

ОЦІНКА СТАНУ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ У РАННІЙ ДІАГНОСТИЦІ ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНИХ ПУХЛИН КІРКОВОГО ШАРУ НАДНИРНИКІВ

Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика,
Київ, Україна

Метою роботи було визначити маркери стану ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів з гормонально-активними пухлинами кіркового шару наднирників як предикторів вибору тактики оперативного втручання.

Об'єкт та методи. Проаналізовані результати аналізів клініко-лабораторного дослідження 38 хворих з пухлинами надниркових залоз в умовах відділення ендокринної хірургії. В залежності від типу гормонально-активної адренокортикальної аденоми всіх пацієнтів розділили на три групи: I група – пацієнти, у яких розвивалися альдостероми; II група – пацієнти з кортикостеромами; III група – пацієнти з кортикоальдостеромами.

Результати. У результаті досліджень встановлено, що розвиток в організмі гормонально-активних адренокортикальних аденом супроводжується підвищенням в плазмі крові концентрації основних гормонів наднирників: мінералокортикоїда – альдостерону та глюкокортикоїда – кортизолу. Ці зміни супроводжуються дисфункціонуванням ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яке найбільше виражене у пацієнтів з альдостеромами та кортикоальдостеромами, що виражається підвищенням альдостерон/ренінового співвідношення. Водночас, у пацієнтів з кортикостеромами, як і з кортикоальдостеромами, гормональний дисбаланс виражається підвищенням рівня адренокортикотропного гормону в сироватці крові. Таким чином, визначення рівня альдостерону та кортизолу в плазмі крові пацієнтів з гормонально-активними адренокортикальними аденомами слугує маркером ранньої діагностики виду гормонально-активних пухлин, виявлення яких, поряд із дослідження ренін-ангіотензинової системи та рівнем АКТГ, дозволяє передбачити напрямок водно-сольового обміну в організмі. Своєчасне встановлення цих змін дозволить попередити ризик розвитку ускладнень зі сторони інших органів і систем (серцево-судинної, сечовидільної, нервової).

Висновок. Встановлено, що дисбаланс ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та гіпофізарно-надниркової системи сприяє порушенню водно-електролітного балансу, який виражається гіпернатріємією і гіпокаліємією та найбільше

виражений у пацієнтів зі змішаним типом адренокортикальної аденоми.

Ключові слова: адренокортикальна аденома, альдостерон, кортизол, ренін, адренокортикотропний гормон.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Вибір раціонального хірургічного втручання при пухлинах кіркового шару наднирників. Діагностична програма і результати спостереження», № державної реєстрації 012U100365.

Вступ. Пухлини кори наднирників можна віднести до найважчих і досить складних форм ендокринної хірургічної патології. Адренокортикальні аденоми можуть бути як гормонально-неактивними, так і активно продукувати різні гормони [1]. Розвиток гормонально-активних пухлин в організмі проявляється поліморфною клінічною симптоматикою, що зумовленою як ефектом продукуючих гормонів, так і впливом продуктів пухлинного метаболізму. У структурі хірургічної патології надниркових залоз на частку адренокортикальних аденом припадає 35-40%, серед яких 4,5% виявляється випадково за допомогою комп'ютерної томографії черевної порожнини [2].

У випадку розвитку в організмі гормонально-активних пухлин патогенез захворювання залежить від виду гормонів, які секретує пухлина. У хворих може виникати субклінічний гіперкортицизм – підвищення рівня глюкокортикоїдів (ГК) в крові, викликане надлишковою секрецією кортизолу пухлиною надниркових залоз [3], або гіперальдостеронізм – гіперпродукція мінералокортикоїдів [4]. Зустрічаються змішані форми гормональної секреції (майже в 75% випадків) [5].

Одним із методів лікування новоутворень кори наднирників є хірургічне втручання, яке здійснюють з використанням різних доступів до субстрату захворювання. Проте, щоб вибрати напрямок хірургічного лікування необхідно знати механізми патогенезу онкологічних захворювань кори наднирників. У пацієнтів з пухлинами наднирників мають місце неспецифічні прояви, або симптоми захворювань, які часто трактують як складові інших нозологій, наприклад, підвищення

артеріального тиску, ожиріння, підвищене потовиділення, гірсутизм, дизуричні розлади, слабкість тощо [6]. Найчастішою (45-81% випадків) ознакою розвитку аденоми кори наднирників є важко коригуюча артеріальна гіпертензія. Найпоширеніша форма вторинної артеріальної гіпертензії – первинний гіперальдостеронізм [7]. У пацієнтів з гіперальдостеронізмом високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Окрім того, у таких пацієнтів підвищена поширеність цукрового діабету, інсулінорезистентності, метаболічного синдрому [8]. Проте, встановлено, що ці стани можуть бути пов'язані з надлишком як мінералокортикоїдів, так і глюкокортикоїдів [9]. Це пов'язано з тим, що альдостерон і кортизол мають схожу афінність до мінералокортикоїдних рецепторів (МКР). У нормі концентрація вільного кортизолу в крові значимо перевищує концентрацію альдостерону; тому значна частина МКР зв'язана з кортизолом [9]. У зв'язку з цим вивчення гіперкортицизму набуває особливого значення за умов розвитку адренкортикальних аденом.

