МОНИКИ

РАЗРАБОТКА МОДИФИКАЦИИ РИА-МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ АЛЬДОСТЕРОНА В МОЧЕ, АНАЛИЗ ЕЁ ИНФОРМАТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ, В СРАВНЕНИИ С ИССЛЕДОВАНИЕМ АЛЬДОСТЕРОНА В КРОВИ

ПРОФЕССОР Р.С.ТИШЕНИНА, К.М.СМОЛЯНЕЦ

ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им.М.Ф.Владимирского, Москва

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОПУХОЛЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

- **Среди больных гипертонией примерно у 20% повышение артериального давления – вторичное, симптоматическое. Клиническая значимость проведения дифференциальной диагностики между эссенциальной гипертонией и симптома тической артериальной гипертензией (АГ) заключается в том, что своевременное лечение основного заболевания сопровождается нормализацией артериального дав-ления, тем самым уменьшается количество осложнений (АГ) в виде инсультов и инфарктов.**

13.ПОНЯТИЕ ИНЦИДЕНТАЛОМА

- **Инцинденталома – случайно выявленное узелковое образование в надпочечниках,**
- **благодаря широкому внедрению УЗИ и КТ по поводу различных заболеваний брюшной полости.**

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

- **I . Гормонально-активные опухоли коры надпочеч –**
- **ников**
- **1. Альдостерома – опухоль, секретирующая минералокортикоиды , основной - альдостером (синдром Конна).**
- **2. Глюкостерома – опухоль, секретирующая глюкокортикостероиды,**
- **основной – кортизол**
- **3. Андростерома - опухоль, секретирующая андрогены , основные - дегидроэпиандростерон (ДГЭА), (ДГЭА-С) .**
- **4. Эстрома - опухоль, секретирующая эстрогены**
- **5. Смешанные опухоли – глюкоандростерома, кортикостерома.**

- **II. ГОРМОНАЛЬНО - НЕАКТИВНЫЕ ОПУХОЛИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ**
- **III. ОПУХОЛИ МОЗГОВОГО СЛОЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ –**
- **феохроцитомы**

КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА

- **Одиночная альдостеронпродуцирующая аденома надпочечника - синдром Конна (65% случаев ПГА).**
- **2. Идиопатический первичный гиперальдостеронизм-ИПГА [двусторонняя гиперплазия надпочечников с микро- или макроузелковыми изменениями или без таковых] (30-35% случаев).**
- **3. Односторонняя надпочечниковая гиперплазия.**
- **4. Альдостеронпродуцирующая карцинома надпочечника**

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

- Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) –синдром G. Coon (1955) - является одним из наиболее распространенных опухолей надпочечников и самой частой причиной симптоматической артериальной гипертензии (АГ) эндокринного генеза.
- Частота ПА колеблется от 6 до 15 % среди всех больных с АГ, а среди пациентов с лекарственной
- толерантностью к гипотензивной терапии 20%.

ПГА вызывается чаще односторонней доброкачественной, реже злокачественной аденомой коры надпочечников или двусторонней узелковой гиперплазией.

СЕМЕЙНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

- **5. Глюкокортикоидподавляемый ГА (дексаметазонподавляемый ГА,**
- **глюккортикоидзависимый ГА,**
- **семейный ГА 1 типа) наследуется по аутосомно-доминантному типу.**
- **Д-з основывается на генетическом анализе возможной мутации гибридного гена , кодирующего синтез 11-гидроксилазы и альдостерон –синтетазы.**
- Лечение: прием дексаметазона

