

Хромогранин А в диагностике феохромоцитомы: обзор литературы

М.Ю.Юкина[✉], Д.А.Давтян, Е.А.Трошина, Н.М.Платонова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
✉endo-yukina@yandex.ru

Феохромоцитома – это опухоль нейроэктодермального происхождения, которая возникает из хромоаффинных клеток симпатoadренальной системы надпочечниковой или вненадпочечниковой локализации, секретирующая избыточное количество катехоламинов, протекающая с синдромом гипертензии разной степени выраженности и многообразными метаболическими расстройствами. Помимо синтеза и секреции катехоламинов эти опухоли способны вырабатывать разные биологически активные пептиды, в том числе и хромогранин А (нейроэндокринный секреторный протеин), который, наряду с другими лабораторными тестами, может помочь в диагностике феохромоцитомы.

Ключевые слова: обзор, феохромоцитома, параганглиома, хромогранин А.

Для цитирования: Юкина М.Ю., Давтян Д.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М. Хромогранин А в диагностике феохромоцитомы: обзор литературы. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 63–67. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.63-67

Review

Chromogranin A in the diagnosis of pheochromocytoma: review

M.Yu.Yukina[✉], D.A.Davtyan, E.A.Troshina, N.M.Platonova

National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitria Ulianova, d. 11
✉endo-yukina@yandex.ru

Abstract

Pheochromocytoma is a tumor of neuroectodermal origin, which arises from chromaffin cells of the sympatho-adrenal system of the adrenal or extra-adrenal localization, secreting an excessive amount of catecholamines, and accompanies with the syndrome of hypertension of varying degrees of severity and diverse metabolic disorders. In addition to the synthesis and secretion of catecholamines, these tumors are able to produce a variety of biologically active peptides, including chromogranin A (neuroendocrine secretory protein), which, along with other laboratory tests, can help in the diagnosis of pheochromocytoma.

Key words: review, pheochromocytoma, paraganglioma, chromogranin A.

For citation: Yukina M.Yu., Davtyan D.A., Troshina E.A., Platonova N.M. Chromogranin A in the diagnosis of pheochromocytoma: review. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 63–67. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.63-67

Введение

Феохромоцитома (ФХЦ) [от греч. phios – темный, тусклый; chroma – цвет, краска (клетки окрашиваются солями хрома); cytoma – опухоль] – это редкая катехоламинсекретирующая нейроэндокринная опухоль (НЭО), которая возникает из клеток, расположенных в мозговом слое надпочечников, симпатических ганглиях и параганглиях [1]. Параганглиома (ПГ) – опухоль симпатических паравerteбральных ганглий (грудной клетки, брюшной полости, таза), продуцирующая катехоламины. Иногда термин ПГ используется для обозначения опухолей, исходящих из парасимпатических ганглиев, расположенных в области шеи и у основания черепа, которые обычно являются гормонально-неактивными [2].

Клиническая картина при ФХЦ варьирует от нормотензивного варианта течения заболевания до картины злокачественной гипертензии и жизнеугрожающих аритмий вследствие избыточной продукции катехоламинов опухолью (норадреналин, адреналин; некоторые опухоли секретируют дофамин). Секреция может быть как импульсной, так и непрерывной [3]. В большинстве случаев эти опухоли потенциально излечимы, поэтому раннее выявление имеет решающее значение [4].

Этиология

Около 35% катехоламинпродуцирующих опухолей – это результат наследственных мутаций. На сегодняшний день выявлено более 14 генов, ассоциированных с ФХЦ и ПГ. Высокий процент опухолей вследствие герминальной мутации подчеркивает необходимость проведения генетического исследования для большинства пациентов с

ФХЦ/ПГ. Семейные синдромы, в рамках которых может манифестировать ФХЦ, представлены в таблице [5, 6].