Зміни рівня альдостерону в крові можуть призвести до дисбалансу в ренін-ангіотензин-альдостероновій системі (РААС). З іншого боку, РААС має виняткове значення в регуляції багатьох параметрів серцево-судинної системи і функції нирок, включаючи підтримку артеріального тиску і водно-сольового балансу [10].

Мета роботи – визначити маркери стану ренін-ангіотензин-альдостеронові системи у пацієнтів з гормонально-активними пухлинами кіркового шару наднирників як предикторів вибору тактики оперативного втручання.

Матеріали і методи дослідження. У роботі проаналізовані результати аналізів клініко-лабораторного дослідження 38 хворих з пухлинами надниркових залоз в умовах відділення ендокринної хірургії на базі Київського міського клінічного ендокринологічного центру. Серед пацієнтів було 16 (42,1%) чоловіків та 22 (57,9%) жінок віком від 35 до 48 років. Оцінка загального стану пацієнтів проводилася на підставі скарг, анамнезу життя і захворювання, огляду з вимірюванням артеріального тиску та визначенням індексу маси тіла.

Для виявлення пухлин наднирників використовували мультиспіральний комп'ютерний томограф. Дослідження наднирників виконували з проведенням внутрішньовенного контрастування. В результаті дослідження отримали розміри пухлин та визначили їх щільність. На другому етапі, після внутрішньовенного введення контрастної речовини, проводили дослідження пухлини в венозну або артеріальну фазу для визначення швидкості накопичення і вимивання контрасту. Для адренкортикальної аденоми накопичення та вимивання

контрасту відбувалося швидко і повністю, що вказувало на наявність доброякісної пухлини.

Критерії включення: незлоякісні аденоми, які мали невелику щільність; чітка візуалізація контурів пухлини; невеликий розмір новоутворення – до 3 см.

В залежності від виду гормонально-активних пухлин надниркових залоз усіх пацієнтів поділили на 3 групи: I група – 8 пацієнтів з пухлинами кори наднирників, що продукували альдостерон (пацієнти з альдостеромами); II група – 8 хворих з адренкортикальними аденомами, які продукували в основному глюкокортикоїди, що клінічно виражалося синдромом гіперкортицизму (пацієнти з кортикостеромами); III група – 22 пацієнтів з пухлинами кори наднирників, що продукували альдостерон і кортизол (пацієнти з кортикоальдостеромами). Група порівняння (контроль) – 14 здорових осіб.

У плазмі крові проводили визначення рівня альдостерону, кортизолу, адренкортикотропного гормону (АКТГ), реніну за методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA), заснованому на принципі «сендвіча». Визначення альдостерон-ренінового співвідношення проводили шляхом математичного ділення показника концентрації альдостерону на показник рівня реніну в плазмі крові. Рівень електролітів натрію (Na^+) і калію (K^+) в плазмі крові визначали колориметричним методом.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Пацієнти приймали участь у проведеному дослідженні повністю за власним бажанням, що підтверджується особистим підписанням відповідної інформованої згоди. Кожен пацієнт особисто був поінформований щодо обов'язків і прав та можливості завершити дослідження в будь-який момент його проведення без будь-яких наслідків та пояснення причин своїх дій.

Статистичну обробку результатів та оцінку достовірності відмінностей між середніми показниками досліджуваних груп проводили з використанням критерія Манна-Уїтні (при порівнянні показників між двома досліджуваними групами) і Краскела-Уоллеса (при порівнянні показників між трьома досліджуваними групами) в програмі IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp.; США). У всіх випадках відмінності інтерпретували як достовірні при $P < 0,05$.

Результати дослідження. Розвиток в організмі первинних гормонально-активних пухлин

надниркових залоз може призвести до гормонального дисбалансу, що проявлятиметься первинним гіперальдостеронізмом або гіперкортицизмом [9].

Результати проведених досліджень показали, що у пацієнтів з різними видами адренкортикальних аденом в плазмі крові змінювалася концентрація як альдостерону, так і кортизолу. Так, найвища концентрація альдостерону в плазмі крові спостерігалася у пацієнтів з альдостеромами, рівень якого становив $286 \pm 19,4$ пг/мл, що у 2,3 рази перевищувало відповідний показник групи здорових осіб ($125 \pm 11,1$ пг/мл) ($p < 0,05$) (рис. 1А).

Дослідження вмісту кортизолу в плазмі крові хворих з адренкортикальними аденомами показало, що найвищий рівень досліджуваного гормону спостерігався у пацієнтів, у яких розвивалися кортикостероми. Встановлено, що у цієї групи пацієнтів рівень кортизолу становив $734 \pm 38,4$ нмоль/л, що у 1,9 рази перевищувало середнє значення групи здорових осіб – $396 \pm 28,5$ нмоль/л ($p < 0,05$) (рис. 1Б). Поряд з цим, у пацієнтів з альдостеромами рівень кортизолу в плазмі крові не відрізнявся від показників контролю. У пацієнтів, у яких був змішаний тип адренкортикальної аденоми рівень кортизолу рівний $576 \pm 33,1$ нмоль/л, що у 1,5 рази перевищувало показник здорових осіб ($p < 0,05$) (рис. 1Б). Причиною підвищеного рівня кортизолу в крові може бути як розвиток гормонально-активної аденоми кори наднирників [9], так і надмірна секреція АКТГ, яка розвивається на тлі цієї патології [11]. Виявили, що середньодобовий рівень корелював з об'ємом пухлини: чим більшою була пухлина, тим вище рівень досліджуваних гормонів у відповідних групах пацієнтів.

