

Эволюция взглядов на периоперационное ведение пациентов с катехоламин-продуцирующими опухолями надпочечников

© М.А. АЛЕКСЕЕВ¹, О.В. КУЛЕШОВ^{1,2}, Е.А. ФЕДОРОВ¹, Д.В. РЕБРОВА¹, А.Ю. КУЛИКОВ¹, С.М. ЕФРЕМОВ¹, И.К. ЧИНЧУК¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Анестезиологическое обеспечение операций по поводу удаления катехоламин-продуцирующих опухолей является вызовом для анестезиолога. Несмотря на значительное снижение смертности, сохраняется высокий уровень частоты периоперационных критических инцидентов и осложнений. В статье представлены методики, актуальные рекомендации и спорные вопросы предоперационной подготовки пациентов к оперативному лечению, в первую очередь, в отношении назначения блокаторов альфа-адренорецепторов на догоспитальном этапе. Освещены некоторые особенности применения хирургических доступов, аспектов периоперационного ведения, а также способов прогнозирования риска развития критических инцидентов. Частота выявления катехоламин-продуцирующих опухолей в популяции невысока, поэтому гарантией безопасности пациента в ходе оперативного лечения феохромоцитомы и параганглиомы является всесторонняя информированность и взаимодействие анестезиолого-хирургической бригады на каждом этапе ведения таких больных, начиная с догоспитального. Данный обзор представляет интерес для анестезиологов-реаниматологов, хирургов, терапевтов и эндокринологов, в практике которых катехоламин-продуцирующие опухоли могут встречаться рутинно или как исходно недиагностированная патология. Некоторые вопросы, связанные с периоперационным ведением пациентов с катехоламин-продуцирующими опухолями, остаются нерешенными и по-прежнему служат основанием для дальнейших исследований.

Ключевые слова: феохромоцитома, параганглиома, альфа-адреноблокатор, гемодинамическая нестабильность, норадреналин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Алексеев М.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5643-5204>; e-mail: miha_decor@mail.ru

Кулешов О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5177-2527>

Федоров Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1294-811X>

Реброва Д.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7840-4174>

Куликов А.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-0130-253X>

Ефремов С.М. — <https://orcid.org/0000-0001-5581-9169>

Чинчук И.К. — <https://orcid.org/0000-0001-6986-1034>; e-mail: zuldjin@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Алексеев М.А. — e-mail: miha_decor@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Алексеев М.А., Кулешов О.В., Федоров Е.А., Реброва Д.В., Куликов А.Ю., Ефремов С.М., Чинчук И.К. Эволюция взглядов на периоперационное ведение пациентов с катехоламин-продуцирующими опухолями надпочечников. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;4:85–91. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202204185>

Evolution of perioperative management of catecholamine-producing tumors

© М.А. ALEKSEEV¹, O.V. KULESHOV^{1,2}, E.A. FEDOROV¹, D.V. REBROVA¹, A.YU. KULIKOV¹, S.M. EFREMOV¹, I.K. CHINCHUK¹

¹Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia;

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

ABSTRACT

Anesthetic management of patients undergoing resection of catecholamine-producing tumors is a challenge for anesthesiologists. Despite a significant decrease of mortality, surgery is still followed by high perioperative morbidity and incidence of critical incidents. The authors discuss the methods, novel recommendations and controversial issues of preoperative preparation of patients eligible for surgical treatment, especially preoperative administration of alpha-adrenergic receptor blockers. Surgical approaches, postoperative management and predicting the risks of perioperative critical incidents are highlighted. Incidence of catecholamine-producing tumors is low, and safety of patients scheduled for resection of pheochromocytoma and paraganglioma depends

on comprehensive awareness and interaction of anesthesiologists and surgeons at all stages including pre-hospital one. This review is of interest for anesthesiologists, intensive care specialists, surgeons and endocrinologists dealing with pheochromocytoma or paraganglioma. Certain questions in perioperative management of patients with catecholamine-producing tumors are still unresolved and require further research.

Keywords: pheochromocytoma, paraganglioma, alpha-blocker, hemodynamic instability, norepinephrine.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Alekseev M.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5643-5204>; e-mail: miha_decor@mail.ru

Kuleshov O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5177-2527>

Fedorov E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1294-811X>

Rebrova D.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7840-4174>

Kulikov A.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-0130-253X>

Efremov S.M. — <https://orcid.org/0000-0001-5581-9169>

Chinchuk I.K. — <https://orcid.org/0000-0001-6986-1034>; e-mail: zuldjin@mail.ru

Corresponding author: Alekseev M.A. — e-mail: miha_decor@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Alekseev MA, Kuleshov OV, Fedorov EA, Rebrova DV, Kulikov AY, Efremov SM, Chinchuk IK. Evolution of perioperative management of catecholamine-producing tumors. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologya i Reanimatologiya*. 2022;4:85–91. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202204185>