Эпидемиология

Распространенность ФХЦ/ПГ составляет приблизительно – 1 пациент на 2,5–6,5 тыс. населения. Ежегодно диагностируется примерно 500–1600 новых случаев заболевания [7]. Однако истинная заболеваемость может быть выше: по данным аутопсии ФХЦ/ПГ выявлена в 0,05% случаев [8].

ФХЦ/ПГ встречается у пациентов любой расы, но менее часто диагностируется у афроамериканцев. ФХЦ/ПГ может манифестировать в любом возрасте, но пик заболеваемости приходится на 3–5-е десятилетия жизни, примерно 10% всех случаев приходится на детей [9].

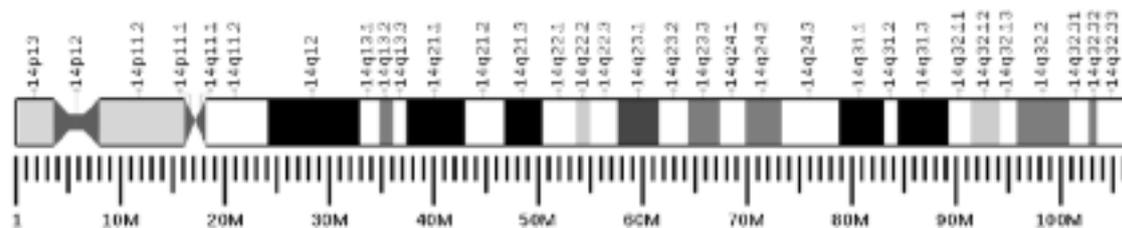
ФХЦ как причина вторичной артериальной гипертензии встречается редко, частота составляет около 0,3–0,5% [10].

Диагностика

Визуализирующие методы исследования следует проводить только после того, как диагноз ФХЦ будет подтвержден биохимически. В соответствии с рекомендациями Общества эндокринологов [2, 11] при подозрении на ФХЦ/ПГ необходимо определить свободные метанефрины плазмы [12] или фракционированные метанефрины в суточной моче. Пациентам с известной герминативной мутацией, которая предрасполагает к развитию ФХЦ/ПГ, биохимическое тестирование должно проводиться ежегодно.

Катехоламины, вырабатываемые ФХЦ, метаболизируются в хромоаффинных клетках: норадреналин метаболизируется в норметанефрин, а адреналин – в метанефрин. В связи с тем, что этот процесс происходит постоянно

