

П.І. Гордійчук<sup>1,2</sup>,  
Ю.В. Роєнко<sup>1,2</sup>,  
О.В. Погорєлов<sup>1,2</sup>,  
М.П. Гордійчук<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л.Шурика,

<sup>2</sup> КНП "Київський міський клінічний ендокринологічний центр", Київ, Україна

**Ключові слова:** аденокортикальна аденома, наднирники, кортизол, альдостерон, аденокортикотропний гормон, ренін.

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.04.277>

## ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ ТА МІНЕРАЛОКОРТИКОЇДИ В ПЛАЗМІ КРОВІ ЯК МАРКЕРИ РАНЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ПУХЛИН КІРКОВОГО ШАРУ НАДНИРНИКІВ

**Мета:** оцінити стан гіпофізарно-надниркової та ренін-альдостеронової систем у пацієнтів з різними видами аденокортикальних аденом. **Об'єкт і методи:** досліджували гормональний статус 35 пацієнтів з аденокортикальними аденомами за допомогою прямого кількісного імуноферментного аналізу, визначали рівень глюкокортикоїдів (кортизолу) та мінералокортикоїдів (альдостерону). Рівень аденокортикотропного гормону (АКТГ) та реніну визначали за допомогою імунохімічних методів з використанням специфічних МкАт. **Результати:** виявили підвищення рівня кортизолу на фоні зниження рівня АКТГ у пацієнтів з кортизол-продукуючими аденокортикальними аденомами. У пацієнтів з альдостерон-продукуючими аденомами альдостеронізм розвивається на тлі незмінного рівня реніну та підвищення альдостерон-ренінового співвідношення. **Висновки:** розвиток гормонозалежних аденом кори надниркових залоз призводить до дисбалансу у роботі гіпофізарно-надниркової та ренін-альдостеронової систем і слугує критерієм ранньої діагностики аденокортикальних аденом наднирників.

Однією з найактуальніших проблем сучасної ендокринологічної хірургії є діагностика та хірургічне лікування новоутворень надниркових залоз, серед яких найчастіше зустрічаються аденоми [1] та феохромоцитоми [2]. Ці пухлини наднирників утворюються при розростанні клітин коркового та мозкового шарів відповідно, з утворенням вогнищевих новоутворень [1–3].

Доброякісні пухлини кори наднирників з розміром менше 4 см характеризуються відсутністю вираженої симптоматики. Діагностика аденокортикальних аденом часто є випадковою під час проведення інструментального дослідження [4]. Це вказує на морфологічну і гістологічну варіабельність доброякісних пухлин надниркових залоз, яка супроводжується різноманітною симптоматикою [5]. Тому, питання ранньої діагностики аденокортикальних аденом до сьогодні залишається відкритим та вимагає пошуку надійних маркерів, які б на початкових етапах розвитку новоутворення дозволили діагностувати та передбачити розвиток трансформованої тканини кори наднирників.

Оскільки симптоматика аденокортикальних аденом значною мірою залежить від типу пухлини (кортизол-продукуюча аденома, альдостерон-продукуюча аденома, аденокортикальна інсиденталома [6]), то визначення рівня глюкокортикоїдів (кортизолу) і мінералокортикоїдів (альдостерону) в плазмі крові дозволить встановити напрямок пухлинного процесу. Дисгормональні

зміни при аденокортикальній аденомі можуть вказувати на метаболічні порушення не лише у гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі, але й у ренін-ангіотензин-альдостероновій системі [7]. Порушення біохімічних процесів у цих системах будуть супроводжуватися змінами фізіологічних особливостей організму людини, а саме: порушеннями регуляції кров'яного тиску та об'єму крові в організмі, змінами реабсорбції натрію і води в нирках, регуляції вуглеводного обміну [8]. Гормонально активні пухлини надниркових залоз мають досить широкий спектр клінічних проявів, у той час як неактивні інсиденталоми не проявляють себе [8]. Першим кроком після виявлення пухлини наднирника має бути визначення її гормонального статусу.