Введение

Феохромоцитома (ФХ) — катехоламин-продуцирующая опухоль мозгового слоя надпочечников, состоящая из хромоаффинных клеток, является одним из вариантов симпатической параганглиомы (ПГ) — опухоли из вненадпочечниковой хромоаффинной ткани симпатических паравerteбральных ганглиев [1]. Различают спорадическую форму и ФХ в составе генетически обусловленных заболеваний (синдром множественной эндокринной неоплазии и синдром Гиппеля—Линдау). ФХ (надпочечниковая параганглиома) и ПГ (ФХ/ПГ) относятся к редким гормонально-активным нейроэндокринным опухолям. Заболеваемость составляет 2–8 случаев на 1 000 000 населения в год. Средний возраст пациентов — 40–50 лет [2]. От 11 до 17% ФХ/ПГ могут протекать без каких-либо клинических проявлений. В таких случаях ФХ/ПГ может быть классифицирована как инцидентома (опухоль надпочечника, выявленная при случайном радиологическом обследовании) [3, 4]. Манифестное течение заболевания характеризуется выраженной симптоматикой, причем клиническая картина зависит от соотношения продукции норэпинефрина, эпинефрина или дофамина. Гиперпродукции адреналина сопутствуют пароксизмальная артериальная гипертензия, тремор, побледнение кожных покровов, тревога, сердцебиение, тахикардия, потеря сознания, гипергликемия. При новообразованиях с гиперсекрецией норадреналина чаще проявляется постоянная гипертензия, головная боль, гипергидроз [3, 5]. В редких случаях при ФХ/ПГ превалирует выработка дофамина, тогда ведущими симптомами становятся гипертензия и тахикардия, неспецифическими проявлениями могут быть тошнота, снижение массы тела или диарея [6], зачастую возможны сочетания симптомов в связи со смешанной продукцией гормонов [1]. Диагноз ФХ или ПГ устанавливают на основе сочетания клинических (описанных выше) и лабораторных (гиперпродукция метаболитов катехоламинов в плазме крови или моче) данных, с учетом визуализационных исследований (компьютерная томография с контрастированием или магнитно-резонансная томография) [1, 7]. Ведущей причиной

смертности у пациентов с нелечеными катехоламин-продуцирующими новообразованиями являются ассоциированные с симпто-адреналовым кризом (САК) сердечно-сосудистые причины: инфаркт, инсульт, отек легких [8]. «Золотым стандартом» лечения ФХ/ПГ считается хирургическое вмешательство [1, 7]. До XXI века уровень госпитальной летальности при хирургической коррекции был весьма внушительным и достигал 48%, однако с пониманием патогенеза заболевания, прогрессом анестезиологических технологий и развитием хирургических подходов периоперационная летальность снизилась до 0,5–2% [9]. Многие авторы соотносят редукцию смертности с рутинным использованием блокаторов альфа-адренорецепторов (БААР) на догоспитальном этапе для контроля уровня артериального давления (АД) как на предоперационном этапе, так и для снижения флюктуаций гемодинамики во время хирургического вмешательства. Свою роль сыграло внедрение новых малоинвазивных оперативных техник адреналэктомии, а также появление расширенных методов мониторинга гемодинамики [10, 11]. Данный обзор посвящен описанию существующих методик и тенденций периоперационного ведения пациентов с катехоламин-продуцирующими новообразованиями надпочечников.

Предоперационная подготовка пациента

Ведущей причиной смертности пациентов с ФХ/ПГ остаются сердечно-сосудистые осложнения на фоне САК [8]. С 1969 г. в практику эндокринологов при выявлении ФХ/ПГ вошло назначение БААР в качестве предоперационной подготовки и для снижения частоты и тяжести САК [12]. Целью предоперационной подготовки, согласно клиническим рекомендациям эндокринологов России, считается уменьшение частоты САК, по возможности, до полного их отсутствия, стабилизация уровня АД в сочетании с отсутствием явлений ортостатической гипотензии [1]. М.Ф. Roizen и соавт. ориентируются на уровень АД <160/90 мм рт.ст. в течение 24 ч перед операцией, отсутствие ортостатической гипотензии <80/45 мм рт.ст., отсутствие динамики сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) в течение недели до операции и не более 5 желудочковых экстрасистол за 1 мин. Другие авторы предлагают более низкие цифры: предопе-

рациональный уровень АД <130/80 мм рт.ст. в положении сидя одновременно с уровнем систолического АД >90 мм рт.ст. в положении стоя и частотой сердечных сокращений (ЧСС) 60–70 уд./мин в положении сидя [13, 14]. Рекомендованы любые БААР с альфа-1 активностью, однако использование селективных (доксазозин, празозин, теразозин) БААР показало преимущество перед неселективными (феноксисбензамин) ввиду меньшей выраженности рефлекторной тахикардии, более короткой продолжительности действия и отсутствия седативного эффекта [15]. Подбор дозы феноксисбензамина начинается с 10 мг в сутки с последующим увеличением на 10 мг каждые несколько дней. Явления ортостатической гипотензии манифестируют с дозы 40–120 мг (1 мг на 1 кг массы тела). Неселективность препарата характеризуется блокадой пресинаптических альфа-2 рецепторов, что может приводить к тахикардии, обусловленной повышением высвобождения норэпинефрина. Данный побочный эффект компенсируется назначением бета-блокаторов после достижения блокады альфа-рецепторов. Другой проблемой феноксисбензамина является необратимость его эффекта, что потенциально может привести к тяжелой пострезекционной гипотензии [10]. Применение короткодействующих селективных БААР лишено описанных выше недостатков. В Российской Федерации наиболее часто используется доксазозин. Стартовая доза составляет 1–2 мг в сутки с последующим увеличением вплоть до 16 мг в сутки. Длительность приема зависит от клинического течения заболевания и в среднем составляет около 7–14 дней [1, 7]. Среди всех селективных БААР доксазозин имеет самый длительный период полувыведения и может использоваться 1 раз в сутки. Другие антигипертензивные средства (блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ) также применяются, однако не как препараты первой линии, а как адьювант к альфа-блокаторам [15]. Использование блокаторов бета-адренорецепторов вне насыщения пациента альфа-блокаторами ограничено в связи с высоким риском развития парадоксальной гипертензии (усугубление вазоконстрикторного действия эпинефрина на фоне бета-блокады), при этом на фоне альфа-блокады их применение снижает риск развития рефлекторной тахикардии [16–18]. Применение комбинированных альфа- и бета-блокаторов (лабеталол, карведилол) также ограничено в связи с превалярованием бета-эффекта [1, 16]. Список препаратов, потенциально приводящих к САК, приведен в **таблице** [1, 7].

