

Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменных синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма

К.м.н. Ж.Е. БЕЛАЯ^{1*}, проф. Л.Я. РОЖИНСКАЯ¹, академ. РАМН Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО¹, к.м.н. И.И. СИТКИН¹, д.м.н. Л.К. ДЗЕРАНОВА¹, проф. Е.И. МАРОВА¹, д.м.н. В.В. ВАКС², проф. А.В. ВОРОНЦОВ¹, А.В. ИЛЬИН¹, д.б.н. Г.С. КОЛЕСНИКОВА¹, академ. РАН и РАМН И.И. ДЕДОВ¹

The role of prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio in the improvement of sensitivity and specificity of selective blood sampling from inferior petrosal sinuses for differential diagnostics of ACTH-dependent hypercorticism

ZH.E. BELAYA, L.YA. ROZHINSKAYA, G.A. MELNICHENKO, I.I. SITKIN, L.K. DZERANOVA, E.I. MAROVA, V.V. VAKS, A.V. VORONTSOV, A.V. ILYIN, G.S. KOLESNIKOVA, I.I. DEDOV

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, Москва; ²The Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Churchill Hospital, Oxford, Great Britain

В исследование включили пациентов с установленным диагнозом АКТГ-зависимый гиперкортицизм, лечившихся в отделении нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ в 2008—2012 гг., которым проводили селективный забор крови из нижних каменных синусов с использованием десмопрессина (8 мкг внутривенно) в качестве стимуляционного агента. Расчет АКТГ/пролактин-нормализованного отношения проводили путем деления максимального градиента АКТГ после стимуляции десмопрессином на базальный ипсилатеральный градиент пролактина. На основании кривых операционных характеристик были рассчитаны точки разделения: 1,5 для градиента пролактина (чувствительность — 92,5%, специфичность — 100%) и 1,18 для АКТГ/пролактин-нормализованного отношения (чувствительность — 85,9%, 95% ДИ 76,8—93,4; специфичность — 100%, 95% ДИ 60,9—100). В анализируемой когорте пациентов ($n=70$) АКТГ/пролактин нормализованное отношение, хотя и продемонстрировало лучший результат по специфичности, уступало по чувствительности рутинному анализу градиента АКТГ (чувствительность — 98,4% и специфичность — 83,3%); в целом площади под кривыми операционных характеристик не отличались. Однако при сравнении диагностических возможностей селективного забора крови из нижних каменных синусов в сочетании с оценкой градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения с когортой пациентов, у которых контроль положения катетера не проводился ($n=47$), наблюдается преимущество первого как по количеству неверифицированных причин гиперкортицизма (1 по сравнению с 6), так и по площадям под кривыми операционных характеристик 0,964 (95% ДИ 0,897—1,032) среди 70 пациентов по сравнению с 0,910 (95% ДИ 0,821—0,998) среди первых 47 пациентов (анализ только подтвержденных случаев). Таким образом, определение градиента пролактина и расчет АКТГ/пролактин-нормализованного отношения позволяет улучшить диагностические возможности селективного забора крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляции десмопрессином, особенно в сомнительных случаях.

Ключевые слова: АКТГ-зависимый гиперкортицизм, селективный забор крови из нижних каменных синусов, десмопрессин, АКТГ/пролактин нормализованное отношение, пролактин.

The present study included patients with confirmed diagnosis of ACTH-dependent hypercorticism admitted to the Department of Neuroendocrinology and Osteopathies, Endocrinological Research Centre, between 2008 and 2012. Selective blood sampling from the inferior petrosal sinuses was performed with the stimulation by decompressin administered intravenously at a dose of 8 mcg. The normalized ACTH/prolactin ratio was calculated by dividing the maximum ACTH gradient following decompressin stimulation by the ipsilateral prolactin gradient. The cut off values were calculated from the operating characteristic curves as follows: 1.5 for the prolactin gradient (sensitivity 92.5%, specificity 100%) and 1.18 for the normalized ACTH/prolactin ratio (sensitivity 85.9%; 95% CI 76.8—93.4, specificity 100%; 95% CI 60.9—100). In the study cohort ($n=70$), the normalized ACTH/prolactin ratio proved to be a more specific but less sensitive parameter than the routine analysis of the ACTH gradient (sensitivity 98.4%, specificity 83.3%). Areas under the operating characteristic curves were on the whole identical. However, comparison of the diagnostic value of selective blood sampling from the inferior petrosal sinuses in combination of the determination of the prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio with the results obtained in the patients in whom the catheter position was not controlled ($n=47$) revealed the advantages of the former approach in terms of both the number of unverified causes of hypercorticism (1 versus 6) and the area under the operating characteristic curves 0.964 (95% CI 0.897—1.032) among 70 patients and 0.910 (95% CI 0.821—0.998) among the first 47 patients (included in the analysis confined to the confirmed cases). It is concluded that the determination of the prolactin gradient and calculation of the normalized ACTH/prolactin ratio allow to increase the diagnostic value of selective blood sampling from the inferior petrosal sinuses under decompressin stimulation. This inference is especially true of doubtful cases.

