

Двухсторонний забор крови из нижних каменистых синусов

Расширенный реферат статьи Zampetti B., Grossrubatscher E., Dalino Ciaramella P., et al. Bilateral inferior petrosal sinus sampling // *Endocr Connect.*, 2016, 5 (4), R12–25.

Реферат подготовлен А.С. Погореловой.

Одномоментный двухсторонний забор крови из нижних каменистых синусов (НКС) играет ключевую роль в диагностике синдрома Кушинга. В сравнении с клиническими, биохимическими и визуализирующими методами обследования забор крови из НКС является наиболее точным способом дифференциальной диагностики гиперкортицизма центрального и эктопического генеза с чувствительностью и специфичностью 88–100 % и 67–100 % соответственно. При гиперкортизолемии уровень АКТГ в венозной сети гипофиза должен быть выше, чем в периферической крови, что будет свидетельствовать о центральном генезе гиперкортицизма. Прямая стимуляция кортикотрофов гипофиза с помощью кортикотропин-рилизинг-гормона повышает чувствительность метода. Двухсторонний забор крови из НКС должен проводиться только при наличии гиперкортицизма, при котором подавляется как базальная, так и стимулированная секреторная активность нормальных кортикотрофов, поэтому определяемый в синусах уровень АКТГ является результатом секреторной активности опухолевой ткани. В связи с низкой точностью латерализации двухстороннего забора крови из НКС (положительное прогностическое значение 50–70 %) использование только межсинусового градиента АКТГ не достаточно для локализации опухоли. Если опухоль не обнаружена в прогнозируемой области, рекомендован тщательный осмотр железы. Несмотря на тот факт, что двухсторонний забор крови из НКС является инвазивной процедурой, распространенность осложнений крайне мала, в особенности при выполнении опытными специалистами в специализированных центрах.

Введение

Дифференциальная диагностика между разными формами АКТГ-зависимого гиперкортицизма является ключевым для подбора специфической терапии. Редкие случаи пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом должны быть выделены среди большого числа пациентов с болезнью Кушинга ввиду того, что чаще, чем предполагалось ранее, клинические и биохимические признаки АКТГ-эктопированного синдрома и болезни Кушинга идентичны. В течение длительного времени многие опухоли (особенно карциномы бронхов) остаются незамеченными при применении визуализирующих методов обследования. В таких случаях диагностическая точность стимуляционных и подавляющих гормональных тестов недостаточна: чувствительность и специфичность большой дексаметазоновой пробы составляет 65–100 % и 60–100 % соответственно, а чувствительность и специфичность стимулирующего теста с кортикотропин-рилизинг-гормоном (КРГ) — 70–93 и 95–100 % соответственно [1, 2].

В практике авторов данного обзора у 4 из 11 пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом кортизол подавился в ходе большой

дексаметазоновой пробы, а в 3 из 12 случаев наблюдалась ответная секреция АКТГ и/или кортизола на стимуляцию КРГ. Использование более жестких критериев для определения результатов диагностических тестов может повысить возможность дифференциальной диагностики между болезнью Кушинга и АКТГ-эктопированным синдромом, однако низкая вариабельность может привести к снижению чувствительности методов [3]. С другой стороны, наиболее точное на сегодняшний день динамическое МРТ гипофиза с введением гадолиния до сих пор не позволяет установить локализацию АКТГ-секретирующей микроаденомы, размером менее 1 см, но выявляет 10–20 % нефункционирующих инциденталом гипофиза. По этим причинам МРТ не может быть надежным методом дифференциальной диагностики между гипофизарным и эктопическим источником гиперпродукции АКТГ [4]. Несмотря на то что наличие макроаденомы гипофиза (> 10 мм) в алгоритме диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма с высокой вероятностью свидетельствует о наличии болезни Кушинга, это не распространяется на микроаденомы, которые могут