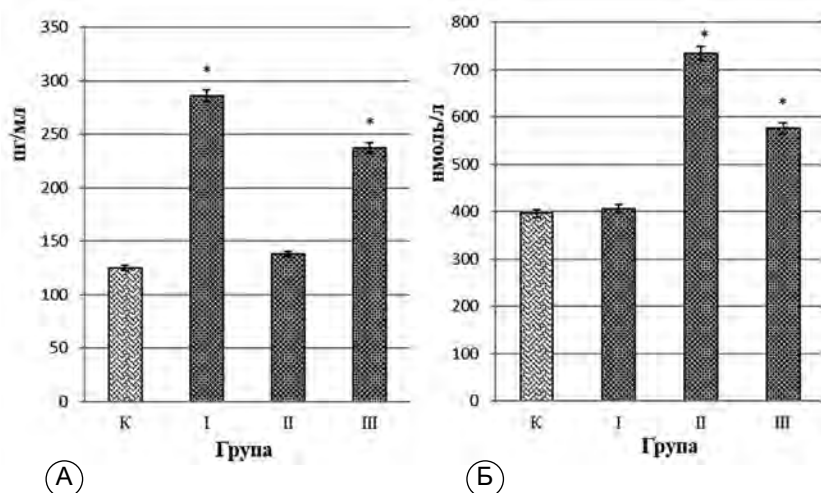


Рис. 1 – Вміст альдостерону (А) і кортизолу (Б) в плазмі крові пацієнтів з гормонально-активними пухлинами кіркового шару наднирників

Примітки: К – група порівняння, яка включала здорових осіб; I група – пацієнти, у яких розвивалися альдостероми; II група – пацієнти з кортикостеромами; III група – пацієнти з кортикоальдостеромами; * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових осіб, $p < 0,05$

Подібна тенденція спостерігалася і в пацієнтів з розвитком кортикоальдостером, у яких рівень альдостерону в плазмі крові становив $237 \pm 16,9$ пг/мл, що у 1,9 рази перевищувало показник здорових осіб ($p < 0,05$). При виявленому альдостеронізмі з можливим поєднанням дрібно- або крупновузлової гіперплазії кори наднирників рекомендується двостороння тотальна аденомектомія з наступною терапією глюкокортикоїдами. Змін у рівні альдостерону не виявлено лише у пацієнтів з кортикостеромами, оскільки показник залишався на рівні норми (рис. 1А).

Отже, розвиток в організмі гормонально-активних адренкортикальних аденом супроводжується підвищенням в плазмі крові концентрації основних гормонів наднирників: мінералокортикоїда – альдостерону та глюкокортикоїда – кортизолу. Ці зміни можуть додатково сприяти розвитку патологій систем та органів, змінювати біохімічні процеси в організмі, у яких задіяні ці гормони, що необхідно враховувати під час та після хірургічного втручання.

Оскільки альдостерон – стероїдний гормон, який переважно синтезується в клубочковій зоні кіркового шару наднирників, то його гіперпродукція, очевидно, і зумовлена гіперплазією новоутворення [12]. Синтезований альдостерон буде впливати на рецептори, що знаходяться в дистальних ниркових каналцях і збірних трубочках нефронів. Зв'язуючись з мінералокортикоїдними внутрішньоклітинними рецепторами (кортикоїдні рецептори 1-го типу), альдостерон опосередковано впливає на гормоночутливі компоненти ДНК і регулює транскрипцію специфічних генів [13]. У результаті

цих процесів у організмі підвищується реабсорбція натрію і води в ниркових каналцях з одночасним зниженням реабсорбції калію і магнію [10].

Відомо, що альдостерон в організмі не тільки регулює іонний гомеостаз, але й підвищення його концентрації може безпосередньо сприяти розвитку ускладнень судинних захворювань, захворювань серця і нирок, а також призводити до метаболічних порушень. Такий механізм впливу здійснюється через рецептори до альдостерону, які є на кардіоміоцитах, ендотеліальних клітинах і фібробластах серця людини. Шляхом активації цих рецепторів альдостерон сприяє збільшенню синтезу колагену, зниження його деградації і викликає проліферацію

фіброblastів, викликаючи міокардіальний фіброз [8, 13].

Підвищений рівень альдостерону у пацієнтів з альдостеромами і кортикоальдостеромами потенціює процеси локального запалення в ендотелії середніх і дрібних вінцевих судин та периваскулярних зонах міокарду. Він може збільшувати продукцію мРНК ангіотензинперетворюючого ензиму (АПЕ) в кардіоміоцитах і, тим самим, сприяти зростанню місцевого утворення ангіотензину (АТ) II в міокарді. Альдостерон збільшує кількість рецепторів АТ II 1-го типу в серцево-судинній системі і потенціює ефекти РААС [14].

