

Сравнительный анализ данных клинических и гормональных исследований у пациентов с нейроэндокринными опухолями, продуцирующими АКТГ

Проф. Е.И. МАРОВА, к.м.н. С.Д. АРАПОВА*, д.б.н. Г.С. КОЛЕСНИКОВА, к.м.н. И.И. СИТКИН, проф. Н.П. ГОНЧАРОВ

The comparative analysis of the results of clinical and hormonal investigations in the patients presenting with ACTH-producing neuroendocrine tumours

E.I. MAROVA, S.D. ARAPOVA, G.S. KOLESNIKOVA, I.I. SITKIN, N.P. GONCHAROV

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, Москва

Обследовали пациентов с нейроэндокринными опухолями (НЭО) и клиникой гиперкортицизма, вызванного избыточной опухолевой секрецией АКТГ. В большинстве случаев (85%) опухоль располагалась в гипофизе (болезнь Иценко—Кушинга, БИК) и в 15% случаев имел место АКТГ-эктопический синдром (АКТГ-ЭС). Клинические проявления БИК и АКТГ-ЭС мало различались. АКТГ-ЭС ассоциировался с более высоким содержанием АКТГ и кортизола в плазме и более значительным повышением уровня свободного кортизола в суточной моче и слюне в вечернее время по сравнению с БИК, хотя из-за разброса данных эти различия не достигали степени статистической значимости. Обнаружено значительное повышение уровня АКТГ у больных с БИК в отличие от пациентов с АКТГ-ЭС при проведении пробы с десмопрессином и при катетеризации каменных синусов.

Ключевые слова: АКТГ-эктопический синдром, болезнь Иценко—Кушинга, АКТГ, кортизол в биологических жидкостях, селективный забор крови из нижних каменных синусов.

This study included the patients presenting with neuroendocrine tumours (NET) and the clinical picture of hypercorticism caused by excessive ACTH secretion from the tumour. The overwhelming majority of the patients (85%) suffered Cushing's disease (CD) associated with a pituitary tumour. The remaining 15% of the patients presented with ACTH-ectopic syndrome (ACTH-ES). The clinical picture of CD and ACTH-ES was very similar. The latter condition was associated with the higher plasma ACTH and cortisol levels as well as the free cortisol content in 24 hour urine and saliva samples collected in the evening compared with CD even though the differences were insignificant due to data scattering. Decompressin administration and catheterization of inferior petrosal sinuses caused a much greater enhancement of the ACTH level in the patients with CS in comparison with those suffering ACTH-ES.

Key words: ACTH-ectopic syndrome, Cushing's disease, ACTH, cortisol in biological fluids, selective blood sampling from inferior petrosal sinuses.

В последние годы достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей (НЭО) с избыточной секрецией АКТГ и/или КРГ при болезни Иценко—Кушинга (БИК) и АКТГ-эктопическом синдроме (АКТГ-ЭС). Это связано с внедрением в клиническую практику совершенных и чувствительных методов диагностики (МСКТ, МРТ, сцинтиграфия рецепторов соматостатина) и информированностью врачей различных специальностей в отношении этих патологий.

Наиболее частой причиной АКТГ-зависимого гиперкортицизма является кортикотрофная микроаденома гипофиза (80—85%). Как правило, микроаденома располагается внутри турецкого седла, размер ее, по данным разных авторов, колеблется от 3 до 10 мм, однако у некоторых пациентов с БИК (5—20%) единственной находкой при МРТ является

неоднородность структуры аденогипофиза; иногда отклонения от нормы вообще не обнаруживаются. Несмотря на повышение качества МРТ-исследований, существует определенный предел чувствительности метода и в некоторых случаях невозможно с уверенностью выявлять микроаденомы очень маленьких размеров (менее 1—2 см) или диффузную гиперплазию без аденомы [1].

