительное число ФХЦ не диагностируется при жизни [5]. Учитывая, что характерная триада регистрируется примерно у 10–11% пациентов, не имеющих ФХЦ/ПГ, оценка этого параметра вряд ли будет служить сколь-нибудь надежным диагностическим признаком заболевания [3]. В связи с этим современные

руководства по ФХЦ/ПГ не ориентированы на скринирование пациентов с артериальной гипертензией в отсутствие убедительных признаков опухоли [6].

Клиническую картину ФХЦ/ПГ определяют несколько переменных факторов: тип и характер гиперсекреции катехоламинов, чувствительность и количество адренорецепторов, сопутствующая секреция пептидных гормонов (например, кортикотропина, кальцитонина, серотонина, соматостатина, опиоидных пептидов, вазоактивного интестинального пептида, интерлейкина 6) [7, 8] опухолью и размер новообразования. Сопутствующие заболевания (например, сердечно-сосудистые) также вносят вклад в изменчивость симптоматики ФХЦ/ПГ. Именно поэтому катехоламин-продуцирующие опухоли в литературе получали такие названия, как «великий имитатор» и «клинический хамелеон» [3].

Существует несколько общих закономерностей симптоматики в зависимости от гормональной активности ФХЦ/ПГ. ФХЦ чаще имеют симптоматическое течение. Они в большинстве случаев секретируют адреналин и норадреналин в различных соотношениях. Для опухолей, секретирующих преимущественно адреналин, характерны более выраженные симптомы, в особенности пароксизмальная артериальная гипертензия, тремор, бледность, тревога, сердцебиение, тахикардия, обмороки, гипергликемия. При новообразованиях с гиперсекрецией норадреналина чаще наблюдаются постоянное повышение артериального давления, головная боль, потливость [3, 9]. В очень редких случаях ФХЦ секретирует преимущественно или исключительно дофамин, у этих пациентов реже выявляются гипертензии и сердцебиения [10], могут возникать нетипичные для заболевания симптомы, такие как тошнота, потеря веса [11] или диарея [12]. Во многих случаях опухоль не проявляет себя клинически [5].

ПГ происходят либо из хромоаффинной ткани симпатических нервных ганглиев, либо из парасимпатических нервных ганглиев. Большинство симпатических ПГ характеризуются симптоматическим течением. Абсолютное большинство симпатических ПГ протекает с гиперсекрецией норадреналина. Избыток адреналина для данного вида опухолей не характерен вследствие отсутствия фермента фенилэтанолламин-N-метилтрансферазы (PNMT). Парасимпатические ПГ чаще имеют асимптоматическое течение (около 95% случаев [13]). При отсутствии гормональной активности на первый план выходит клиническая картина, связанная с наличием объемного новообразования, сдавливающего окружающие ткани: парасимпатические ПГ локализуются в области шеи и основания черепа, иногда в верхнем средостении, симпатические — в нижнем средостении, брюшной полости, области тазовых симпатических сплетений.

Целью настоящей статьи является освещение вопросов клиническо-лабораторных особенностей ФХЦ/ПГ у пациентов с семейными формами заболевания. В последние годы отношение к этой группе пациентов было существенно пересмотрено, так как успехи, связанные с широким внедрением генетического тестирования, позволили определить около 20 генов, мутации в которых связаны с развитием ФХЦ/ПГ [9, 14]. В настоящее время считается, что до 35–40% случаев развития этих опухолей обусловлено наследуемыми генетическими

мутациями [15]. Во многих случаях только на основании анализа симптомов заболевания можно заподозрить наличие мутации, которая привела к развитию опухоли. Это особенно актуально, учитывая, что генетическое тестирование целой панели генов не всегда возможно реализовать на практике.

Согласно современным представлениям, с развитием ФХЦ/ПГ ассоциированы следующие генетические синдромы [14, 16]:

- наследственный синдром параганглиом (гены сукцинатдегидрогеназы: *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHA2*);
- синдром фон Гиппеля–Линдау (ген *VHL*);
- синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 2А и 2В типов (ген *RET*);
- нейрофиброматоз 1 типа (ген *NF1*);
- семейные ФХЦ/ПГ, связанные с *MAX* (ген *MAX*);
- семейные ФХЦ/ПГ, связанные с *TMEM127* (ген *TMEM127*);
- наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак (ген *FH*);
- синдром Пакака–Чжуана (ген *EPAS1*, также известный как *HIF2A*);
- спорадические ФХЦ и ПГ (гены *HRAS*, *CSDE1* и *MAML3*).

Все указанные синдромы и соответствующие мутации могут быть разделены на 3 основные группы: псевдогипоксии, киназного сигналинга и сигналинга Wnt [16].

Патогенез заболевания при мутациях группы псевдогипоксии (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHA2*, *FH*, *VHL*, *EPAS1*) связан с избыточной активацией факторов, индуцируемых гипоксией (hypoxia inducible factors, HIFs), в отсутствие гипоксии. Почти все мутации этой группы ассоциированы с гиперсекрецией ФХЦ/ПГ норадреналина и иногда дофамина, но не адреналина [10]. В целом для опухолей характерно более агрессивное течение, в частности, например, мутация *SDHB* в большинстве случаев приводит к инвазии и метастазированию [9, 17].

