

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ У БОЛЬНЫХ С ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ

М.А. Иванушко, Н.В. Ворохобина, Л.И. Великанова, З.Р. Шафигуллина

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

Резюме. В статье приведен анализ содержания глюкокортикоидных гормонов и их метаболитов, полученных методами высокоэффективной жидкостной хроматографии и газовой хромато-масс-спектрометрии у 47 больных с феохромоцитомой (ФЕО) в сравнении с 28 пациентами с гормонально-неактивными аденомами коры надпочечников. Установлено увеличение в крови уровней биологически активных глюкокортикоидов и экскреции их тетрагидропроизводных с мочой. У 7 больных с ФЕО получены лабораторные признаки автономной продукции кортизола. Установлены положительные корреляционные связи экскреции свободного норметанефрина с мочой с уровнями кортизола, кортикостерона и 11-дезоксикортизола в крови и с экскрецией их тетрагидропроизводных и кортолов с мочой и отрицательная корреляция с экскрецией тетрагидро-11-дегидрокортикостерона с мочой. Увеличение соотношений ТНФ/ТНЕ и (ТНФ+alloТНФ+кортолы) / (ТНЕ+allo-ТНЕ+кортолоны) указывают на снижение активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа у больных с ФЕО.

Ключевые слова: феохромоцитома, метаболизм глюкокортикоидных гормонов, стероидные профили мочи, высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хромато-масс-спектрометрия.

Введение

Феохромоцитома (ФЕО) – это опухоль, состоящая из хромоаффинных клеток мозгового слоя надпочечников и характеризующаяся избыточной продукцией катехоламинов [1]. Распространенность феохромоцитомы у людей с артериальной гипертензией варьирует от 0,2 до 0,6% [1,2]. У пациентов с инциденталомиями надпочечников феохромоцитома встречается от 4% до 6,5% [1]. Феохромоцитома может возникнуть в любом возрасте, наиболее часто встречается в возрасте 40-50 лет, одинаково часто у мужчин и женщин [3].

Клинические проявления ФЕО обусловлены избыточной секрецией катехоламинов опухолью и других биологически-активных веществ [4]. Помимо катехоламинов, ФЕО может секретировать различные вещества, такие как соматостатин, интерлейкин, кальцитонин, вазоактивный интестинальный пептид, нейропептид Y, ренин, адренкортикотропный гормон (АКТГ), паратиреоидный гормон, эритропоэтин, диоксифенилаланин (ДОФА) [3, 5, 6]. Наиболее частыми признаками ФЕО являются повышение артериального давления, потливость, приступы сердцебиения, головная боль, беспокойство, боль в груди, потеря веса [7].

Повышенная продукция глюкокортикоидов у больных с ФЕО, по литературным данным, встречается редко и описано всего около 60 клинических случаев. Существует несколько

возможных механизмов развития гиперкортицизма при ФЕО. Известно, что повышенный уровень катехоламинов может стимулировать переднюю долю гипофиза к выработке АКТГ, что приводит к гиперпродукции глюкокортикоидов в коре надпочечников [8]. Кроме того, ключевые ферменты синтеза катехоламинов, тирозин-гидроксилазы и фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазы, регулируются высокими концентрациями глюкокортикоидов. Это приводит к повышению секреции адреналина и норадреналина, и может повышать выработку глюкокортикоидов корой надпочечников [1]. Гиперкортицизм при ФЕО может встречаться также при АКТГ-эктопическом синдроме. Очаг эктопической продукции АКТГ в 1-2% случаев обнаруживается в ФЕО [5]. При этом обычно наблюдается сочетание повышенного уровня метанефринов в биологических жидкостях, а также уровня АКТГ в плазме крови и экскреции свободного кортизола с мочой [6]. Клиническая диагностика АКТГ-продуцирующей феохромоцитомы очень сложна из-за высокой вариабельности симптомов. Нередко типичных проявлений гиперкортицизма не наблюдается, могут быть только характерные признаки избытка катехоламинов [5, 9]. Также возможно сочетание ФЕО и гормонально-активной опухоли коры надпочечников. Наличие гиперкортицизма и феохромоцитомы возможно и при развитии в одном надпочечнике двух гормонально-актив-

ных опухолей в различных слоях, например, при сочетании ФЕО и кортикостеромы или гиперплазии коры надпочечников [1,5]. Проведение лабораторной диагностики гиперкортицизма нередко позволяет выявить повышение глюкокортикоидной функции коры надпочечников у больных с ФЕО.