Значительно реже при АКТГ-зависимом гиперкортицизме (15—20%) встречается АКТГ-ЭС, причиной которого являются различные по локализации опухоли, эктопически секретирующие АКТГ [3—5]. Бронхолегочные НЭО диагностируются в 36—46% случаев таких опухолей; реже источником АКТГ является мелкоклеточный рак легкого (8—20%) и НЭО тимуса (8—10%). АКТГ-секретирующие НЭО могут встречаться также в желудочно-кишеч-

ном тракте, поджелудочной железе, почках, яичниках, яичках, предстательной железе, молочных железах, околоушных и слюнных железах, мочевом пузыре и коже. Эктопическая продукция АКТГ обнаруживается также при опухолях эндокринных желез, например при медуллярном раке щитовидной железы и феохромоцитоме.

Большинство авторов указывают на сходство гистологических и иммуногистохимических черт НЭО при БИК (кортикотропинома) и АКТГ-ЭС [6, 7].

Поскольку поздно диагностированная НЭО при БИК и АКТГ-ЭС характеризуется прогрессирующим течением гиперкортицизма и развитием тяжелых инвалидизирующих осложнений, своевременный диагноз и адекватное лечение способны снизить риск летальных исходов и рецидивов, улучшить прогноз и повысить качество жизни пациентов.

Настоящая работа посвящена изучению и оценке особенностей клинической картины, гормональных показателей и дифференциальной диагностике НЭО, продуцирующих АКТГ, у пациентов с БИК и АКТГ-ЭС до хирургического лечения основного заболевания.

Материал и методы

В исследование включены 84 пациента с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом. Больные были разделены на две группы: 46 — с БИК и 38 — с АКТГ-ЭС. Среди больных с БИК были 5 мужчин и 41 женщина в возрасте от 20 до 58 лет (средний возраст $39,5 \pm 10,2$ года) при средней длительности заболевания $6,0 \pm 1,3$ года. Среди пациентов с АКТГ-ЭС были 14 мужчин и 24 женщины в возрасте от 21 года до 70 лет (средний возраст $42,0 \pm 13,0$ года) при средней длительности заболевания $2,89 \pm 1,5$ года. Контрольную группу составили 40 практически здоровых людей (20 мужчин и 20 женщин) в возрасте $29,5 \pm 11,2$ года.

С помощью автоматизированной системы Cobas 601 (фирма «Roche») у всех пациентов определяли уровни свободного кортизола в слюне в вечернее время (23 ч), содержание свободного кортизола в суточной моче, исследовали ритм кортизола и АКТГ в плазме (8 и 23 ч) и проводили малую ночную пробу с дексаметазоном (МПД). Для дифференциальной диагностики БИК и АКТГ-ЭС провели большую ночную пробу с дексаметазоном (БПД), стимулирующую пробу с десмопрессином и селективный забор крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции десмопрессином. МПД была проведена 84 пациентам. Кортизол определяли исходно в 8 ч, после приема 1 мг дексаметазона в 23 ч повторно определяли кортизол в 8 ч следующего дня. Оценка результатов МПД проводилась согласно клиническим рекомендациям Американской ассоциации эндокринологов; целевые уровни кортизола после

приема 1 мг дексаметазона у здоровых лиц должны составлять 50 нмоль/л (1,8 мкг/дл) и менее; в этом случае чувствительность и специфичность пробы достигает 95% [8].

БПД была проведена всем 84 пациентам. Уровень кортизола определяли исходно в 8 ч, после приема 8 мг дексаметазона в 23 ч повторно определяли кортизол в 8 ч следующего дня. Проба считалась положительной при снижении уровня кортизола в плазме на 60% и более от исходного уровня [9–11].

Проба с десмопрессином была проведена 15 пациентам с БИК и 14 — с АКТГ-ЭС. Образцы крови для определения уровней АКТГ и кортизола были взяты до и через 15, 30, 60 и 120 мин после введения 10 мг десмопрессина [12, 13].