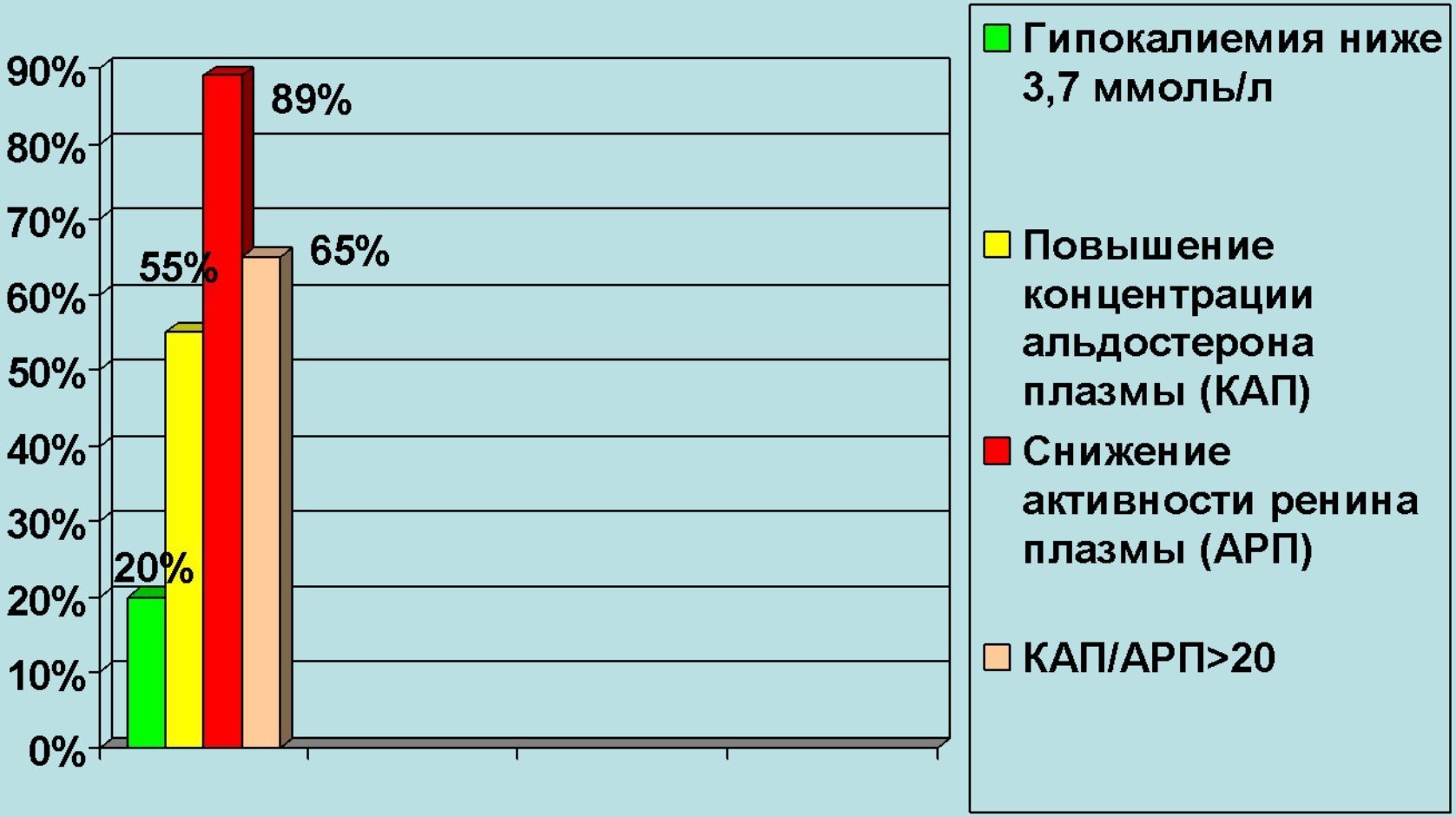
ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА

- **1-й этап: Наиболее информативным скрининговым тестом при ПГА является соотношение концентраций в крови альдостерона и активности ренина плазмы.**
- **2-й этап:Диагноз подтверждается одной из 4-х провокационных проб: а) оральный тест с нагрузкой солью, б).нфузионный тест с нагрузкой солью, в). флудрокортизоновый тест, г). каптоприловый тест**
- **3-й этап : Визуализация типа ПГА осуществляется – высокоразрешающей КТ надпочечников**
- **4-й этап: Диагностика стороны поражения основывается на селективном заборе крови из вен надпочечника.**