Группа мутаций киназного сигналинга (*RET*, *NF1*, *TMEM127*, *HRAS*, *MAX*) приводит к изменению активности различных киназных сигнальных путей, таких как RAS/RAF/MAPK и PI3K/AKT/mTOR, что способствует возникновению неоплазии. Для этих новообразований в целом характерна гиперсекреция преимущественно адреналина ФХЦ/ПГ вследствие большого количества фермента PNMT, преобразующего норадреналин в адреналин в опухоли. Норадреналин может также быть несколько повышенным. Большинство опухолей этой группы характеризуется доброкачественным течением, но при этом высокой частотой рецидивирования и мультифокальностью [18, 19].

Гены *CSDE1* и *MAML3* приводят к онкогенезу путем активации сигнальных путей Wnt и Hedgehog. Опухоли часто продуцируют большое количество хромогранина А. Считается, что новообразования этой группы характеризуются наиболее агрессивным течением, активным метастазированием, частыми рецидивами. Тип гормональной активности при этих образованиях не установлен [19, 20].

Частота и основные клинические проявления наиболее распространенных генетических синдромов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ, приведены в таблице 1 [21].

Характеристика опухолей, связанных с малоизученными генами, такими как *TMEM127*, *MAX*, *MDH2* и другими [22], нуждается в уточнении.

СИНДРОМЫ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ (МЭН) 2А И 2В ТИПОВ

Синдромы МЭН представляют собой гетерогенную группу расстройств, определяющих предрасположенность пациента к опухолям 2 или более эндокринных органов. В настоящее время выделяют 4 типа синдрома, которые наследуются аутосомно-доминантным путем. Диагноз клинически можно заподозрить либо при возникновении двух или более опухолей, ассоциированных с МЭН, либо при обнаружении одной такой опухоли при наличии родственника первой степени родства, у которого синдром установлен клинически или подтверждена ассоциированная генетическая мутация (даже при отсутствии каких-либо признаков заболевания).

Развитие ФХЦ/ПГ типично для МЭН 2А и 2В типов, при этом ПГ встречаются редко, до 1% случаев [9]. Синдром МЭН 2А типа (также известный как синдром Сиппла) включает в себя медуллярный рак щитовидной железы, ФХЦ и первичный гиперпаратиреоз, 2В типа (также известный как синдром Горлина) — медуллярный рак щитовидной железы (агрессивный и дебютирующий в молодом возрасте), ФХЦ, деформации скелета и ганглионейроматоз [23].

Распространенность синдрома МЭН 2А типа составляет примерно 1:25 000 населения. У 95% пациентов первым проявлением заболевания бывает медуллярный рак щитовидной железы [23]. Опухоль может развиваться в молодом возрасте, в связи с чем рекомендуется профилактическая тиреоидэктомия у детей с носительством ряда мутаций в экзонах 10, 11, 13–16 гена *RET* [23, 24]. Наряду с медуллярным раком щитовидной железы в 20–30% случаях выявляется гиперпаратиреоз, протекающий обычно бессимптомно или с минимальным количеством симптомов. У 50% пациентов выявляется ФХЦ. Развитие синдрома МЭН 2А типа определяют несколько разных мутаций в гене *RET* [23], наиболее распространенная лоцируется в 634 кодоне [24].

Распространенность МЭН 2В типа значительно ниже в сравнении с заболеванием 2 типа, она составляет примерно 0,2:100 000 населения. В типичных случаях синдром дебютирует агрессивным медуллярным раком щитовидной железы на первой или второй декаде жизни. ФХЦ развивается примерно у 50% пациентов [23], а в детском возрасте — у 20% [25]. Часто при МЭН 2В типа выявляются другие симптомы при рождении или в раннем детском возрасте, которые могут помочь в постановке диагноза: невромы слизистых языка, губ, век, деформации опорно-двигательного аппарата, такие как марфаноподобная внешность, кифосколиоз, гипермобильность суставов, а также ганглионевроматоз органов желудочно-кишечного тракта [23]. Наиболее распространена мутация гена *RET* при синдроме МЭН 2В типа в 918 кодоне [24].

Для синдромов МЭН 2А и 2В типов характерны определенные клинические особенности ФХЦ. Манифестация клинических проявлений опухоли надпочечников происходит в достаточно молодом возрасте (25–32 года), в редких случаях — в возрасте от 8 до 12 лет.

Таблица 1. Частота и основные клинические проявления наиболее распространенных генетических синдромов, ассоциированных с феохромоцитомой/параганглиомой.

(Адаптировано из WHO classification of tumors of endocrine organs / edited by Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. 4th edition)