оказаться инциденталомами [5]. Согласно рекомендациям Консенсуса по диагностике и ведению осложнений синдрома Кушинга размер опухоли гипофиза 6 мм, выявленной при МРТ, в сочетании с данными биохимических исследований, свидетельствующих о болезни Кушинга, считается приемлемым пороговым значением для того, чтобы считать опухоль аденомой кортикотрофов, установив окончательный диагноз и не проводя дальнейшего обследования [6]. Однако согласия относительно размеров порогового значения на сегодняшний день не достигнуто, также нет единого мнения по поводу размеров опухоли, позволяющих отличить инциденталому от аденомы кортикотрофов [7, 8]. Точность порогового значения размеров опухоли в 6 мм в дифференциальной диагностике между болезнью Кушинга и АКТГ-эктопированным синдромом недавно оценивалась Yogi-Morren с коллегами у 104 и 26 пациентов соответственно, продемонстрировав 96 % специфичность в диагностике болезни Кушинга [9].

Историческая справка

Забор крови из нижних каменистых синусов (НКС) — разработанный

ный в 1970-х гг. метод дифференциальной диагностики между обусловленной аденомой гипофиза и эктопической формой АКТГ-зависимого гиперкортицизма [1, 10]. До этого производились попытки определения уровня АКТГ в яремных венах [11], однако риск дилуции крови в яремных венах на фоне множественных внутривенных инфузий ограничивает применение метода в клинической практике. Первая процедура забора крови из НКС была выполнена у пациента с синдромом Кушинга методом селективной двухсторонней (но не одномоментной) катетеризации с помощью трансюгулярного доступа [12]. В дальнейшем забор крови из НКС сначала проводили с помощью одностороннего подхода для дифференциальной диагностики аденомы гипофиза и эктопической продукции АКТГ, затем путем двухсторонней одномоментной катетеризации для локализации АКТГ-секретирующей аденомы в гипофизе [14]. Впоследствии Oldfield с соавт. продемонстрировал ценность двухстороннего одномоментного забора крови из НКС, установив локализацию АКТГ-секретирующей микроаденомы с одной стороны гипофиза и показав эффективность гемигипофизэктомии со стороны наибольшей концентрации АКТГ в крови у троих пациентов без признаков микроаденомы при визуализации [15]. Позднее для повышения чувствительности в дифференциальной диагностике между обусловленной аденомой гипофиза или эктопической продукцией АКТГ процедура была дополнена прямой стимуляцией кортикотрофов КРГ, который первоначально использовался для улучшения латерализации АКТГ-секретирующих микроаденом гипофиза [16].

Целесообразность двухстороннего одномоментного забора крови из НКС

Процедура выполняется в целях дифференциальной диагностики между центральной и периферической (эктопической) формами АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

Обнаружение более высокой концентрации АКТГ в периферической вене с учетом удаленности от гипофиза и смешивания с кровью системного кровотока будет свидетельствовать об эктопической продукции АКТГ. Более высокая концентрация в крови из НКС означает центральный генез гиперкортицизма. Ввиду того что любой определяемый уровень АКТГ считается следствием наличия опухоли (гипофиза или эктопической), ключевым в диагностической точности метода является подавление функции нормальных кортикотрофов вследствие длительной гиперкортизолеми.

Применение КРГ

В связи с импульсным характером секреции АКТГ забор крови во время наименьшей концентрации АКТГ между двумя секреторными фазами может привести к ложноотрицательному градиенту между центральной и периферической концентрацией АКТГ. Для повышения чувствительности метода процедура проводится со стимуляционным агентом — КРГ (табл. 1).

Ошибки, которых следует избегать

Известно, что поток крови от передней доли гипофиза, поступаая в НКС, латерализован [18]. Предполагается, что у каждого пациента имеется доминантный каменистый синус, содержащий наибольшее количество АКТГ, вырабатывающегося в гипофизе [19]. Причина преимуществ одной из сторон остается неизвестной, однако аналогичную картину преобладающего одностороннего венозного оттока можно наблюдать и в других синусах твердой мозговой оболочки головного мозга [20]. Следовательно, для предупреждения ошибки при заборе крови со стороны наибольшей концентрации АКТГ и точного определения источника гиперпродукции АКТГ заборы крови должны быть осуществлены одномоментно из обоих НКС. Для предупреждения ложноположительного результата крайне важно подавление функции нормальных кортикотрофов,