НЕДОСТАТКИ ВЫШЕПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ТЕСТОВ

- **1. Недостаточная информативность**
- **2.Сложные и дорогостоящие процедуры, особенно ангиографические.**
- **3. Ограничение по возрасту, перенесенным заболеваниям: дети, старшее поколение, инсульт в анамнезе**.

Анализ информативности методов диагностики первичного гиперальдостеронизма



ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В связи с тем, что для исследования альдостерона в моче РИА-методом на тест-системе фирмы «Immnotech» Чехия реактив Solution U в Россию не поступает , целью исследования явилась разработка модифика - ции данного этапа исследования с последую - щим анализом его информативности при обследовании больных с инциденталомами надпочечников и с содержанием альдостерона в крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Обследовано 40 с инциденталомами надпочечников и 39 с альдостеромаи в возрасте от 18-72 лет за период с 2008 -2011 г., часть из которых прооперирована в отделении хирургической эндокринологии МОНИКИ.**
- **В сыворотке крови определяли концентрацию**
- **калия, натрия, альдостерона, активности ренина, кортизола.**
- **В суточной моче определяли показатели кортизола, модифицированным методом альдостерона.**
- **Гормоны в крови и моче определяли РИА-методами, на коммерческих наборах «Immunotech» (Чехия), остальные анализы биохимическими методами.**

ПРИНЦИП МОДИФИКАЦИИ РИА-МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЬДОСТЕРОНА В МОЧЕ

- В отличие от РИА-метода фирмы «SEA SIA SORIN», в котором исследование альдостерона осуществляется с построением отдельных калибровочных графиков для крови и мочи, РИА-метод определения альдостерона фирмы **«Immnotech» проводится с построением единого калибровочного графика для крови и мочи.**
- Поскольку пробы мочи не содержат белка , поэтому в реакционные пробирки вначале вносится **реактив Solution U**, а затем моча. **Реактив Solution U** состоит из сыворотки крови человека и азида натрия (<0,1%).
- Так как для альдостерона транспортным белком в сыворотке крови является альбумин, поэтому наша модификация метода заключалось в том, что в качестве белкового компонента использован коммерческий 10% раствор альбумина (Производитель ФГУП «НПО «Микроген», Россия).
- Данный раствор состоит из плазмы человека с добавлением натрия каприловокислого, натрия хлорида и воды для инъекций.

ЭТАПЫ МОДИФИКАЦИИ РИА-МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЬДОСТЕРОНА В МОЧЕ

- **1-й этап:** Определения концентрации общего белка, альбумина, электролитов в реактиве Solution U и в 10% растворе альбумина. Установлено более высокое содержание альбумина в растворе альбумина.
- ***Это исследование проведено через разные промежутки времени 3 раза :2008 г.,2009 г., 2011 г.***
- **2-й этап:** Для выравнивания концентраций альбумина к 1 мл 10% раствора альбумина добавляется 330 мкл дистиллированной воды, тщательно перемешивается и через 30 мин. разливали по аликвотам, которые помещаются в морозильную камеру при минус 29-30 о С, а затем используются при определении концентрации альдостерона в моче.
- 3-й этап: **Исследование содержания альдостерона в обоих реактивах.**

Концентрации общего белка, калия, натрия, альдостерона в Solution U и растворе альбумина до и после разведения 2008 г.