Клинические характеристики генетических мутаций, ассоциированных с ФХЦ/ПГ (адапт. из V.Martucci и соавт. [6])									
Ген/синдром	Функция белка	Герминативная/соматическая мутации	ФХЦ/ПГ-пенетрантность	Мутации de novo	Средний возраст	Тип секреции	Локализация ФХЦ/ПГ; процент двусторонней ФХЦ	Малигнизация	Другие сопутствующие клинические характеристики/опухоли
<i>VHL</i> /болезнь фон Гиппеля–Линдау	Убиквитинлигаза E3	Обе	10–20%	20%	30	Норадреналиновый	Надпочечниковая (редко в симпатических ганглиях)/50%	<5%	Гемангиобластомы, рак почки, опухоли островковых клеток поджелудочной железы
<i>RET</i> МЭН 2	Рецептор тирозинкиназы	Обе	50%	5% (MEN2A), 50% (MEN2B)	30–40	Адреналиновый	Надпочечниковая/50–80%	Редко	Медуллярный рак щитовидной железы (95% MEN2A, 100% MEN2B) MEN2A: гиперпаратиреоз (15–30%) MEN2B: марфаноподобная внешность; множественные невромы
<i>NF1</i> /нейрофиброматоз 1-го типа	Белок, активирующий ГТФазау	Обе	<6%	50%	42	Адреналиновый	Надпочечниковая (редко в симпатических ганглиях)/16%	<12%	«Кофейные» пятна на коже, нейрофибромы, веснушки, гамартомы радужной оболочки, глиомы зрительных нервов, дисплазия клиновидной кости, псевдоартрит
<i>SDHB</i>	Каталитическая субъединица сукцинатдегидрогеназы (митохондриальный комплекс II)	Обе	30–100%	-	30	Норадреналиновый и/или дофаминовый (редко биохимически неактивная)	Симпатические ганглии (редко надпочечники)/редко	31–71%	Рак почки, гастроинтестинальные стромальные опухоли, опухоли гипофиза, рак молочной железы, возможно, папиллярный рак щитовидной железы
<i>SDHD</i>	Якорная субъединица сукцинатдегидрогеназы	Обе	73–90%	-	35	Норадреналиновый, дофаминовый, биохимически неактивная	ПГ головы, шеи, часто множественные (редко надпочечники)/редко	<5%	Рак почки, гастроинтестинальные стромальные опухоли, опухоли гипофиза
<i>SDHC</i>	Якорная субъединица сукцинатдегидрогеназы	Герминативная	-	-	40–50	Норадреналиновый, дофаминовый, биохимически неактивная	ПГ головы, шеи, иногда множественные/-	Редко	Рак почки, гастроинтестинальные стромальные опухоли, опухоли гипофиза
<i>SDHA</i>	Каталитическая субъединица сукцинатдегидрогеназы (митохондриальный комплекс II)	Герминативная	-	-	40	-	Надпочечниковая, вненадпочечниковая/-	0–14%	У гомозиготных – синдром Лея, рак почки, гастроинтестинальные стромальные опухоли, опухоли гипофиза
<i>SDFAF2</i>	Фактор сборки сукцинатдегидрогеназы (митохондриальный комплекс II)	Герминативная	100%	-	40	-	ПГ головы, шеи, иногда множественные/-	-	-
<i>MAX</i>	Фактор транскрипции	Обе	-	-	32	Адреналиновый, норадреналиновый	Надпочечниковая/33%	20–25%	-
<i>TMEM127</i>	-	Герминативная	-	-	43	Адреналиновый, норадреналиновый	Надпочечниковая/67%	<5%	Рак молочной железы, папиллярный рак щитовидной железы
<i>HIF2A</i>	Фактор, индуцируемый гипоксией	Соматическая	-	-	-	Норадреналиновый/-	ПГ, обычно множественные, редко ФХЦ (двусторонние)	-	Множественные соматостатиномы, полицитемия
<i>IDH</i>	Метаболический фермент в цикле Кребса	Соматическая (1 случай)	-	-	-	-	Каротидная ПГ	-	Мультиформная глиобластома
<i>KIF1Bβ</i>	Протеин из семейства кинезинов (транспортный белок)	Герминативная	-	-	-	-	-	-	-
<i>PHD2</i>	Пролилгидроксилаза	Герминативная (1 случай)	-	-	-	-	Множественные ПГ	-	Эритроцитоз
<i>H-RAS</i>	ГТФаза	Соматическая	-	-	-	Адреналиновый, норадреналиновый	Надпочечниковая/вненадпочечниковая	-	-
<i>FH</i>	Метаболический фермент в цикле Кребса	Герминативная (1 случай)	-	-	-	Адреналиновый	Надпочечниковая	+	Рак почки, лейомиоматоз

Рис. 1. Хромосома 14. Локализация гена *CHGA*.

внутри опухоли, независимо от выброса катехоламинов, для диагностики ФХЦ/ПГ исследуются именно метаболиты, а не их предшественники [7].

Определение метанефринов плазмы имеет самую высокую чувствительность (96%) для диагностики ФХЦ, однако более низкую специфичность (85%) по сравнению с исследованием метанефринов в моче [13]. Суточная экскреция катехоламинов и метанефринов в моче имеет чувствительность 87,5% и специфичность 99,7% [14].