хотя такой же градиент АКТГ центр/периферия, как при болезни Кушинга, может быть выявлен у пациентов в активной фазе циклического гиперкортицизма, получавших медикаментозную терапию или при псевдокушингоидных состояниях [19]. Принимая во внимание эти данные, процедура должна выполняться только у пациентов с очевидными биохимическими признаками АКТГ-зависимого гиперкортицизма, т.е. этиология синдрома Кушинга должна быть установлена до проведения двухстороннего забора крови из НКС, и пациенты должны находиться в состоянии гиперкортизолеми на момент обследования. В клинической практике проводится сбор суточной мочи с определением кортизола за день до процедуры для итоговой оценки ее диагностической точности или исследуется уровень кортизола слюны в вечернее время непосредственно перед тестированием [21]. Некоторые авторы предлагают определять уровень кортизола крови утром перед процедурой или исходно в процессе забора крови из НКС для отсрочки тестирования в случае нормальной или низкой концентрации кортизола.

Интерпретация результатов забора крови из НКС затруднена после двухсторонней адреналэктомии, так как функция нормальных кортикотрофов перестает подавляться и уровень АКТГ в любом случае будет выше, чем на периферии [19].

Показания к двухстороннему забору крови из НКС

В клинической практике показания к двухстороннему забору крови из НКС варьируют. Некоторые клиницисты полагают, что процедуру необходимо выполнять только у пациентов с клиническими и биохимическими признаками болезни Кушинга при отрицательных или сомнительных результатах МРТ [22], тогда как другие рекомендуют забор крови из НКС пациентам с неоднозначными результатами гормональных тестов или в случае противоречивых дан-

ных биохимического и визуализирующего методов обследования [6]. В то же время существует рекомендация проведения двухстороннего забора крови из НКС в качестве рутинной процедуры обследования пациентов с доказанной АКТГ-зависимой формой гиперкортицизма [10, 23].

Дополнительным поводом для проведения двухстороннего забора крови из НКС с целью доказательства ранее неверно установленного диагноза болезни Кушинга является отсутствие эффекта от операции на гипофизе.

Несмотря на использование контрастных веществ или комбинированного обследования с помощью позитронно-эмиссионной томографии/МРТ для улучшения визуализации и повышения вероятности обнаружения микроаденом, секретирующих АКТГ, только у 50–60 % пациентов с болезнью Кушинга выявляются опухоли [75]. Однако проведение двухстороннего забора крови из НКС у любого пациента с отсутствием опухоли на МРТ приведет к увеличению количества необоснованных исследований. Таким образом, в данной области существует множество противоречий в клинической практике даже в хороших специализированных медицинских центрах.

По мнению авторов данного обзора, необходимость проведения двухстороннего забора крови из НКС должна определяться результатами гормональных тестов, в частности с КРГ. Литературные данные и клинический опыт авторов показали, что повышение уровня АКТГ более 50 % и кортизола более 30 % имеет очень высокую специфичность (90–100 %) в отношении исключения эктопической гиперпродукции АКТГ [76]. Таким образом, АКТГ-эктопированный синдром может быть пропущен в очень редких случаях эктопической опухоли, имитирующей болезнь Кушинга [8]. Некоторые данные свидетельствуют о несостоятельности использования КРГ [24].

Диагностическая точность большой дексаметазоновой пробы (чувствительность 65–100 %, специфич-

ность 60–100 %) ниже, чем теста с КРГ [77]. Ретроспективное сопоставление результатов двухстороннего забора крови из НКС и большой дексаметазоновой пробы у пациентов с синдромом Кушинга показало противоречивые результаты [25]. До сих пор этот вопрос не рассматривался в проспективных исследованиях, а авторы данного обзора не могут предоставить собственный клинический опыт.

По мнению авторов, двухсторонний забор крови из НКС должен быть осуществлен у всех пациентов с уровнем АКТГ/кортизола после введения КРГ, не соответствующим диагнозу болезни Кушинга, независимо от результатов большой дексаметазоновой пробы, за исключением очевидных признаков аденомы гипофиза на МРТ (размером более 6 мм). В то же время в случае повышения АКТГ и кортизола в тесте с КРГ, особенно при наличии соответствующих результатов большой дексаметазоновой пробы, двухсторонний забор крови из НКС не следует проводить даже при отсутствии признаков аденомы гипофиза на МРТ (**рисунки**). В данной области необходимы результаты исследований с участием большого количества пациентов для устранения существующих противоречий и случайностей.

