

МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНАЯ ФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У БОЛЬНЫХ С ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ

Н.В. Ворохобина¹, М.А. Иванушко¹, Л.И. Великанова¹, С.Б. Шустов², З.Р. Шафигуллина¹, А.А. Лисицын¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Ворохобина Н.В., Иванушко М.А., Великанова Л.И., и др. Минералокортикоидная функция коры надпочечников у больных с феохромоцитомой // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 67–71. doi: 10.17816/mechnikov201810167-71

Поступила в редакцию: 02.02.2018

Принята к печати: 29.03.2018

♦ В статье приведен анализ состояния ренин-альдостероновой системы, изучено содержание в крови и моче предшественников альдостерона и их метаболитов по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии и газовой хромато-масс-спектрометрии у 49 больных с феохромоцитомой (ФХ) в сравнении с 28 пациентами с гормонально неактивной аденомой коры надпочечников и с 26 здоровыми лицами. В группе больных с ФХ получено повышение уровней альдостерона и его предшественников в сыворотке крови и экскреции 18-ОН-кортикостерона, тетрагидрокортикостерона и его 5- α формы с мочой. Получены признаки низкоренинового и высокоренинового гиперальдостеронизма у больных с ФХ. Положительная корреляционная связь уровня норметанефрина в крови и экскреции свободного норметанефрина с мочой с уровнями ренина, альдостерона, кортикостерона и 18-гидрокортикостерона в сыворотке крови может свидетельствовать о взаимосвязи мозгового слоя с ренин-альдостероновой системой и с корой надпочечников.

♦ **Ключевые слова:** феохромоцитома; минералокортикоидные гормоны; стероидные профили мочи; высокоэффективная жидкостная хроматография; газовая хромато-масс-спектрометрия.

MINERALOCORTICOID FUNCTIONAL OF ADRENAL CORTEX IN PATIENTS WITH PHEOCHROMOCYTOMA

N.V. Vorokhobina¹, M.A. Ivanushko¹, L.I. Velikanova¹, S.B. Shustov², Z.R. Shafigullina¹, A.A. Lisitsyn¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Vorokhobina NV, Ivanushko MA, Velikanova LI, et al. Mineralocorticoid functional of adrenal cortex in patients with pheochromocytoma. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(1):67-71. doi: 10.17816/mechnikov201810167-71

Received: 02.02.2018

Accepted: 29.03.2018

♦ The article presents the analysis of renin-angiotensin system and content precursor of aldosterone and their metabolites, investigated by methods of high-performance liquid chromatography and gas chromatography – mass-spectrometry in 49 patients with pheochromocytoma (PHEO) and 28 patients with non-active adenoma of the adrenal cortex and 26 healthy people. In the group of patients with PHEO the increased blood levels of aldosterone and urine excretion of 18-hydroxycorticosterone, tetrahydrocorticosterone and its 5- α form were obtained. These patients had features of hyporeninemic and hyperreninemic hyperaldosteronism. Positive correlations of urinary excretion of free normetanephrine with blood aldosterone, renin, corticosterone and 18-hydroxycorticosterone suggest the relationship between adrenal cortex and medulla.

♦ **Keywords:** pheochromocytoma; mineralocorticoid hormones; urine steroid profiles; high-performance liquid chromatography; gas chromatography — mass-spectrometry.

Введение

Феохромоцитома (хромаффинома) — достаточно редко встречающаяся опухоль надпочечника. По данным литературы, опухоли,

исходящие из мозгового слоя надпочечника, наблюдаются у 2–5 % пациентов с артериальной гипертензией [1, 2]. Помимо катехолами-