Прием БААР сопряжен с развитием относительной гиповолемии вследствие несоответствия объемов сосудистого русла и циркулирующей крови, что может быть причиной как описанной выше ортостатической гипотензии (вплоть до потери сознания), так и выраженной гемодинамической

нестабильности на этапе индукции общей анестезии [1, 10]. В связи с этим накануне операции пациентам, принимавшим БААР, рекомендована предилуция сбалансированным кристаллоидным раствором в объеме 1–2 л [1, 7, 10]. Данная тактика оправдана с точки зрения патогенеза и приведена в клинических рекомендациях [1, 7], хотя рандомизированных исследований эффективности самой предилуции и расчета ее объема не было [10]. До сих пор в литературе встречается указание на измерение уровня центрального венозного давления (ЦВД) для оценки предоперационного волемического статуса [1, 7]. При этом адекватность оценки преднагрузки по уровню ЦВД достаточно спорная [19, 20]. В нескольких исследованиях использован мониторинг периферического сосудистого сопротивления и статических показателей преднагрузки (индекс глобального конечного диастолического объема, внутригрудного объема крови), определенных с помощью как импедансометрии, так и транспульмональной термодилуции для изучения подготовки пациентов, однако данные методы либо инвазивны, либо ограничено информативны [19, 20, 21]. Таким образом, оценка компенсации и степени готовности пациента к оперативному лечению рутинно проводится на основании клинических данных и физического обследования упомянутыми выше способами.

В рамках предоперационной подготовки всем пациентам с ФХ/ПГ должны быть выполнены ЭКГ и эхокардиография (ЭХОКГ) для оценки резервов сердечно-сосудистой системы. С помощью ЭКГ можно выявить неспецифические изменения сегмента ST, признаки гипертрофии левого желудочка, аритмии и увеличение интервала Q-T, в большинстве случаев обусловленные гиперпродукцией катехоламинов и ассоциированной с ней вазоконстрикцией коронарных сосудов, а также снижением миокардиального кровотока [18]. Длительная повышенная концентрация катехоламинов в крови и выраженная гипертензия могут приводить к развитию кардиомиопатии, которая бывает хронической (дилатационной или гипертрофической) или острой (по типу такоцубо). Катехоламиновая кардиомиопатия такоцубо (от яп. — ловушка для осьминогов) при ФХ/ПГ характеризуется острым гипокинезом верхушки и базальных отделов левого желудочка с их дилатацией, но без верифицированного поражения коронарных артерий. Могут быть выявлены снижение фракции выброса, диастолическая дисфункция и увеличение конечного диастолического объема левого желудочка. Помимо рутинного информирования о состоянии сердечно-сосудистой системы, ЭХОКГ может быть полезна для оценки эффективности терапии, поскольку есть данные о регрессе патологических изменений как на фоне адекватно подобран-

Препараты, потенциально провоцирующие симпатoadrenalный криз

Drugs potentially provoking sympathoadrenal crisis

Группа	Препарат
Антагонисты D ₂ рецепторов допамина	Метоклопрамид, тиаприд, хлорпромазин, дроперидол
Бета-блокаторы	Пропранолол, соталол, лабеталол (вне предварительного применения БААР)
Симпатомиметики	Эфедрин, псевдоэфедрин, дексамфетамин
Опиоиды	Морфин, петидин, трамадол
Ингибиторы обратного захвата норэпинефрина	Амитриптилин
Ингибиторы моноаминоксидазы	Транилципромин, моклобемид, фенелзин
Глюкокортикоиды	Дексаметазон, преднизолон, гидрокортизон, бетаметазон
Пептиды	кортикотропин, глюкагон
Миорелаксанты	Суксаметония йодид, тубокурарина хлорид, атракурия безилат

ных доз гипотензивных препаратов перед операцией (что особенно необходимо пациентам с отягощенным преморбидным фоном со стороны сердечно-сосудистой системы), так и после адреналэктомии [10, 18]. Показания к коронарографии не отличаются от стандартных, хотя в некоторых случаях могут быть расширены в связи с риском развития САК на фоне выполнения стресс-ЭХОКГ [18].