Key words: ACTH-dependent hypercorticism, selective blood sampling from the inferior petrosal sinuses, decompressin, normalized ACTH/prolactin ratio, prolactin.

Одномоментный селективный забор крови из нижних каменных синусов считается наиболее точным методом дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) [1, 2]. Максимальный градиент уровней АКТГ центр/периферия ≥ 2 до введения кортиколиберина и/или ≥ 3 после введения кортиколиберина позволяет с высокой вероятностью установить диагноз болезнь Иценко—Кушинга (БИК) [3]. Такие же точки разделения успешно используются при применении десмопрессина в качестве стимуляционного агента [4—8].

Вместе с тем, несмотря на накопление опыта применения селективного забора крови из нижних каменных синусов с любым стимуляционным агентом, количество ложноотрицательных результатов в некоторых случаях превышает 10% [9—11]. В подавляющем большинстве случаев ложноотрицательные результаты связаны с аномальным оттоком крови из нижних каменных синусов, анатомическими особенностями (гипоплазией) каменных синусов и различными техническими сложностями. В некоторых случаях положение катетеров не соответствует нижним каменным синусам или катетеры устанавливаются таким образом, что не удается забрать кровь, оттекающую от гипофиза, и этот факт остается не замеченным хирургом.

Для контроля положения катетера было предложено, наряду с АКТГ, исследовать содержание других гормонов гипофиза, в частности: гормона роста, тиреотропного гормона (ТТГ), альфа-субъединицы и пролактина [12—16]. Пролактин секретируется передней долей гипофиза в наиболее высоких концентрациях по сравнению с другими гормонами. Расположение нормальных лакто트로фов в гипофизе достаточно удалено от кортикотрофов, и эти клетки чрезвычайно редко вовлекаются в патологический процесс, связанный с ростом аденомы [17]. Более того, концентрации ТТГ, гормона роста и альфа-субъединицы могут быть подавлены у пациентов с ЭГ [13]. В связи с этим современные исследования в основном ориентированы именно на пролактин как маркер успешной катетеризации нижних каменных синусов [15, 16, 18]. Дополнительное значение определения уровня пролактина и расчет его градиента приобрело после предложения использовать АКТГ/пролактин нормализованное отношение, которое, согласно пилотному исследованию [15], позволяет повысить чувствительность селективного забора крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляции кортиколиберином.

Цель настоящего исследования — оценить информативность определения уровня пролактина для оценки правильности положения катетера и определить значение АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для повышения диагностических возможностей селективного забора крови из нижних

каменных синусов, когда в качестве стимуляционного агента используется десмопрессин.

Материал и методы

Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на проведение манипуляции селективного забора крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляции десмопрессином. Обследовали больных за период 2008—2012 гг.

Пациенты

У всех пациентов, включенных в исследование, лабораторно и клинически был подтвержден АКТГ-зависимый ЭГ (АКТГ > 10 нг/мл; уровень свободного кортизола в суточной моче выше референсных значений, высокое содержание вечернего кортизола в сыворотке крови, отрицательная малая проба с дексаметазоном (< 50 нмоль/л) [19, 20] и/или высокое содержание свободного кортизола в слюне [21]. Пациенты должны были удовлетворять хотя бы одному из следующих критериев включения:

— отсутствие визуализации аденомы при МРТ, аденома размером < 6 мм и/или отрицательная большая проба с дексаметазоном, отсутствие ремиссии после проведенного нейрохирургического вмешательства, когда гистологический материал недоступен или неинформативен.

Критерии исключения: терминальные состояния, полиорганная и почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин), некомпенсированные нарушения гемостаза (гипо- и гиперкоагуляция).

Методика хирургического вмешательства

Перед вмешательством больные были осмотрены анестезиологом, операция проводилась в присутствии врача-анестезиолога в состоянии седации; в ходе хирургического вмешательства выполнялся мониторинг артериального давления, пульса, электрокардиограммы.