нов эти опухоли могут секретировать различные биологически активные вещества. В связи с тем что хромоаффинные клетки относятся к APUD-системе, они способны секретировать опиоидные пептиды, АКТГ-подобные вещества, а также серотонин, соматостатин, кальцитонин, эритропоэтин и вазоактивный интестинальный пептид [3–5]. Все это и определяет разнообразие клинической палитры данного заболевания. В литературе имеются данные, что феохромоцитомы (ФХ) могут секретировать альдостеронстимулирующий фактор, производные проопиомеланокортина и серотонина, которые могут способствовать гиперплазии коры надпочечников и секреции альдостерона [6, 7]. Это один из возможных механизмов развития первичного гиперальдостеронизма [8–10]. Также высказано предположение, что катехоламины стимулируют секрецию ренина, что может привести к развитию вторичного гиперальдостеронизма. Нарушение интратренинового кровотока, обусловленное избыточной концентрацией катехоламинов, вызывает стимуляцию юкстагломерулярного аппарата и опосредованное повышение ренина и альдостерона в крови [6, 11–13]. Ряд авторов рассматривают надпочечник как единую функциональную структуру, в которой клетки коркового и мозгового вещества активно взаимодействуют между собой, способствуя стимуляции синтеза минералкортикоидов клетками коркового слоя [14]. Наличие гиперальдостеронизма и ФХ возможно и при развитии в одном надпочечнике двух гормонально активных опухолей в различных слоях, например, при сочетании ФХ и альдостеронпродуцирующей аденомы или гиперплазии коры надпочечников [15–17]. Таким образом, остается много вопросов в понимании механизмов повреждения альдостерон-рениновой системы у больных с ФХ, что вызывает огромный интерес к изучению этой проблемы.

Материалы и методы

Обследовано 49 больных с ФХ (30 женщин и 19 мужчин) в возрасте $48,2 \pm 2,5$ года с ИМТ $24,7 \pm 0,5$ кг/м², 28 пациентов с гормонально неактивной аденомой (ГНА) коры надпочечников (16 женщин и 12 мужчин) в возрасте $51,5 \pm 1,7$ года с ИМТ $26,5 \pm 0,8$ кг/м² и 26 здоровых лиц в возрасте $38 \pm 4,5$ года. У больных с ФХ часто встречались такие симптомы, как головная боль, пароксизмальное повышение артериального давления, общая слабость, утомляемость, головокружение.

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) у всех обследованных вычисляли уровни альдостерона (АЛД), ренина (Р), хромогранина А, метанефрина (МН) и норметанефрина (НМН) в плазме крови, содержание свободных метанефрина (UMN) и норметанефрина (UNMN) в моче. Содержание электролитов (калий и натрий) в сыворотке крови определяли на анализаторе Radiometer ABL 835. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) находили уровни кортикостерона (В), 11-дезоксикортикостерона (DOC) и 18-гидроксикортикостерона (18-ОНВ) в крови, экскреции 18-ОНВ с мочой (U18-ОНВ). Стероидные профили мочи (СПМ) исследовали методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) с использованием газового хромато-масс-спектрометра SHIMADZU GCMS – QP2010 ULTRA ресурсного центра «Методы анализа состава веществ» [18]. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программной системы Statistica for Windows (версия 7). Количественные показатели представлены в виде Me (LQ – UQ), где Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль. Использовали непараметрический критерий Манна – Уитни и корреляционный анализ Спирмена. Статистически значимым считали критерий достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациентов с ГНА показатели минералокортикоидной функции коры надпочечников (уровни АЛД и его предшественников в крови) и основные лабораторные маркеры ФХ (уровни метанефрина в крови и моче) не отличались от соответствующих показателей здоровых лиц ($p > 0,05$), что дало основание отнести данных больных в группу контроля (табл. 1, 2).

Феохромоцитомы были диагностированы у больных с опухолью надпочечников в соответствии с общепринятыми клиническими рекомендациями. У больных с ФХ выявлено повышение уровней MN, NMN и хромогранина А в крови, а также увеличение UMN и UNMN (см. табл. 1). Диагноз ФХ был подтвержден данными гистологического анализа послеоперационного материала. По данным ИФА в группе больных с ФХ получено повышение уровня АЛД в сыворотке крови (см. табл. 1). Уровни ренина и альдостерон-ренинового соотношения (АРС) у больных с ФХ значимо не отличались от пациентов из группы с ГНА и здоровыми лицами. По данным ВЭЖХ у больных

Таблица 1 / Table 1

Состояние ренин-альдостероновой системы и мозгового вещества надпочечников у пациентов с феохромоцитомой по данным иммуноферментного анализа

The state of the renin-aldosterone system and the adrenal medulla in patients with pheochromocytoma according to the enzyme immunoassay