В качестве подтверждающего теста для диагностики ФХЦ также используется супрессивная проба с клонидином. Проведение пробы с клонидином рекомендуется при значениях метанефринов, превышающих верхний референсный диапазон, но не достигающих 4-кратного его превышения [7].

Определение хромогранина А также имеет высокую чувствительность и специфичность для подтверждения диагноза ФХЦ, которые значительно повышаются при исследовании комбинации уровня хромогранина А в крови и фракционированных метанефринов мочи [15].

Хромогранин А – это кислый мономерный протеин, который присутствует в секреторных гранулах большинства эндокринных и нейроэндокринных клеток. Протеины из семейства гранинов находятся в секреторных гранулах не только в эндокринных и нейроэндокринных клетках, но и в нервной ткани, экзокринных клетках, кардиомиоцитах и клетках иммунной системы [16]. Семейство гранинов можно разделить на две группы: хромогранины и секретогранины (группы различаются присутствием дисульфидно-скрепленной петли на N-конце у хромогранinov) [17]. Они вместе составляют семейство кислых гликопротеинов: хромогранин А, который впервые выделен из хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечников [18], хромогранин В (называемый ранее секретогранин I), выделен из клеток ФХЦ крыс [19], хромогранин С (известный также как секретогранин II), который первоначально описан в клетках аденогипофиза [20], а также секретогранины III, IV, V, VI и VII (VEGF), proSAAS. Гранины играют важную роль в создании, созревании и экзоцитозе секреторных везикул, содержащих биологически активные нейропептиды, нейротрансмиттеры и гормоны. Их молекулярная структура характеризуется рядом участков, восприимчивых к протеолитической активности ферментов, в результате чего образуется ряд биологически активных пептидов. Предположительно, они действуют как предшественники активных белков [21].

Хромогранин А был первым идентифицированным предшественником гранинов. Он кодируется геном *CHGA*, расположенным на хромосоме 14 в локусе 14q32.12 (рис. 1).

Экспрессия хромогранина коррелирует с количеством секреторных везикул в нейроэндокринных клетках [18].

Пептидная цепь при биохимических изменениях становится предшественником биологически активных белков с широким спектром действия. Из 439-аминокислотной цепи хромогранина А получается ряд пептидов (рис. 2) [22].

Первым открытым пептидом является панкреастатин, 49-аминокислотный пептид, выделенный из поджелудочной железы свиньи, обладающий свойством тормозить

секрецию инсулина, стимулированную глюкозой. Панкреастатин также контролирует печеночный метаболизм гликогена. Другими установленными пептидами являются: хромоастатин, катестатин, парастатин, пептид WE-14, вазостатины I и II. Вазостатины I и II, как и хромоастатин, препятствуют вазоконстрикции, индуцированной эндотелином-1. Катестатин ингибирует высвобождение катехоламинов посредством стимуляции рецептора ацетилхолина в хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников. Парастатин подавляет секрецию паратгормона [23].

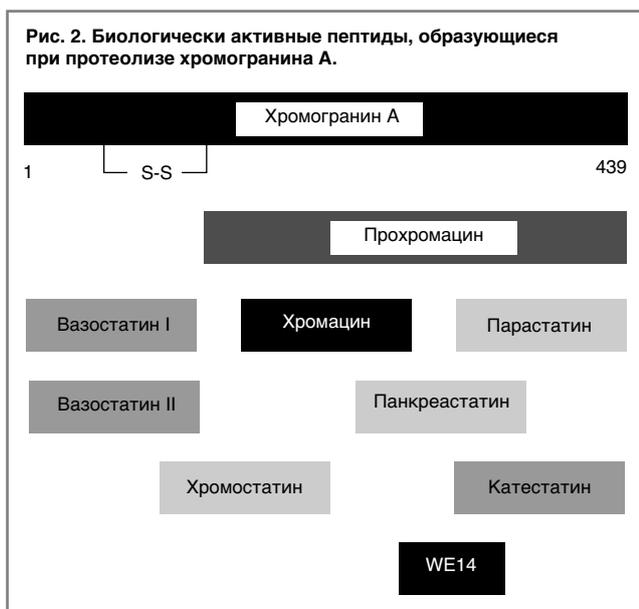
Повышенные концентрации хромогранина А могут обнаруживаться при опухолях хромоаффинной ткани (ФХЦ, нейробластомы), паратиреомах, бронхопульмональных НЭО, включая мелкоклеточный рак легких, медулярном раке щитовидной железы, гастроэнтеропанкреатических НЭО, аденомах гипофиза, а также раке кожи из клеток Меркеля [24]. Повышенное содержание хромогранина А при раке предстательной железы свидетельствует о нейроэндокринной дифференцировке опухолевой ткани, что связано с прогрессированием, плохим прогнозом и резистентностью к гормональной терапии [25].