Гормональна активність новоутворень кори наднирників є показанням до операції [9]. Сьогодні гостро постає питання про можливість виконання органозберігаючих оперативних втручань на наднирниках, особливо при збереженні частини гормонопродукуючої тканини у пацієнтів. Тому, рівні глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів у крові можуть бути не лише діагностичними маркерами виду аденокортикальних аденом, але й вказувати на ефективність проведеного лікування та його віддалені наслідки.

**Метою дослідження** було оцінити стан гіпофізарно-надниркової та ренін-альдостеронової систем у пацієнтів з різними видами аденокортикальних аденом.

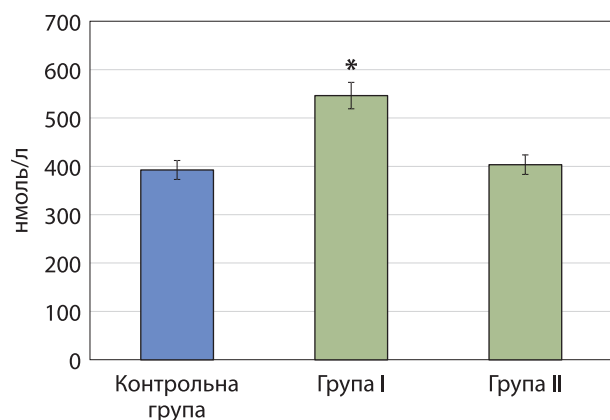
### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні проаналізовані результати обстеження 35 пацієнтів з адренокортикальними аденомами: 21 (60%) жінка та 14 (40%) чоловіків. Вік пацієнтів — від 38 до 69 років (середній вік —  $44,7 \pm 5,8$  роки). Всі пацієнти надали інформовану згоду на використання їх клінічних даних у наукових цілях відповідно до міжнародних етичних засад, що викладені в Гельсінській Декларації Всесвітньої медичної асоціації.

Доопераційна диференційна діагностика пухлин надниркових залоз включала стандартний набір досліджень: збір скарг, анамнезу, об'єктивний огляд. Виявлення аденоми кори наднирників у пацієнтів відбувалося під час проведення комп'ютерної томографії (КТ) органів заочеревинного простору, що дозволило виявити та чітко локалізувати процес розвитку новоутворення. У 5 (14,3%) пацієнтів виявили доброякісні пухлини кори надниркових залоз, які мали безсимптомний перебіг.

При опитуванні та об'єктивному огляді пацієнтів особливу увагу звертали на відомі клінічні прояви гормональної активності пухлини, такі як підвищення артеріального тиску, характерні зміни зовнішнього вигляду, збільшення ваги тощо. Під час збору анамнезу уточнювали наявність у пацієнтів супутньої патології. Критерії виключення: наявність раку будь-якої локалізації та злоякісного новоутворення у наднирниковій залозі, метастатичний характер пухлини.

У крові визначали вміст гормонів кори надниркових залоз — глюкокортикоїдів (кортизолу), мінералокортикоїдів (альдостерону). Щоб оцінити гормональний статус пацієнта з визначенням рівня кортизолу в крові проводили пробу з 1 мг дексаметазону. Вміст гормонів визначали за допомогою



**Рис. 1.** Рівень кортизолу в плазмі крові. Група I — пацієнти з кортизол-продукуючими адренокортикотропними аденомами наднирників; група II — пацієнти з альдостерон-продукуючими адренокортикотропними аденомами наднирників; \* — статистично достовірна різниця, порівняно з показниками контрольної групи,  $p < 0,05$

прямого кількісного імуноферментного методу (EIA-1887, “Cortisol ELISA”, США). На основі отриманих результатів було сформовано 2 групи: I група — пацієнти з кортизол-продукуючими адренокортикотропними аденомами наднирників ( $n = 18$ ); II група — пацієнти з альдостерон-продукуючими адренокортикотропними аденомами наднирників ( $n = 17$ ). Групою порівняння були 23 практично здорових особи.