Показатели	Me (LQ – UQ)			P_{2-3}
	Здоровые лица (n = 26)	Пациенты с ГНА (n = 28)	Пациенты с ФХ (n = 49)	
	1	2	3	
Альдостерон, пг/мл	71 (45–95)	52 (41–63)	91 (53–239)*	0,002
Ренин, пг/мл	10,2 (7,1–16,2)	4,8 (3,5–11,7)*	11,9 (3,5–31,6)	0,08
АРС	4,4 (3,3–12,6)	10,7 (5,8–13,9)	9,8 (4,4–24,6)	0,07
Хромогранин А, нг/мл	23,7 (19,3–31,3)	45 (31–55)	181 (119–400)***	0,0001
Метанефрин в крови, пг/мл	16,4 (15,3–28,7)	20,5 (15,5–47,7)	176 (54–600)***	< 0,0001
Норметанефрин в крови, пг/мл	57,1 (19,5–86,5)	47,3 (25,8–64,6)	557 (230–1425)***	< 0,0001
Свободный метанефрин в моче, мкг/24 ч	7,6 (4,7–9,4)	7,8 (6,2–43,5)	203 (83–804)***	< 0,0001
Свободный норметанефрин в моче, мкг/24 ч	51,4 (17,6–43,1)	61 (41,7–64,7)	674 (296–1350)***	< 0,0001

Примечание: P_{2-3} — достоверность различий показателей пациентов с феохромоцитомой (ФХ) с показателями пациентов с гормонально неактивной аденомой (ГНА) коры надпочечников; * $p < 0,05$, *** $p < 0,0001$ — достоверность различий показателей пациентов с ФХ с показателями здоровых лиц; АРС — альдостерон-рениновое соотношение.

Таблица 2 / Table 2

Содержание предшественников альдостерона в сыворотке крови и экскреция 18-гидрокортикостерона с мочой по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии

The content of aldosterone precursors in the serum and the excretion of 18-hydroxycorticosterone in the urine according to the data of high-performance liquid chromatography

Показатели	Me (LQ – UQ)			P_{2-3}
	Здоровые лица (n = 26)	Пациенты с ГНА (n = 28)	Пациенты с ФХ (n = 49)	
	1	2	3	
Кортикостерон (В), нг/мл	2,0 (1,5–2,1)	1,4 (0,5–1,9)	3,9 (1,8–6,2)**	0,0008
11-дезоксикортикостерон (ДОС), нг/мл	0,9 (0,4–1,0)	0,5 (0,3–0,5)	1,5 (0,5–4,0)*	0,0007
18-гидрокортикостерон (18-ОНВ), нг/мл	0,9 (0,4–1,1)	0,8 (0,5–1,7)	1,5 (0,5–4,2)*	0,04
18-гидрокортикостерон в моче (U18-ОНВ), мкг/24 ч	14,1 (12,2–22,5)	21,6 (13,5–36,0)	28,4 (20,1–57,4)**	0,13

Примечание: P_{2-3} — достоверность различий показателей пациентов с феохромоцитомой (ФХ) с показателями пациентов с гормонально неактивной аденомой (ГНА) коры надпочечников; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — достоверность различий показателей пациентов с ФХ с показателями здоровых лиц.

с ФХ установлено увеличение уровней предшественников АДД (В, ДОС и 18-ОНВ) в сыворотке крови. Экскреция U18-ОНВ была повышена только в сравнении со здоровыми лицами (см. табл. 2). По данным ГХ-МС у больных с ФХ была увеличена экскреция тетрагидрокортикостерона (5 β -ТНВ) и allo-ТНВ (5 α -ТНВ) с мочой (табл. 3). Получена положительная корреляционная

связь ($p < 0,05$) между экскрецией UNMN и уровнями АДД ($r = 0,44$), Р ($r = 0,65$), В ($r = 0,48$) и 18-ОНВ ($r = 0,53$) в сыворотке крови и U18-ОНВ ($r = 0,67$). Кроме этого, положительная корреляционная связь ($p < 0,05$) была установлена между уровнем 18-ОНВ в сыворотке крови и MN ($r = 0,46$) и NMN ($r = 0,57$).