Материалы и методы

Обследовано 47 больных с ФЕО (30 женщин и 17 мужчин) в возрасте $48,2 \pm 2,5$ года с ИМТ = $24,7 \pm 0,5$ кг/м² и 28 пациентов с гормонально-неактивной аденомой (ГНА) коры надпочечников и с артериальной гипертензией (АГ) (16 женщин и 12 мужчин) в возрасте $51,5 \pm 1,7$ года с ИМТ = $26,5 \pm 0,8$ кг/м². 29 здоровых лиц (17 женщин и 12 мужчин) в возрасте $38 \pm 4,5$ лет составили контрольную группу. Клиническая характеристика больных с ФЕО представлена в табл. 1. По нашим данным наиболее часто встречаемые симптомы ФЕО были головная боль, пароксизмальное повышение артериального давления, общая слабость, утомляемость, головокружение.

Таблица 1

Встречаемость клинических симптомов у больных с феохромоцитомой (n=47) в %

Симптом	Встречаемость, %
Головная боль	71
Пароксизмальное повышение АД	68
Общая слабость, утомляемость	56
Головокружение	43
Сердцебиение	43
Тошнота, рвота	38
Ощущение внутренней дрожи	33
Постоянное повышение АД	30
Боль в поясничной области	28
Одышка в покое и при минимальной физической нагрузке	28
Потливость	23
Нарушение сна	5

Методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) определяли уровни АКТГ в плазме крови и кортизола в 9 час и после пробы с 1 мг дексаметазона (ПТД) в сыворотке крови. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли уровни альдостерона (АЛД), ренина (Р), хромогранина А, метанефрина (МН) и норметанефрина (НМН) в плазме крови, содержание свободных метанефрина (UMN) и

норметанефрина (UNMN) в моче. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) определяли уровни кортизола (F), кортизона (E), кортикостерона (B), 11-дезоксикортизола (S) и 11-дегидрокортикостерона (A) в крови. Стероидные профили мочи (СПМ) исследовали методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) с использованием газового хромато-масс-спектрометра Ресурсного центра «Методы анализа состава веществ» СПб ГУ. Статистическая обработка данных осуществлялась 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. Использовался непараметрический критерий Mann-Whitney и корреляции Spearman при сравнении результатов, полученных в исследуемых группах. Статистически значимым считался критерий достоверности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У пациентов с ГНА уровни АКТГ в плазме крови, Р, АЛД и его предшественников, кортизола в 9 ч и после ПТД (меньше 50 нмоль/л) в сыворотке крови, метанефринов в плазме крови и моче достоверно не отличались от здоровых лиц ($p > 0,05$), что позволило отнести данных больных в группу контроля (табл. 2 и 3). ФЕО была диагностирована у больных с опухолью надпочечника на основании увеличения уровней МН и НМН в плазме крови и экскреции свободных UMN и UNMN с мочой в сравнении с пациентами с ГНА (Рис. 1). У больных с ФЕО