Для встановлення стану гіпофіз-наднирникової системи визначали рівень адренокортикотропного гормону (АКТГ) гіпофізу за допомогою імуноферментного методу на аналізаторі-фотометрі “SIRIO S”. Пряму концентрацію реніну визначали за допомогою імунохімічних методів з використанням специфічних до реніну МкАт.

Альдостерон-ренінове співвідношення (АРС) розраховували шляхом поділу значення концентрації альдостерону в плазмі на показник концентрації реніну.

Отримані дані піддавали статистичній обробці з використанням програми “Statistica”, Stat Soft Inc (США). Статистично достовірну різницю між показниками визначали методом параметричної статистики за допомогою критерію Стьюдента. Достовірними вважали результати між двома групами при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За оцінкою рівня у крові глюкокортикоїдів або мінералокортикоїдів у всіх пацієнтів було виявлено підвищення гормонального фону, характер якого залежав від морфологічної будови пухлини. Визначення рівня кортизолу у пацієнтів з адренокортикальними аденомами показало, що у 18 (51,4%) хворих рівень цього гормону у плазмі крові був підвищений. Так, концентрація кортизолу в цих пацієнтів була на рівні  $546,4 \pm 61,2$  нмоль/л, що у 1,4 раза перевищувало показник групи умовно здорових осіб ( $392,1 \pm 41,5$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ) (рис. 1). Встановлений факт вказував на наявність кортизол-продукуючої автономної пухлини надниркових залоз.

КТ семіотика наднирників у пацієнтів першої групи вказувала на збільшення їх розмірів, неоднорідність структури, проте контури були рівні без ознак інвазії у сусідні тканини. Щільність новоутворення визначалася після введення контрастного препарату. Об'єм незміненої тканини надниркових залоз визначався на рівні від 60 до 80%. Новоутворення були зазвичай поодинокі і походили з пучкового шару, що і зумовлювало підвищену секрецію кортизолу (рис. 1).

У 17 пацієнтів, що склали групу II з альдостерон-продукуючими адренокортикотропними аденомами наднирників, виявили високий рівень вмісту альдостерону ( $22,8 \pm 1,89$  нг/дл), що у 1,5 раза перевищував показник групи здорових осіб,

у яких концентрація альдостерону становила  $15,2 \pm 1,89$  нг/дл ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

У всіх пацієнтів новоутворення добре візуалізувалися і мали доброякісний характер.

Оскільки синтез і секреція досліджуваних нами глюкокортикоїдів і менералокортикоїдів метаболічно пов'язані із АКТГ і реніном, то на наступному етапі визначили концентрацію вище наведених біологічно-активних речовин.

Рівень АКТГ знижувався у пацієнтів з кортизол-продукуючими аденомами та не змінювався в крові пацієнтів з альдостерон-продукуючими адренкортикальними аденомами наднирників. Так, у пацієнтів групи I рівень АКТГ знижувався до  $15,7 \pm 1,2$  пг/мл порівняно із значенням  $26,9 \pm 2,2$  пг/мл, виявленим у здорових осіб ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Виявлене нами гальмування продукції АКТГ відбувалося під впливом саме глюкокортикоїдів, оскільки підвищення концентрації кортизолу в крові інгібує секрецію як АКТГ, так і гіпоталамічного кортикотропінрилізинг гормону.

Отже, розвиток кортизол-продукуючих аденорм кори наднирників призводив до гіперсекреції кортизолу та порушення активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи.