Мутация гена (локус)	Предполагаемая частота	ФХЦ	ПГ груди и брюшной полости	ПГ головы и шеи	Риск метастазирования	Другие возможные клинические проявления синдрома
<i>VHL</i> (3p25.5)	9%	+++	Редко	Очень редко	5%	Почечно-клеточный рак, гемангиобластома, НЭО ПЖ и других органов; серозная цистаденома ПЖ, кисты почек, печени, придатка яичка, опухоли эндолимфатического мешка
<i>RET</i> (10q11.2)	5%	+++	Редко	Очень редко	<5%	Медуллярная карцинома ЩЖ, первичный гиперпаратиреоз, кожный лихеноидный амилоидоз, марфаноидный фенотип, невриномы слизистой оболочки, ганглионевриномы ЖКТ
<i>NF1</i> (17q11.2)	2%	++	Редко	Очень редко	12%	Нейрофибромы, пятна цвета «кофе с молоком», узелки Лиша, глиома зрительного нерва, НЭО двенадцатиперстной кишки (соматостатинома), гастроинтестинальная стромальная опухоль
<i>SDHD</i> (11q23)	5–7%	+	++	++	<5%	Почечно-клеточный рак, гастроинтестинальная стромальная опухоль, аденома гипофиза
<i>SDHC</i> (1q23.3)	1–2%	Редко	Редко	++	Низкий	Почечно-клеточный рак, гастроинтестинальная стромальная опухоль
<i>SDHB</i> (1p36.13)	6–8%	+	+++	+	30–70%	Почечно-клеточный рак, гастроинтестинальная стромальная опухоль, аденома гипофиза
<i>SDHA</i> (5p15.33)	1–2%	Редко	+	+	Низкий	Почечно-клеточный рак, гастроинтестинальная стромальная опухоль, аденома гипофиза
<i>SDHAF2</i> (11q12.2)	<1%	–	–	++	Низкий	Не описаны
<i>TMEM127</i> (2q11.2)	1%	++	+	+	Низкий	Почечно-клеточный рак
<i>MAX</i> (14q23.3)	1%	+	+	+	10%	Не описаны
<i>FH</i> (1q42.1)	1%	+	+	+	>50%	Почечно-клеточный рак, лейомиоматоз

Примечание: ФХЦ — феохромоцитома; ПГ — параганглиома; НЭО — нейроэндокринная опухоль; ПЖ — поджелудочная железа; ЩЖ — щитовидная железа; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Медуллярный рак щитовидной железы развивается позже. Около 65% опухолей, связанных с МЭН, обнаруживаются сразу в обоих надпочечниках. ФХЦ с местной инвазией или метастазированием при МЭН 2А и 2В типов встречается редко, примерно у 3% пациентов [26]. ФХЦ обычно секретируют большое количество адреналина и имеют соответствующую клиническую картину [27].

У пациентов с установленным МЭН 2А или 2В типа без ФХЦ скрининговые мероприятия включают исследование метанефрина и норметанефрина в плазме крови или в суточной моче ежегодно, начиная с детского возраста: с 11 лет — при носительстве мутаций гена *RET* в кодонах 918, 634 и 883, с 16 лет — при выявлении мутации в других кодонах [28]. При выявлении повышения уровня катехоламинов рекомендуется выполнение компьютерной или магнитно-резонансной томографии. При выявлении ФХЦ необходимо оперативное лечение. Если опухоль локализуется только в одном надпочечнике, то профилактическое удаление второго надпочечника не рекомендуется, так как обычно характерен низкий риск инвазии и метастазирования [29].

НЕЙРОФИБРОМАТОЗ 1 ТИПА

Распространенность нейрофиброматоза 1 типа, известного как болезнь фон Реклингхаузена, составляет 1:2500–1:3000 населения. Несмотря на то что тип наследования заболевания аутосомно-доминантный, а пенетрантность гена полная, только у 50% пациентов обнаруживается семейный анамнез нейрофиброматоза. Причиной этого служит то, что мутация гена *NF1*, ответственная за развитие заболевания, часто спорадическая [30].

При нейрофиброматозе 1 типа поражаются центральная и периферическая части нервной системы, кожа, сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт. Заболевание в большинстве случаев можно установить на основании клинических признаков до проведения генетического исследования. У пациентов выявляются два или более признаков из нижеперечисленных [31]:

- шесть или более пятен цвета «кофе с молоком» размером более 5 мм, если пациент в препубертатном возрасте, и более 15 мм, если в постпубертатном;
- узелки Лиша (гамартомы радужки);
- кожные нейрофибромы или хотя бы одна плексиформная нейрофиброма;
- веснушчатость в подмышечных, паховых складках;
- глиома зрительного нерва;
- дисплазия крыла клиновидной кости или врожденное истончение кортикального слоя длинных костей;
- нейрофиброматоз 1 типа у родственников первой степени родства

Распространенность ФХЦ при этом заболевании составляет до 5,7–7,7% всех случаев (до 20–50% при наличии артериальной гипертензии). Поражение надпочечников может носить односторонний, реже билатеральный характер [32, 33]. Возраст, при котором диагностируется ФХЦ, составляет в среднем около 53–55 лет [33]. ПГ при синдроме нейрофиброматоза встречаются очень редко. По некоторым данным, примерно у 12% пациентов (3 из 25 случаев) с ФХЦ при нейрофиброматозе 1 типа опухоль оказывается злока-

чественной, в других сериях наблюдений не находится подтверждения этому риску (из 12 случаев ни одна опухоль не оказалась метастатической) [33]. Для опухоли характерна гиперсекреция как адреналина, так и норадреналина [34, 35]. По данным L. Kérépénékian и соавт. (2016), более 80% ФХЦ при нейрофиброматозе 1 типа бессимптомные, но нахождение рядом авторов высокого риска злокачественного течения может указывать на необходимость скрининга пациентов посредством определения уровней в плазме крови или суточной моче метанефрина и норметанефрина, визуализирующего исследования надпочечников [33, 36].