Впервые хромогранин А для диагностики ФХЦ использовали R.Hsiao и соавт., по результатам исследования ученые определили чувствительность данного биохимического теста 83% и специфичность 96%, также была выявлена положительная корреляция хромогранина А с массой опухоли, содержанием хромогранина А в опухоли, содержанием норадреналина в опухоли и экскрецией ванилилминдальной кислоты [26].

Исследование M.d'Herbomez и соавт. показало большую специфичность при определении метилированных катехоламинов мочи в сравнении с определением в плазме, несмотря на то что плазменное определение метанефринов является простым и удобным способом для диагностики ФХЦ. Анализ крови на хромогранин А показал себя как высокоэффективный метод диагностики ФХЦ при условии отсутствия почечной недостаточности и приема ингибиторов протонной помпы. Комбинация определения хромогранина А с фракционированными метанефринами (мочи или плазмы) увеличивала чувствительность последних до 98,4% [27].

A.Algeciras-Schimnich, C.Preissner и соавт. в своем исследовании пришли к следующему заключению: если повышенный уровень плазменных фракционированных метанефринов не превышает верхний референсный диапазон более чем в 4 раза, необходимо подтвердить диагноз ФХЦ с помощью определения уровня хромогранина А (специфичность 89% и чувствительность 87% при исключении пациентов, принимающих ингибиторы протонной помпы) [15].

В исследование L.Giovanella и соавт. были включены 348 пациентов с инциденталомиями надпочечников более 20 мм без клинических и биохимических признаков гиперпродукции кортизола. 39 пациентам с высоким уровнем хромогранина А проводилась скинтиграфия с метилбензилгуанидином. Повышенное накопление препарата было отмечено у 18 пациентов, которым в последующем выполнили лапароскопическую адреналэктомию. По дан-



ным гистологического исследования во всех случаях была подтверждена ФХЦ. При сравнении уровня хромогранина А среди пациентов с положительным результатом его значительное повышение отмечалось именно у пациентов с ФХЦ ($p < 0,0001$). Через 1 год пациенты с повышенным уровнем хромогранина А без ФХЦ были повторно обследованы: повышения уровня хромогранина А и клинические симптомы гиперактивности хромоаффинной ткани зарегистрированы не были. Исследователи пришли к выводу, что нормальный уровень хромогранина А сыворотки крови может помочь избежать необоснованного проведения скинтиграфии с метайодбензилгуанидином и оперативного вмешательства [28].

R.Glinicki и соавт. в своем исследовании выявили, что у большинства пациентов с опухолями надпочечников, не происходящими из нейроэндокринных (хромоаффинных) клеток, аденокарциномой, за исключением образований, продуцирующих кортизол, концентрация хромогранина А плазмы крови оставалась в пределах референсного интервала. При ФХЦ уровень хромогранина А был значительно повышен. Таким образом, при дифференциальной диагностике опухолей надпочечников уровень хромогранина А в пределах референса может быть полезным исходным скрининговым тестом для исключения ФХЦ [29].