Стан ренін-альдостеронової системи оцінювали за рівнем реніну та показником альдостерон-ренінового співвідношення. Отримані дані засвідчили, що рівень реніну у пацієнтів обох досліджуваних груп статистично достовірно не відрізнявся від показників контрольної групи (рис. 4А). Спостерігали підвищення рівня альдостерон-ренінового співвідношення у пацієнтів з альдостерон-продукуючими пухлинами, у яких співвідношення альдостерон/ренін у 1,3 раза перевищувало показник пацієнтів контрольної групи ( $p > 0,05$ ) (рис. 4Б). Встановлений факт вказує на те, що гіперальдостеронемія, яку спостерігають у хворих на адренкортикальні аденоми наднирників, має вторинний характер і є ренін-незалежною, а фізіологічні зміни в організмі з відповідним проявом клінічних ознак відбуваються незалежно від впливу ангіотензину II.

Таким чином, підвищення концентрації кортизолу та альдостерону вказували на порушення у роботі кори наднирників, що пов'язано із розвитком адренкортикальних новоутворень у цьому органі. Зміни рівня глюкокортикоїдів та менералокортикоїдів у плазмі крові можуть бути причиною порушення роботи гіпофізарно-надниркової та ренін-альдостеронової систем відповідно, що призведе до метаболічних та фізіологічних порушень в організмі хворих з новоутвореннями кори наднирників.

Диференційна діагностика пухлин надниркових залоз доброякісного характеру на доопераційному етапі пов'язана зі значними труднощами.

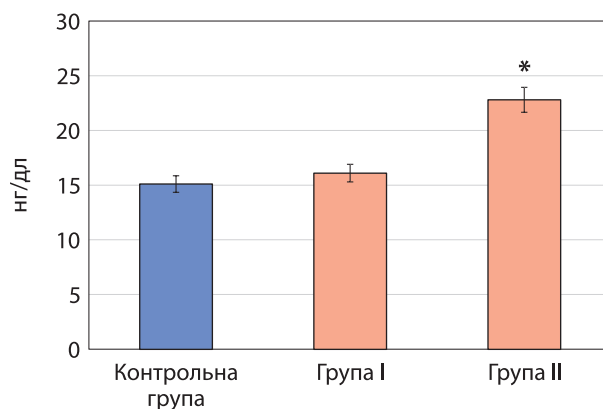


Рис. 2. Рівень альдостерону в плазмі крові. Група I — пацієнти з кортизол-продукуючими адренкортикотропними аденомами наднирників; група II — пацієнти з альдостерон-продукуючими адренкортикотропними аденомами наднирників; \* — статистично достовірна різниця, порівняно з показниками контрольної групи,  $p < 0,05$

Цитологічне та гістологічне дослідження матеріалу, взятого за допомогою тонкоіголкової аспіраційної біопсії, є інформативним лише у 80–85% випадків. Це пов'язано з тим, що основною відмінністю між різними типами адренкортикальних аденорм є, в основному, метаболічні зміни як в тканинах новоутворення, так і в організмі в цілому, що неможливо однозначно визначити при цих дослідженнях [10–13]. Враховуючи малу інформативність доопераційних морфологічних досліджень, значну роль у диференційній діагностиці доброякісних пухлин надниркових залоз відіграють клініко-лабораторні методи, зокрема, визначення рівня гормонів.

Як показано в дослідженні, підвищена секреція кортизолу при адренкортикальних аденомах наднирників асоціювалася з розвитком синдрому Кушинга, оскільки у пацієнтів клінічними ознаками були: кругле червоне обличчя, підвищення кров'яного тиску, слабкість м'язів та кісток, че-