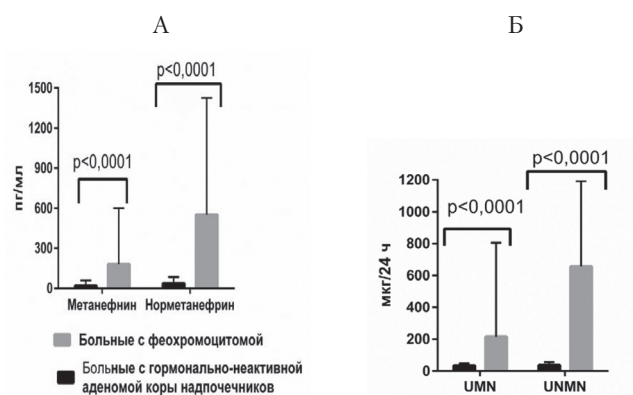


Рис. 1. Содержание метанефрина и норметанефрина в плазме крови (А) и экскреция свободных метанефрина (UMN) и норметанефрина (UNMN) с мочой (Б) у больных с феохромоцитомой в сравнении с больными с гормонально-неактивной аденомой коры надпочечников.

Таблица 2

Уровень хромогранина А и функциональное состояние гипофизарно-адреналовой системы у больных с феохромоцитомой и с гормонально-неактивной аденомой коры надпочечников (ГНА) по данным методов иммуноанализа

Показатели	Me (LQ-UQ)			P ₃₋₂
	Здоровые n=29	Пациенты с ГНА n=28	Пациенты с феохромоцитомой n=47	
	1	2	3	
Хромогранин А, пг/мл	22 (15–31)	44,7 (31,3–51,8)	181 (119–400) P ₃₋₁ <0,0001-	0,015
АКТГ, пг/мл	28 (21–39)	11,4 (6,4–16,4)	19,2 (11,5–30,1)	0,007
Кортизол, нмоль/л	357 (321–426)	378 (279–438)	458 (338–586)	0,038
Кортизол после пробы с 1 мг дексаметазона, нмоль/л	32 (24–40)	27,9 (23,9–50,1)	45,8 (30,6–79,4)	0,05
Свободный кортизол в слюне, нмоль/л	6,5 (4,2–9,3)	7,5 (6,6–12,0)	9,7 (7,4–14,3) P ₃₋₁ =0,007	0,42

P₃₋₁ – достоверность различий показателей пациентов с феохромоцитомой с показателями здоровых лиц;
P₃₋₂ – достоверность различий показателей пациентов с феохромоцитомой с показателями пациентов с гормонально-неактивной аденомой надпочечника

Таблица 3

Уровни кортикостероидов в крови, полученные методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, у больных с феохромоцитомой (ФЕО) и с гормонально-неактивной аденомой (ГНА) коры надпочечников

Название показателей	Me (LQ-UQ)			P ₃₋₂
	Здоровые лица n=29	Пациенты с ГНА n=28	Пациенты с ФЕО n=47	
	1	2	3	
Кортизол (F), нг/мл	83 (68–96)	62,7 (52,4–80,8)	96,2 (71,6–134,8) P ₃₋₁ =0,02	0,0002
Кортизон (E), нг/мл	18 (15–22)	15,3 (13,3–17,8)	17,3 (12,8–22,3)	0,06
Кортикостерон (B), нг/мл	2,0 (1,5–2,1)	1,4 (0,5–2,0)	3,6 (1,6–5,9) P ₃₋₁ =0,006	0,0001
11-дегидрокортикостерон (A), нг/мл	1,9 (1,6–2,2)	0,9 (0,5–1,3)	2,0 (0,5–4,2)	0,017
11-дезоксикортизол (S), нг/мл	0,9 (0,5–1,5)	0,5 (0,4–0,6)	1,0 (0,5–1,7)	0,0007
Соотношение кортизол/кортизон	4,5 (4,0–5,4)	4,2 (3,5–5,3)	5,6 (4,1–7,1) P ₃₋₁ =0,005	0,016

P₃₋₁ – достоверность различий показателей пациентов с феохромоцитомой с показателями здоровых лиц;
P₃₋₂ – достоверность различий показателей пациентов с феохромоцитомой с показателями пациентов с гормонально-неактивной аденомой надпочечника