Селективный забор крови из нижних каменистых синусов (НКС) на фоне стимуляции десмопрессином был проведен у 15 больных с АКТГ-ЭС и у 31 — с БИК. Правый и левый НКС катетеризировался через бедренную артерию с одновременным забором крови из обоих синусов и периферической вены 2 раза до введения десмопрессина, затем через 3, 5 и 10 мин после его внутривенного введения. Рассчитывался градиент уровней АКТГ до и на фоне стимуляции десмопрессином [14, 15].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica for Windows, «Statsoft Inc», версия 6.0. Данные представлены в виде медианы \pm SD (стандартное отклонение). Оценивали проценти количественных признаков (для параметрического и непараметрического распределения). Нормальность распределения анализировали с помощью критерия Шапиро—Уилка. Для сравнения количественных признаков, не подчинявшихся нормальному распределению, использовали критерий Манна—Уитни. Анализ качественных признаков в двух независимых группах проводили с помощью критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст больных с БИК и АКТГ-ЭС был практически одинаковым. В группе АКТГ-ЭС преобладали мужчины (37%); в группе БИК мужчин было 11%. При АКТГ-ЭС длительность заболевания была меньше (1,5–2,9 года), чем при БИК (4,5–6,2). На момент выявления локализации НЭО у 4 пациентов с АКТГ-ЭС уже наблюдались метастатические поражения соседних органов.

У 3 (8%) пациентов с АКТГ-ЭС наблюдалось циклическое течение гиперкортицизма, тогда как у пациентов с БИК этого зафиксировано не было.

При оценке частоты симптомов гиперкортицизма и жалоб также были выявлены отличия между группами (табл. 1). У пациентов с АКТГ-ЭС имелся

Таблица 1. Частота основных симптомов гиперкортицизма и жалоб у больных с БИК и АКТГ-ЭС

Жалоба/симптом	Процент от общего числа больных с БИК	Процент от общего числа больных с АКТГ-ЭС
Изменение внешности	100	100
Меланодермия	10,9	92,0
Системный остеопороз	93,0	85,0
Гипокалиемия	38,0	73,0
Артериальная гипертония	82,6	72,2
Увеличение массы тела	90,0	70,0
Энцефалопатия/депрессия	64,0	54,0
Багровые стрии	67,0	50,0
Нефролитиаз/мочекаменная болезнь/хронический пиелонефрит	65,0	46,0
Миопатический синдром	30,0	42,9
Боли в спине	57,0	38,9
Сахарный диабет	40,0	38,0
Снижение потенции у мужчин	40,0	30,0
Уменьшение массы тела	10,0	30,0
Нечистота кожи	10,9	16,7
Избыточный рост волос на лице у женщин	41,3	16,7
Аменорея у женщин	53,7	10,0

Таблица 2. Содержание кортизола и АКТГ в плазме у больных с БИК, АКТГ-ЭС и в контрольной группе

Группа больных Время, ч	Кортизол в крови, нмоль/л		АКТГ в крови, пг/мл	
	8	23	8	23
АКТГ-ЭС (n=38)	990,5±754,9	1014,5±749,4	205,0±58,2	256,3±213,5
БИК (n=46)	605,0±214,8	551,0±202,5	80,3±30,5	68,9±26,0
Контроль (n=15)	358,0±107,6	88,0±71,0	19,3±9,1	7,8±6,9
p*	0,043	0,022	0,235	0,155
p**	0,000025	0,000038	0,000055	0,00081

Примечание. Здесь и в табл. 3: p* — значимость различий показателей у пациентов с БИК и АКТГ-ЭС, p** — то же между больными и контролем.

Таблица 3. Содержание кортизола в слюне у больных с БИК, АКТГ-ЭС и в контрольной группе в 24 ч

Группа больных	Свободный кортизол в слюне, нмоль/л
АКТГ-ЭС (n=38)	48,7±34,7
БИК (n=46)	26,3±7,6
Контроль (n=15)	4,7±1,8
p*	0,194
p**	0,00001

более выраженный миопатический синдром (42,9%), гипокалиемия (92,9%), значительная гиперпигментация кожных покровов (92,9%) по сравнению с пациентами БИК.

Мы провели сравнительную оценку информативности параллельного определения ритма свободного кортизола в слюне и крови, АКТГ в плазме и суточной экскреции свободного кортизола с мочой у пациентов контрольной группы, а также у пациентов с АКТГ-ЭС и БИК.