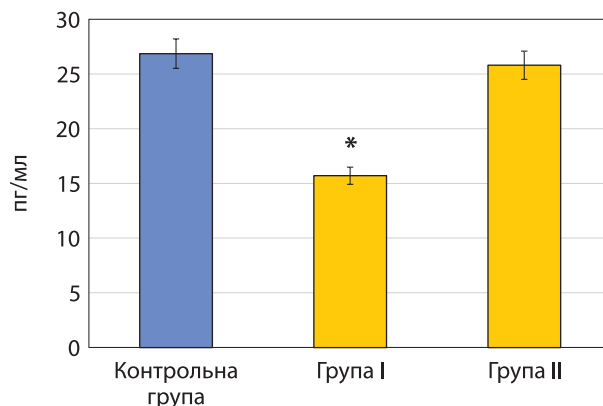
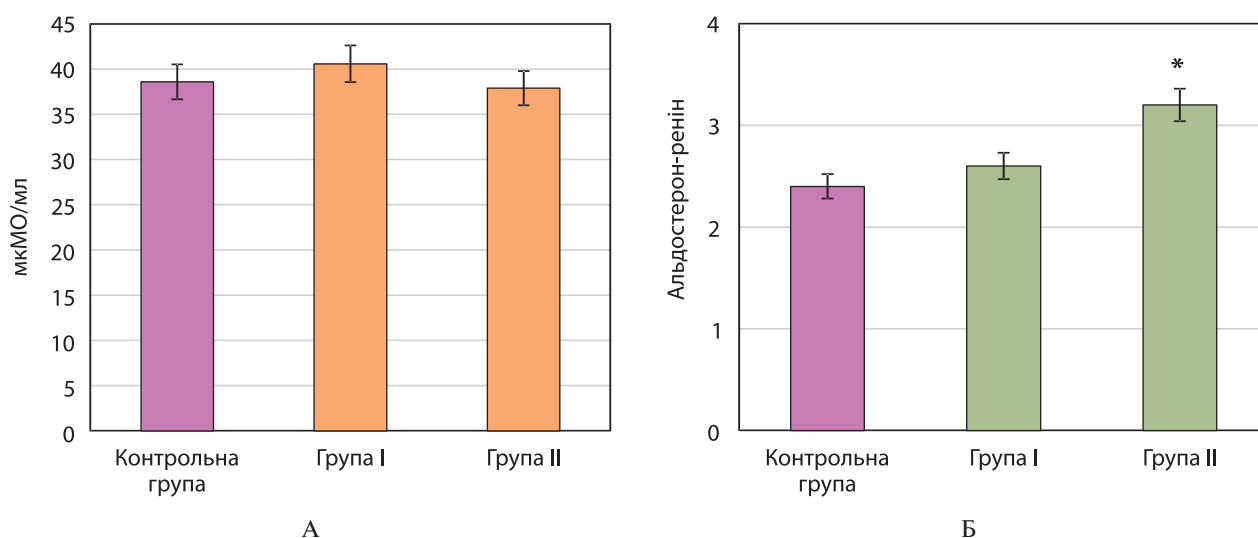


Рис. 3. Рівень адренкортикотропного гормону в плазмі крові хворих з адренкортикальними аденомами надниркових залоз



**Рис. 4.** Рівень реніну (А) й співвідношення альдостерон/ренін (Б) в плазмі крові хворих з аденомами надниркових залоз

ревне ожиріння, специфічні для цього синдрому ознаки шкіри тощо [7]. Слід зазначити, що характерні симптоми проявлялися інтенсивніше у тих пацієнтів, у яких розміри аденоми перевищували 2,5 см. При менших розмірах новоутворення клінічна симптоматика була менш вираженою. Виявлений гіперкортицизм впливав на рівень АКТГ, вміст якого був зниженим. Розвиток АКТГ-незалежного синдрому Кушинга при гіперсекреції кортизолу виявлявся на фоні порушення роботи гіпофізарно-надниркової системи. Таким чином, надлишок кортизолу гальмував виділення АКТГ з можливою наступною атрофією тканини кори надниркової залози, що розміщена за межами пухлини [11, 12, 14]. При односторонньому виявленні доброякісної пухлини у другій наднирковій залозі часто візуалізувалися множинні вузлики кори наднирників, що вказувало на нодулярну гіперплазію. Нерідко така гіперплазія мала поліклональний характер, тоді як аденоми були переважно моноклональними.