СИНДРОМ ФОН ГИППЕЛЯ–ЛИНДАУ

Синдром фон Гиппеля–Линдау представляет собой состояние, характеризующееся высоким риском развития опухолей центральной нервной системы и висцеральных органов. Синдром развивается вследствие инактивирующих мутаций в гене *VHL* на участке хромосомы 3p25.5, наследуемых аутосомно-доминантным путем, с пенетрантностью более 90% [37]. Интересно, что примерно у 20% пациентов синдром фон Гиппеля–Линдау развивается в результате вновь возникшей мутации, безотягощенного семейного анамнеза [38]. Распространенность синдрома составляет около 1:36 000 населения [37].

Первые клинические признаки синдрома фон Гиппеля–Линдау появляются в среднем в возрасте 25–26 лет в виде доброкачественных или злокачественных опухолей или кист различных органов. Наиболее часто встречаются гемангиобластомы сетчатки, головного и спинного мозга, почечно-клеточный рак, кисты почек, ФХЦ. Описаны случаи симпатических ПГ, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, новообразований внутреннего уха, кисты и цистаденомы эпидидимиса и широкой связки.

Выделяют несколько вариантов течения заболевания: при 1 типе не встречается ФХЦ, при 2А типе характерны ФХЦ и опухоли центральной нервной системы, при 2В типе — то же, что при 2А типе, а также почечно-клеточный рак, при 2С типе — только ФХЦ. При вторых типах заболевания опухоль надпочечника встречается примерно у 20–30% пациентов [35, 39]. ФХЦ при синдроме фон Гиппеля–Линдау обычно определяется в молодом возрасте. Важно, что ФХЦ/ПГ в детском возрасте примерно в 50% случаев обусловлены синдромом фон Гиппеля–Линдау [40]. Клиническими особенностями опухоли при мутации *VHL* являются билатеральная локализация, редкое метастазирование (до 5% случаев). В типичных случаях ФХЦ преимущественно секретируют норадреналин. Артериальная гипертензия и другие симптомы, характерные для состояний с гиперпродукцией катехоламинов, не выражены [14, 15, 39].

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ СИНДРОМ ПАРААНГИОМ

Основным проявлением данного синдрома с аутосомно-доминантным типом наследования является наличие ПГ. Выделяют несколько типов заболевания в зависимости от того, какая субъединица сукцинатдегидрогеназы (*SDH*) была инактивирована мутацией.

При 1 типе (мутация *SDHD*) наиболее часто (до 80% случаев) наблюдаются ПГ зоны головы и шеи. Около 74% пациентов имеют сразу несколько опухолей, как правило, доброкачественных [41, 42]. Этот вид патологии наследуется почти во всех случаях по отцовской линии (гены, наследуемые от матери, подвергаются импринтингу и не экспрессируются у потомка, пенетрантность генов отца менее 100%). Риск формирования злокачественной опухоли невелик (до 5%), характерен молодой возраст пациентов при дебюте заболевания [43].

Наследственный синдром параганглиом 2 типа обусловлен мутациями *SDHAF2*, которые, как и при дефектах *SDHD*, передаются от отцов и ассоциированы с ПГ головы и шеи. Средний возраст пациентов — 30 лет [44].

Мутация *SDHC*, обуславливающая синдром 3 типа, редка, ассоциирована с появлением доброкачественных ПГ головы и шеи, а также симпатических ПГ и ФХЦ. Опухоли могут быть множественными [45].

При 4 типе (мутация *SDHB*) возникают крупные ПГ брюшной полости и средостения и ФХЦ. Характерны инвазия и метастазирование опухолей (у 70% пациентов), часто наблюдается гиперсекреция дофамина, норадреналина. При этом типе заболевания характерно развитие почечно-клеточного рака, гастроинтестинальных стромальных опухолей, рака молочной железы, папиллярного рака щитовидной железы [16, 41]. Средний возраст пациентов составляет 30 лет, семейный анамнез заболевания часто отсутствует [46].

Гомозиготные мутации *SDHA* (синдром 5 типа) ассоциированы с синдромом Лея, тяжелым нейродегенеративным заболеванием, дебютирующим в детстве, а также с кардиомиопатией. Относительно недавно отмечена связь гетерозиготных мутаций с симпатическими и парасимпатическими ПГ [47]. Описано несколько случаев. Поскольку генетическая диагностика этой формы заболевания затруднена из-за наличия двух псевдогенов на хромосомах 3 и 5, истинная ее распространенность неизвестна [15]. В большинстве зарегистрированных случаев ФХЦ/ПГ, ассоциированных с мутацией *SDHA*, не отмечалось семейного анамнеза заболевания, опухоли не отличалась агрессивным течением [48].

Наиболее часто встречаются 1 и 4 типы заболевания.

СЕМЕЙНЫЕ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ/ПАРАГАНГЛИОМЫ, СВЯЗАННЫЕ С *TMEM127*

TMEM127 является геном — опухолевым супрессором, связанным с mTOR. Мутации ассоциированы с развитием ФХЦ, часто билатеральных. Описано большое количество мутаций гена, все из них герминальные, однако менее 20% пациентов имеют семейный анамнез заболевания. Это указывает на низкую пенетрантность мутации [49]. Возраст пациентов составляет в среднем 45 лет, риск инвазии и метастазирования опухоли мал [50].