Забор крови проводился двусторонним венозным трансфеморальным доступом. Во время процедуры использовались катетеры размером 4—5 F. Непосредственный забор венозной крови из правого, левого нижних каменных синусов и нижней полой вены проводился одновременно с экспозицией в 5 мин до введения десмопрессина и 3 раза с интервалом в 3, 5 и 10 мин после внутривенного введения десмопрессина (Desmopressin Acetate 4 мкг в 1 мл для внутривенных, внутримышечных и подкожных инъекций Ferring Pharmaceuticals) в дозе 8 мкг. В указанных интервалах времени кровь исследовалась на АКТГ. Кроме того, у части пациентов при первом заборе крови на АКТГ параллельно забирались образцы крови для исследования уровня пролактина.

Лабораторные исследования

Образцы крови собирались в пробирки с ЭДТА для определения АКТГ, которое проводилось, как правило, в тот же день электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e601 фирмы «F. Hoffmann-La Roche Ltd». Содержание пролактина исследовали в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Vitros Eci.

Свободный кортизол в суточной моче определяли иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Vitros Eci с предварительной экстракцией диэтиловым эфиром (референсные значения: 60—413 нмоль/сут); кортизол в крови и свободный кортизол в слюне (референсные значения: 0,5—9,4 нмоль/л) исследовали на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas e601 стандартными наборами фирмы «F. Hoffmann-La Roche Ltd» [22].

Оценка результатов селективного забора крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции десмопрессинном

Результаты забора крови оценивали на основании расчетного максимального отношения уровней АКТГ в синусах к периферическому уровню АКТГ до стимуляции десмопрессинном и после внутривенного введения препарата. Мы использовали точку разделения, ранее предложенную для селективного забора крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции кортиколиберинном. Градиент АКТГ ≥ 2 до стимуляции и ≥ 3 после стимуляции свидетельствовал в пользу БИК, более низкие значения градиента расценивались как АКТГ-эктопия [23].

Градиент пролактина рассчитывали как отношение максимального уровня пролактина из центрального образца крови (ипсилатеральный максимальному уровню АКТГ) к уровню пролактина в периферической вене.

АКТГ/пролактин-нормализованное отношение рассчитывали как отношение максимального градиента АКТГ после введения десмопрессина к ипсилатеральному градиенту базального пролактина, по аналогии с тем, как описано на фоне стимуляции кортиколиберинном [15].

Статистика

Количественные характеристики признаков представлены в виде медианы и интерквартильно-

го размаха (25—75 перцентиль), а также минимального и максимального значений. Качественные характеристики признака представлены в виде процентов и двустороннего 95% доверительного интервала (ДИ). Для сравнения количественных показателей использовали критерий Манна—Уитни. Статистически значимыми считали различие при $p < 0,05$. Чувствительность и специфичность метода, а также другие диагностические характеристики рассчитывали с учетом ранее определенных точек разделения, исходя из количества ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Новые точки разделения выбирали на основании оптимизации чувствительности и специфичности метода (максимально возможной суммы чувствительности и специфичности). Расчет производили в ходе построения кривых операционных характеристик (ROC). Площади под ROC-кривыми представлены для сравнения диагностических возможностей различных вариантов метода.

Для анализа данных использовался статистический пакет SPSS 16.0

Результаты

Общая характеристика пациентов

В исследование были включены 117 пациентов. Среди первых 47 пациентов селективный забор крови проводился без контроля положения катетера по градиенту пролактина; у последующих 70 больных в ходе селективного забора крови в обоих синусах и периферической вене однократно исследовалось содержание пролактина до введения десмопрессина с последующим расчетом АКТГ/пролактин-нормализованного отношения. Общие данные пациентов, среди которых анализировались результаты определения пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения представлены в **табл. 1**.

По общим характеристикам пациенты, которым проводилось и не проводилось исследование пролактина, не отличались. В зависимости от показаний для проведения забора крови из нижних каменистых синусов пациенты распределились следующим образом: в 64 случаях отсутствие визуализации аденомы на МРТ; у 27 пациентов аденома < 6 мм и в

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, среди которых оценивались возможности определения пролактина и расчет АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для улучшения диагностических характеристик селективного забора крови из нижних каменистых синусов

Признак	Данные (медиана (Q25—Q75); минимум—максимум)
Пол [женщины (%): мужчины (%)]	53 (75%) : 17 (25%)
Возраст, годы	34 (25—51); 18—66
Суточный кортизол в моче, нмоль/сут	1803 (1203—3680); 500—8938
8:00 АКТГ, нг/мл	97 (67—138); 16—420
23:00 АКТГ, нг/мл	79 (55—105); 18—508