Попытки стратификации риска развития периоперационных критических инцидентов, обычно оцениваемых как интраоперационная гипертензия и/или послеоперационная гипотензия (в сочетании с симпатомиметической поддержкой или без нее), предприняты в серии научных работ [22–26]. Большинство из них имеет ретроспективный дизайн, а выводы у разных авторов нередко противоречат друг другу. Так, M. Livingstone и соавт. описывают отсутствие влияния размера опухоли, хирургического доступа и уровня метаболитов катехоламинов на гемодинамическую нестабильность [22], хотя ряд других публикаций говорит об обратном: уровень экскреции метанефринов прогнозирует выраженные флюктуации уровня АД в течение адреналэктомии [24–26], а W.M.C.M. Vorselaars и соавт. приводят данные о зависимости гемодинамики от хирургической техники [23]. Вместе с тем в исследованиях фигурируют относительно небольшие выборки пациентов без деления их по наличию симптомной или асимптомной формы заболевания, профиля секретирования метаболитов катехоламинов и типа ФХ/ПГ (спорадическая или генетически-детерминированная в составе наследственных заболеваний). В последние годы появилось значительное количество публикаций об отсутствии влияния БААР на летальность, число осложнений, длительность госпитализации, ЧСС, интраоперационные максимальные значения систолического и диастолического АД [9, 11, 27–30]. В связи с этим неоднократно обсуждался вопрос о целесообразности использования БААР в принципе, хотя единое мнение по-прежнему не выработано. Сторонники использования упоминают о многолетнем опыте их применения, подтвержденном резким снижением смертности, в то время как противники апеллируют к отсутствию разницы в клиническом течении заболевания на основании современных данных [1, 7, 22, 31, 32]. Н. Groeben и соавт. упоминают, что при сопоставимых результатах по уровню смертности, осложнений и интраоперационной гипертензии пациенты без подготовки БААР имели меньшую потребность в симпатомиметиках в послеоперационном периоде [9, 28]. Отсутствие такой подготовки также уменьшает продолжительность лечения до оперативного вмешательства и потенциальные осложнения от применения БААР [1, 7, 15, 33]. Следует, однако, отметить, что конечной точкой в большинстве исследований считают изолированный уровень максимального периоперационного АД без оценки дозы вазоактивных препаратов, потребовавшейся для его поддержания. Кроме того, с развитием методов и критериев диагностики ФХ и ПГ заболевание стали выявлять на все более ранних стадиях, когда осложнения длительно существующей гиперкатехоламинемии (гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, обусловленные САК) еще не манифестировали. Это в равной степени относится к возрасту пациентов, размерам и органной инвазии опухоли. Таким образом, вполне возможно, что устоявшаяся догма об обязательном назначении БААР абсолютно всем пациентам с ФХ/ПГ должна быть пересмотрена [27, 31, 32, 34].

Хирургический доступ

Традиционно адреналэктомия выполняли с применением открытого доступа. В зависимости от локализации опухоли, ее размера, распространенности, инвазии в соседние органы и типа кровоснабжения техникой выбора была либо лапаротомия (срединная или по типу Рио Бранко), либо торакофренолюмботомия [1, 7].

В настоящее время открытый доступ используется при размерах опухоли больше 6–8 см и инвазией в соседние органы или сосуды, а также при тяжелой коморбидности пациента (легочная гипертензия, аортальный стеноз, выраженное снижение сократительной способности миокарда и др.), а большая часть вмешательств при ФХ/ПГ может быть выполнена миниинвазивными методами [1, 7, 19, 20, 35–37]. Наибольшее распространение получили классический лапароскопический вариант, боковой ретроперитонеальный, а также наименее знакомый отечественному анестезиологу задний ретроперитонеальный [1, 7, 35]. Последний заслуживает особого внимания, поскольку обладает рядом специфических особенностей. Во-первых, предусмотрено положение пациента на операционном столе в позиции «складного ножа» (на животе, с валиком под животом, ноги опущены под углом 90° и согнуты в коленях), а во-вторых, инсуффляция CO₂ в брюшинное пространство проводится под давлением от 20 до 30 мм рт.ст. Создание высокого брюшинного давления интраоперационно может быть ассоциировано с более высокими цифрами гиперкапнии и большей гемодинамической нестабильностью во время операции (за счет ограничения венозного возврата) [38–40]. Положение на столе может провоцировать компрессионно-ишемические нейропатии (при условии неадекватной укладки) [19, 37]. Следует отметить, что выбор конкретного доступа для адреналэктомии определяется особенностями пациента и всегда остается за оперирующим хирургом.

В случаях неоперабельной ФХ/ПГ, непереносимости БААР или фармакорезистентной гипертензии к препаратам первой линии терапией выбора является ингибитор синтеза катехоламинов (альфа-метилпаратирозин) [1, 7]. Побочными эффектами его использования являются депрессия, седация, галакторея и кардиотоксичность [10, 18]. Другими вариантами считается артериальная эмболизация, радиочастотная абляция или криоабляция опухолевых очагов. Метод эмболизации может быть также применен в качестве предоперационной подготовки. В этом случае эмболизируется центральная вена надпочечника для снижения сброса в кровь катехоламинов, однако в связи с вариабельностью кровоснабжения метод может быть неэффективным [1, 7, 14, 41].

Особенности анестезиологического обеспечения операции

Адреналэктомия при ФХ/ПГ всегда сопряжена с риском развития САК. Именно ассоциированный с САК крайне высокий риск смерти является основным показанием к предоперационному назначению БААР [1, 7, 10, 14, 18]. Наиболее неприятным вариантом для анестезиолога считается недиагностированная ФХ/ПГ (в этом случае предоперационный диагноз может звучать как «инцидентальная надпочечника»). Такие случаи сопряжены с очень высоким уровнем летальности и осложнений, поскольку могут сопровождаться периоперационным САК с развитием неуправляемой гемодинамики [1, 7, 10, 18, 32].