Таблица 3 / Table 3

Экскреция тетрагидрометаболитов — предшественников альдостерона с мочой по данным газовой хромато-масс-спектрометрии

Excretion of tetrahydrometabolites — precursors of aldosterone with urine according to gas chromatography-mass spectrometry

Показатели	Me (LQ – UQ), мкг/24 ч			P_{2-3}
	Здоровые лица ($n = 28$)	Пациенты с ГНА ($n = 28$)	Пациенты с ФХ ($n = 49$)	
	1	2	3	
Тетрагидро-11-дезоксикортикостерон (ТНДОС)	57 (35–66)	46 (31–56)	62 (31–93)	0,23
Тетрагидрокортикостерон (5 β -ТНВ)	63 (35–87)	81 (35–107)	119 (96–191)**	0,004
allo-ТНВ (5 α -ТНВ)	66 (30–120)	127 (50–171)	298(221–369)***	0,0002
Тетрагидро-11-дегидрокортикостерон (ТНА)	65 (40–114)	45 (32–90)	73 (46–101)	0,44
Гексагидрокортикостерон	78 (56–113)	60 (30–119)	59 (44–153)	0,88

Примечание: P_{2-3} — достоверность различий показателей пациентов с феохромоцитомой (ФХ) с показателями пациентов с гормонально неактивной аденомой (ГНА) коры надпочечников; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,0001$ — достоверность различий показателей пациентов с ФХ с показателями здоровых лиц.

У 5 больных с феохромоцитомой АРС было больше 50. У данных пациентов уровень АД (239/180–244 мм рт.ст.; $p = 0,01$) и АРС (66,1/50,8–121,2; $p = 0,001$) был достоверно выше, а уровень ренина (2,1/1,8–3,0 мкг/мл; $p = 0,04$) ниже в сравнении с пациентами с ГНА. Уровень калия в сыворотке крови (3,6/3,4–4,0 ммоль/л; $p = 0,025$) у данных пациентов был ниже, чем у больных с ГНА. Полученные данные свидетельствуют о признаках низкоренинового гиперальдостеронизма у этих больных.

У больных с ФХ с АРС меньше 50 уровень ренина (14,1/7,2–33,6 мкг/мл; $p < 0,0001$) был больше в сравнении с пациентами с ГНА и была установлена положительная корреляционная связь ($p < 0,05$) ренина с NMN ($r = 0,48$) и UNMN ($r = 0,67$).

Полученные результаты свидетельствуют, что у больных с ФХ встречаются нарушения ренин-ангиотензиновой системы как с повышением уровня ренина, так и с его снижением. Положительные корреляционные связи уровня ренина, альдостерона и его предшественников с NMN и UNMN могут свидетельствовать о взаимном влиянии гормонов мозгового вещества надпочечников и ренин-альдостероновой системы, а также о взаимосвязи мозгового слоя с корой надпочечников.

Выводы

1. Увеличение уровней альдостерона и его предшественников в сыворотке крови (11-дезоксикортикостерона, 18-гидрокортикостерона и кортикостерона), а также

их положительная корреляционная связь с уровнем норметанефрина в крови и экскрецией свободного норметанефрина с мочой может свидетельствовать о функциональной взаимосвязи мозгового слоя с корой надпочечников у больных с феохромоцитомой.

2. Положительные корреляционные связи уровня ренина с норметанефрином в крови и экскрецией свободного норметанефрина с мочой могут указывать на существование взаимосвязи гормонов мозгового вещества надпочечников с ренин-альдостероновой системой у больных с феохромоцитомой.
3. У 10,2 % больных с феохромоцитомой получены признаки низкоренинового гиперальдостеронизма, что имеет значение для определения тактики ведения данных пациентов.