Поряд із негативними процесами у пацієнтів з альдостеромами, зміни фізіологічного стану можуть виникати і у пацієнтів з підвищеним рівнем кортизолу. Ці зміни виражатимуться зміною балансу в обміні білків, ліпідів і вуглеводів. При гіперкортицизмі спостерігається порушення толерантності до глюкози з розвитком цукрового діабету, що зумовлено стимуляцією глюконеогенезу і розвитком інсулінорезистентності; посилення катаболізму білків; зменшення м'язової маси; остеопороз; інволюція лімфоїдної тканини; зміни морфологічного складу жирової тканини; підвищення артеріального тиску; розвиток депресивних станів [15]. Показання до операції, що спираються виключно на діагноз субклінічного гіперкортицизму, при доброякісних пухлинах надниркових залоз дискутуються. Вважають, що хірургічну операцію слід проводити за таких умов: молодий вік хворого, можливий негативний вплив субклінічного гіперкортицизму на передіснуючі у хворого артеріальну гіпертензію, остеопороз, порушення вуглеводного обміну, ожиріння. Проти показаннями до операції вважають: літній вік, відсутність захворювань, у генезі яких може брати участь гіперкортицизм, розвиток післяопераційної недостатності надниркових залоз [15]. Діагностика субклінічного гіперальдостеронізму і гіперкортицизму дозволить попередити виникнення післяопераційної гострої надниркової недостатності.

Щоб зрозуміти напрямок метаболічних процесів у пацієнтів з різними типами гормонально-активних пухлин кіркового шару наднирників, було досліджено процеси, в яких вони беруть участь.

Підвищення рівня альдостерону може бути за рахунок дії інших компонентів РААС. У роботі

РААС важливе значення має ренін – протеолітичний ензим, який синтезується та накопичується в юктагломерулярному апараті нирок (ЮГА), після чого виходить у кров. Під дією ренину ангіотензиноген перетворюється в ангіотензин I, який потім перетворюється за допомогою іншого ензиму в ангіотензин II. Ангіотензин II проявляє потужний судинозвужуючий ефект і стимулює вироблення альдостерону. З описаного механізму, випливає, що гіперпродукція альдостерону може бути пов'язана з рівнем ренину [10].

Аналіз результатів показав, що у пацієнтів з різними типами гормонально-активних пухлин кіркового шару наднирників рівень ренину не змінювався у пацієнтів з альдостеромами та кортикостеромами та незначно підвищувався – у 1,3 рази у пацієнтів з кортикоальдостеромами ($31,1 \pm 1,9$ пг/мл) порівняно з показниками здорових осіб ($23,95 \pm 2,21$ пг/мл) ($p < 0,05$) (рис. 2).

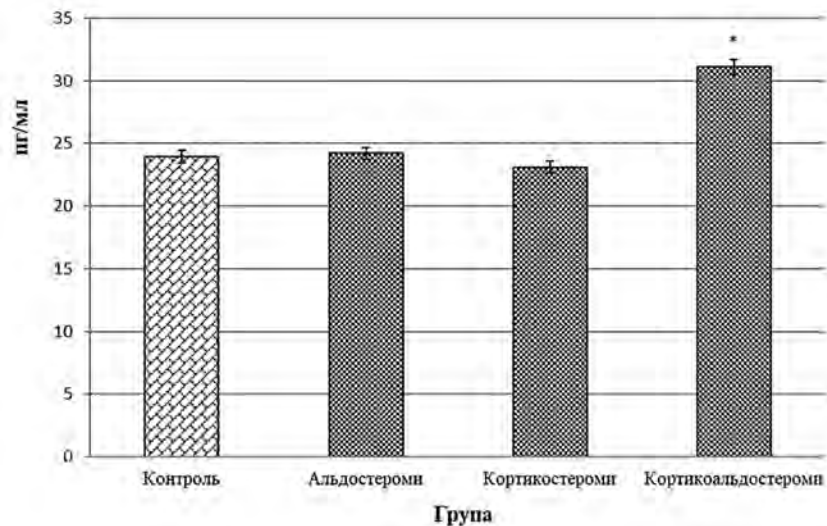


Рис. 2 – Вміст ренину в плазмі крові пацієнтів з гормонально-активними пухлинами кіркового шару наднирників

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових осіб, $p < 0,05$

Імовірно, у пацієнтів з альдостеромами наявний первинний альдостеронізм, оскільки відбувається автономне підвищення секреції альдостерону, пов'язане з розвитком аденоми клубочкової зони кори надниркових залоз [12]. У пацієнтів зі змішаним типом пухлин (кортикоандростеромами) спостерігається вторинний гіперальдостеронізм – підвищення рівня альдостерону викликається підвищенням рівня ренину в крові. Ці зміни можуть бути пов'язані не лише з розвитком аденоми, але й із певними патологіями нирок, які виникають при тривалому гіперальдостеронізмі та гіперкортицизмі. Відомо, що ренін опосередковано впливає

на екскрецію альдостерону: ренін при взаємодії з ангіотензиногеном призводить до утворення ангіотензину I, який, володіючи вазопресорною активністю, під впливом диспеттидилкарбокисептидази швидко перетворюється в ангіотензин II, який і сприяє синтезу альдостерону [10].

Для диференційної діагностики різних видів адренкортикальних аденом було розраховане альдостерон-ренінове співвідношення.

Результати проведених досліджень показали, що найвищий показник співвідношення альдостерон/ренін – $11,8 \pm 0,9$ спостерігався у пацієнтів з альдостеромами (рис. 3), що свідчить про первинний гіперальдостеронізм, який пов'язаний виключно з продукцією цього гормону пухлинними клітинами та не залежить від реніну й ангіотензину.