уровни АКТГ в плазме крови, хромогранина А и кортизола в сыворотке крови были выше, чем у пациентов с ГНА (табл. 2). У 6 пациентов с ФЕО с уровнем кортизола после ПТД >60 нмоль/л были повышены уровни кортизола в сыворотке крови в 9 ч до 495 (403-714) нмоль/л, p=0,04 и после ПТД (>65 нмоль/л) до 166 (65-

244) нмоль/л, p=0,003 в сравнении с пациентами с ГНА, что свидетельствует об автономной продукции кортизола корой надпочечника. В данной группе установлена положительная корреляционная связь (p<0,05) между экскрецией UNMN и уровнями кортизола в плазме крови (r=0,59), между экскрецией UMN и СКС

($r=0,72$), что предполагает взаимосвязь мозгового и коркового слоев надпочечников.

По данным ВЭЖХ у больных с ФЕО установлено увеличение уровней глюкокортикоидов в крови: F, B, S и A и соотношения F/E (табл. 3). Кроме этого, получена положительная корреляционная связь ($p<0,05$) между экскрецией UNMN и уровнями F ($r=0,49$), E ($r=0,45$), B ($r=0,47$) и S ($r=0,53$) в крови.

Анализируя данные ГХ-МС, у больных с ФЕО установлено увеличение экскреции с мочой биологически активных метаболитов глюкокортикоидов: тетрагидрокортизола (ТНФ), тетрагидрокортикостерона (ТНВ) и allo-ТНВ (табл. 4). Получена положительная корреляционная связь ($p<0,05$) между метанефринами и следующими метаболитами глюкокортикоидов: UMN с THS ($r=0,8$) и кортолами ($r=0,53$), UNMN с ТНФ ($r=0,50$) и ТНВ ($r=0,67$), отрицательная корреляционная связь между UNMN и ГНА ($r=-0,68$).

Повышение соотношений ТНФ/ТНЕ и (ТНФ+alloТНФ+кортолы) / (ТНЕ+allo-ТНЕ+кортолоны) по данным ГХ-МС и F/E по данным ВЭЖХ могут свидетельствовать о де-

фекте фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа у больных с ФЕО (табл. 3 и 5).

Проведение лабораторной диагностики гиперкортицизма позволило выявить повышение глюкокортикоидной функции у больных с ФЕО с увеличением биологически активных глюкокортикоидов в крови и экскреции их метаболитов с мочой. Наиболее вероятно, повышение глюкокортикоидной функции у больных с ФЕО связано с активацией гипофизарно-надпочечниковой системы высокими уровнями катехоламинов. У 12,8% пациентов с ФЕО была выявлена автономная продукция кортизола корой надпочечников без клинических проявлений гиперкортицизма. Выявление автономной секреции кортизола у больных с ФЕО на дооперационном этапе имеет важное клиническое значение для своевременного назначения, при необходимости, заместительной глюкокортикоидной терапии в раннем послеоперационном периоде. В связи с полученными данными всем больным с ФЕО рекомендуется проводить гормональное обследование для исключения автономной секреции кортизола.

Таблица 4

Экскреция метаболитов глюкокортикоидных гормонов с мочой у больных с феохромоцитомой (ФЕО) и гормонально-неактивной аденомой коры надпочечников (ГНА) по данным газовой хромато-масс-спектрометрии