У всех пациентов с БИК и АКТГ-ЭС уровни кортизола и АКТГ в плазме (в 8 и 23 ч), кортизола в

слюне (23 ч) и свободного кортизола в суточной моче значимо превышали аналогичные показатели в контрольной группе (табл. 2, 3 и рис. 1, 2). Однако у пациентов с АКТГ-ЭС концентрация кортизола в крови была значимо выше, чем в группе с БИК как утром в 8 ч ($p=0,043$), так и вечером в 23 ч ($p=0,022$). По нашим данным, имеются также различия между группами и в степени сохранности суточного ритма кортизола: среди пациентов с БИК было несколько пациентов с менее выраженным, чем у здоровых людей, суточным ритмом этого гормона.

Уровни свободного кортизола в суточной моче и кортизола в слюне в 23 ч у пациентов с БИК и АКТГ-ЭС не имели значимых различий (см. рис. 2). Проба с 1 мг дексаметазона была отрицательной у всех пациентов обеих групп.

У пациентов обеих групп независимо от возраста и пола отмечалось увеличение уровня АКТГ в плазме в течение суток (8 и 23 ч) по сравнению с нормой. Однако по уровню АКТГ в плазме чрезвычайно сложно провести дифференциальную диагностику между БИК и АКТГ-ЭС в связи с разбросом индивидуальных данных. В настоящей работе не было получено значимых различий в уровнях АКТГ

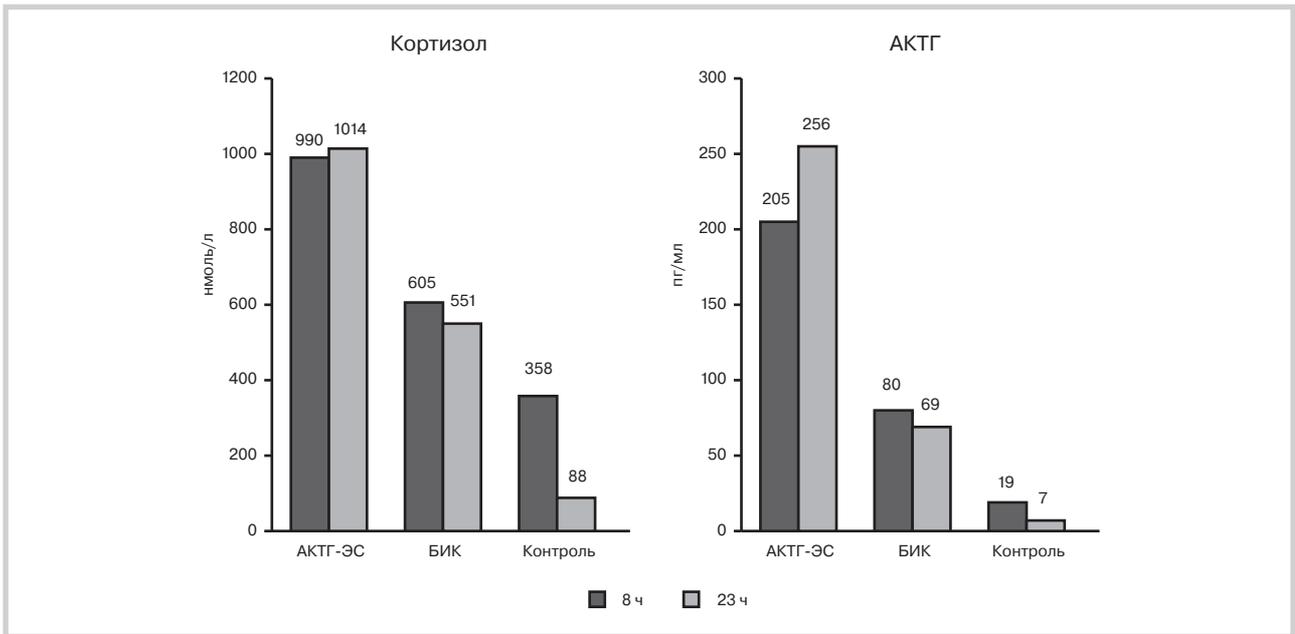


Рис. 1. Суточный ритм кортизола и АКТГ в плазме у пациентов с БИК, АКТГ-ЭС и здоровых лиц.