Альдостерон/ренінове співвідношення у пацієнтів з кортикоальдостеромами знаходиться на рівні $7,6 \pm 0,59$, що також перевищувало показник контролю ($5,2 \pm 0,48$) у 1,5 рази, проте не досягало значень групи пацієнтів з альдостеромами ($p < 0,05$) (рис. 3).

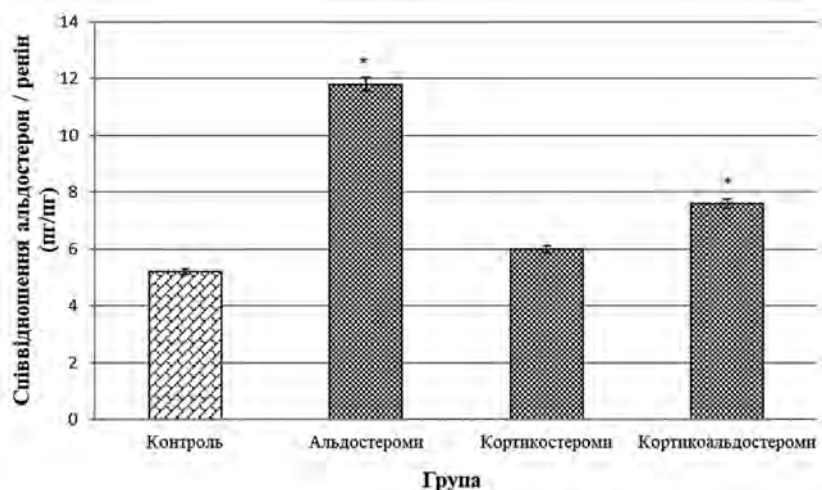


Рис. 3 – Альдостерон/ренінове співвідношення в пацієнтів з гормонально-активними пухлинами кіркового шару наднирників

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових осіб, $p < 0,05$

Виявлені зміни пов'язані з тим, що у пацієнтів цієї групи гіперальдостеронізм викликаний не лише розвитком доброякісного новоутворення, але й підвищенням реніну, в результаті чого розвивається вторинний гіперальдостеронізм. Своєчасне хірургічне втручання при гіперальдостеронізмі дозволить знизити гормональний дисбаланс та попередити розвиток ускладнень. У пацієнтів з кортикоальдостеромами альдостерон/ренінове співвідношення не відрізнялося від показника контролю (рис. 3), що додатково підтверджує розвиток кортикоальдостером у цієї групи пацієнтів.

Отже, зміни рівня альдостерону при різних видах гормонально-активних пухлин кіркового шару наднирників можуть свідчити про зміни функціонування РААС, що дозволить передбачити ускладнення зі сторони серцево-судинної системи. Поряд з цим, підвищення концентрації кортизолу в плазмі крові може бути спричинене як розвитком новоутворення в організмі, так і змінами концентрації АКТГ в плазмі крові. В нормі АКТГ – найважливіший стимулятор кори наднирників, секретується передньою долею гіпофіза під впливом кортикотропного рилізінг-фактора гіпоталамуса. Важливу роль в секреції АКТГ відіграють інші стимулятори й інгібітори, в числі яких катехоламіни, ангіотензин II, активін, цитокіни, опіати і соматостатин. АКТГ стимулює біосинтез гормонів наднирковими залозами – не тільки ініціює секрецію кортизолу, але й також стимулює синтез альдостерону і андрогенів [16].

Враховуючи те, що АКТГ метаболічно пов'язаний з РААС та з кортизолом, на наступному етапі визначено рівень цього гормону в досліджуваних групах.

Результати проведених досліджень показали, що найбільше підвищення рівня АКТГ спостерігалося у групи тих пацієнтів, у яких підвищений рівень кортизолу – у хворих з кортикоальдостеромами і кортикоальдостеромами, у цих групах пацієнтів рівень АКТГ у плазмі крові у 1,9 та 2,1 рази перевищував показник групи здорових осіб відповідно (рис. 4).

Таке підвищення АКТГ можна пояснити первинною активацією системи «гіпоталамус-гіпофіза-кора надниркових залоз» через синтез кортизолу пухлинними клітинами [16]. Менш виражені зміни в гіпофізарно-наднирковій системі виявлені у пацієнтів з альдостеромами, оскільки рівень АКТГ лише у 1,2 рази перевищував відповідний показник групи контролю (рис. 4).

Отже, ізольований гіперальдостеронізм є менш залежним від АКТГ при аденомах кори наднирників ніж гіперкортицизм. Розвиток кортикоальдостером та кортикоальдостером протікає з переваженням гіпофізарно-надниркової системи, що нерідко може бути причиною зриву компенсаторно-приспосувальних реакцій організму і сприяти розвитку різних ускладнень [17]. Виявлені зміни гормональної активності при пухлинах наднирників повинні враховуватися для планування передопераційної підготовки, об'єму операції,