СЕМЕЙНЫЕ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ И ПАРАГАНГЛИОМЫ, СВЯЗАННЫЕ С *MAX*

Ген *MAX* связан с онкогенным транскрипционным фактором MYC. Его мутации ассоциированы как с ФХЦ, которые часто оказываются двусторонними и характеризуются агрессивным ростом, так и с ПГ [51]. Патологи-

ческий ген передается от отца [52], пенетрантность мутации низкая. Дебют заболевания обычно бывает после 30 лет [22].

СИНДРОМ ПАКАКА–ЧЖУАНА

Активирующие мутации гена *EPAS1 (HIF2A)* вызывают синдром Пакака–Чжуана, ассоциированного с врожденной или развивающейся в детстве полицитемией, а также ФХЦ/ПГ, часто множественными, соматостатиномами [14]. Инактивирующие мутации гена *EGLN1 (PHD2)*, гидроксимилирующего HIF, по-видимому, приводят к таким же последствиям, как активация *EPAS1* [22].

СИНДРОМ НАСЛЕДСТВЕННОГО ЛЕЙОМИОМАТОЗА И ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

Синдром наследственного лейомиоматоза и почечно-клеточного рака обусловлен инактивирующими мутациями гена фумаратгидратазы (*FH*) и является редким аутосомно-доминантным заболеванием. Встречаемость составляет примерно 1:200 000 населения [53]. Синдром наследственного лейомиоматоза и почечно-клеточного рака характеризуется частым развитием лейомиомы кожи (около 70%) и матки (около 80%), а также папиллярного почечно-клеточного рака (около 35% случаев). В редких случаях (около 1%) в рамках синдрома могут встречаться ФХЦ и ПГ грудной клетки и забрюшинного пространства, более чем в 50% случаев протекающие агрессивно с метастазированием [21].

СКРИНИНГ НАСЛЕДУЕМЫХ МУТАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФХЦ/ПГ

Существует несколько причин проводить генетическое исследование у пациентов с ФХЦ/ПГ. Во-первых, частота опухолей, обусловленных наследуемыми мутациями, высока и достигает 40% всех случаев данных образований. Во-вторых, при многих синдромах опухоли злокачественные, с агрессивным течением. В-третьих, выявление наследственного заболевания будет способствовать раннему выявлению катехоламин-продуцирующих опухолей и других компонентов синдрома у родственников пациента. Также выявление мутаций имеет важное значение для прогнозирования течения заболевания, определения тактики ведения пациента в послеоперационном периоде.

В целом необходимо рекомендовать тестирование панели генов для каждого пациента с ФХЦ/ПГ [48]. Примерно у 13% лиц с ФХЦ/ПГ, которые удовлетворяли по крайней мере 3 из 4 критериев спорадической опухоли (отсутствие семейного анамнеза заболевания, проявлений наследственных синдромов, множественных опухолей, признаков агрессивного течения), были выявлены мутации, приведшие к развитию опухоли [54]. В то же время, учитывая стоимость секвенирования ДНК, отсутствие во многих случаях доступного центра для проведения анализа, возникает вопрос о целесообразности проведения исследования у каждого такого пациента. Нельзя не отметить, что пенетрантность многих наследственных синдромов низка. В этих случаях проведение анализа может привести к напрасным затратам службы