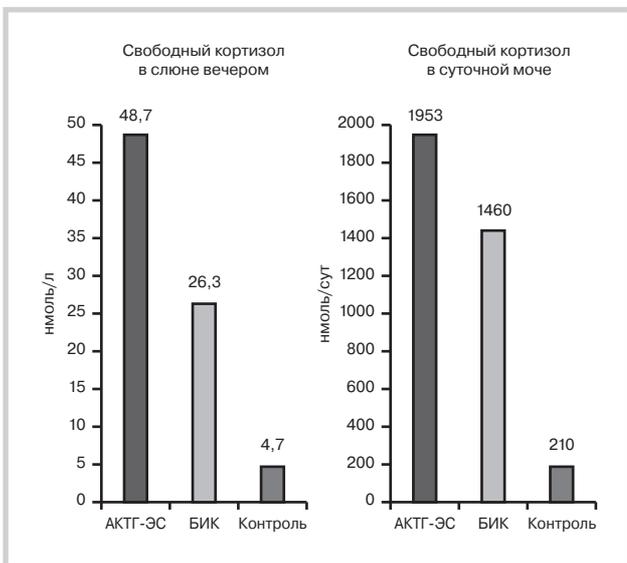


Рис. 2. Содержание свободного кортизола в слюне вечером и в суточной моче у пациентов с БИК, АКТГ-ЭС и здоровых лиц.

(в 8 и 23 ч) между группами больных (см. табл. 2). Однако у большинства пациентов (81%) с АКТГ-ЭС вечерний уровень АКТГ был выше 100 пг/мл, в то время как при БИК такое повышение было отмечено только у 28% больных.

В сложных случаях дифференциальной диагностики рекомендуется проведение дополнительных проб и исследований. Для этой цели используются различные неинвазивные тесты и методы: БПД, периферическая стимулирующая проба с кортиколиберином или десмопрессин, МРТ-головного

мозга. Однако чувствительность этих методов не всегда достигает 100%.

Так, известно, что при МРТ головного мозга с контрастированием у большинства пациентов с БИК диагностируется аденома гипофиза, однако у 15–20% таких пациентов при этом аденома гипофиза не визуализируется.

В нашем исследовании БПД была проведена у всех пациентов. В последние годы в целях повышения диагностической значимости БПД были пересмотрены критерии ее оценки [8–10]. По новым критериям, БПД следует считать положительной в том случае, когда уровень кортизола снижается на 60% и более от исходного; это увеличивает чувствительность и специфичность пробы до 71 и 100% соответственно. У наших пациентов анализ результатов БПД позволил выявить различия в системе регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы между группами. Так, при АКТГ-ЭС снижения уровня кортизола после пробы отмечено не было (проба отрицательная), а при БИК у большинства пациентов (65%) после приема 8 мг дексаметазона наблюдалось снижение уровня кортизола на 60% (проба положительная). Однако у 35% пациентов с БИК проба была отрицательной.

Вариабельность результатов БПД затрудняет дифференциальную диагностику между БИК и АКТГ-ЭС, особенно при отсутствии явных признаков аденомы гипофиза при МРТ головного мозга.

После введения десмопрессина секреция АКТГ повышается на 15–30-й минуте, а повышение уровня кортизола происходит на 30–45-й минуте. Различия между больными БИК и АКТГ-ЭС были отмечены в степени такого повышения: при БИК

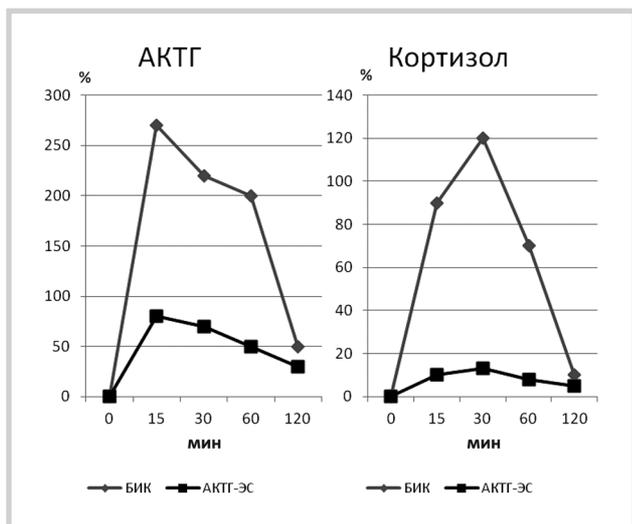


Рис. 3. Динамика изменений концентрации АКТГ и кортизола в плазме при пробе с десмопрессинном у пациентов с БИК и АКТГ-ЭС.