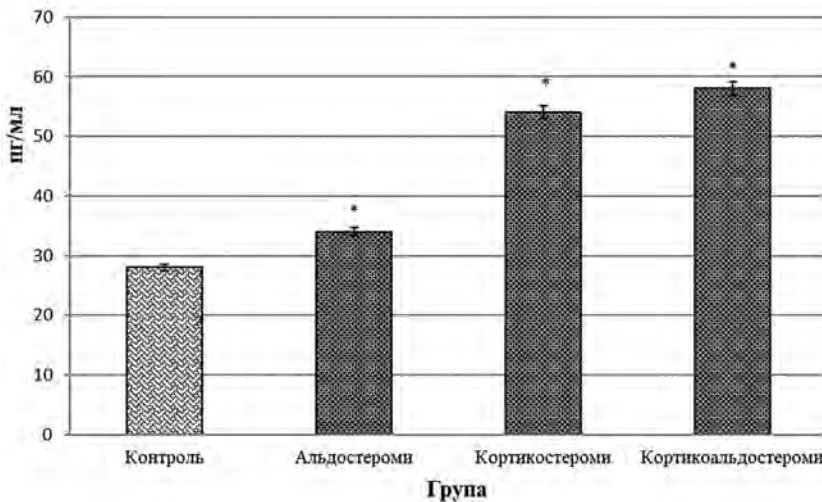


Рис. 4 – Вміст аденокортикотропного гормону в плазмі крові пацієнтів з гормонально-активними пухлинами кіркового шару наднирників

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових осіб, $p < 0,05$

подальшого нагляду за хворим. Виявлені зміни компенсують відсутність будь-яких клінічних проявів та маніфестних ознак гормональної активності, що у подальшому дозволить попередити післяопераційні ускладнення. Недооцінка наявності гіперальдостеронізму і/або гіперкортицизму (маніфестного або субклінічного) пов'язана з високим ризиком розвитку гострої надниркової недостатності у післяопераційному періоді.

Оскільки ренін-ангіотензин-альдостероновий каскад відіграє важливу роль гомеостазі електролітів і рідин організму, то зміни, які спостерігаються в РААС та гіпофізарно-надниркової системі у пацієнтів з різними типами гормонально-активних аденокортикальних аденом можуть сприяти електролітному дисбалансу.

Встановлено, що у пацієнтів з надмірною кількістю альдостерону в плазмі крові спостерігалася гіпокаліємія (дефіцит калію), оскільки концентрація калію знаходилася на рівні $1,9 \pm 0,213$ ммоль/л та у 2,3 рази нижча порівняно з показниками, характерними для здорових осіб ($p < 0,05$) (табл. 1). Більш виражене зниження рівня калію спостеріга-

лося у пацієнтів зі змішаною пухлиною (кортикоальдостеромами), оскільки досліджуваний показник у 3,1 рази нижче показника контролю ($p < 0,05$) (табл. 1). У пацієнтів з кортикостеромами рівень калію у 1,5 рази нижчий контролю ($p < 0,05$) (табл. 1). Встановлені зміни можуть вказувати на метаболічний алкалоз – стан, що супроводжується порушенням обміну електролітів [17].

Поряд із зменшенням рівня калію в плазмі крові пацієнтів з аденокортикальними аденомами виявляється підвищений рівень натрію. Так, у пацієнтів з кортикоальдостеромами рівень натрію найвищий ($267 \pm 34,7$ ммоль/л) та у 1,9 рази перевищував показник контрольної групи осіб ($p < 0,05$) (табл. 1).

У пацієнтів з альдостеромами та кортикостеромами цей показник знаходився на рівні $245 \pm 18,6$ ммоль/л і $198 \pm 17,9$ ммоль/л, що у 1,8 рази й у 1,4 рази перевищувало показник групи контролю відповідно ($p < 0,05$) (табл. 1). Це може бути пов'язано з тим, що альдостерон збільшує всмоктування іонів натрію і води з просвіту кишечника в кров і зменшує виведення натрію з організму з потом і слиною. Тому, альдостерон є важливим регулятором балансу натрію, калію і води в організмі [18].

Як видно з результатів досліджень гіперальдостеронізм, який виявляється в організмі при розвитку гормонально-активних аденокортикальних аденом, сприяє затримці в організмі натрію. Посилене виділення з сечею калію, що виражається його зниженням у крові, та підвищений рівень натрію можуть призвести до підвищення артеріального тиску, виникнення слабкості м'язів, судом, серцевої аритмії [18]. Оскільки альдостероми лікують, переважно, хірургічно (адреналектомія або аденомектомія), то рекомендується передо-

операційна підготовка антагоністами альдостерону. Передопераційна терапія у таких пацієнтів дозволить відновити вміст калію в організмі, знизити артеріальний тиск, нормалізувати ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

Гіпернатріємія і гіпокаліємія, яка виявлена у пацієнтів з кортикостеромами може бути обумовлена деякою мінералокортикоїдною активністю кортизолу, яка проявляється при

Таблиця 1 – Вміст електролітів натрію і калію в плазмі крові пацієнтів з гормонально-активними пухлинами кіркового шару наднирників

Показник	Група пацієнтів			
	Контроль	Альдостероми	Кортикостероми	Кортикоальдостероми
Натрій (ммоль/л)	$138 \pm 12,4$	$245 \pm 18,6^*$	$198 \pm 17,9^*$	$267 \pm 34,7^*$
Калій, (ммоль/л)	$4,3 \pm 0,532$	$1,9 \pm 0,213^*$	$2,8 \pm 0,234^*$	$1,4 \pm 0,176^*$

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових осіб, $p < 0,05$

його надлишку в організмі [17]. У цієї групи пацієнтів також може спостерігати артеріальна гіпертензія, хоча вона може бути менш виражена. Тому, для підтримання нормального рівня натрію і калію та попередження підвищення артеріального тиску необхідно визначати одночасно концентрацію в крові альдостерону, кортизолу і реніну, оскільки функціонування цих біологічно-активних речовин тісно взаємопов'язані [18, 19].