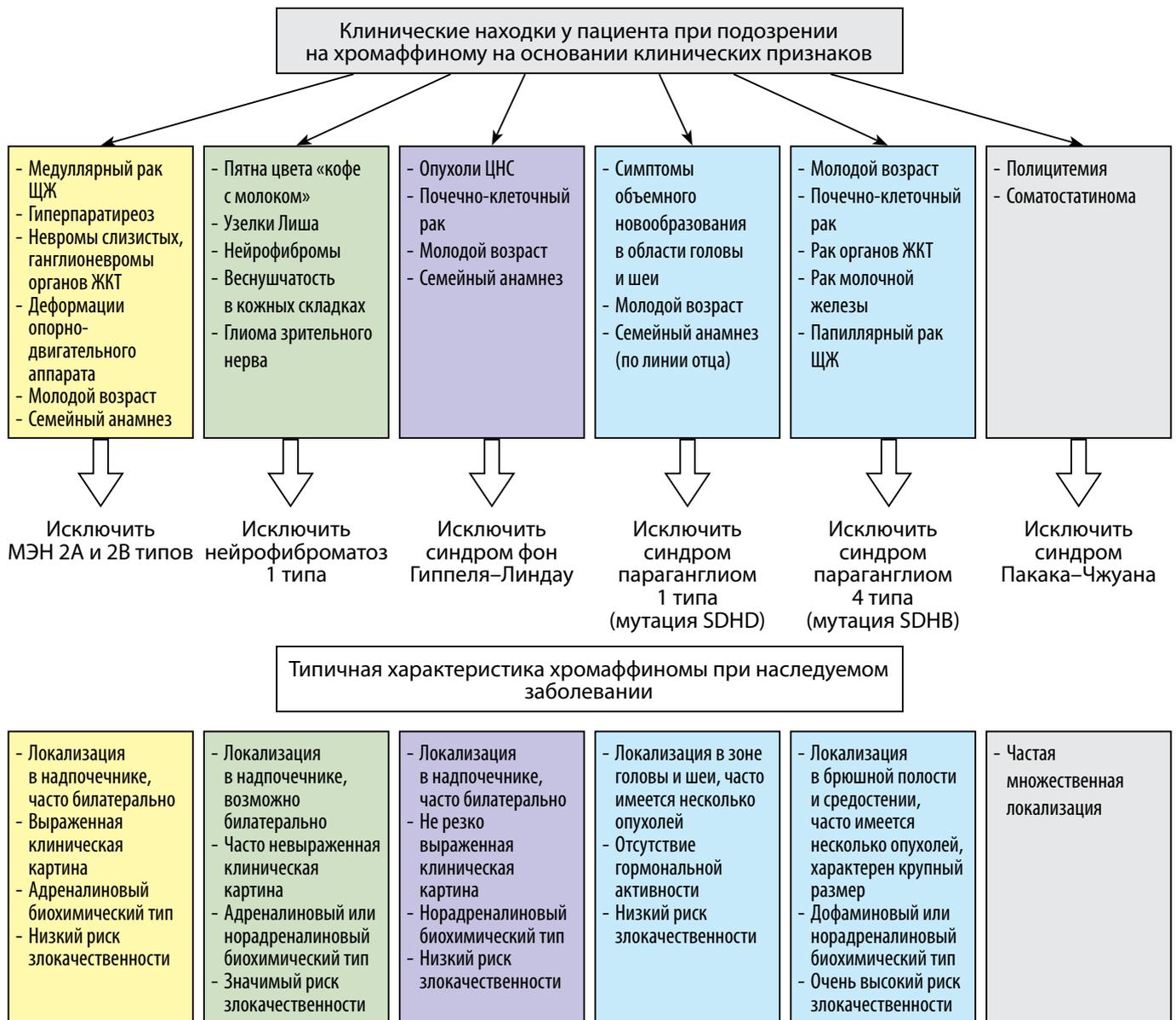


Рисунок 1. Основные клиничко-лабораторные признаки генетических синдромов, ассоциированных с феохромоцитомой/параганглиомой, и типичная характеристика опухолей.

Примечание: ЩЖ — щитовидная железа; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЦНС — центральная нервная система.

здравоохранения и к лишней тревоге для пациента [54]. В связи с этим некоторые авторы рекомендуют проводить скрининг у определенных категорий пациентов, например, у лиц до 20 лет с ФХЦ при наличии семейного анамнеза или каких-либо признаков наследственного заболевания и у пациентов с симпатическими ПГ [55].

Наиболее важные особенности наследственных заболеваний, ассоциированных с ФХЦ/ПГ, приведенные в представленном обзоре литературы, обобщены на рисунке 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое внедрение генетического тестирования в мире в последние годы позволило определить, что более трети ФХЦ/ПГ обусловлено мутациями и связано с тем или иным наследуемым синдромом. Наличие у пациента определенных клиничко-лабораторных особенностей опухоли, а также других проявлений генетического