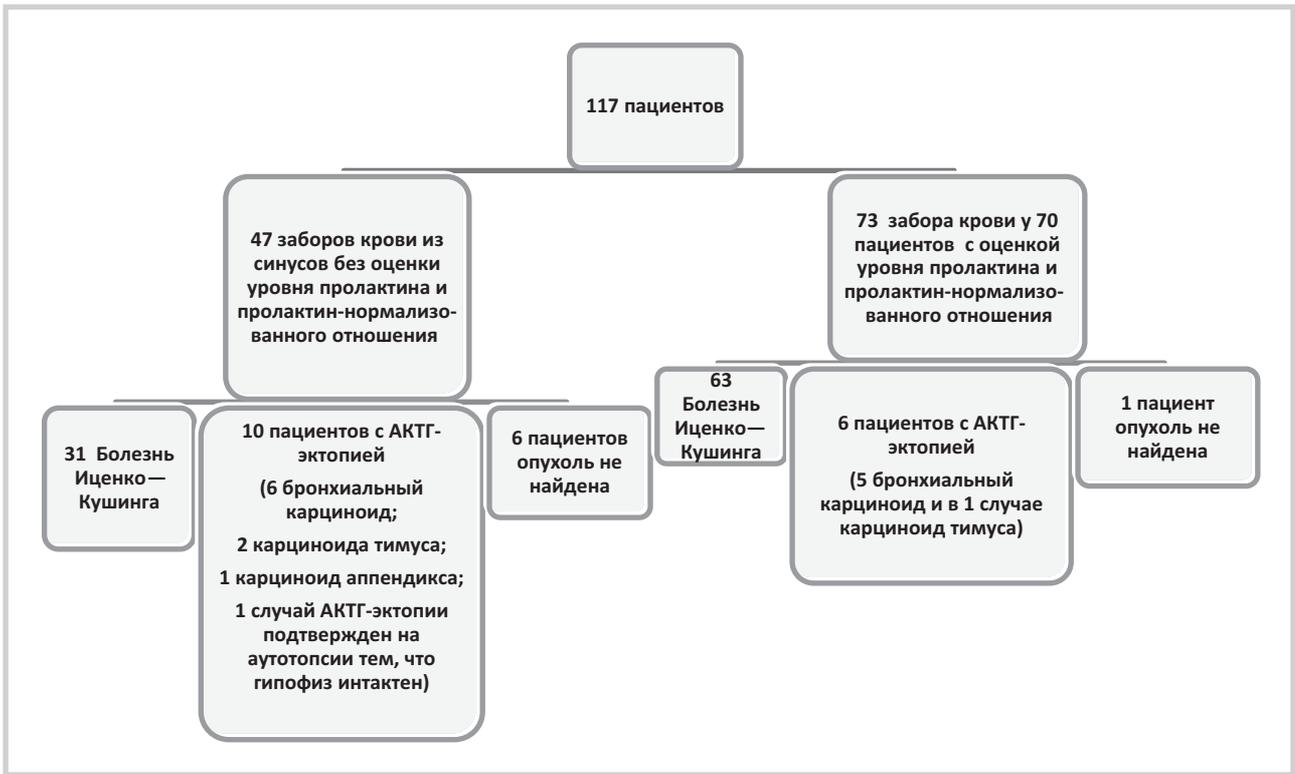


Схема. Окончательный гистологически подтвержденный диагноз включенных пациентов.

26 случаях аденома >6 мм в сочетании с отрицательной большой дексаметазоновой пробой.

Окончательный диагноз по результатам гистологического исследования в обеих группах пациентов представлен на схеме.

Роль определения уровня пролактина для контроля положения катетера в ходе селективного забора крови из нижних каменных синусов

При использовании ранее предложенной точки разделения для градиента пролактина (1,8) количество ложноотрицательных результатов составило 8; ложноположительных результатов зарегистрировано не было. Таким образом, чувствительность контроля положения катетера по градиенту пролактина — 88% при 100% специфичности. При снижении точки разделения для градиента пролактина до 1,5 удалось сократить количество ложноотрицательных результатов до 5 случаев, что позволило повысить чувствительность до 92,5% при неизменно 100% специфичности (рис. 1).