Исследование J.Guillemot, M.Guérin и соавт. показало, что производное хромогранина А – пептид WE-14 может быть также использован для диагностики ФХЦ. Измерение WE-14 улучшило диагностическую чувствительность при сочетании с двумя другими показателями (хромогранин А или ЕМ66). Комбинируя результаты этих трех маркеров, чувствительность диагностики ФХЦ была повышена до 95%. Данные тесты предлагают использовать как тесты второго ряда для диагностики ФХЦ [30].

В исследовании чешских ученых R.Bilek, T.Zelinka и соавт. вошли 55 пациентов (46 – с ФХЦ и 9 – с ПГ). Группа сравнения состояла из 36 пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ/ПГ более 4 мес назад, и 87 пациентов без ФХЦ/ПГ (16 из них были с множественной эндокринной неоплазией 2-го типа, 9 – с медуллярным раком щитовидной железы, 5 – с аденомой околощитовидной железы, остальные с другими опухолями надпочечников). Клиническая чувствительность составила 96% при измерении метанефрина и норметанефрина плазмы и 93% – для хромогранина А. Специфичность составила 100% для метанефрина и норметанефрина плазмы и 96% – для хромогранина А. Ложноположительные уровни хромогранина А за-

регистрированы у 1 пациента с хронической почечной недостаточностью и у 9 пациентов, принимавших ингибиторы протонной помпы (данные результаты не были включены для расчета специфичности) [31].

Ложноположительные результаты хромогранина А

В клинической практике самыми частыми причинами повышения хромогранина А помимо НЭО являются: применение ингибиторов протонной помпы, блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, наличие у пациента атрофического гастрита (дефицит пепсина приводит к гипергастринемии, что в свою очередь стимулирует секрецию хромогранина А энтерохромоаффинными клетками) [32], нарушение почечной функции. Чем выше степень почечной недостаточности, тем выше концентрация хромогранина. Оценка хромогранина А как маркера НЭО в случае терминальной стадии почечной недостаточности невозможна [33].

Также зафиксировано, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью концентрация хромогранина А значительно выше, чем у здоровых добровольцев. Уровень хромогранина А коррелирует со степенью сердечной недостаточности по шкале NYHA (New York Heart Association) [34].

При ревматоидном артрите концентрация хромогранина А коррелирует с концентрацией рецепторов фактора некроза опухоли α . Интересно, что у пациентов с генерализованными проявлениями заболевания отмечались необычайно высокие концентрации хромогранина А, которые иногда были даже выше, чем у пациентов с НЭО [35].

Около 50% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника имеют тенденцию к повышению хромогранина А, особенно в случае активной фазы заболевания [36].

Следует отметить тот факт, что как у здоровых людей, так и у пациентов с НЭО концентрация хромогранина А увеличивается после приема пищи и физических упражнений. Максимальные концентрации хромогранина А наблюдаются через 30–90 мин после еды и могут превышать верхний референсный диапазон в 2–3 раза. Поэтому рекомендуется измерять хромогранин А в покое натощак [37].

Ложноотрицательные результаты хромогранина А

Концентрация хромогранина А может находиться в пределах референса при НЭО со средним пролиферативным потенциалом. В эту группу входит большинство НЭО аппендикса, которые обычно являются доброкачественными. Около 75% инсулином являются доброкачественными, и уровень хромогранина А при таких опухолях, как правило, не повышен, обратная ситуация может быть индикатором малигнизации опухоли. Быстро прогрессирующие НЭО с низкой дифференцировкой имеют крайне незначительное количество секреторных везикул и, соответственно, могут отличаться отсутствием повышенной секреции хромогранина А [38]. В таких случаях нейроэндокринный генез опухоли можно подтвердить определением производного хромогранина А – нейроэндокринного секреторного протеина 55 (NESP 55), который является специфическим маркером ФХЦ, опухолей поджелудочной железы, НЭО вне ЖКТ. К сожалению, данный маркер нельзя выделить из циркулирующей крови, его можно обнаружить лишь при иммуногистохимическом исследовании [39].