Показатели	Solution U	10% раствор альбу-мина исходно	10% раствор альбу-мина после разве - дения
Общий белок, г/л	76±0,58	99,7±0,77	76,3±0,33
Альбумин,г/.л	48±0,46	105±0,72	46,2±0,27
Калий, ммоль/л	4,33±0,009	следы	следы
Натрий, ммоль/л	123,7±0,33	105,7±1,2	77,6±0,66
Альдостерон, нмоль/л	0,097±0,003	0,17±0,009	0,1±0,033

Концентрации общего белка, калия, натрия, альдостерона в Solution U и растворе альбумина до и после разведения 2011 г.

Показатели	Solution U	Раствор альбумина исходно : 3 измерения	Раствор альбумина после разведения
Общий белок, г/л	107,8	99- 98 - 105.	76
Альбумин,г/л	70,7-75,0	84-93,3-88	
Калий, ммоль/л	4, 1	0,5-0,5-0,3	следы
Натрий, ммоль/л	124	104	78
Альдостерон, нмоль/л	0,09	0,17	0,11

Сравнение экскреции альдостерона, определенной двумя методами 2008 г.

Показатель	n	Solution U	Раствор альбумина
Суточная экскреция альдостерона с мочой, мкг/сут	**12**	25,6±3,3	30,8±2,7
Коэффициент корреляции	r = 0,97		
Достоверность (по t-критерию Стьюдента)	p = 0,486		

Величины концентрации альдостерона плазмы и экскреции альдостерона с мочой у больных с опухолью надпочечников

Показатели	n	Здоровые	n	Больные с опухолью надпочечников	Достоверность (по критерию Манни-Уитни)
Альдостерон плазмы, нмоль/л	22	0,28±0,02	44	0,96±0,38	p = 0,007
Экскреция альдостерона, мкг/сут		8,1±0,4		***22,6±4,03***	p < 0,01
Коэффициент корреляции	r = 0,52				

Сравнение экскреции альдостерона (нмоль/сутки), определенной двумя методами 2008 г

Дата, Номер амб.карты или истор. б-зни	Диагноз	Solution U	Раствор альбумина
№ 139605	О-ль надп-ка	26,3	36,3
№ 6047-с	О-ль надп-ка	24,3	35,7
№ 142604	Аденома надп-ка	20,6	26,2
№ 6516-с	Забол. надп-ка	59	72,2
№ 6301-с	Забол.надп-ка	8	7,5
№ 112329	АД	23	26,7
№ 482805	АД	33,3	32,7
№ 417973	ХНН	10,9	9,8