Значение расчетного АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для повышения диагностических возможностей селективного забора крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляции десмопрессинном

Анализ ROC-кривой с целью добиться лучшего соотношения чувствительности и специфичности

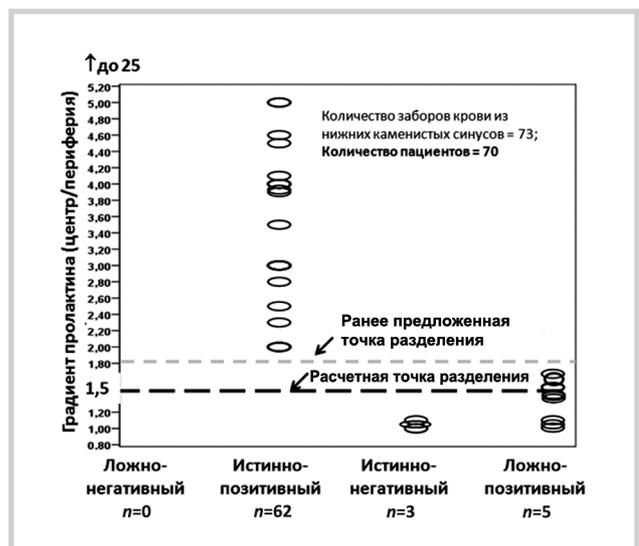


Рис. 1. Возможности оценки градиента пролактина для контроля положения катетера в ходе селективного забора крови из нижних каменных синусов.

расчетного индекса позволил выделить точку разделения 1,18 для АКТГ/пролактин-нормализованного отношения. Чувствительность метода в этом случае составила 85,9% (95% ДИ 76,8—93,4), специфичность — 100% (95% ДИ 60,9—100) (рис. 2). Ранее предложенная точка разделения для АКТГ/пролактин-нормализованного отношения — 0,7 [24] про-

демонстрировала лучшую чувствительность (92,2%), но значительно уступала по специфичности (83,3%).

Использование точки разделения 1,18 в настоящем исследовании позволило выделить наиболее редкий вид эктопической секреции — кортиколиберин-секретирующий бронхиальный карциноид, ставший причиной ложноположительного результата селективного забора крови на фоне стимуляции десмопрессином. Однако высокая частота ложноотрицательных результатов ($n=8$) при высокой распространенности БИК по сравнению с кортиколиберин-секретирующей опухолью несколько уменьшает данное преимущество.

Индивидуальные случаи ложноотрицательных результатов при расчете АКТГ/пролактин-нормализованного отношения представлены в табл. 2.

Таким образом, наиболее частыми причинами ложноотрицательных результатов были очень высокий градиент пролактина и парадоксальное снижение

градиента АКТГ после стимуляции десмопрессином.

Прямое сравнение площади под кривыми операционных характеристик диагностических возможностей селективного забора крови со стимуляцией десмопрессином и определением только максимального градиента АКТГ (0,964; 95% ДИ 0,897—1,032) и проведение забора крови с расчетом АКТГ/пролактин нормализованного отношения (0,954; 95% ДИ 0,902—1,005) в единой выборке пациентов не выявило статистически значимого преимущества последнего (рис. 3). Вместе с тем очевидно, что АКТГ/пролактин-нормализованное отношение, хотя и уступает по чувствительности определению максимального градиента АКТГ, для которого чувствительность составила 98,4%, специфичность — 83,3%, имеет преимущество в отношении специфичности метода и, следовательно, может дополнять уже отработанный алгоритм.

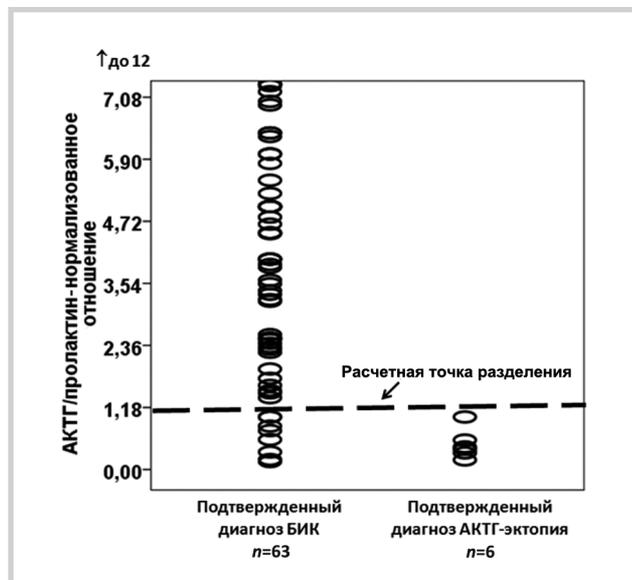


Рис. 2. Анализ возможностей расчетного АКТГ/пролактин-нормализованного отношения в ходе селективного забора крови на фоне стимуляции десмопрессином для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