было характерно значительное повышение уровня АКТГ (на 60—100%), тогда как при АКТГ-ЭС этот прирост не превышал 30% [13].

У наших пациентов с БИК в ответ на внутривенное введение десмопрессина (рис. 3) отмечен выброс значительного количества АКТГ уже через 15 мин. Его концентрация повышалась в 5—9 раз по сравнению с исходной. Через 30 мин после введения десмопрессина (т.е. через 5 мин после выброса АКТГ) возрастала и концентрация кортизола (в 2—3 раза). Введение десмопрессина больным с АКТГ-ЭС практически не увеличивало секрецию АКТГ и кортизола; максимальное повышение их концентраций не достигало 1,5 раз.

Таким образом, проба с десмопрессинном позволяет достаточно надежно дифференцировать БИК и АКТГ-ЭС.

Наиболее чувствительным методом дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма является селективный забор крови из НКС на фоне стимуляции кортикотропин-релизинг-гормоном (КРГ) или десмопрессинном [16—19]. В случае гипофизарной природы гиперкортицизма уровень АКТГ в кавернозных синусах возрастает в 10 раз и более. Этот метод обладает высокой чувствительностью (99%) и специфичностью (100%).

Для оценки результатов катетеризации кавернозных синусов мы пользовались общепринятыми критериями [14, 15]. Полученные данные представ-

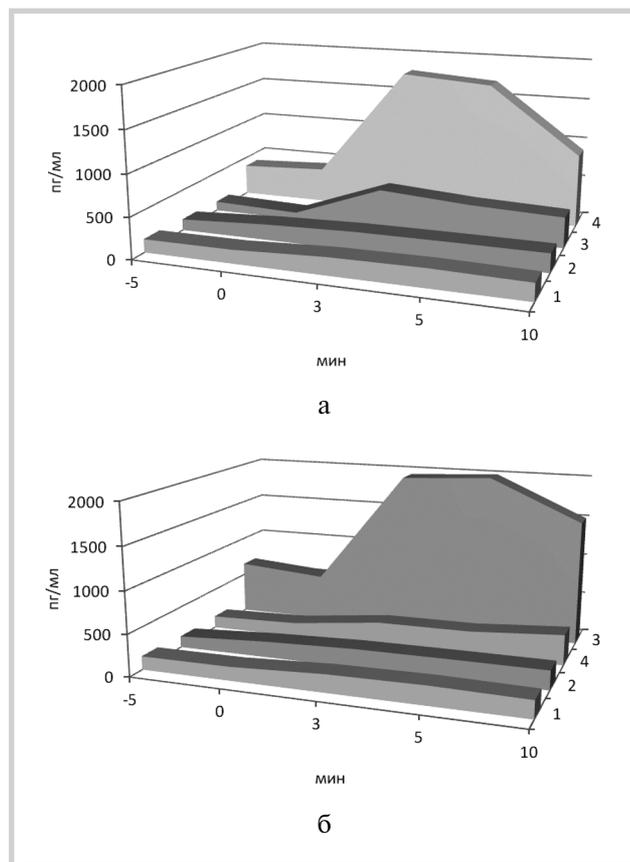


Рис. 4. Динамика содержания АКТГ у пациентов с БИК и АКТГ-ЭС при катетеризации кавернозных синусов.

а — локализация опухоли в гипофизе слева: 1) АКТГ-ЭС правый синус, 2) АКТГ-ЭС левый синус, 3) БИК правый синус, 4) БИК левый синус; б — локализация опухоли в гипофизе справа: 1) АКТГ-ЭС правый синус, 2) АКТГ-ЭС левый синус, 3) БИК правый синус, 4) БИК левый синус.

лены в табл. 4 и на рис. 4. У всех пациентов с БИК наблюдалось значительное повышение секреции АКТГ. Максимальный градиент между правым синусом и периферией до стимуляции составлял $7,8 \pm 6,5$, между синусами и периферией после стимуляции — $17,0 \pm 19,7$; максимальный градиент между синусами до и после стимуляции десмопрессинном составлял $6,6 \pm 7,7$. У этих пациентов гистологическое и иммуногистологическое исследования после удаления опухоли подтвердили наличие аденомы гипофиза, секреторирующей АКТГ.

У всех 15 пациентов с АКТГ-ЭС не было обнаружено значительных изменений уровня АКТГ в крови на фоне теста (градиент менее 2). Максимальный градиент между правым синусом и периферией до

Таблица 4. Градиент АКТГ центр/периферия во время проведения селективного забора крови из кавернозных синусов на фоне стимуляции десмопрессинном при БИК и АКТГ-ЭС

Градиент АКТГ центр/периферия	БИК (n=31)	АКТГ-ЭС (n=15)
Базальный уровень	$7,8 \pm 6,5$	$1,28 \pm 0,27$
После стимуляции	$17,0 \pm 19,7$	$1,34 \pm 0,28$
Межсинусовый	$6,6 \pm 7,7$	$0,98 \pm 0,08$

стимуляции составлял $1,28 \pm 0,27$, между синусами и периферией после стимуляции — $1,34 \pm 0,28$; максимальный градиент между синусами до и после стимуляции десмопрессином составлял $0,98 \pm 0,08$.

Таким образом, катетеризация кавернозных синусов с оценкой градиента центр/периферия исходно и в ответ на стимуляцию десмопрессином позволила не только установить правильный диагноз (БИК или АКТГ-ЭС), но и в некоторых случаях определить локализацию опухоли гипофиза слева или справа, что оказало существенную помощь в радикальном удалении опухоли. Среди больных БИК у 7 человек была уточнена локализация опухоли гипофиза слева, у 12 — справа (**см. рис. 4**), что подтвердилось при операции.

Выводы

1. У всех пациентов с БИК и АКТГ-ЭС имеется клиническая картина гиперкортицизма, однако при АКТГ-ЭС чаще, чем при БИК, наблюдается прогрессирующее течение заболевания, выраженная миопатия, меланодермия и гипокалиемия.

2. У всех пациентов с БИК и АКТГ-ЭС уровень АКТГ в плазме в утреннее и вечернее время был выше, чем в норме, но значимые различия между группами больных отсутствовали (из-за значительного разброса индивидуальных показателей). Однако при АКТГ-ЭС концентрация АКТГ у 81% пациентов в вечернее время превышала 100 пг/мл, в то время как при БИК такой прирост отмечен только у 28% пациентов.

3. У всех пациентов с БИК и АКТГ-ЭС уровень кортизола в вечернее время повышен в плазме, суточной моче и слюне. При этом концентрация кортизола в плазме значимо выше у пациентов с АКТГ-

ЭС, тогда как уровни свободного кортизола в суточной моче и слюне у двух групп пациентов значимо не различались.

4. У всех пациентов с АКТГ-ЭС результат большой пробы с дексаметазоном был отрицательным, в то время как при БИК у большинства больных (65%) проба была положительная, что свидетельствует о недостаточной информативности этого теста дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

5. Стимулирующая проба с десмопрессином может служить достаточно надежным способом дифференциальной диагностики БИК и АКТГ-ЭС: при БИК в ходе пробы уровень АКТГ повышается на 60—100% от исходного, а при АКТГ-ЭС — менее чем на 30%.