Анатомия венозной системы

Для успешного проведения забора крови из НКС крайне важно знать анатомию венозной системы, так как варианты анатомического строения влияют на катетеризацию и интерпретацию результатов. Кровь от передней доли гипофиза по гипофизарным венам оттекает в венозную сеть, находящуюся на поверхности гипофиза и дренирующуюся латерально в пещеристые синусы, а далее в НКС в заднем каудальном направлении и впадает в луковичку яремной вены в основании черепа [19].

При различных вариантах анатомического строения кровь от пещеристых синусов оттекает различными от ожидаемых путями, например через анастомоз с позво-

ночным венозным сплетением до попадания в яремную вену, или наблюдается отсутствие связи между НКС и яремной веной [26], гипоплазия или плексиформные НКС. Катетер, установленный в гипопластичный или плексиформный синус, может казаться правильно размещенным, но в то же время приводит к изменению венозного оттока и обструкции [27].

В своем обзоре, включавшем 501 случай забора крови из НКС, Doppman с коллегами сообщили о четырех пациентах с отрицательными результатами процедуры при доказанной после оперативного вмешательства болезни Кушинга вследствие гипоплазии или плексиформного нижнего каменистого синуса на стороне микроаденомы [27]. Показано, что обеспечить нормальный поток крови в асимметричные дренажи во время процедуры можно с помощью микрокатетеров [28].

Взятие крови напрямую из пещеристых синусов потенциально может решить проблемы, связанные с атрофией или плексиформными НКС.

Рассматривая ретроградные синопграммы НКС 100 пациентов с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом, Doppman с коллегами сообщили, что у 75 % были огромные, симметричные НКС, у 18 % — асимметричные с преобладанием одного из синусов по размеру, а у 7 % — симметричные маленького размера [27]. Ввиду того что распространенность аномалий строения выше, чем распространенность ложноотрицательных результатов, катетеризация может считаться адекватной в большинстве случаев.

В протокол интерпретации данных забора венозной крови предлагалось включить результаты исследования венозного оттока с помощью венографии базиллярных синусов, особенно в контексте определения градиента АКТГ между синусами для локализации аденомы гипофиза. В работе Mamelak с коллегами определение симметричного или асимметричного венозного оттока в пещеристые или каменистые синусы помогло интерпретировать градиенты латерализации [20].

В институте Niguarda в Милане венозная ангиография всегда выполняется с обеих сторон, позволяя подтвердить правильное расположение катетеров.

Процедура забора крови из НКС

Процедура двухстороннего забора крови из НКС должна выполняться опытными нейрорадиологами в команде с хорошо обученным персоналом. При таких обстоятельствах успешный двухсторонний забор крови обычно достигается в более чем 90 % случаев. Известно, что вероятность успеха увеличивается в зависимости от опыта врача и количества проведенных им процедур [7]. Процедура забора крови, включая стимуляцию КРГ, занимает 60–90 минут в зависимости от сложности катетеризации синусов.

До процедуры необходимо получить информированное согласие пациента. Используется седация с сохранением сознания (диазепам) для оценки состояния пациента.

Назначение системных антикоагулянтов после сосудистого вмешательства не требуется. При их применении используется однократное внутривенное введение гепарина после обеспечения сосудистого доступа (например, 3500 МЕ гепарина) [7].

Через чрескожный двухсторонний доступ катетеры вводятся в бедренные вены и под флюороскопическим контролем продвигаются в каменистые синусы. Наиболее подходящим катетером является 4,5 fr со слегка изогнутым кончиком (30–45°).