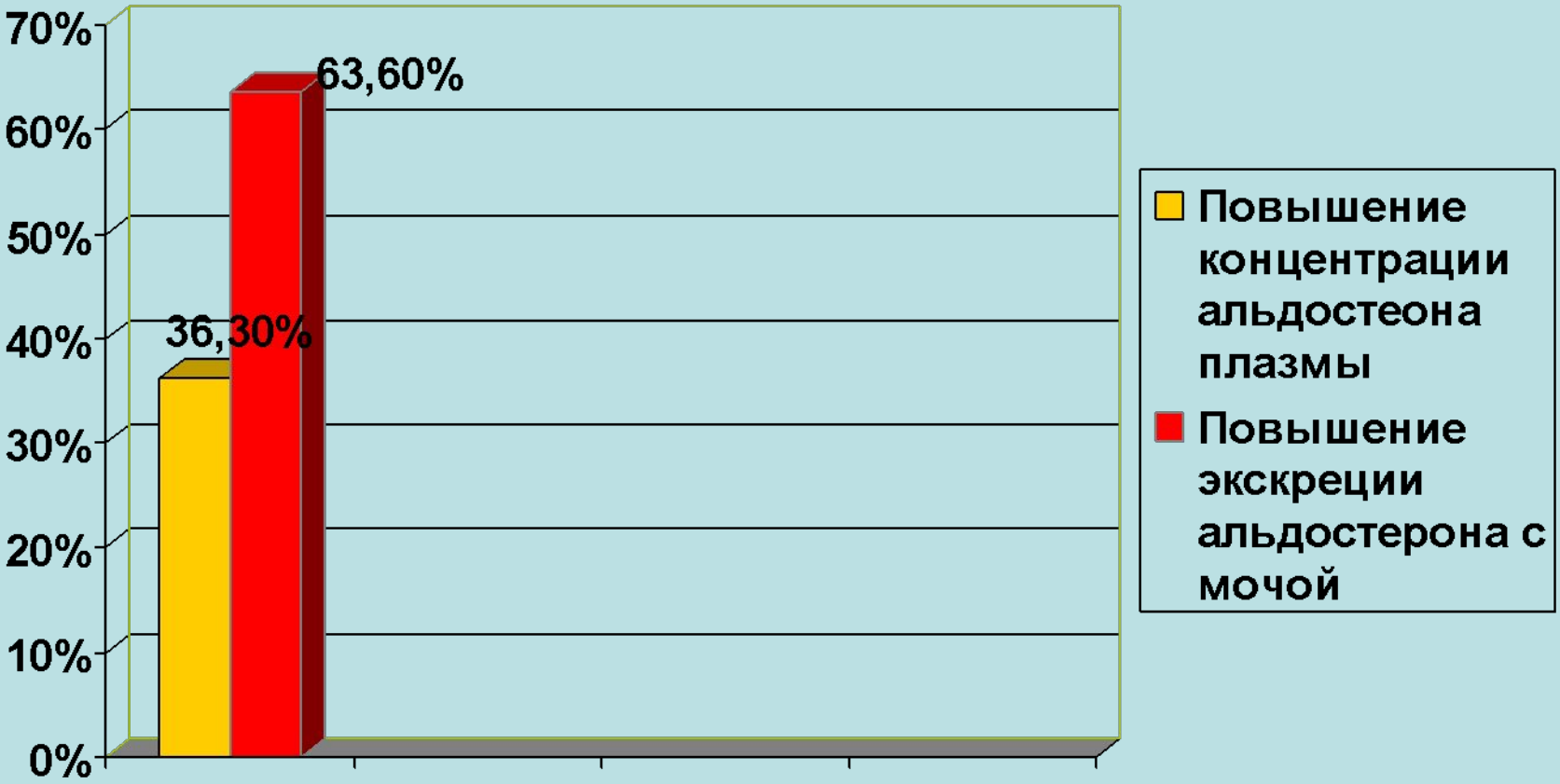
Сравнение экскреции альдостерона (нмоль/сутки), определенной двумя методами в 2011 г.

Дата и номер пробы мочи	Диагноз	Solution U	Раствор альбумина
10.02.11.№19	Ятрог.Н.Н.	4,4	8,7
11.02.11 № 23	Через сутки после синактен-депо	17,9	20,5
15.02.11.№ 30	ХНН	2,9	5,1

КОЛИЧЕСТВО ВЫПОЛНЕННЫХ АНАЛИЗОВ МОЧИ БОЛЬНЫМ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В 2008-2011 г.г.

Диагнозы	Количество анализов	Процент
Артер. гипертензия	30	17,9 %
Опухоли надп-ков	74	44%
Синдром Кушинга	12	7,1%
Феохромоцитома	8	4,76%
ПГА	44	26,2%
Всего:	168	100%

Процентное соотношение пациентов с повышенной концентрацией альдостерона в плазме и повышенной экскрецией альдостерона с мочой



ВЫВОДЫ

- **1.Исследование содержания альдостерона в суточной моче модифицированным РИА-методом с использованием альбумина согласуется с клиническими диагнозами и отличается более высокими показателями содержания альдостерона в моче.**
- **2. Исследование альдостерона в суточной моче обладает большей доказательностью по сравнению с исследованием в крови у пациентов с инцидентоломами и первичным гиперальдостеронизмом.**
- **3. На результаты определения влияет преаналитический этап: прием гипотензивных препаратов, пищевых добавок, избыточного количества соли.**

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!