6. Селективный забор крови из кавернозных синусов с оценкой градиента АКТГ-центр/периферия является наиболее точным из существующих на сегодняшний день методов дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма (БИК и АКТГ-ЭС) и установления локализации аденомы гипофиза.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Е.И. Марова, Н.П. Гончаров

Сбор и обработка материала — С.Д. Арапова, Г.С. Колесникова, И.И. Ситкин

Статистическая обработка данных — Г.С. Колесникова

Написание текста — С.Д. Арапова, Г.С. Колесникова

Редактирование — Е.И. Марова, Н.П. Гончаров

Конфликт интересов и финансовая заинтересованность авторов отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Воронцов А.В.* МРТ исследование гипоталамо-гипофизарной области при болезни Иценко—Кушинга. Болезнь Иценко—Кушинга. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М 2011; 106—128.
2. *Марова Е.И., Воронкова И.А.* Циклический синдром Кушинга. Пробл эндокринологии 2010; 56: 4: 44—50.
3. *Марова Е.И.* Синдром эктопической секреции АКТГ. Руководство Клиническая эндокринология. СПб: ПИТЕР 2002; 388—399.
4. *Isidori A., Kaltsas G., Pozz C., Frajese V., Newell-Price J., Reznek R., Jenkins P., Monson J., Grossman A., Besser G.* The Ectopic Adrenocorticotropin Syndrome: clinical, diagnosis, management and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metabol 2006; 91: 371—377.
5. *Арапова С.Д.* АКТГ-эктопический синдром. Клин эндокринология 2011; 95—109.
6. *Лапина А.М., Юшков П.В., Марова Е.И.* Патогенетические и морфофункциональные особенности кортикотропином. Болезнь Иценко—Кушинга. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М 2011; 64—80.
7. *Грачева И.А., Юшков П.В., Марова Е.И.* Клинико-морфологическая характеристика гормонально-активных аденом гипофиза. Пробл эндокринологии 2002; 48: 5: 50—55.
8. *Neiman L., Biller T., Finding J., Newell-Price J., Savage M., Stewart P., Montori V.* The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice. J Clin Endocrinol Metabol 2008; 93: 5: 1526—1540.
9. *Findling J.W., Raff H.* Diagnosis and differential diagnosis Cushing's syndrome. Endocrinol Metabol Clin North Am 2001; 30: 30: 729—747.
10. *Pecori G., Pivonello R., Ambrogio A., De Martino M., Lombardi G.* The dexametasone-suppressed corticotrophin-releasing of Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metabol 2002; 87: 4: 4515.
11. *Lindsay J.R., Lynette M., Nieman M.* Differential Diagnosis and Imaging in Cushing's syndrome. Endocrinol Metabol Clin N Am 2005; 34: 403—421.

12. *Марова Е.И., Гончаров Н.П., Колесникова Г.С., Арапова С.Д.* Влияние десмопрессина на продукцию кортикостероидов у больных с различными формами гиперкортицизма. Пробл эндокринологии 2006; 1: 14—19.
13. *Янева М., Еленкова А., Калинов К.* Применение пробы с десмопрессином в клинической практике. Эндокринология (Болгария) 2006; 1: 33—41.
14. *Дедов И.И., Ситкин И.И., Белая Ж.Е., Марова Е.И., Пржиялковская Е.Г., Ремизов О.В., Рожинская Л.Я.* Первый опыт использования селективного забора крови из нижних каменистых синусов в России (клиническое наблюдение). Пробл эндокринологии 2009; 55: 11—16.
15. *Дедов И.И., Белая Ж.Е., Ситкин И.И., Марова Е.И., Пржиялковская Е.Г., Ремизов О.В., Рожинская Л.Я.* Значение метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Пробл эндокринологии 2009; 55: 35—40.
16. *Colao A., Faggiano A., Pivonello R., Girdali F., Pecori F., Cavagnini F., Lombardi G.* Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: results of an Italian multicenter study. Eur J Endocrinol 2001; 144: 499—507.
17. *Kaltsas G., Giannulus M., Newell-Price J., Dacie J., Thakkar C., Afschar F., Monson J., Grossman A., Besser G., Trainer P.* A clinical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. J Clin Endocrinol Metabol 1999; 44: 717—722.
18. *Swearingen B., Katznelson L., Miller K., Grispoon S., Waltman A., Dorer D., Kibanski A., Biller B.* Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling. J Clin Endocrinol Metabol 2004; 89: 3752—3763.
19. *Marris D.G., Grassman A.B., Nieman L.K.* Cushing syndrome. Endocrinology 2006; 1: 429—453.