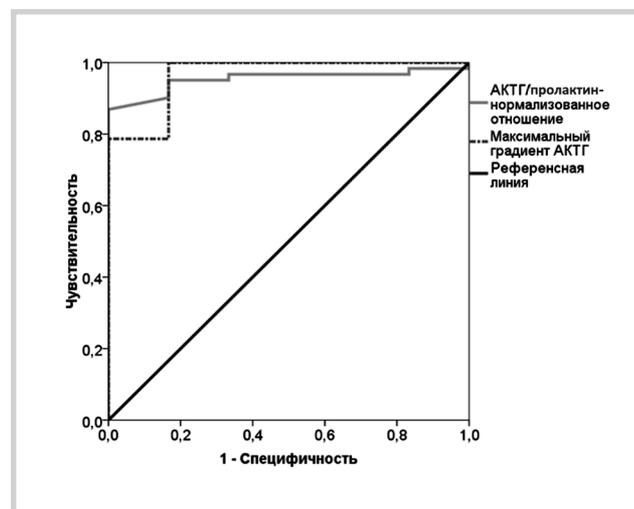


Рис. 3. Прямое сравнение площадей под кривыми операционных характеристик использования только градиента АКТГ в ходе селективного забора крови из нижних каменных синусов и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

Таблица 2. Индивидуальные случаи ложноотрицательных результатов при расчете АКТГ/пролактин-нормализованного отношения

Индивидуальные пациенты	Максимальный градиент АКТГ до введения десмопрессина	Максимальный градиент АКТГ после введения десмопрессина	Градиент пролактина	АКТГ/пролактин-нормализованное отношение
Случай 1	19,6	14,5	19,7	0,74
Случай 2	5,9	3,8	20	0,19
Случай 3	5,9	3,8	25	0,15
Случай 4	1	4	4	1
Случай 5	6	2	4	0,5
Случай 6	9	6	6	1
Случай 7	4,5	5,5	9,7	0,57
Случай 8	14,6	3,3	4	0,82

Сравнительный анализ диагностических возможностей селективного забора крови на фоне стимуляции десмопрессинном и этой же манипуляции в сочетании с определением градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения

По мере накопления опыта и внедрения контроля положения катетера по градиенту пролактина количество пациентов с неустановленным диагнозом уменьшилось с 6 (из 47 пациентов) до 1 (из 70). Если анализировать только тех пациентов, у которых удалось установить диагноз, то площади под ROC-кривыми составили 0,910 (95% ДИ 0,821—0,998) среди первых 47 пациентов и 0,964 (95% ДИ 0,897—1,032) среди 70 пациентов, у которых в ходе забора крови дополнительно к градиентам АКТГ определялся градиент пролактина и рассчитывалось АКТГ/пролактин-нормализованное отношение. При этом у 3 пациентов забор крови из нижних каменистых синусов проводился повторно в связи с отсутствием градиента пролактина и АКТГ, и при анализе учитывался результат только повторного забора крови, когда удалось продемонстрировать градиент пролактина.

Обсуждение

Селективный забор крови из нижних каменистых синусов с введением стимуляционного агента по-прежнему остается наиболее надежным тестом для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма [9]. Повышение диагностических возможностей этой инвазивной процедуры остается приоритетным направлением исследований [9, 10]. Настоящая работа оценивает роль определения уровня пролактина с расчетом его градиента центр/периферия для контроля положения катетера, а также другого расчетного индекса: АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для улучшения диагностических возможностей селективного забора крови из нижних каменистых синусов. При этом впервые максимальное отношение АКТГ для расчетного индекса получено на фоне стимуляции десмопрессинном. Исследование пролактина для контроля положения катетера было предложено сравнительно давно [14—16]. Однако необходимость рутинного определения пролактина по-прежнему вызывает споры из-за высокой частоты ложноотрицательных результатов, что отмечено и в настоящей работе. Некоторые авторы рекомендуют определять пролактин только в тех случаях, когда градиент АКТГ до и после стимуляции не достиг 2 или 3 соответственно [18]. Вместе с тем снижение точки разделения для градиента пролактина с 1,8, как было ранее предложено [18], до 1,5 позволило улучшить чувствительность метода и сохранить 100% специфичность. Кроме того, внедрение АКТГ/