синдрома дает основание предположить наличие конкретного наследственного заболевания, что позволяет совершенствовать подходы к терапии и обследованию пациентов с ФХЦ/ПГ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в поиск и оценку данных литературы, написание статьи или внесение в рукопись важных правок с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Mel'nicheiko GA, Troshina EA, Bel'tsevich DG, et al. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы // *Эндокринная хирургия*. — 2015. — Т. 9. — №3. — С. 15-33. [Mel'nicheiko GA, Troshina EA, Bel'tsevich DG, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine Surgery*. 2015;9(3):15-33. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg2015315-33>
- Ilias I, Thomopoulos C. Addressing delays in the diagnosis of pheochromocytoma/paraganglioma. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019;14(5):359-363. doi: <https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1657007>
- Stolk RF, Bakx C, Mulder J, Timmers HJLM, et al. Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1100-1106. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3669>
- Geroula A, Deutschbein T, Langton K, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(4):409-420. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0159>
- Klingler PJ, Fox TP, Menke DM, et al. Pheochromocytoma in an incidentally discovered asymptomatic cystic adrenal mass. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(5):517-520. doi: <https://doi.org/10.4065/75.5.517>
- Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915-1942. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>
- Реброва Д.В., Русаков В.Ф., Федоров Е.А., и др. Редкий случай феохромоцитомы с гиперсекрецией кальцитонина // *Фарматека*. — 2021. — Т. 28. — №4. — С. 90-98. [Rebrova DV, Rusakov VF, Fedorov EA, et al. Rare case of pheochromocytoma with calcitonin hypersecretion. *Pharmateca*. 2021;28(4):90-98. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.4.90-98>
- Шафигуллина З.Р., Петрова М.М., Шустов С.Б., и др. Случай сочетания АКГТ-эктопического синдрома Иценко-Кушинга и феохромоцитомы // *Российский семейный врач*. — 2013. — Т. 17. — №4. — С. 43-46. [Shafigullina ZR, Petrova MM, Shustov SB, et al. A case of combination ACTH-ectopic Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *Russian Family Doctor*. 2013;17(4):43-46. (In Russ.)].
- Patel D, Phay JE, Yen TWF, et al. Update on Pheochromocytoma and Paraganglioma from the SSO Endocrine/Head and Neck Disease-Site Work Group. Part 1 of 2: Advances in Pathogenesis and Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(5):1329-1337. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08220-3>
- Aygun N, Uludag M. Pheochromocytoma and Paraganglioma: From Epidemiology to Clinical Findings. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2020;54(2):159-168. doi: <https://doi.org/10.14744/SEMB.2020.18794>
- Van Der Horst-Schrivers ANA, Osinga TE, Kema IP, et al. Dopamine excess in patients with head and neck paragangliomas. *Anticancer Res*. 2010;30(12):5153-5158.
- Yasunari K, Kohno M, Minami M, et al. A dopamine-secreting pheochromocytoma. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;36(S2):S75-77. doi: <https://doi.org/10.1097/00005344-200000006-00016>
- Else T, Greenberg S, Fishbein L. *Hereditary Paraganglioma-Pheochromocytoma Syndromes*. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle; 1993. Accessed June 19, 2021. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1548/>
- Katabathina VS, Rajebi H, Chen M, et al. Genetics and imaging of pheochromocytomas and paragangliomas: current update. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(4):928-944. doi: <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02044-w>
- Fishbein L. Pheochromocytoma/Paraganglioma: Is This a Genetic Disorder? *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(9):104. doi: <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1184-y>
- Dahia PLM. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(2):108-119. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc3648>
- Granberg D, Juhlin CC, Falhammar H. Metastatic Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):e1937-e1952. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa982>
- Antonio K, Valdez MMN, Mercado-Asis L, et al. Pheochromocytoma/paraganglioma: recent updates in genetics, biochemistry, immunohistochemistry, metabolomics, imaging and therapeutic options. *Gland Surg*. 2020;9(1):105-123. doi: <https://doi.org/10.21037/gs.2019.10.25>
- Nöbling S, Ullrich M, Pietzsch J, et al. Current Management of Pheochromocytoma/Paraganglioma: A Guide for the Practicing Clinician in the Era of Precision Medicine. *Cancers (Basel)*. 2019;11(10):E1505. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers11101505>
- Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancer Cell*. 2017;31(2):181-193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.01.001>
- Lloyd R, Osamura R, Kloppel G, Rosai J. *WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs* edited. 4th ed. IARC; 2017.
- Buffet A, Burnichon N, Favier J, Gimenez-Roqueplo A-P. An overview of 20 years of genetic studies in pheochromocytoma and paraganglioma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(2):101416. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101416>
- McDonnell JE, Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Multiple endocrine neoplasia: an update. *Intern Med J*. 2019;49(8):954-961. doi: <https://doi.org/10.1111/imj.14394>
- Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas*. 2010;39(6):775-783. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181ebb4f0>
- Makri A, Akshintala S, Derse-Anthony C, et al. Pheochromocytoma in Children and Adolescents With Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(1):7-12. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00705>
- Galan SR, Kann PH. Genetics and molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(2):165-175. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12071>
- Wohlk N, Schweizer H, Erlic Z, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(3):371-387. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.02.001>
- Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>
- Yasir M, Mulji NJ, Kasi A. Multiple Endocrine Neoplasias Type 2. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2021. Accessed June 20, 2021. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519054/>
- Anderson JL, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:75-86. doi:10.1016/B978-0-444-62702-5.00004-4
- Williams VC, Lucas J, Babcock MA, et al. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*. 2009;123(1):124-133. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3204>
- Zinnamosca L, Petramala L, Cotesta D, et al. Neurofibromatosis type 1 (NF1) and pheochromocytoma: prevalence, clinical and cardiovascular aspects. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(5):317-325. doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-010-1090-z>
- Képénékian L, Mognetti T, Lifante J-C, et al. Interest of systematic screening of pheochromocytoma in patients with neurofibromatosis type 1. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(4):335-344. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0233>
- Zografos GN, Vasiliadis GK, Zagouri F, et al. Pheochromocytoma associated with neurofibromatosis type 1: concepts and current trends. *World J Surg Oncol*. 2010;8:14. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7819-8-14>
- Jafri M, Maher ER. The genetics of phaeochromocytoma: using clinical features to guide genetic testing. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(2):151-158. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0497>
- Shinall MC, Solórzano CC. Pheochromocytoma in Neurofibromatosis Type 1: When Should it Be Suspected? *Endocr Pract*. 2014;20(8):792-796. doi: <https://doi.org/10.4158/EP13417.OR>