Литература

1. Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Юкина М.Ю. Лабораторная диагностика феохромоцитомы // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 4. – С. 39–43. [Troshina EA, Bel'tsevich DG, Iukina Mlu. Laboratory diagnostics of pheochromocytoma. *Problems of Endocrinology*. 2010;(4):39-43. (In Russ.)]
2. Václavík J, Stejskal D, Lacnáč B, et al. Free plasma metanephrines as a screening test for pheochromocytoma in low-risk patients. *J Hypertens*. 2007;25:1427-1431. doi: 10.1097/HJH.0b013e32813aeb5a.
3. Ветшев П.С., Симоненко Л.И., Ипполитов С.П., и др. Феохромоцитома: клиника, диагностика, хирургическое лечение // Анналы хирургической гепатологии. – 2003. – Т. 8. – № 2. – С. 48–55. [Vetshev PS, Simonenko VB, Ippolitov LJ, et al. Pheochromocytoma:

- Clinical Course, Diagnostics and Surgical Treatment. *Annals of HPB surgery*. 2003;8(2):48-55. (In Russ.)]
4. Ein SH, Pullerits J, Creighton R, Balfe JW. Pediatric pheochromocytoma. A 36-year review. *Pediat Surg Int*. 1997;12(8):595-598. doi: 10.1007/BF01371907.
 5. Mannelli M, Lenders WM, Pacak MD, et al. Subclinical Pheochromocytoma. *Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;26(4):507-515.
 6. Tan GH, Carney JA, Grant CS, Young WF Jr, et al. Coexistence of bilateral adrenal pheochromocytoma and idiopathic hyperaldosteronism. *Clin Endocrinol*. 1996;44(5):603-609. doi: 10.1046/j.1365-2265.1996.709530.x.
 7. Willa A, Hsueh WA. New insights into the medical management of primary aldosteronism. *Hypertension*. 1986;8:76-82. doi: 10.1161/01.HYP.8.1.76.
 8. Gordon RD, Bachmann AW, Klemm SA, et al. An association of primary aldosteronism and adrenalin-secreting pheochromocytoma. *Clin Exp Pharm Physiol*. 1994;21(3):219-222.
 9. Maebashi M, Miura Y, Yoshinaga K, Sato K. Plasma renin activity in pheochromocytoma. *Jap Circ J*. 1968;32(10):1427-1432.
 10. Vetter H, Vetter W, Warnholz C, et al. Renin and aldosterone secretion on pheochromocytoma. Effect of chronic alpha-adrenergic receptor blockade. *Am J Med*. 1976;60(6):866-871.
 11. Michelakis AM, Caudle J, Liddle GW. *In vitro* stimulation of rennin production by epinephrine, norepinephrine, and cyclic AMP. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1969;130:748-753.
 12. Ohta Y, Sakata S, Miyata E, et al. Case report: Coexistence of pheochromocytoma and bilateral aldosterone-producing adenomas in a 36-year-old woman. *J Hum Hypertens*. 2010;24(8):555-557. doi: 10.1038/jhh.2010.30.
 13. Reid IA, Morris BS, Ganong WF. The rennin-angiotensin system. *Ann Rev Physiol*. 1978;40:377-410.
 14. Bornstein SR, Stratakis CA, Chrousos GP. Adrenocortical tumors: recent advances in basic concepts and clinical management. *Ann Intern Med*. 1999;130:759-771.
 15. Bernini M, Bacca A, Casto G, et al. A case of pheochromocytoma presenting as secondary hyperaldosteronism, hyperparathyroidism, diabetes and proteinuric renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(3):1104-1107. doi: 10.1093/ndt/gfq747.
 16. Hsieh BS, Chen FW, Hsu HC, et al. Hyperaldosteronism with coexistence of adrenal cortical adenoma and pheochromocytoma. *Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chih*. 1979;78:445-451.
 17. Landsberg L, Young JB. Catecholamines and the adrenal medulla. 8th ed. Williams Textbook of Endocrinology. 1992. P. 621-705.
 18. Великанова Л.И., Стрельникова Е.Г., Обедкова Е.В., и др. Получение стероидных профилей мочи больных с инциденталомой надпочечников методом газовой хромато-масс-спектрометрии // Журнал аналитической химии. – 2016. – Т. 71. – № 7. – С. 775–781. [Velikanova LI, Strel'nikova EG, Obedkova EV, et al. Generation of urinary steroid profiles in patients with adrenal incidentaloma using gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Analytical Chemistry*. 2016;71(7):775-781. (In Russ.)]. doi: 10.7868/S0044450216070161.

◆ Адрес автора для переписки (Information about the author)

Н.В. Ворохобина / N.V. Vorokhobina
Тел. / Tel.: 936-35-55
E-mail: natvorokh@mail.ru