Наименование стероидов	МЕ (LQ-UQ), мкг/24 ч			P ₃₋₂
	Здоровые лица n=29	Пациенты с ГНА n=28	Пациенты с ФЕО n=47	
	1	2	3	
Тетрагидро-11-дезоксикортизол (THS)	59 (15–101)	86 (51–111)	86 (55–117)	0,91
Тетрагидрокортизон (ТНЕ)	1280 (1042–1836)	1690 (1001–2154)	1984 (900–2571)	0,55
allo-Тетрагидрокортизон	75 (45–110)	100 (87–113)	125 (57–207)	0,85
Тетрагидрокортикостерон (ТНВ)	65 (40–114)	81 (35–107)	119 (81–178)	0,01
allo-ТНВ	348 (230–486)	127 (50–171)	307 (246–369)	0,0001
			P ₃₋₁ =0,0001	
Тетрагидро-11-дегидрокортикостерон	65 (40–114)	44 (32–91)	64 (46–93)	0,31
Тетрагидрокортизол (ТНФ)	600 (404–668)	643 (323–770)	874 (529–1283)	0,03
			P ₃₋₁ =0,03	
allo-Тетрагидрокортизол	508 (327–860)	544 (265–853)	547 (455–1332)	0,26
			P ₃₋₁ =0,047	
α -кортолон	348 (230–486)	364 (339–583)	393 (234–477)	0,31
β -кортолон	192 (148–298)	225 (179–326)	285 (231–432)	0,14
α -кортолон + β -кортолон	50 (25–110)	76 (31–105)	55 (33–63)	0,76

P₃₋₁ – достоверность различий показателей пациентов с феохромоцитомой с показателями здоровых лиц; P₃₋₂ – достоверность различий показателей пациентов с феохромоцитомой с показателями пациентов с гормонально-неактивной аденомой надпочечника (ГНА)

Признаки снижения активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа у больных с феохромоцитомой (ФЕО) по данным газовой хромато-масс-спектрометрии

Соотношения продукт/субстрат	МЕ (LQ-UQ)			P ₃₋₂
	Здоровые лица n=29	Пациенты с ГНА n=28	Пациенты с ФЕО n=47	
	1	2	3	
(THF+alloTHF+кортолы) / (TNE+allo-TNE+кортолоны)	0,51 (0,45–0,65)	0,58 (0,45–0,65)	0,79(0,67–0,92) P ₃₋₁ =0,002	0,043
(THF+alloTHF) / TNE	0,75 (0,61–0,97)	0,73 (0,58–1,14)	1,01(0,75–1,27) P ₃₋₁ =0,026	0,07
THF / TNE	0,37 (0,33–0,45)	0,33 (0,23–0,52)	0,55(0,42–0,64) P ₃₋₁ =0,0006	0,007

P₃₋₁ – достоверность различий показателей пациентов с феохромоцитомой с показателями здоровых лиц;
P₃₋₂ – достоверность различий показателей пациентов с феохромоцитомой с показателями пациентов с гормонально-неактивной аденомой надпочечника (ГНА)

Выводы

1. У больных с феохромоцитомой получено увеличение биологически активных глюкокортикоидов в крови и экскреции их тетрагидропроизводных с мочой, у 12,8% выявлена автономная продукция кортизола.

2. Установлены положительные корреляционные связи между экскрецией с мочой свободного норметанефрина с уровнями биологически активных глюкокортикоидных гормонов в крови и с экскрецией их тетрагидропроизводных и кортолов с мочой, что указывает на взаимосвязь мозгового вещества и коры надпочечников у больных с феохромоцитомой.

3. Увеличение соотношений THF/TNE и (THF+alloTHF+кортолы)/ (TNE+allo-TNE+кортолоны) может свидетельствовать о снижении активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа у больных с феохромоцитомой.

Литература

1. *Adler J.T.* Pheochromocytoma: current approaches and future directions/ J.T. Adler, G.Y. Meyer-Rochow, H. Chen [et al] // *Oncologist.* – 2008. – Vol. 13. – № 7– P. 779-793.

2. *Nguyen-Martin M.A.* Pheochromocytoma: An Update on Risk Groups, Diagnosis and Management / M.A. Nguyen-Martin, G.D. Hammer // *Hospital Physician.* – 2007. – Vol. 42. – № 2.– P. 17-24.

3. *Negro A.* Severe ectopic Cushing's syndrome due to ACTH-secreting pheochromocytoma / A. Negro, E. Manicardi, C. Grasselli [et al] // *Int J*

Clin Med. – 2013. – Vol. 4. – P. 228-231.