Мониторинг и сосудистый доступ

Пожалуй, единственное в чем единогласны авторы многих публикаций, так это то, что для обеспечения безопасности при хирургической коррекции ФХ/ПГ абсолютно необходимо прямое измерение уровня АД [7, 9, 10, 29, 35]. Наличие центральной венозной линии настоятельно рекомендовано, но на практике используется в 30—60% случаев [18]. Применение более расширенных вариантов мониторинга, таких как препульмональная и транспульмональная термодилуция, должно быть рассмотрено в индивидуальном порядке [10, 19, 20]. Длительная вазоконстрикция, обусловленная высвобождением катехоламинов, использование БААР ведут к так называемой «скрытой гиповолемии», а мобилизация опухоли, лигирование вены надпочечника, массивная инфузионная терапия и использование вазоактивных препаратов ведут к разнонаправленным изменениям уровней давления наполнения левого и правого отделов сердца, которые невозможно оценить при помощи традиционного измерения ЦВД [18, 19, 20]. К тому же интраоперационная гипертензия и потенциальные нарушения ритма также затрудняют интерпретацию ЦВД как маркера преднагрузки. В связи с этим мониторинг уровня давления в легочной артерии и сердечного выброса может быть полезен, особенно при наличии сопутствующей кардиальной патологии. Согласно данным литературы от 2010 г., в двух крупных университетских клиниках катетеризация легочной артерии использована в 8—24% случаев [18]. Вероятной альтернативой может служить транспульмональная термодилуция или чреспищеводная эхокардиография [18, 20, 21].

Поддержание анестезии

В подавляющем большинстве случаев хирургическое лечение ФХ/ПГ проводится под общей анестезией [1, 7, 9, 18]. Важен не столь выбор метода, сколько обеспечение глубины анестезии и полной блокады ноцицепции. Среди ингаляционных анестетиков препаратом выбора является севофлуран в связи с его минимальным проаритмогенным действием по сравнению с изофлураном, десфлураном, энфлураном и Азота закисью. Десфлуран, возможно, является наименее безопасным ингаляционным анестетиком для анестезиологического обеспечения операции при резекции ФХ/ПГ, поскольку может вызывать тахикардию, гипертензию и раздражение верхних дыхательных путей [18, 19]. Из препаратов с внутривенным способом введения следует упомянуть об пропофол в целевой концентрации, инфузия которого показала себя безопасной и эффективной, а также об этиomidate, который особенно показан пациентам с риском развития постиндукционной гипотензии (к сожалению, недоступен в России). Следует избегать кетамин, морфина, меперидина и дроперидола как оказывающих выраженное влияние на симпатическую систему или выброс гистамина. Нейромышечная блокада является неотъемлемой частью общей анестезии, и выбор мышечного релаксанта базируется на тех же принципах: препаратами выбора являются рокурония бромид, векурония бромид и цисатракурация безилат в связи с минимальным влиянием на выброс гистамина и гемодинамику, а использования суксаметония йодида, атракурация безилата и панкурония бромида рекомендовано, по возможности, избегать [7, 9, 18, 19]. Регионарная анестезия в прошлом использовалась достаточно часто, однако в связи с потенциальным развитием вазоплегии и гемодинамической нестабильности, а также в связи с растущими возможностями миниинвазивной хирургии предложено избегать ее рутинного применения [18].

Интраоперационный период

Классический периоперационный период у пациента с ФХ/ПГ характеризуется достаточно закономерным течением в зависимости от этапа оперативного лечения и согласуется с патогенезом заболевания. Этап индукции общей анестезии ассоциирован с относительной гипотензией, обусловленной как медикаментозной симпатэктомией, так и остаточным действием БААР, вызывающим дополнительную вазоплегию. Вместе с этим ларингоскопия, интубация, разрез, инсuffляция углекислого газа и ревизия брюшной полости могут сопровождаться релизом катехоламинов и, как следствие, гипердинамическими реакциями гемодинамики. Адекватная глубина анестезии может нивелировать или значимо уменьшить гемодинамическую нестабильность [18]. Этап мобилизации новообразования характерен внезапными перепадами уровня АД, которые профессор К.М. Лебединский назвал «игра гемодинамикой в пинг-понг»: имеются в виду резкие подъемы уровня АД и ЧСС, ассоциированные с механическим воздействием на ФХ/ПГ и прямым выбросом катехоламинов в кровоток, перемежающиеся с гипотонией на время прекращения выделения опухоли [7, 19]. Препаратами выбора при коррекции артериальной гипертензии считаются внутривенные короткодействующие БААР (урапидил), менее удобен в использовании фентоламин, обладающий более длительным периодом полувыведения. Активно используются нитропруссид натрия дигидрат и нитроглицерин, применение, которых, однако, может быть ограничено в связи с цианотоксичностью первого и метгемоглибинообразованием второго. Ряд публикаций допускает также внутривенное введение магния сульфата и кальциевых блокаторов. В коррекции наджелудочковых тахикардий предпочтение отдается внутривенным короткодействующим бета-блокаторам (эсмолол, метопролол) [9, 10, 16, 18, 22]. В целом лечение периоперационной гипертензии носит синдромальный характер и сильно зависит от фармакологического обеспечения стационара. После лигирования кровоснабжения опухоли характерно развитие относительной или абсолютной гипотонии, обусловленное резким снижением сосудистого сопротивления за счет прекращения сброса эндогенных катехоламинов, остаточного действия БААР (если применялись). Препаратом выбора является норэпинефрин как преимущественно агонист альфа-адренорецепторов. Комбинация с эпинефрином или допамином возможна, но нежелательна в связи с проаритмогенным действием последнего и преобладанием компенсаторной тахикардии после адреналэктомии (увеличение минутной работы сердца в условиях сниженного сосудистого сопротивления и повышенного сердечного индекса). Могут быть рассмотрены десмопрессин и метилтиониния хлорид (Метиленовый синий) как препараты второй линии при неэффективности традиционных симпатомиметиков [1, 7, 14, 18, 22, 28—30]. Периоперационное использование заместительной гормональной терапии абсолютно необходимо при билатеральной адреналэктомии и допустимо в унilaterальной; применяются гидрокортизон и метилпреднизолон в эквивалентных дозах с последующим подбором пероральной формы [18]. В условиях выраженной вазоплегии настоятельно рекомендуется поддерживать эуволемический статус, желательное под контролем динамических показателей преднагрузки [1]. На практике период наибольшей зависимости от симпатомиметиков приходится на момент окончания операции, в связи