37. Aronow ME, Wiley HE, Gaudric A, et al. VON HIPPEL-LINDAU DISEASE: Update on Pathogenesis and Systemic Aspects. *Retina*. 2019;39(12):2243-2253. doi: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002555>
38. Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(6):617-623. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.175>
39. Opocher G, Schiavi F. Genetics of pheochromocytomas and paragangliomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(6):943-956. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.05.001>
40. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med*. 2019;381(6):552-565. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1806651>
41. Neumann HPH, Pawlu C, Peczkowska M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA*. 2004;292(8):943-951. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.292.8.943>
42. Schiavi F, Demattè S, Cecchini ME, et al. The endemic paraganglioma syndrome type 1: origin, spread, and clinical expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):E637-641. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2597>
43. Pasini B, Stratakis CA. SDH mutations in tumorigenesis and inherited endocrine tumours: lesson from the pheochromocytoma-paraganglioma syndromes. *J Intern Med*. 2009;266(1):19-42. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02111.x>
44. Hensen EF, Bayley J-P. Recent advances in the genetics of SDH-related paraganglioma and pheochromocytoma. *Fam Cancer*. 2011;10(2):355-363. doi: <https://doi.org/10.1007/s10689-010-9402-1>
45. Burnichon N, Rohmer V, Amar L, et al. The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2817-2827. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2504>
46. Brouwers FM, Eisenhofer G, Tao JJ, et al. High frequency of SDHB germline mutations in patients with malignant catecholamine-producing paragangliomas: implications for genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4505-4509. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0423>
47. Korpershoek E, Favier J, Gaal J, et al. SDHA immunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):E1472-1476. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1043>
48. Muth A, Crona J, Gimm O, et al. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *J Intern Med*. 2019;285(2):187-204. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12869>
49. Yao L, Schiavi F, Cascon A, et al. Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *JAMA*. 2010;304(23):2611-2619. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1830>
50. Qin Y, Yao L, King EE, et al. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet*. 2010;42(3):229-233. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.533>
51. Comino-Méndez I, Gracia-Aznárez FJ, Schiavi F, et al. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. *Nat Genet*. 2011;43(7):663-667. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.861>
52. Turchini J, Cheung VKY, Tischler AS, et al. Pathology and genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Histopathology*. 2018;72(1):97-105. doi: <https://doi.org/10.1111/his.13402>
53. Zhang C, Li L, Zhang Y, Zeng C. Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer: Recent Insights Into Mechanisms and Systemic Treatment. *Front Oncol*. 2021;11:686556. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.686556>
54. Brito JP, Asi N, Bancos I, et al. Testing for germline mutations in sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(3):338-345. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12530>
55. Jiménez C, Cote G, Arnold A, Gagel RF. Review: Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes? *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2851-2858. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2178>

Рукопись получена: 20.10.2021. Одобрена к публикации: 15.11.2021. Опубликовано online: 28.02.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Реброва Дина Владимировна**, к.м.н. [Dina V. Rebrova, MD, PhD]; адрес: Россия, 190103, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, д. 154 [address: 154 Fontanka river embankment, 190103, Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7840-4174>; SPIN-код: 6284-9008; e-mail: endocrinology@list.ru

Ворохобина Наталья Владимировна, д.м.н., профессор [Natalya V. Vorokhobina, MD, PhD, Prof.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>; SPIN-код: 4062-6409; e-mail: natvorokh@mail.ru

Имянитов Евгений Наумович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор [Evgeny N. Imyanitov, MD, PhD, Prof., Corresponding Member of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>; SPIN-код: 1909-7323; e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

Русаков Владимир Федорович, к.м.н. [Vladimir F. Rusakov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6807-778X>; SPIN-код: 1345-3530; e-mail: rusvf@mail.ru

Краснов Леонид Михайлович, д.м.н. [Leonid M. Krasnov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4449-0251>; SPIN-код: 355848; e-mail: krasnov.surg@mail.ru

Слепцов Илья Валерьевич, д.м.н. [Ilya V. Slepsov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1903-5081>; SPIN-код: 2481-4331; e-mail: newsurgery@yandex.ru

Черников Роман Анатольевич, д.м.н. [Roman A. Chernikov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3001-664X>; SPIN-код: 7093-1088; e-mail: yaddd@yandex.ru

Федоров Елисей Александрович, к.м.н. [Elisey A. Fedorov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1294-811X>; SPIN-код: 5673-2633; e-mail: elick@yandex.ru

Семенов Арсений Андреевич, к.м.н. [Arseny A. Semenov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6760-0025>; SPIN-код: 6724-2170; e-mail: arseny@thyro.ru

Чинчук Игорь Константинович, к.м.н. [Igor K. Chinchuk, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6986-1034>; SPIN-код: 6252-6710; e-mail: dr.chinchuk@bk.ru

Саблин Илья Владимирович [Ilya V. Sablin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7912-4580>; SPIN-код: 5479-0942; e-mail: sablin_ilya@mail.ru

Алексеев Михаил Александрович [Mikhail A. Alekseev, MD]; SPIN-код: 4342-4590; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5643-5204>; e-mail: miha_decor@mail.ru

Кулешов Олег Владимирович, к.м.н. [Oleg V. Kuleshov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5177-2527>; e-mail: dkov2001@mail.ru

Федотов Юрий Николаевич, д.м.н. [Jury N. Fedotov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3554-1387>;
SPIN-код: 4833-3371; e-mail: 6762525@gosmed.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Реброва Д.В., Ворохобина Н.В., Имянитов Е.Н., Русаков В.Ф., Краснов Л.М., Слепцов И.В., Черников Р.А., Федоров Е.А., Семенов А.А., Чинчук И.К., Саблин И.В., Алексеев М.А., Куляшов О.В., Федотов Ю.Н. Клиническо-лабораторные особенности наследственных феохромоцитом и параганглиом // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №1. — С. 8-17. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12834>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rebrova DV, Vorokhobina NV, Imyanitov EN, Rusakov VF, Krasnov LM, Sleptsov IV, Chernikov RA, Fedorov EA, Semenov AA, Chinchuk IK, Sablin IV, Alekseev MA, Kuleshov OV, Fedotov YN. Clinical and laboratory features of hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):8-17. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12834>