4. *Taimur S.D.* Pheochromocytoma with hypertensive crisis due to glucocorticoid administration: a case report and review of the literature / S.D. Taimur, M.R. Karim, M.H. Rahman [et al] // *Bangladesh Journal of Medical Science.* – 2011. – Vol. 10. – P. 213-215.

5. *Ramasamy M.* Adrenocorticotrophic hormone secreting pheochromocytoma / M. Ramasamy, R. Thiagarajan, P. Dass // *Indian Journal of Urology.* – 2010. – V. 26. – № 1. – P. 123-125.

6. *Kirkby-Bott J.* Ectopic hormone-secreting pheochromocytoma: a francophone observational study / J. Kirkby-Bott, L. Brunaud, M. Mathonet [et al] // *World journal of surgery.* – 2012. – V. 36. – № 6. – P. 1382-1388.

7. *Yu R.* Diagnosis and treatment of pheochromocytoma in an academic hospital from 1997 to 2007 / R. Yu., N. Nissen., P. Chopra [et al] // *Am J Med.* – 2009 – Vol. 122. – № 1. – P. 85-95.

8. *Trimeche A.S.* Corticomedullary mixed tumor of the adrenal gland / A.S. Trimeche, M. Chadli Chaieb, M. Mokni [et al] // *Ann Endocrinol (Paris).* – 2009. – V. 70. – P. 473-476.

9. *Chen H.* Adrenocorticotrophic hormone-secreting pheochromocytomas: the exception to the rule / H. Chen, J.L. Doppman, G.P. Chrousos [et al] // *Surgery.* – 1995. – V. 118 – P. 988-994.

10. *Дедов И.И.* Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев // М.: Гэотар-Мед. – 2007. – 422 с.

Мария Иванушко
Тел. 8-911-291-2878
E-mail: *Maria.ivanushko@yandex.ru*

М.А. Иванушко, Н.В. Ворохобина, Л.И. Великанова, З.Р. Шафигуллина. Особенности метаболизма глюкокортикоидных гормонов у больных с феохромоцитомой // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 3. – С. 59-64.

CHARACTERISTICS OF METABOLISM OF GLUCOCORTICOID HORMONES IN PATIENTS WITH PHEOCHROMOCYTOMA

M.A. Ivanushko, N.V. Vorokhobina, L.I. Velikanova, Z.R. Shafigullina

North-Western State Medical University names after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Abstract. The article performs analysis of glucocorticoid hormones data and their metabolites investigated by methods of high-performance liquid chromatography and gas chromatography – mass-spectrometry in 47 patients with pheochromocytoma (PHEO) and 28 patients with hormone-inactive adenoma of the adrenal cortex. We revealed increased blood levels of biologically active glucocorticoids and elevation of urine excretion of their tetrahydrometabolites in patients with PHEO. 6 patients with PHEO showed biochemical signs of the autonomous cortisol production. A positive correlation of free normetanephrine excretion with blood cortisol, corticosterone and 11-deoxycortisol and urine excretion of tetrahydrometabolites and cortols and a negative correlation with the urine excretion of tetrahydro-11-dehydrocorticosterone were detected. An increase of the THF/THE and (THF+alloTHF+cortol)/(THE+allo-THE+ cortolone) ratios may indicate a decrease of 11 β -hydroxysteroiddehydrogenase type 2 activity in patients with PHEO.

Key words: pheochromocytoma, metabolism of glucocorticoid hormones, steroid profiles in urine, high-performance liquid chromatography, gas chromatography – mass-spectrometry.

Authors

M.A. Ivanushko
Тел.: 8-911-291-2878
E-mail: *Maria.ivanushko@yandex.ru*

M.A. Ivanushko, N.V. Vorokhobina, L.I. Velikanova, Z.R. Shafigullina. Characteristics of metabolism of glucocorticoid hormones in patients with pheochromocytoma // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 3. – P. 59-64.