Заключение

Хромогранин А – это чувствительный, специфичный и неинвазивный метод диагностики НЭО, в частности ФХЦ. Он может быть использован как тест второго ряда при повышенных показателях метилированных производных катехоламинов («в серой зоне»), но не достигающих диагностических значений.

Необходимо учитывать некоторые состояния при интерпретации результатов хромогранина А, вызывающие ложноположительные результаты, особенно такие заболевания, как хроническая сердечная и почечная недостаточность, а также применение некоторых лекарственных средств (ингибиторов протонной помпы).

Выполнено в рамках государственного задания «Патогенетические основы формирования артериальной гипертензии и возможности ее коррекции при синдроме множественных эндокринных неоплазий и изолированных опухолевых заболеваниях надпочечников».

Литература/References

- Tischler AS. Molecular and cellular biology of pheochromocytomas and extra-adrenal paragangliomas. *Endocr Pathol* 2006; 17: 321–8.
- Lenders JWM, Quan-Yang Duh, Eisenhofer G et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (6): 1915–42.
- Eisenhofer G, Pacak K, Huynh TT et al. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18 (1): 97–111.
- Därr R, Lenders JWM, Hofbauer LC et al. Pheochromocytoma: Update on Disease Management. *Ther Adv in Endo and Metab* 2012; 3 (1): 11–26.
- Gunawardane KPT, Grossman A. The clinical genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Arch Endocrinol Metab* 2017; 61 (5): 490–500.
- Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment. *Curr Probl Cancer* 2014; 38 (1): 7–41.
- 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: 775–83.
- McNeil AR, Blok BH, Koelmeyer TD et al. Pheochromocytomas discovered during coronal, autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *Aust N Z J Med* 2000; 30: 648–52.
- Mannelli M, Lenders JWM, Pacak K et al. Subclinical pheochromocytoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 507–15.
- Omura M, Saito J, Yamaguchi K et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; 27: 193–202.
- Tucker ME. Endocrine Society first to address rare adrenal-tumor care. *Medscape Medical News* 2014; June 5.
- Chen Y, Xiao H, Zhou X et al. Accuracy of plasma free metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* 2017; Jul 13.
- Lenders JW, Pacak K, Walther MM et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287 (11): 1427–34.
- de Jong WH, Eisenhofer G, Post WJ et al. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (8): 2841–9.
- Algeciras-Schimmich A, Preissner CM, Young WF et al. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines, follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (1): 91–5.
- Tasiemski A, Hammad H, Vandenbulcke F et al. Presence of chromogranin-derived antimicrobial peptides in plasma during, coronary artery bypass surgery and evidence of an immune origin of these peptides. *Blood* 2002; 100: 553–9.
- Helle KB. The granin family of uniquely acidic proteins of the diffuse neuroendocrine system: comparative and functional aspects. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2004; 79: 769–94.
- Banks P, Helle K. The release of protein from the stimulated adrenal medulla. *Biochem J* 1965; 97: 40C–1C.
- Lee RW, Huttner WB. Tyrosine-O-sulfated proteins of PC12 pheochromocytoma cells and their sulfation by a tyrosylprotein sulfotransferase. *J Biol Chem* 1983; 258: 11326–34.
- Rosa P, Hille A, Lee RW et al. Secretogranins I and II: two tyrosine-sulfated secretory proteins common to a variety of cells secreting peptides by the regulated pathway. *J Cell Biol* 1985; 101: 1999–2011.
- Guérin M, Guillemot J, Thouénon E et al. Granins and their derived peptides in normal and tumoral chromaffin tissue: Implications for the diagnosis and prognosis of pheochromocytoma. *Regul Pept* 2010; 165 (1): 21–9.