пролактин-нормализованного отношения может расширить показания для определения пролактина. Впервые данный индекс был предложен для повышения чувствительности метода селективного забора крови у 3 пациентов с подтвержденной БИК, но ложноотрицательным результатом забора крови. У этих же пациентов АКТГ/пролактин-нормализованное отношение было больше 1,2, тогда как у пациентов с АКТГ-эктопией это отношение было меньше 1,2 [15]. Среди 29 пациентов (17 БИК и 8 АКТГ-эктопий) АКТГ/пролактин-нормализованное отношение в интервале 0,7—1,3 не было признано диагностическим, так как все пациенты с БИК имели нормализованное отношение больше 1,3, а у пациентов с АКТГ-эктопией этот показатель был меньше 0,7 [18]. Р. Grant и соавт. [24] провели ретроспективный анализ данных среди 83 пациентов, которым проводился селективный забор крови с рутинным определением уровня пролактина. Среди этих больных у 67 пациентов был подтвержден диагноз БИК, а в 16 случаях забор крови показал отрицательный результат. Перерасчет АКТГ/пролактин-нормализованного отношения у этой когорты больных, когда уровень этого соотношения $>0,8$ был признан позитивным в отношении БИК, так как было выявлено еще 6 случаев БИК, и результат был подтвержден гистологически в 5 случаях. Проспективный дизайн настоящего исследования с включением достаточного количества пациентов позволил рассчитать точку разделения на основании анализа кривой операционной характеристики с целью максимизировать чувствительность и специфичность. Точка, полученная нами (1,18), ближе к 2 более ранним работам, т.е. к предложенным точкам разделения 1,2 [15] и 1,3 [18] для АКТГ/пролактин-нормализованного отношения. Вместе с тем в настоящем исследовании это соотношение имело некоторое преимущество в плане специфичности и, напротив, меньшую чувствительность по сравнению с традиционной оценкой градиента АКТГ. В целом применение традиционного анализа результатов по градиенту АКТГ не отличалось от оценки АКТГ/пролактин-нормализованного отношения (анализ площадей под кривыми операционных характеристик). Возможно, такой результат обусловлен характером стимуляционного агента, так как максимальный градиент АКТГ после введения десмопрессина был парадоксально ниже градиента АКТГ до введения стимуляционного агента, и это стало причиной большого количества ложноотрицательных результатов. В работах [15, 18, 24], которые описывают повышение именно чувствительности метода, использовали кортиколиберин. Кроме того, согласно результатам настоящего исследования, нужно с осторожностью интерпретировать АКТГ/пролактин-нормализованное отношение, если градиент базального пролактина оказался очень высоким. Однако

при сравнении диагностических возможностей обычного селективного забора крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляции десмопрессином, который был проведен у первых 47 пациентов и последующий опыт нашего отделения с контролем положения катетера по градиенту пролактина и с расчетом АКТГ/пролактин-нормализованного отношения продемонстрировал общее преимущество последнего подхода.

Заключение

Определение градиента пролактина в ходе селективного забора крови из нижних каменных синусов является важным маркером забора крови именно от гипофиза, когда градиент АКТГ как до, так и после введения стимуляционного агента соответствует АКТГ-эктопии. Рутинное определение пролактина в ходе селективного забора крови оправ-

дано для расчета АКТГ/пролактин-нормализованного отношения, что в нашей работе позволило повысить специфичность метода. Однако при использовании десмопрессина в качестве стимуляционного агента необходимо учитывать возможность парадоксального снижения максимального градиента АКТГ после стимуляции, что может увеличивать количество ложноотрицательных результатов. Кроме того, высокие значения градиента пролактина должны учитываться при интерпретации результата. В целом определение градиента пролактина и расчет АКТГ/пролактин-нормализованного отношения позволили несколько увеличить диагностические возможности метода селективного забора крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляции десмопрессином.