с тем, что хирургическая ноцицептивная стимуляция уже окончена, а медикаментозная депрессия гемодинамики на фоне общей анестезии — еще нет.

Послеоперационный период

Наряду с классическими послеоперационными хирургическими осложнениями адреналэктомия по поводу ФХ/ПГ обладает рядом специфических особенностей. В первую очередь, это вероятность продленной послеоперационной сосудистой недостаточности вследствие дефицита циркулирующих катехоламинов. Использование заместительной гормональной терапии рекомендуется продолжать в послеоперационном периоде [18]. Кумулятивная доза и длительность инфузии симпатомиметиков в послеоперационном периоде зависят от нескольких факторов: исходного уровня метаболитов катехоламинов, тяжести течения заболевания, коморбидности, размера опухоли и дозы БААР [22—28]. Опубликованные показатели частоты развития осложнений и показатели смертности очень вариабельны и составляют от 3 до 36 и от 0,5 до 7% соответственно [9, 10, 18]. Следует отметить, что значительную часть несмертельных осложнений составляют так называемые опухоль-ассоциированные (tumor-related) события, определение которых варьирует от публикации к публикации. Например, Н. Groeben и соавт. считают осложнением уровень систолического АД выше 250 мм рт.ст., а М. Livingstone и соавт. и W.M.C.M. Vorselaars и соавт. остановились на 180 мм рт.ст., что не может не накладывать отпечаток на частоту описываемых ими осложнений [9, 22, 23]. Но опубликованные данные сходятся в снижении с 3—50% до 0,9—5,1% потенциально смертельных ассоциированных с опухолью-

бытий, таких как отек легких, острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения [9, 10, 18]. Прочие же осложнения (послеоперационный парез желудочно-кишечного тракта, острое почечное повреждение, венозные тромбозы и др.) не являются специфическими для периоперационного ведения пациентов с ФХ/ПГ.

Заключение

В настоящее время анестезиологическое обеспечение операций по удалению феохромоцитом/параганглиом остается вызовом для анестезиолога. Понимание патофизиологии заболевания, распространение инвазивных методов измерения гемодинамики, использование блокаторов альфа-адренорецепторов и изменение хирургических подходов к лечению феохромоцитом/параганглиом позволило значительно снизить периоперационную смертность. В настоящее время остается нерешенным вопрос о месте блокаторов альфа-адренорецепторов в предоперационном ведении данных пациентов, однако частота выявления феохромоцитом/параганглиом, крайне вариабельная клиническая картина заболевания и многолетние традиции амбулаторного ведения пациентов затрудняют выполнение большого многоцентрового рандомизированного исследования. Залог безопасности пациентов с феохромоцитом/параганглиомами в периоперационном периоде — информированность и согласованная работа команды из анестезиолога, терапевта, эндокринолога и хирурга.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Юкина М.Ю. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы. *Эндокринная хирургия*. 2015;9(3):15-33. Mel'nichenko GA, Troshina EA, Bel'cevich DG, Kuznecov NS, Yukina MYu. Russian association of endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endokrinnyaya hirurgiya*. 2015;9(3):15-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/serg2015315-33>
2. Ilias I, Thomopoulos C. Addressing delays in the diagnosis of pheochromocytoma/paraganglioma. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*. 2019;14(5):359-363. <https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1657007>
3. Geroula A, Deutschbein T, Langton K, Masjuk J, Pamporaki C, Peitzsch M, Flidner S, Timmers HJLM, Bornstein SR, Beuschlein F, Stell A, Januszewicz A, Prejbisz A, Fassnacht M, Lenders JWM, Eisenhofer G. Pheochromocytoma and paraganglioma: clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion. *European Journal of Endocrinology*. 2019;181(4):409-420. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0159>
4. Klingler PJ, Fox TP, Menke DM, Knudsen JM, Fulmer JT. Pheochromocytoma in an incidentally discovered asymptomatic cystic adrenal mass. *Mayo Clinic Proceedings*. 2000;75(5):517-520. <https://doi.org/10.4065/75.5.517>
5. Patel D, Phay JE, Yen TWF, Dickson PV, Wang TS, Garcia R, Yang AD, Solórzano CC, Kim LT. 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. *Annals of Surgical Oncology*. 2020;27(5):1329-1337. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08220-3>
6. Yasunari K, Kohno M, Minami M, Kano H, Ohhira M, Nakamura K, Yoshikawa J. A dopamine-secreting pheochromocytoma. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2000;36(suppl 2):75-77. <https://doi.org/10.1097/00005344-200000006-00016>
7. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(6):1915-1942. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>
8. Stolk RF, Bakx C, Mulder J, Timmers HJ, Lenders JW. Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(3):1100-1106. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3669>
9. Groeben H, Walz MK, Nottebaum BJ, Alesina PF, Greenwald A, Schumann R, Hollmann MW, Schwarte L, Behrends M, Rössel T, Groeben C, Schäfer M, Lowery A, Hirata N, Yamakage M, Miller JA, Cherry TJ, Nelson A, Solórzano CC, Gigliotti B, Wang TS, Wietasch JKG, Friederich P, Sheppard B, Graham PH, Weingarten TN, Sprung J. International multicentre review of perioperative management and outcome for catecholamine-producing tumours. *The British Journal of Surgery*. 2020;107(2):170-178. <https://doi.org/10.1002/bjs.11378>
10. Hodin R, Lubitz C, Phitayakorn R, Stephen A. Diagnosis and management of pheochromocytoma. *Current Problems in Surgery*. 2014;51(4):151-187. <https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2013.12.001>
11. Schimmack S, Kaiser J, Probst P, Kalkum E, Diener MK, Strobel O. Meta-analysis of α -blockade versus no blockade before adrenalectomy for pheochromocytoma. *The British Journal of Surgery*. 2020;107(2):102-108. <https://doi.org/10.1002/bjs.11348>
12. Modlin IM, Farndon JR, Shepherd A, Johnston ID, Kennedy TL, Montgomery DA, Welbourn RB. Phaeochromocytomas in 72 patients: Clinical