Для определения правильного местоположения катетера и венозного дренажа до и после забора крови должна быть выполнена цифровая субтракционная венография. В институте Niguarda в Милане окончательная венография проводится между 10 и 15 минутами процедуры. После правильного установления катетеров производится медленный одномоментный забор крови для определения базального уровня АКТГ из обоих каменистых синусов и периферической вены. Согласно протоколу

авторов обзора, после получения исходных образцов крови однократно внутривенно вводится КРГ (100 мкг или 1 мкг/кг), и заборы крови после стимуляции проводятся на 1-й, 3, 5, 10 и 15-й минутах. Все образцы крови незамедлительно помещаются в охлажденные пробирки с ЭДТА и содержатся во льду до центрифугирования. Центрифугирование должно быть выполнено в течение часа, а образцы плазмы заморожены до анализа уровня АКТГ. Пациентам следует соблюдать постельный режим в течение 2–4 часов после забора крови.

Точность результатов двухстороннего забора крови не зависит от использования овечьего или человеческого КРГ [7].

Диагностические критерии

Уровень АКТГ используется для подсчета градиента концентрации в правом и левом НКС к концентрации в периферической крови (НКС/П градиент) в каждом наборе образцов крови. Далее определяется наибольшее соотношение.

Согласно критериям, установленным в новаторской статье Oldfield [17], максимальный градиент АКТГ центр/периферия ≥ 2 до и > 3 в любой временной точке после стимуляции КРГ убедительно свидетельствует о болезни Кушинга (традиционно: положительный тест). Если не достигнуты вышеуказанные пороговые значения, считается, что источник гиперпродукции АКТГ — эктопический (традиционно: отрицательный тест).

Несколько иные значения градиента НКС/П, достоверно различающие эктопическую от гипофизарной продукцию АКТГ, были получены в других центрах [7, 29]. Основываясь на данных обследования пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом с НКС/П градиентом до 1,7, было предложено утвердить более строгие критерии [30].

Градиент концентрации АКТГ между двумя НКС (межсинусовый градиент) указывает на латерализацию АКТГ-секретирующей опухоли. Согласно данным Oldfield

[15], межсинусовый градиент $\geq 1,4$ до стимуляции свидетельствует о локализации аденомы в той части гипофиза, со стороны которой наибольшая концентрация.

Впоследствии межсинусовые градиенты концентрации АКТГ после стимуляции КРГ также рассматривались в качестве маркеров латерализации микроаденомы гипофиза, хотя ранее было показано, что диагностическая ценность в отношении латерализации опухоли не повышается при заборе крови после стимуляции по сравнению с исходными значениями [17].

Диагностическая точность двухстороннего забора крови из НКС

Точность двухстороннего забора крови из НКС в отношении диагностики болезни Кушинга была продемонстрирована в большой группе 281 пациентов. 95 % с АКТГ-секретирующей аденомой гипофиза были дифференцированы от пациентов с синдромом Кушинга внегипофизарной этиологии при исходном максимальном градиенте НКС/П ≥ 2 и 100 % — после стимуляции КРГ при градиенте НКС/П ≥ 3 . Напротив, у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом исходный градиент АКТГ центр/периферия составил менее 2 и менее 2,3 после стимуляции.

Следует иметь в виду, что у пациентов с эктопической гиперпродукцией АКТГ после стимуляции может произойти повышение концентрации АКТГ в синусах при отсутствии значимых изменений уровня АКТГ на периферии в течение этого же интервала [17].

По мере расширения опыта проведения двухстороннего забора крови из НКС становится очевидным, что реальная точность метода в клинической практике ниже ожидаемой. Существуют сообщения как о ложноотрицательных [7, 31–37], так, реже, и о ложноположительных результатах [38, 39].

В целом чувствительность и специфичность процедуры варьирует от 88 до 100 % и от 67 до 100 % соответственно (табл. 1).