Визначення рівня альдостерону показало, що його підвищення в плазмі крові хворих з доброякісними пухлинами кори наднирників є незалежним чинником розвитку та прогресування артеріальної гіпертензії, оскільки високий рівень альдостерону у плазмі крові корелював з гіпергідратацією та підвищенням артеріального тиску. Зростання рівня альдостерону в крові хворих з альдостерон-продукуючими пухлинами варто розглядати не тільки як ранній діагностичний маркер цієї патології, але й як незалежний фактор ризику потенційно фатальних серцево-судинних ускладнень. Результати підтверджують взаємозв'язок між рівнем альдостерону і вираженістю клінічних симптомів. Альдостеронізм може стати причиною порушення водно-електролітного обміну, підвищення артеріального тиску, м'язової слабкості, гіпокаліємії та алкалозу [15].

Зміни рівня реніну в плазмі крові не асоціювалися з розвитком аденокорткальних аденом, проте з цією патологією корелював показник співвідношення альдостерон-ренін, значення якого підвищувалося при наявності досліджуваної патології. Орієнтуючись на результати досліджень, можна стверджувати, що підвищення співвідношення альдостерон-ренін є одним із найвірогідніших маркерів несприятливого прогнозу у пацієнтів з новоутвореннями кори наднирників [16], тому його можна використовувати не тільки для діагностики аденокорткальних аденом, але й для скринінгу ефективності застосування різних методів лікування — як оперативного, так і медикаментозного. Водночас, не виявлено прямої кореляції між рівнем плазматичного реніну та розвитком аденокорткальних аденом кори наднирників.

Отже, можна припустити, що в механізмі розвитку різних видів пухлин кори наднирників беруть участь багато факторів, які залежать від напряму синтезу глюкокортикоїдів або мінералокортикоїдів. При цьому всі процеси в організмі взаємопов'язані, можуть мати спільний патогенетичний механізм та лежати в основі ризику розвитку супутніх патологій, у яких задіяні досліджувані нами гормони. З'ясування зв'язків між клінічними особливостями перебігу розвитку різних типів аденокорткальних аденом та ступенем порушення гіпофіз-надниркової і ренін-альдостеронової систем дозволяє зрозуміти причинно-наслідкові процеси, які розвиваються в організмі хворих та забезпечує можливість правильно підібрати метод лікування.

## ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з кортизол-продукуючими аденокорткальними аденомами встановлено підвищений рівень кортизолу на фоні зниження рівня

АКТГ, що характеризувалося розвитком АКТГ-незалежного синдрому Кушинга, вираженість якого корелювала зі змінами концентрації гормонів у крові.