Отже, визначення рівня альдостерону та кортизолу в плазмі крові пацієнтів з гормонально-активними адренкортикальними аденомами слугує маркером ранньої діагностики виду гормонально-активних пухлин, виявлення яких, поряд із дослідження ренін-ангіотензинової системи та рівнем АКТГ, дозволяє передбачити напрямок водно-солевого обміну в організмі. Своєчасне встановлення цих змін дозволить попередити ризик розвитку ускладнень зі сторони інших органів і систем (серцево-судинної, сечовидільної, нервової). Виявлені в даному дослідженні зміни можуть допомогти в виборі тактики лікування адренкортикотропних аденом та попередити рецидиви. Окрім того, ці показники можуть бути предикторами ранньої та тривалої ремісії у пацієнтів з аденомами кори наднирників після аденомектомії. Важливість рішення даного питання полягає в тому, щоб оцінити ефективність операції та визначити прогноз настання рецидиву захворювання.

Висновки

1. Розвиток в організмі гормонально активних адренкортикальних аденом супро-

воджується дисбалансом в РААС та гіпофізарно-наднирковій системі. Напрямок цих змін залежить від виду пухлини: найвищий дисбаланс виявлений у пацієнтів з кортикоальдостеромами, очевидно через поєднану дію гіперпродукції альдостерону і кортизолу. Врахування цих змін перед хірургічним втручанням дозволить досягти вищого відсотку ремісії, яка після аденомектомії може залежати від тяжкості та тривалості гіперальдостеронізму і гіперкортицизму, розмірів та виду аденоми. Окрім того, відсоток післяопераційної ремісії багато в чому залежить також від вибору хірургічного втручання.

2. У пацієнтів з альдостеромами, кортикостеромами і кортикоальдостеромами порушується водно-електролітний баланс, який виражається гіпернатріємією і гіпокаліємією та найбільше виражений у пацієнтів зі змішаним типом адренкортикальної аденоми. Це дозволить підвищити радикальність хірургічного втручання та зменшить частоту ускладнень.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження характеру гормонального дисбалансу у пацієнтів з адренкортикальними аденомами можуть слугувати додатковим критерієм діагностики різних типів пухлин та сприяти розробці шкали відбору хворих для проведення ендоскопічних і відкритих операцій на наднирниках при аденомах кіркового шару.

References

1. Ono Y, Nakamura Y, Maekawa T, Felizola SJ, Morimoto R, Iwakura Y, et al. Different expression of 11beta-hydroxylase and aldosterone synthase between aldosterone-producing microadenomas and macroadenomas. *Hypertension*. 2014 Aug;64(2):438-44. PMID: 24842915. PMCID: PMC5478923. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02944
2. Debono M, Bradburn M, Bull M, Harrison B, Ross RJ, Newell-Price J. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Dec;99(12):4462-70. PMID: 25238207. PMCID: PMC4255126. doi: 10.1210/jc.2014-3007
3. Lee DY, Kim E, Choi MH. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Rep*. 2015 Apr;48(4):209-16. PMID: 25560699. PMCID: PMC4436856. doi: 10.5483/BMBRep.2015.48.4.275
4. Lee FT, Elaraj D. Evaluation and management of primary hyperaldosteronism. *Surg Clin North Am*. 2019 Aug;99(4):731-745. PMID: 31255203. doi: 10.1016/j.suc.2019.04.010
5. Hodgson A, Pakbaz S, Mete O. A diagnostic approach to adrenocortical tumors. *Surg Pathol Clin*. 2019 Dec;12(4):967-995. PMID: 31672302. doi: 10.1016/j.path.2019.08.005
6. Faillot S, Assie G. Endocrine tumours: The genomics of adrenocortical tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016 Jun;174(6):R249-65. PMID: 26739091. doi: 10.1530/EJE-15-1118
7. Vilela LAP, Almeida MQ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Arch Endocrinol Metab*. 2017 May-Jun;61(3):305-312. PMID: 28699986. doi: 10.1590/2359-3997000000274
8. Hellman P, Björklund P, Akerström T. Aldosterone-producing adenomas. *Vitam Horm*. 2019;109:407-431. PMID: 30678866. doi: 10.1016/bs.vh.2018.10.007
9. Bhatt PS, Sam AH, Meeran KM, Salem V. The relevance of cortisol co-secretion from aldosterone-producing adenomas. *Hormones (Athens)*. 2019 Sep;18(3):307-313. PMID: 31399957. PMCID: PMC6797639. doi: 10.1007/s42000-019-00114-8

10. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med.* 2019 Mar;33(2):363-382. PMID: 30806496. PMCID: PMC6430926. doi: 10.1111/jvim.15454
11. Lightman SL, Birnie MT, Conway-Campbell BL. Dynamics of ACTH and cortisol secretion and implications for disease. *Endocr Rev.* 2020 Jun 1;41(3):470-90. PMID: 32060528. PMCID: PMC7240781. doi: 10.1210/endo/bnaa002
12. Murakami M, Rhayem Y, Kunzke T, Sun N, Feuchtinger A, Ludwig P, et al. In situ metabolomics of aldosterone-producing adenomas. *JCI Insight.* 2019 Sep 5;4(17):e130356. PMID: 31484828. PMCID: PMC6777904. doi: 10.1172/jci.insight.130356
13. Kawarazaki W, Fujita T. The role of aldosterone in obesity-related hypertension. *Am J Hypertens.* 2016 Apr;29(4):415-23. PMID: 26927805. PMCID: PMC4886496. doi: 10.1093/ajh/hpw003
14. Wilkinson-Berka JL, Suphachimol V, Jerome JR, Deliyanti D, Allingham MJ. Angiotensin II and aldosterone in retinal vasculopathy and inflammation. *Exp Eye Res.* 2019 Oct;187:107766. PMID: 31425690. doi: 10.1016/j.exer.2019.107766
15. Miller BS, Auchus RJ. Evaluation and treatment of patients with hypercortisolism: a review. *JAMA Surg.* 2020 Dec 1;155(12):1152-1159. PMID: 33052413. doi: 10.1001/jamasurg.2020.3280
16. Riek A, Schrader L, Zerbe F, Petow S. Comparison of cortisol concentrations in plasma and saliva in dairy cattle following ACTH stimulation. *J Dairy Res.* 2019 Nov;86(4):406-409. PMID: 31722772. doi: 10.1017/S0022029919000669
17. Fan L, Zhuang Y, Wang Y, Liu X, Liu D, Xiang B, He M, et al. Association of hypokalemia with cortisol and ACTH levels in Cushing's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2020 Mar;1463(1):60-66. PMID: 31456238. doi: 10.1111/nyas.14205
18. Oki K, Gomez-Sanchez CE. The landscape of molecular mechanism for aldosterone production in aldosterone-producing adenoma. *Endocr J.* 2020 Oct 28;67(10):989-995. PMID: 32968034. PMCID: PMC9044104. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0478
19. Shimada H, Yamazaki Y, Sugawara A, Sasano H, Nakamura Y. Molecular mechanisms of functional adrenocortical adenoma and carcinoma: genetic characterization and intracellular signaling pathway. *Biomedicine.* 2021 Jul 26;9(8):892. PMID: 34440096. PMCID: PMC8389593. doi: 10.3390/biomedicine9080892

UDC 616.43:616.31

Assessment of the State of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Early Diagnosis of Hormonally Active Tumors of the Adrenal Cortex Layer
Roienko Yu. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the markers of the state of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with hormonally active tumors of the adrenal cortex layer as predictors of the choice of surgical intervention tactics.

Materials and methods. The results of analyzes of clinical and laboratory research of 38 patients with tumors of the adrenal glands in the conditions of the department of endocrine surgery were analyzed. Depending on the type of hormonally active adrenocortical adenoma, all patients were divided into three groups: group I – patients who developed aldosteromas; group II – patients with corticosteromas; group III – patients with corticoaldosteromas.

Results and discussion. As a result of research, it was found that the development of hormonally active adrenocortical adenomas in the body is accompanied by an increase in the blood plasma of the concentration of the main adrenal hormones: mineralocorticoid – aldosterone and glucocorticoid – cortisol. These changes are accompanied by dysfunction of the renin-angiotensin-aldosterone system, which is most pronounced in patients with aldosteromas and corticoaldosteromas, which is expressed by an increase in the aldosterone/renin ratio. At the same time, in patients with corticosteromas, as well as with corticoaldosteromas, hormonal imbalance is expressed by an increase in the level of adrenocorticotrophic hormone in the blood serum.

Hypernatremia and hypokalemia found in patients with corticosteromas may be due to some mineralocorticoid activity of cortisol, which is manifested when it is in excess in the body. In this group of patients, arterial hypertension may also be observed, although it may be less pronounced. Therefore, in order to maintain a normal level of sodium and potassium and prevent an increase in blood pressure, it is necessary to simultaneously determine the concentration of aldosterone, cortisol and renin in the blood, since the functioning of these biologically active substances are closely interconnected.

Thus, the determination of the level of aldosterone and cortisol in the blood plasma of patients with hormonally active adrenocortical adenomas serves as a marker for the early diagnosis of the type of hormonally active tumors, the detection of which, along with the study of the renin-angiotensin system and the level of adrenocorticotrophic hormone, makes it possible to predict the direction of water-salt exchange in the body

Timely establishment of these changes will prevent the risk of developing complications from other organs and systems (cardiovascular, urinary, nervous).

Conclusion. It was established that the imbalance of the renin-angiotensin-aldosterone system and the pituitary-adrenal system contributes to the violation of the water-electrolyte balance, which is expressed by hypernatremia and hypokalemia and is most pronounced in patients with a mixed type of adrenocortical adenoma.

Keywords: adrenocortical adenoma, aldosterone, cortisol, renin, adrenocorticotrophic hormone.

ORCID and contributionship:

Yurii V. Roienko : 0000-0002-8454-0148^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Yurii V. Roienko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine,
Department of Surgery and Transplantology
9, Dorohozhytska Str., Kyiv 04112 Ukraine
tel: 0978390288, e-mail: Royenko2@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 07.11.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування