Диагностическое значение стероидных профилей биологических жидкостей у больных с синдромом Иценко—Кушинга

К.м.н. З.Р. ШАФИГУЛЛИНА¹, проф. Л.И. ВЕЛИКАНОВА^{1*}, проф. Н.В. ВОРОХОБИНА¹,
к.м.н. А.А. ЛИСИЦЫН¹, Е.А. КУХИАНИДЗЕ¹, к.х.н. Е.Г. СТРЕЛЬНИКОВА¹, д.х.н. В.Г. ПОВАРОВ²,
Н.Ф. ТЕЙЛОР³

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; ³Госпиталь Королевского Колледжа, Лондон, Великобритания

Стероидные профили изучены у 49 больных с синдромом Иценко—Кушинга. Установлены дифференциально-диагностические критерии и особенности метаболизма стероидных гормонов при этом синдроме, обусловленном аденокортикальной аденомой и аденокортикальным раком (АКР), путем сочетания классических тестов и исследования стероидных профилей методами ВЭЖХ и газовой хромато-масс-спектрометрии. У 22,4% больных с синдромом Иценко—Кушинга установлены признаки АКР, основными критериями которого были увеличение 11-дезоксикортизола в крови (больше 20 нг/мл), экскреции с мочой 18-ОН-кортикостерона, метаболитов глюкокортикоидов и прегненов. У 8,2% пациентов с синдромом Иценко—Кушинга дополнительными критериями АКР было увеличение экскреции с мочой андрогенов и их метаболитов.

Ключевые слова: синдром Иценко—Кушинга, аденокарцинома, высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хромато-масс-спектрометрия.

The diagnostical importance of steroid profiles of biological fluids of patients with Cushing's syndrome

Z.R. SHAFIGULLINA, L.I. VELIKANOVA, N.V. VORONOBINA, A.A. LISICYN, E.A. KUHIANIDZE, E.G. STRELNIKOVA,
V.G. POVAROV, N.F. TALOR

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia; ²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia; ³King's College Hospital, London, Great Britain

Steroid profiles of 49 patients having Cushing's syndrome were investigated. Differential diagnostic criteria of Cushing's syndrome with adrenocortical adenoma and adrenocarcinoma and features of steroid hormones metabolism were established by combination of classical tests and steroid profiles investigation using HPLC and gas chromatography — mass-spectrometry. The adrenocarcinoma was diagnosed for 22,4% of patients having Cushing's syndrome and the main biochemical criteria were the increasing of 11-deoxycortisol in blood (>20 ng/ml), the excretion of 18-OH-corticosterone and metabolites of glucocorticoids and pregnenes, 8,2% of patients having Cushing's syndrome had additionally increased androgens metabolites excretion.

Keywords: Cushing's syndrome, adrenocarcinoma, high-performance liquid chromatography, gas chromatography — mass-spectrometry.

doi: 10.14341/probl20156144-8

Несмотря на большие возможности верификации редких и труднодиагностируемых заболеваний надпочечников, остается ряд вопросов в диагностике различных форм синдрома Иценко—Кушинга (СИК), определении ракового потенциала у больных с гиперкортицизмом [1—4]. Определение экскреции свободного кортизола с мочой (СКМ), свободного кортизола в слюне в 23 ч (СКС), уровней кортизола (К) и аденокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме в ходе пробы с дексаметазоном являются стандартными тестами, используемыми в диагностике СИК [5—8]. Специфичность и чувствительность перечисленных тестов составляет 85—95%. Кроме того, отмечено повышение СКМ при всех формах эндогенного функционального и органического гиперкортицизма [9]. Ряд авторов

Сведения об авторах:

Великанова Людмила Иосифовна — д.биол.н., проф., зав. НИЛ хроматографии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия
e-mail: velikanovali@hotmail.ru
Шафигуллина Зульфия Рифгатовна — к.м.н., ст.н.с. НИИ эндокринологии, зав. эндокринологическим отделением;
Ворохобина Наталья Владимировна — д.м.н., проф., зав. каф. эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова;
Лисицын Александр Александрович — к.м.н., доц. каф. факультетской хирургии им. И.И. Грекова;
Кухианидзе Екатерина Акакиевна — асп. каф. эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова;
Стрельникова Елена Геннадьевна — к.хим.н., ст.н.с. НИЛ хроматографии;
Поваров Владимир Глебович — д.хим.н., проф. каф. аналитической химии Санкт-Петербургского государственного университета;
Норман Ф Тейлор — проф., рук. лаб. стероидов отделения клинической биохимии Госпиталя Королевского Колледжа, Лондон, Великобритания

Диагностическое значение стероидных профилей биологических жидкостей у больных с синдромом Иценко—Кушинга

К.м.н. З.Р. ШАФИГУЛЛИНА¹, проф. Л.И. ВЕЛИКАНОВА^{1*}, проф. Н.В. ВОРОХОБИНА¹,
к.м.н. А.А. ЛИСИЦЫН¹, Е.А. КУХИАНИДЗЕ¹, к.х.н. Е.Г. СТРЕЛЬНИКОВА¹, д.х.н. В.Г. ПОВАРОВ²,
Н.Ф. ТЕЙЛОР³

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; ³Госпиталь Королевского Колледжа, Лондон, Великобритания

Стероидные профили изучены у 49 больных с синдромом Иценко—Кушинга. Установлены дифференциально-диагностические критерии и особенности метаболизма стероидных гормонов при этом синдроме, обусловленном аденокортикальной аденомой и аденокортикальным раком (АКР), путем сочетания классических тестов и исследования стероидных профилей методами ВЭЖХ и газовой хромато-масс-спектрометрии. У 22,4% больных с синдромом Иценко—Кушинга установлены признаки АКР, основными критериями которого были увеличение 11-дезоксикортизола в крови (больше 20 нг/мл), экскреции с мочой 18-ОН-кортикостерона, метаболитов глюкокортикоидов и прегненов. У 8,2% пациентов с синдромом Иценко—Кушинга дополнительными критериями АКР было увеличение экскреции с мочой андрогенов и их метаболитов.

Ключевые слова: синдром Иценко—Кушинга, аденокарцинома, высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хромато-масс-спектрометрия.

The diagnostical importance of steroid profiles of biological fluids of patients with Cushing's syndrome

Z.R. SHAFIGULLINA, L.I. VELIKANOVA, N.V. VORONOBINA, A.A. LISICYN, E.A. KUHIANIDZE, E.G. STRELNIKOVA,
V.G. POVAROV, N.F. TALOR

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia; ²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia; ³King's College Hospital, London, Great Britain

Steroid profiles of 49 patients having Cushing's syndrome were investigated. Differential diagnostic criteria of Cushing's syndrome with adrenocortical adenoma and adrenocarcinoma and features of steroid hormones metabolism were established by combination of classical tests and steroid profiles investigation using HPLC and gas chromatography — mass-spectrometry. The adrenocarcinoma was diagnosed for 22,4% of patients having Cushing's syndrome and the main biochemical criteria were the increasing of 11-deoxycortisol in blood (>20 ng/ml), the excretion of 18-OH-corticosterone and metabolites of glucocorticoids and pregnenes, 8,2% of patients having Cushing's syndrome had additionally increased androgens metabolites excretion.

Keywords: Cushing's syndrome, adrenocarcinoma, high-performance liquid chromatography, gas chromatography — mass-spectrometry.

doi: 10.14341/probl20156144-8

Несмотря на большие возможности верификации редких и труднодиагностируемых заболеваний надпочечников, остается ряд вопросов в диагностике различных форм синдрома Иценко—Кушинга (СИК), определении ракового потенциала у больных с гиперкортицизмом [1—4]. Определение экскреции свободного кортизола с мочой (СКМ), свободного кортизола в слюне в 23 ч (СКС), уровней кортизола (К) и аденокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме в ходе пробы с дексаметазоном являются стандартными тестами, используемыми в диагностике СИК [5—8]. Специфичность и чувствительность перечисленных тестов составляет 85—95%. Кроме того, отмечено повышение СКМ при всех формах эндогенного функционального и органического гиперкортицизма [9]. Ряд авторов

Сведения об авторах:

Великанова Людмила Иосифовна — д.биол.н., проф., зав. НИЛ хроматографии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия
e-mail: velikanovali@hotmail.ru
Шафигуллина Зульфия Рифгатовна — к.м.н., ст.н.с. НИИ эндокринологии, зав. эндокринологическим отделением;
Ворохобина Наталья Владимировна — д.м.н., проф., зав. каф. эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова;
Лисицын Александр Александрович — к.м.н., доц. каф. факультетской хирургии им. И.И. Грекова;
Кухианидзе Екатерина Акакиевна — асп. каф. эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова;
Стрельникова Елена Геннадьевна — к.хим.н., ст.н.с. НИЛ хроматографии;
Поваров Владимир Глебович — д.хим.н., проф. каф. аналитической химии Санкт-Петербургского государственного университета;
Норман Ф Тейлор — проф., рук. лаб. стероидов отделения клинической биохимии Госпиталя Королевского Колледжа, Лондон, Великобритания

рекомендуют определять экскрецию свободного кортизола (UFF) и кортизона (UFE) с мочой методами хроматографии, чтобы снизить аналитические ошибки и повысить чувствительность и специфичность диагностики СИК [10, 11]. Выяснение особенностей стероидогенеза позволяет проводить дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных новообразований коры надпочечников. По мнению ряда авторов [10], значительное повышение уровней в крови 11-дезоксикортизола (S) или 11-дезоксикортикостерона (DOC) является важным критерием риска малигнизации опухолей коры надпочечников [10]. Другие авторы [3, 12, 13] считают, что характер стероидного профиля мочи является наиболее значимым для диагностики рака коркового слоя надпочечников. При исследовании стероидного профиля мочи (СПМ) у больных аденокортикальным раком (АКР) с помощью газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС) отмечено повышение экскреции с мочой метаболитов андрогенов, глюкокортикоидов и прегненов, или тетрагидро-11-дезоксикортикостерона (ТНДОС) и тетрагидро-11-дезоксикортизола (ТНС) [3, 14]. Таким образом, исследование СПМ является перспективным направлением в диагностике злокачественного потенциала образований надпочечников. В связи с этим представляется актуальным сочетание классических тестов с исследованием стероидных профилей для улучшения диагностики СИК и поиска критериев злокачественности образований коры надпочечников. Изучение данных вопросов необходимо для усовершенствования диагностики и выработки адекватной терапии пациентов с различными формами гиперкортицизма.

Материал и методы

Обследованы 49 больных с СИК в возрасте от 28 до 58 лет (средний возраст $44,5 \pm 6,4$ года), среди которых у 11 пациентов при гистологическом исследовании удаленной опухоли был верифицирован злокачественный характер образования коры надпочечников. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц в возрасте от 22 до 45 лет (средний возраст $33,2 \pm 5,5$ года). Определяли уровни АКТГ, К [в 9 ч. утра (K_y) и в 21 ч (K_n)], дегидроэпиандростерона-сульфата (DEAS) в сыворотке крови и СКС. Проводили пробы с 1 мг и 2 мг дексаметазона. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) определяли уровни кортизола (F), кортизона (E), кортикостерона (B), 11-дегидрокортикостерона (A), 18-гидрокортикостерона (18-ОНВ), DOC и S в крови, экскрецию с мочой UFF, UFE, 18-ОНВ, 6 β -ОНФ. Методом ГХ/МС определяли экскрецию стероидов с мочой [15, 16]. СПМ были получены на газовом хромато-масс-спектрометре SHIMADZU GCMS — QP2010 ULTRA в ресурсном

центре «Методы анализа состава веществ» Санкт-Петербургского государственного университета (дир. — д.техн.н. А.Л. Москвин). С помощью этой методики идентифицировано 65 стероидов у больных с различными новообразованиями коры надпочечников.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программной системы Statistica for Windows (версия 7). Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — арифметическое среднее значение, а m — стандартная ошибка среднего. Сравнение средних значений количественных показателей осуществлялось с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни. Статистически значимым считался критерий достоверности $p < 0,05$.

Результаты

У больных с СИК с аденокортикальной аденомой (АКА) выявлены более высокие уровни K_y , K_n и СКС (>14 нмоль/л), чем у здоровых лиц. Уровни К при проведении проб с 1 мг и 2 мг дексаметазона ($K_{дмг}$) превышали 200 нмоль/л (табл. 1). У больных с СИК с АКР уровни K_y , K_n и $K_{дмг}$ в крови были выше, чем у здоровых лиц и у больных с СИК с АКА (см. табл. 1). Уровень в крови дегидроэпиандростерона-сульфата (DEAS) у 7 пациентов с АКР ($0,3 \pm 0,2$ мкг/мл; $p < 0,05$) был ниже, а у 4 больных с АКР ($9,5 \pm 1,5$ мкг/мл) — выше, чем у здоровых лиц ($1,9 \pm 0,4$ мкг/мл) ($p < 0,01$).

Методом ВЭЖХ установлены дополнительные критерии СИК: увеличение уровней В и S в крови, соотношений F/E, B/A, UFF/UFE, снижение соотношения 6 β -ОНФ/UFF (табл. 2). Экскреция с мочой UFF и UFE была выше, чем у здоровых лиц, но ниже, чем у больных СИК с АКР. При проведении пробы с дексаметазоном экскреция с мочой UFF (252 ± 109 мкг/сут) и UFE (209 ± 63 мкг/сут) была выше верхних референтных значений, а уровни В ($6,1 \pm 1,4$ нг/мл) и S ($19,1 \pm 1,9$ нг/мл) в крови снижались меньше чем на 50% как при АКА, так и при АКР. У больных с АКР в отличие от пациентов с АКА были повышены уровни DOC и 18-ОНВ в крови, уровень S в крови превышал 20 нг/мл, была увеличена экскреция с мочой 18-ОНВ и 6 β -ОНФ. Таким образом, по данным ВЭЖХ получены следующие критерии злокачественности новообразования коры надпочечников у больных с СИК: S > 20 нг/мл, DOC $> 5,0$ нг/мл, 18-ОНВ > 5 нг/мл, (UFF+UFE) > 500 мкг/сут, 6 β -ОНФ > 500 мкг/сут, 18-ОНВ > 50 мкг/сут.

При исследовании стероидных профилей мочи методом ГХ/МС у больных с АКА и у 7 пациентов с АКР отмечено повышение экскреции с мочой тетрагидрокортизола (ТНФ), allo-ТНФ, тетрагидрокортизона (ТНЕ), тетрагидрокортикостерона (ТНВ), ТНС и соотношений ТНФ/ТНЕ, (ТНФ+allo-

Таблица 1. Состояние гипофизарно-адреналовой системы у больных с синдромом Иценко—Кушинга (СИК) с аденокортикальной аденомой (АКА) и с аденокортикальным раком (АКР) по данным стандартных тестов

Показатель	Группы (M±m)		
	СИК, АКА (n=38)	СИК, АКР (n=11)	Здоровые люди (n=25)
АКТГ в 9 ч, пг/мл	23,5±3,7	3,2±2,2**	29,5±2,3
Кортизол в 9 ч, нмоль/л	678±48***	920±217**	384±17
Кортизол в 21 ч, нмоль/л	610±56***	936±257**	144±6,5
Кортизол на пробе с 1 мг дексаметазона, нмоль/л	401± 61***	652±182*	45±5,3
Кортизол на пробе с 2 мг дексаметазона, нмоль/л	549±58***	652±104***	39,6±2,1
Свободный кортизол в слюне, нмоль/л	21,7±3,7***	25,5±4,2***	3,7±0,5

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,0001$ при сравнении с группой здоровых лиц.

Таблица 2. Содержание кортикостероидов в сыворотке крови и моче у больных с синдромом Иценко—Кушинга (СИК) с аденокортикальной аденомой (АКА) и аденокортикальным раком (АКР) по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии

Показатель	Группа (M±m)		
	здоровые люди (n=25)	СИК, АКА (n=38)	СИК, АКР (n=11)
18-гидрокортикостерон, нг/мл	0,7±0,1	2,6±1,5	9,7± ,6
Кортизол, нг/мл	82,7±4,3	164±26***	184±45**
Кортизон, нг/мл	19,9±0,9	24,9±3,1*	22,7±1,6
11-дегидрокортикостерон, нг/мл	1,8±0,2	3,5±1,1	4,5±1,7
Кортикостерон, нг/мл	2,5±0,1	11,8±2,9***	5,3±1,1 *
11-дезоксикортикостерон, нг/мл	1,7±0,1	5,8±3,1	6,1±2,3*
11-дезоксикортизол, нг/мл	1,3±0,1	12,0±2,3**	30,6±8,1*
Кортизол/кортизон	4,3±0,2	7,5±0,9**	8,4±1,9**
Кортикостерон/11-дегидрокортикостерон	1,6±0,1	5,5±1,8**	1,1±0,1
6β-гидрокортизол мочи (6βОНФ), мкг/сут	141±16	147±53	1081±256*
18-гидрокортико-стерон мочи, мкг/сут	14,9±1,1	51±13	78±18**
Свободный кортизол мочи (UFF), мкг/сут	19,9±1,3	185±44***	313±64**
Свободный кортизон мочи (UFE), мкг/сут	53,0±2,7	183±26***	327±127**
UFF/UFE	0,4±0,1	1,3±0,3***	0,8±0,2**
6βОНФ/UFF	6,8±0,6	2,2±0,6***	4,5±1,9

ТНФ)/ТНЕ, снижение уровня дегидроэпиандростерона (DEA) и соотношения allo-ТНФ/ТНФ по сравнению с группой здоровых лиц (табл. 3). У больных с АКР в отличие от больных с АКА установлено повышение экскреции с мочой прегнантриола (P3), 11-оксопрегантриола (11-ONP3), прегнендиола (DP2), прегнентриола (DP3), 3α,16-ОНDP2 (см. табл. 3). Кроме этих стероидов, у больных с АКР определялись прегнены, отсутствующие у здоровых лиц и больных с АКА — 3β,16-ОНDP2 (1419±812 мкг/сут), 3βDP3 (343±166 мкг/сут), 16-ОН-прегненолон (555±239 мкг/сут), 21-ОН-прегненолон (414±115 мкг/сут). У больных с АКР соотношение 3α,16-ОНDP2/3β,16-ОНDP2 было меньше 6,0, а соотношение 3αDP3/3βDP3 меньше 10, что является признаком злокачественности опухоли коры надпочечника. У 4 больных СИК с АКР установлены дополнительные признаки злокачественности с повышением экскреции с мочой андрогенов и их метаболитов: DEA (31625±12089 мкг/сут; $p < 0,008$), 17β-андростендиола (4250±1627 мкг/сут; $p < 0,008$), 16-ОНDEA (12245±4406 мкг/сут; $p < 0,008$), этиохоланолона (6237±1965 мкг/сут; $p < 0,04$), андростентриола (8764±3445 мкг/сут;

$p < 0,008$), 16-оксоандростендиола (1546±799 мкг/сут; $p < 0,001$).

Таким образом, исследование стероидных профилей методами ВЭЖХ и ГХ/МС дает возможность установить признаки злокачественности новообразований коры надпочечников у больных СИК до проведения хирургического лечения.

Выводы

1. Установлены гормональные критерии синдрома Иценко—Кушинга с учетом данных ВЭЖХ и газовой хромато-масс-спектрометрии: увеличение свободного кортизола в слюне (>14 нмоль/л), уровень кортизола, кортикостерона и 11-дезоксикортизола в крови, экскреции с мочой свободного кортизола и кортизона, метаболитов глюкокортикоидных гормонов и соотношений UFF/UFE, ТНФ/ТНЕ, (ТНФ+alloТНФ)/ТНЕ, снижение соотношений alloТНФ/ТНФ и 6β-ОНФ/UFF.

2. При проведении пробы с 2 мг дексаметазона у больных с синдромом Иценко—Кушинга получены значения уровня кортизола в крови >200 нмоль/л, экскреции свободного кортизола и кортизона с мо-

Таблица 3. Экскреция стероидов с мочой у больных с синдромом Иценко–Кушинга (СИК) с аденокортикальной аденомой (АКА) и с аденокортикальным раком (АКР) по данным газовой хромато-масс-спектрометрии

Наименование стероидов	Группа ($M \pm m$), мкг/с		
	здоровые люди ($n=15$)	СИК, АКА ($n=15$)	СИК, АКР ($n=7$)
Андростерон	1010±198	210±61*	448±76
Этиохоланолон	854±218	533±185	716±163
Андростендиол-17β	72±16	126±25	25±15
Дегидроэпиандростерон (DEA)	186±49	47±35*	19±8**
16-гидрокси-DEA	179±52	286±124	330±121
Прегнандиол	610±175	1093±422	3309±1060*
Прегнантриол	492±58	745±202	2101±520*
Анростентриол	292±75	1159±521*	1209±913
11-оксо-прегнантриол	16,6±3,1	141±97	376±54**
Тетрагидро-11-дезоксикортизол	29±17	329±151*	1513±537**
Прегнендиол	230±65	374±133	2007±748**
5-Прегнен, 3α,16α,20α-триол	140±41	392±154	1869±818**
Прегнентриол	248±44	261±29	1039±430*
Тетрагидрокортизон (THE)	1620±342	5933±1825*	5275±788**
Тетрагидрокортикостерон	48±21	481±85*	629±136**
allo-тетрагидрокортикостерон	75±24	252±130	306±87
Тетрагидрокортизол (THF)	560±110	5672±1768*	5334±1179**
allo-THF	630±134	2138±813*	1642±386**
11-дегидрокортикостерон	109±23	207±93	81±38
(THF+allo-THF)/THE	0,7±0,1	1,2±0,1*	1,4±0,3*
THF/THE	0,36±0,03	0,9±0,1**	1,1±0,2**
allo-THF/THF	1,4±0,2	0,43±0,07*	0,42±0,12*

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с группой здоровых лиц.

чой выше верхних референтных значений, снижение уровней кортикостерона и 11-дезоксикортизола в крови менее чем на 50%.

3. У больных с синдромом Иценко–Кушинга с аденокортикальным раком в отличие от пациентов с доброкачественной кортикостеромой установлено повышение уровней 11-дезоксикортикостерона и 18-ОН-кортикостерона в крови, экскреции с мочой 18-ОН-кортикостерона, 6β-ОН-кортизола, прегнандиола, прегнантриола, прегнендиола, 3α,17,20-прегнентриола и 3α,16,20-прегнентриола, уровень 11-дезоксикортизола в крови > 20 нг/мл и экскреция с мочой THS >1000 мкг/сут. Увеличение экскреции с мочой дегидроэпиандростерона и его метаболитов установлено у 4 больных с аденокортикальным раком.

4. У больных с синдромом Иценко–Кушинга с аденокортикальным раком методом газовой хромато-масс-спектрометрии обнаружены стероиды, не выявляемые у здоровых и больных с доброкачественной кортикостеромой: 3β,16,20-прегнентриол, 3β,17,20-прегнентриол, 16-ОН-прегненолон, 21-ОН-прегненолон; установлены соотношения 3α,16,20-прегнентриол/3β,16,20-прегнентриол <6,0

и 3α,17,20-прегнентриол/3β,17,20-прегнентриол <15.

Авторы статьи выражают благодарность ресурсному центру «Методы анализа состава вещества» СПбГУ за возможность проведения газохроматографических исследований на хромато-масс-спектрометре SHIMADZU GCMS – QP2010 ULTRA.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Участие авторов: Концепция и дизайн исследования — Ворохобина Н.В., Великанова Л.И.

Сбор и обработка материала — Шафигуллина З.Р., Лисицын А.А., Кухианидзе Е.А., Стрельникова Е.Г., Поваров В.Г., Тейлор Н.Ф.

Статистическая обработка данных — Великанова Л.И.

Написание текста — Великанова Л.И., Шафигуллина З.Р., Лисицын А.А.