2. Виявлений альдостеронізм у пацієнтів з альдостерон-продукуючими аденомами розвивався на тлі незмінного рівня реніну, що призводило до підвищення альдостерон-ренінового співвідношення. Встановлені зміни лежать в основі розвитку порушень водно-електролітного обміну, підвищення артеріального тиску, м'язової слабкості, гіпокаліємії та алкалозу.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, et al. Adrenal incidentaloma. *Endocr Rev* 2020; **41** (6): 775–820. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa008>
2. Almeida M, Bezerra-Neto J, Mendonça B, et al. Primary malignant tumors of the adrenal glands. *Clinics (Sao Paulo)* 2018; **73** (suppl 1): e756s. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e756s>
3. Dong R, Yang R, Zhan Y, et al. Single-cell characterization of malignant phenotypes and developmental trajectories of adrenal neuroblastoma. *Cancer Cell* 2018; **38** (5): 716–33. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.08.014>
4. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, et al. Adrenal incidentaloma. *Endocr Rev* 2020; **41** (6): 775–820. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa008>
5. Ross I, Louw G. Embryological and molecular development of the adrenal glands. *Clin Anat* 2015; **28** (2): 235–42. <https://doi.org/10.1002/ca.22422>
6. Hodgson A, Pakbaz S, Mete O. A diagnostic approach to adrenocortical tumors. *Surg Pathol Clin* 2019; **12** (4): 967–95. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.08.005>
7. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of adrenal tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; **175** (2): G1–G34. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467>
8. Ishiwata K, Suzuki S, Igarashi K, et al. Characteristics of benign adrenocortical adenomas with 18F-FDG PET accumulation. *Eur J Endocrinol* 2021; **185** (1): 155–65. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1459>
9. Reincke M, Bancos I, Mulatero P, et al. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; **9** (12): 876–92. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00210-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00210-2)
10. Hu D, Li J, Zhuang Y, Mao X. Adrenocorticotrophic hormone: An expansion of our current understanding of the treatment for nephrotic syndrome. *Steroids* 2021; **176**: 108930. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2021.108930>
11. Lightman S, Birnie M, Conway-Campbell B. Dynamics of ACTH and cortisol secretion and implications for disease. *Endocr Rev* 2020; **41** (3): bnaa002. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa002>
12. Reincke M, Bancos I, Mulatero P, et al. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; **9** (12): 876–92. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00210-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00210-2)
13. Hodgson A, Pakbaz S, Mete O. A diagnostic approach to adrenocortical tumors. *Surg Pathol Clin* 2019; **12** (4): 967–95. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.08.005>
14. Fukuoka H, Shichi H, Yamamoto M, Takahashi Y. The mechanisms underlying autonomous adrenocorticotrophic hormone secretion in Cushing's disease. *Int J Mol Sci* 2020; **21** (23): 9132. <https://doi.org/10.3390/ijms21239132>
15. Seccia T, Caroccia B, Maiolino G, et al. Arterial hypertension, aldosterone, and atrial fibrillation. *Curr Hypertens Rep* 2019; **21** (12): 94. <https://doi.org/10.1007/s11906-019-1001-4>
16. Schilbach K, Junnila R, Bidlingmaier M. Aldosterone to renin ratio as screening tool in primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019; **127** (2-03): 84–92. <https://doi.org/10.1055/a-0672-0836>

### GLUCOCORTICOIDS AND MINERALOCORTICOIDS IN BLOOD PLASMA AS MARKERS FOR THE EARLY DIAGNOSIS OF ADRENAL CORTEX TUMORS

P.I. Gordiichuk<sup>1,2</sup>, Yu.V. Roienko<sup>1,2</sup>,  
O.V. Pogorelov<sup>1,2</sup>, M.P. Gordiichuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Shupyk National University of Healthcare of Ukraine,

<sup>2</sup> Kyiv City Clinical Endocrinology Center, Kyiv, Ukraine

**Summary. Aim:** assessment of the pituitary-adrenal and renin-aldosterone systems state in patients with various types of adrenocortical adenomas. **Object and methods:** in 35 patients with adrenocortical adenomas, the hormonal status was evaluated by a direct quantitative immunoenzymatic analysis. The levels of glucocorticoids (cortisol) and mineralocorticoids (aldosterone) were determined. The levels of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and renin were assessed by immunochemical methods using monoclonal antibodies specific for ACTH and renin. **Results:**

increasing level of the cortisol against the background of a decreasing level of the ACTH in patients with cortisol-producing adrenocortical adenomas was revealed. In patients with aldosterone-producing adenomas, aldosteronism develops against the background of an unchanged level of renin and an increase in the aldosterone-renin ratio. **Conclusions:** the occurrence of hormone-dependent adenomas in the adrenal cortex disrupts the functioning of the pituitary-adrenal and renin-aldosterone systems, which serves as a criterion for the early diagnosis of adrenocortical adrenal adenomas.

**Keywords:** adrenocortical adenoma, adrenal glands, cortisol, aldosterone, adrenocorticotrophic hormone, renin.

**Адреса для листування:**

П.І. Гордійчук  
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9  
Національний університет охорони здоров'я  
України імені П.Л. Шупика  
E-mail: P\_Gordijchuk@ukr.net

Одержано: 18.12.2023