Конфликт интересов и финансовая заинтересованность авторов отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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 каменных синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Пробл эндокринологии 2009; 55: 35—40.
2. Utz A., Biller B.M.K. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome. Arq Bras Endocrinol Metabol 2007; 51: 1129—1338.
3. Newell-Price J., Bertagna X., Grossman A.B., Nieman L.K. Cushing's syndrome, Lancet 2006; 367: 1605—1617.
4. Machado M.C., de Sa S.V., Domenice S., Candida M.B., Fragozo V., Puglia P.J., Pereira M.A.A. The role of desmopressin in bilateral and simultaneous inferior petrosal sinus sampling for differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. Clin Endocrinol 2007; 66: 136—142.
5. Castinetti F., Morange I., Dufour H., Jaquet P., Conte-Devolx B., Girard N., Brue T. Desmopressin test during petrosal sinus sampling: a valuable tool to discriminate pituitary or ectopic ACTH-dependent Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol 2007; 157: 271—277.
6. 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 каменных синусов в России (клиническое наблюдение). Пробл эндокринологии 2009; 55: 11—16.
7. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Ситкин И.И., Карселадзе А.И., Аблицов Ю.А., Аблицов А.Ю., Лобода Ю.В., Ремизов О.В., Алексеева Т.Р., Горбунова В.А., Волова Н.Л. Клинический случай АКТГ-эктопированного синдрома. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2010; 21: 4: 46—51.
8. Дзеранова Л.К., Панкратова Ю.В., Белая Ж.Е., Пигарова Е.А., Манченко О.В., Рожинская Л.Я., Григорьев А.Ю., Колесникова Г.С. Гиперкортицизм и метаболический синдром: сложности дифференциальной диагностики и лечения. Ожирение и метаболизм 2012; 31: 2: 57—61.
9. Swearingen B., Katznelson L., Miller K., Grinspoon S., Waltman A., Dorer D.J., Klibanski A., Biller B.M. Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling. J Clin Endocrinol Metabol 2004; 89: 3752—3763.
10. Doppman J.L., Chang R., Oldfield E.H., Chrousos G., Stratakis C.A., Nieman L.K. The hypoplastic inferior petrosal sinus: a potential source of false-negative results in petrosal sampling for Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metabol 1999; 84: 533—540.
11. Lopez J., Barcello B., Lucas T., Salame F., Alameda C., Boronat M., Salto L., Estrada J. Petrosal sinus sampling for diagnosis of Cushing's disease: evidence of false negative results. Clin Endocrinol (Oxford) 1996; 45: 147—156.
12. Zovickian J., Oldfield E.H., Doppman J.L., Culter J.G.B., Loriaux D.L. Usefulness of inferior petrosal sinus venous endocrine markers in Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metabol 1990; 71: 1195—1201.
13. Allolio B., Gunther R.W., Benker G., Reinwein D., Winkelmann W., Schulte H.M. A multihormonal response to corticotrophin-releasing hormone in inferior petrosal sinus blood of patients with Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metabol 1990; 71: 1195—1201.
14. McNally P.G., Bolia A., Absalom S.R., Falconer-Smith J., Howlett T.A. Preliminary observations using endocrine markers of pituitary venous dilution during bilateral simultaneous inferior petrosal sinus catheterization in Cushing's syndrome: is combined CRF and TRH stimulation of value? Clin Endocrinol (Oxford) 1993; 39: 681—686.
15. Findling J.W., Kehoe M.E., Raff H. Identification of patients with Cushing's disease with negative pituitary adrenocorticotropin gradients during inferior petrosal sinus sampling: Prolactin as an index of pituitary venous effluent. J Clin Endocrinol Metabol 2004; 89: 6005—6009.
16. Mulligan G.B., Eray E., Faiman C., Gupta M., Pineyro M.M., Makdissi A., Suh J.H., Masaryk T.J., Prayson R., Weil R.J., Hamrahan A.H. Reduction of false negative results in inferior petrosal sinus sampling with simultaneous prolactin and corticotrophin measurement. Endocrinol Pract 2011; 17: 33—40.
17. Heaney A.P., Melmed S. Molecular targets in pituitary tumors. Nat Rev Cancer 2004; 4: 285—295.
18. Sharma S.T., Raff H., Nieman L.K. Prolactin as a marker of successful catheterization during IPPS in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metabol 2011; 96: 3687—3694.

19. Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W., Newell-Price J., Savage M.O., Stewart P.M., Montori V.M. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin Endocrinol Metabol* 2008; 93: 1526—1540.
20. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Современный взгляд на скрининг и диагностику эндогенного гиперкортицизма. *Пробл эндокринолог* 2012; 58: 35—41.
21. Марова Е.И., Арапова С.Д., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Колесникова Г.С., Воронцов А.В. Болезнь Иценко—Кушинга: клиника, диагностика, лечение. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. Практическое руководство для врачей. М 2012.
22. Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., Дзеранова Л.К., Огнева Н.А., Бутрова С.А., Трошина Е.А., Колесникова Г.С., Дедов И.И. Автоматизированный электрохемилюминесцентный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением. *Ожирение и метаболизм* 2011; 27: 2: 56—63.
23. Oldfield E.H., Doppman J.L., Nieman L.K. Petrosal sinus sampling with and without corticotrophin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *New Engl J Med* 1991; 325: 897—905.
24. Grant P., Dworakowska D., Carroll P. Maximising the accuracy of inferior petrosal sinus sampling: validation of the use of prolactin as a marker of pituitary venous effluent in the diagnosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2012; 76: 555—559.