- and diagnostic features, treatment and long term results. *The British Journal of Surgery*. 1979;66(7):456-465.
https://doi.org/10.1002/bjs.1800660704
13. Roizen MF, Horrigan RW, Koike M, Eger EI, Mulroy MF, Frazer B, Simmons A, Hunt TK, Thomas C, Tyrell B. A prospective randomized trial of four anesthetic techniques for resection of pheochromocytoma. *Anesthesiology*. 1982;57:A43.
https://doi.org/10.1097/0000542-198209001-00043
 14. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(11):4069-4079.
https://doi.org/10.1210/jc.2007-1720
 15. Challis BG, Casey RT, Simpson HL, Gurnell M. Is there an optimal preoperative management strategy for pheochromocytoma/paraganglioma? *Clinical Endocrinology*. 2017;86(2):163-167.
https://doi.org/10.1111/cen.13252
 16. Mazza A, Armigliato M, Marzola MC, Schiavon L, Montemurro D, Ves-covo G, Zuin M, Chondrogiannis S, Ravenni R, Opocher G, Colletti PM, Rubello D. Anti-hypertensive treatment in pheochromocytoma and paraganglioma: Current management and therapeutic features. *Endocrine*. 2014;45(3):469-478.
https://doi.org/10.1007/s12020-013-0007-y
 17. Sibal L, Jovanovic A, Agarwal SC, Peaston RT, James RA, Lennard TW, Bliss R, Batchelor A, Perros P. Pheochromocytomas presenting as acute crises after beta blockade therapy. *Clinical Endocrinology*. 2006;65(2):186-190.
https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02571.x
 18. Naranjo J, Dodd S, Martin YN. Perioperative Management of Pheochromocytoma. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2017;31(4):1427-1439.
https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.02.023
 19. Кровообращение и анестезия. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии. Под ред. проф. Лебединского К.М. СПб.: Человек; 2012.
 20. Кровообращение и анестезия. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии. Под ред. проф. Лебединского К.М. СПб.: Человек; 2012. (In Russ.).
 20. Кузьков В.В., Киров М.Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии: монография. Изд-е второе, перераб. и доп. Архангельск: Северный Государственный Медицинский университет; 2015.
 21. Kuz'kov VV, Kirov MYu. *Invasivnyy monitoring gemodinamiki v intensivnoy terapii i anestezologii: monografiya*. Izd-e vtoroje, pererab. i dop. Arhangel'sk: Severnyy Gosudarstvennyy Medicinskij universitet; 2015. (In Russ.).
 21. Cherqaoui I, Raux O, Dehour L, Rochette A, Dadure C, Capdevila X. Transpulmonary thermodilution hemodynamic monitoring for pheochromocytoma surgery in a child with complex congenital heart disease. *Paediatric Anaesthesia*. 2006;16(12):1277-1280.
https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2006.01997.x
 22. Livingstone M, Duttchen K, Thompson J, Sunderani Z, Hawboldt G, Sarah Rose M, Pasieka J. Hemodynamic Stability During Pheochromocytoma Resection: Lessons Learned Over the Last Two Decades. *Annals of Surgical Oncology*. 2015;22(13):4175-4180.
https://doi.org/10.1245/s10434-015-4519-y
 23. Vorselaars WCM, Postma EL, Mirallie E, Thiery J, Lustgarten M, Pasternak JD, Bellantone R, Raffaelli M, Fahey T 3rd, Vriens MR, Bresler L, Brunaud L, Zarnegar R. Hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma: comparing the transperitoneal and retroperitoneal approach in a multicenter analysis of 341 patients. *Surgery*. 2018;163(1):176-182.
https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.05.029
 24. Chang RYK, Lang BHH, Wong KP, Lo CY. High pre-operative urinary norepinephrine is an independent determinant of peri-operative hemodynamic instability in unilateral pheochromocytoma/paraganglioma removal. *World Journal of Surgery*. 2014;38(9):2317-2323.
https://doi.org/10.1007/s00268-014-2597-9
 25. Weingarten TN, Welch TL, Moore TL, Walters GF, Whipple JL, Cavalcante A, Bancos I, Young WF Jr, Gruber LM, Shah MZ, McKenzie TJ, Schroeder DR, Sprung J. Preoperative Levels of Catecholamines and Metanephrines and Intraoperative Hemodynamics of Patients Undergoing Pheochromocytoma and Paraganglioma Resection. *Urology*. 2017;100:131-138.
https://doi.org/10.1016/j.urol.2016.10.012