Редактирование — Ворохобина Н.В.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аденокортикального рака. // проблемы эндокринологии. – 2014. – т. 60. - №2 – с. 51–65. [Melnichenko GA, Stilidi IS, Alekseev BY, et al. Federal clinical practice guidelines on the diagnostics and treatment of adrenocortical cancer. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2014;60(2):51. (In Russ.)]
doi: 10.14341/probl201460251-67.
2. Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Шафигулина З.Р., Крихели И.О. Особенности лабораторной диагностики субклинического синдрома Иценко—Кушинга. Клинико-лабораторный консилдум. – 2006. - №9-10 – с. 91-96. [Velikanova LI, Vorokhobina NV, Shafigullina ZR, Krikheli IO Osobennosti laboratornoy diagnostiki subklinicheskogo sindroma Itsenko—Kushinga. *Kliniko-laboratornyy konsilium*. 2006;(10-11):91–96. (In Russ.)].
3. Arlt W, Biehl M, Taylor AE, et al. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3775-3784.
doi: 10.1210/jc.2011-1565.
4. Honour JW. Urinary steroid profile analysis. *Clin Chim Acta*. 2001;313(1-2):45-50.
5. Беляя Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., и др. Определение уровня кортизола в слюне на автоматическом иммунохимическом анализаторе COBAS E601 («ROCHE») для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. - №12 – С. 7–12. [Belaya JY, Ilyin AV, Melnichenko GA, et al. The saliva cortisol level test using the automatic immunochemical analyzer Cobas e601 (ROCHE) to diagnose endogenous hypercortisolism in patients with obesity. *Klin Lab Diagn*. 2011;(12):7-12. (in Russ.)]
6. Kageyama K, Oki Y, Sakihara S, et al. Evaluation of the diagnostic criteria for cushing's disease in Japan [Review]. *Endocr J*. 2013;127-135.
doi: 10.1507/endocrj.EJ12-0299
7. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526-1540.
doi: 10.1210/jc.2008-0125
8. Viardot A, Huber P, Puder JJ, et al. Reproducibility of nighttime salivary cortisol and its use in the diagnosis of hypercortisolism compared with urinary free cortisol and overnight dexamethasone suppression test. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5730-5736.
doi: 10.1210/jc.2004-2264
9. Кубачева К.К., Великанова Л.И., Ворохобина Н.В. и др. Функциональный и органический гиперкортицизм у юношей с различным индексом массы тела. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2010. – Т. 2. - №1 – С. 22-27. [Kubacheva KK, Velikanova LI, Vorokhobina NV, et al. The functional and organic hypercorticism in overweight young patients. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2010;2(1):22–27. (in Russ.)]
10. Великанова Л.И., Шафигулина З.Р., Ворохобина Н.В., и др. Диагностическое значение высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов при заболеваниях гипофизарно-надпочечниковой системы. // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51. - №6 – С. 9-11. [Velikanova LI, Shafigullina ZR, Vorokhobina NV, et al. Diagnostic value of high performance liquid chromatography of corticosteroids in diseases of the pituitary-system. *Problems of Endocrinology*. 2005; 51(6):9-11. (in Russ.)].
11. Taylor RL, Machacek D, Singh RJ. Validation of a high-throughput liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for urinary cortisol and cortisone. *Clin Chem*. 2002;48(9):1511-1519.
12. Krone N, Hughes BA, Lavery GG, et al. Gas chromatography/mass spectrometry (GS/MS) remains a pre-eminent discovery tool in clinical steroid investigations even in the era of fast liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2010;121(3-5):496-504.
doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.04.010.
13. Tiu SC, Chan AO, Taylor NF, et al. Use of urinary steroid profiling for diagnosing and monitoring adrenocortical tumours. *Hong Kong Med J*. 2009;15(6):463-470.
14. McDonald JG, Matthew S, Auchus RJ. Steroid profiling by gas chromatography-mass spectrometry and high performance liquid chromatography-mass spectrometry for adrenal diseases. *Horm Cancer*. 2011;2(6):324-332.
doi: 10.1007/s12672-011-0099-x
15. Кривохижина Н.С., Стрельникова Е.Г., Великанова Л.И., Поваров В.Г. Определение стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии. / Сборник материалов 2-й научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике», 2014. С. 225–226. [Krivokhizhina NS, Strel'nikova EG, Velikanova LI, Povarov VG. Opredelenie steroidnykh profiley mochi metodom gazovoy khromato-mass-spektrometrii. Proceedings of the 2nd conference «translyatsionnaya meditsina: ot teorii k praktike», 2014. P. 225–226.]
16. Taylor NF. Urinary steroid profiling. *Methods Mol Biol*. 2013;1065:259-276. doi: 10.1007/978-1-62703-616-0_17