- <https://www.alpco.com/chromoa-chromogranin-a-elisa>
- d'Herbomez M, Do Cao C, Vezzosi D et al. Sep, groupe des tumeurs endocrines (GTE France). Chromogranin A assay in clinical practice. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010; 71 (4): 274–80.
- Campana D, Nori F, Piscitelli L et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol* 2007; 25: 967–73.
- Adolf K, Wagner L, Bergh A et al. Secretagogin is a new neuroendocrine marker in the human prostate. *Prostate* 2007; 67: 472–84.
- Hsiao RJ, Parmer RJ, Takiyuddin MA, O'Connor DT. Chromogranin A storage and secretion: sensitivity and specificity for the diagnosis of pheochromocytoma. *Medicine (Baltimore)*. 1991; 70 (1): 33–45.
- d'Herbomez M, Forzy G, Bautres C et al. An analysis of the biochemical diagnosis of 66 pheochromocytomas. *Eur J Endocrinol* 2007; 156 (5): 569–75.
- Giovannella L, Ceriani L, Balerna M et al. Diagnostic value of serum chromogranin-A combined with MIBG scintigraphy in patients with adrenal incidentalomas. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 52 (1): 84–8.
- Glinicki P, Jeske W, Bednarek-Papierska L et al. Chromogranin A (CgA) in adrenal tumors. *Endokrynol Pol* 2013; 64 (5): 358–62.
- Guillemot J, Guérin M, Thouénon E et al. Characterization and plasma measurement of the WE-14 peptide in patients with pheochromocytoma. *PLoS One* 2014; 9 (2): e88698.
- Bilek R, Zelinka T, Vlček P et al. Radioimmunoassay of chromogranin A and free metanephrines in diagnosis of pheochromocytoma. *Physiol Res* 2017; 66 (Suppl. 3): S397–S408.
- Pregun I, Herszényi L, Juhász M et al. Effect of proton-pump inhibitor therapy on serum chromogranin A level. *Digestion* 2011; 84 (1): 22–8.
- Hsiao RJ, Mezger MS, O'Connor DT. Chromogranin A in uremia: progressive retention of immunoreactive fragments. *Kidney Int* 1990; 37 (3): 955–64.
- Pieroni M, Corti A, Tota B et al. Myocardial production of chromogranin A in human heart: a new regulatory peptide of cardiac function. *Eur Heart J* 2007; 28 (9): 1117–27.
- Di Comite G, Rossi CM, Marinosci A et al. Circulating chromogranin A reveals extra-articular involvement in patients with rheumatoid arthritis and curbs TNF-alpha-elicited endothelial activation. *J Leukoc Biol* 2009; 85 (1): 81–7.
- Valeur P, Milde AM, Helle KB, Berstad A. Low serum chromogranin A in patients with self-reported food hypersensitivity. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43 (11): 1403–4.
- Fossmark R, Jianu CS, Martinsen TC et al. Serum gastrin and chromogranin A levels in patients with fundic gland polyps caused by long-term proton-pump inhibition. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43 (1): 20–4.
- Ardill JE, O'Dorisio TM. Circulating biomarkers in neuroendocrine tumors of the enteropancreatic tract: application to diagnosis, monitoring disease, and as prognostic indicators. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39 (4): 777–90.
- Srivastava A, Padilla O, Fischer-Colbrie R et al. Neuroendocrine secretory protein-55 (NESP-55) expression discriminates pancreatic endocrine tumors and pheochromocytomas from gastrointestinal and pulmonary carcinoids. *Am J Surg Pathol* 2004; 28 (10): 1371–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юкина Марина Юрьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: endo-yukina@yandex.ru

Давтян Диана Аршалуйсовна – клинический ординатор 1-го года ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: diadavtyan@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: troshina@inbox.ru

Платонова Надежда Михайловна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: doc-platonova@inbox.ru