 26. Brunaud L, Nguyen-Thi PL, Mirallie E, Raffaelli M, Vriens M, Thevenaud PE, Boutami M, Finnerty BM, Vorselaars WM, Rinkes IB, Bellantone R, Lombardi C, Fahey T 3rd, Zarnegar R, Bresler L. Predictive factors for postoperative morbidity after laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: a multicenter retrospective analysis in 225 patients. *Surgical Endoscopy*. 2016;30(3):1051-1059.
https://doi.org/10.1007/s00464-015-4294-7
 27. Isaacs M, Lee P. Preoperative alpha-blockade in pheochromocytoma and paraganglioma: is it always necessary? *Clinical Endocrinology*. 2017;86(3):309-314.
https://doi.org/10.1111/cen.13284
 28. Groeben H, Nottebaum BJ, Alesina PF, Traut A, Neumann HP, Walz MK. Perioperative α -receptor blockade in pheochromocytoma surgery: An observational case series. *British Journal of Anaesthesia*. 2017;118(2):182-189.
https://doi.org/10.1093/bja/aew392
 29. Ulchaker JC, Goldfarb DA, Bravo EL, Novick AC. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. *The Journal of Urology*. 1999;161(3):764-767.
 30. Brunaud L, Boutami M, Nguyen-Thi PL, Finnerty B, Germain A, Weryha G, Fahey TJ 3rd, Mirallie E, Bresler L, Zarnegar R. Both preoperative alpha and calcium channel blockade impact intraoperative hemodynamic stability similarly in the management of pheochromocytoma. *Surgery*. 2014;156(6):1410-discussion1418.
https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.022
 31. Keegan MT. Preoperative α -blockade in catecholamine-secreting tumours: Fight for it or take flight? *British Journal of Anaesthesia*. 2017;118(2):145-148.
https://doi.org/10.1093/bja/aew414
 32. Wolf KI, Santos JR, Pacak K. Why take the risk? We only live once: The dangers associated with neglecting a pre-operative alpha adrenoceptor blockade in pheochromocytoma patients. *Endocrine Practice*. 2019;25(1):106-108.
https://doi.org/10.4158/EP-2018-0455
 33. Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma. *World Journal of Surgery*. 2002;26(8):1037-1042.
https://doi.org/10.1007/s00268-002-6667-z
 34. Tufton N, Gunganah K, Hussain S, Druce M, Carpenter R, Ashby M, Drake WM, Akker SA. Alpha blockade — not to be underdone. *Clinical Endocrinology*. 2017;86(2):306-308.
https://doi.org/10.1111/cen.13262
 35. Stefanidis D, Goldfarb M, Kercher KW, Hope WW, Richardson W, Fanelli RD; Society of Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. SAGES guidelines for minimally invasive treatment of adrenal pathology. *Surgical Endoscopy*. 2013;27(11):3960-3980.
 36. Callender GG, Kenamer DL, Grubbs EG, Lee JE, Evans DB, Perrier ND. Posterior Retroperitoneoscopic Adrenalectomy. *Advances in Surgery*. 2009;43:147-157.
https://doi.org/10.1016/j.yasu.2009.02.017
 37. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, Ommer A, Groeben H, Peitgen K, Janssen OE, Philipp T, Neumann HP, Schmid KW, Mann K. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy — results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery*. 2006;140(6):943-950.
https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.07.039
 38. Giebler RM, Walz MK, Peitgen K, Scherer RU. Hemodynamic changes after retroperitoneal CO₂ insufflation for posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy. *Anesthesia and Analgesia*. 1996;82(4):827-831.
https://doi.org/10.1097/0000539-199604000-00026
 39. Abraham MA, Jose R, Paul MJ. Seesawing end-tidal carbon dioxide: Portent of critical carbon dioxide embolism in retroperitoneoscopy. *BMJ Case Reports*. 2018;2018:bcr2017219397.
https://doi.org/10.1136/bcr-2017-219397
 40. Fraser S, Norlén O, Bender K, Davidson J, Bajenov S, Fahey D, Li S, Sidhu S, Sywak M. Randomized trial of low versus high carbon dioxide insufflation pressures in posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy. *Surgery*. 2018;163(5):1128-1133.
https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.10.073
 41. Farrugia FA, Charalamopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocrine Regulations*. 2019;53(3):191-212.
https://doi.org/10.2478/enr-2019-0020

Поступила 18.10.2021

Received 18.10.2021

Принята к печати 20.01.2022

Accepted 20.01.2022