Потенциальные факторы, снижающие частоту применения

Таблица 1. Сводные опубликованные данные по забору крови из каменных синусов								
Автор, ссылка	Год	Пациенты/ успешный забор крови	БК/АКТГ-эктопированный синдром	Использование КРГ	Чувствительность (без КРГ), %	Чувствительность (с КРГ), %	Специфичность (без КРГ), %	Специфичность (с КРГ), %
Landoit [16]	1986	8/8	7/1	8	71,0	100,0		100
Vignati [50]	1989	8/8	8/0	8		100		
Oldfield [17]	1991	281/278	215/20	262	95,0	100,0	100	100
Findling [23] [§]	1991	29/27	20/9	24	100,0	100,0	100	100
Zarrilli [34]	1995	22/26	21/3		67,0	90,0		100
Lopez [31]	1996	32/30	32/0	24	90,0	92,0		
Kaltsas [7] [§]	1999	128/86	107/6	124	72,5	97,0	100	100
Bonelli [32]	2000	92/82	63/9	92	92,2	92,2	100	90
Colao [29]	2001	97/97	74/10	78	85,0	88,0	90	100
Swearingen [33]	2004	179/143	139/10	120	85,0	90,0	67	67
Liu [56]	2004	95/95	67/11	30	93,0	95,0	100	100
Ilias [39]	2005	67	0/67					99
Machado [49]	2007	56/56	50/5	56*	78,0	92,1*		100*
Castinetti [48] [§]	2007	43/42	36/7	43*	86,0	97*	85	100*
Tsagarakis [47] [§]	2007	54	47/7	54**	61,7	97,9**	100	100**
Lin [51]	2007	18/18	18/0	18	89	94		
Jehle [35]	2008	105/102	105/0	105		98,0		
Shi [53]	2011	69/69	64/5		90		100	
Mulligan [44]	2011	41/37	35/1	41		94		50
Andereggen [28]	2012	23/23	21/2	23	81	90	66,7	66,7
Sheth [8]	2012	283/237	205/10	180		94***		50***
Grant [36]	2012	83/83	72/10	83		93,0		100
Wind [60]	2013	501/496	501/0	499		98,0		
Deipolyi [37]	2016	327/291	182/17°	222****	94****	96		
Данные автора	2016	89/89	65/8	73	83	91	100	100

[§] Базальный и стимулированный градиент > 2.
* Стимуляция десмопрессином.
** Стимуляция КРГ + десмопрессин.
*** Неизвестно, использовался КРГ или нет.
**** Неизвестно, какой стимуляционный агент использовался.
° Не подтверждено патолого-анатомическим исследованием.

двухстороннего забора крови из НКС:

1. Технические/анатомические: не всегда получается провести успешную катетеризацию, возможные анатомические варианты венозного оттока крови от гипофиза могут этому помешать.
2. Связанные с пациентом/заболеванием: у пациентов с циклическим или «мягким» течением синдрома Кушинга низкий или пульсирующий уровень продукции АКТГ может негативно влиять на градиент НКС/П; аналогичным образом опухоль гипофиза может обладать низкой чувствительностью к КРГ, и ее

стимуляция может не привести к ожидаемому повышению градиента НКС/П (ложноотрицательный результат). Напротив, эктопическая опухоль с циклической секрецией АКТГ может не полностью подавить секреторную активность нормальных кортикотрофов, и градиент НКС/П останется прежним. Или в случае медикаментозной терапии АКТГ-эктопированного синдрома снижающие уровень кортизола препараты могут восстановить функцию нормальных кортикотрофов и их реакцию на стимуляцию КРГ и привести к ложноположительному повышению градиента НКС/П.

Комбинированная секреция КРГ и АКТГ эктопической опухолью или аденомой кортикотрофов, аномально расположенных в сфеноидальном синусе, является редкой причиной ложноположительных и ложноотрицательных результатов двухстороннего забора крови из НКС соответственно [40]. Наконец, крайне низкий уровень АКТГ на периферии в процессе забора крови из НКС, как, например, в случае кортикостеромы надпочечника, может быть причиной очень высокого градиента НКС/П, который будет трудно интерпретировать [8, 33] (табл. 2).

Таблица 2. Причины низкой частоты проведения двухстороннего забора крови из НКС	
Ложноотрицательный результат	Ложноположительный результат
Циклическая или «мягкая» болезнь Кушинга	Циклический АКТГ-эктопированный синдром
Низкая чувствительность опухоли кортикотрофов к КРГ	Медикаментозное лечение АКТГ-эктопированного синдрома
Опухоль из кортикотрофов, расположенная в сфеноидальном синусе	Очень низкий уровень АКТГ в периферической крови
	КРГ-секретирующие эктопические опухоли

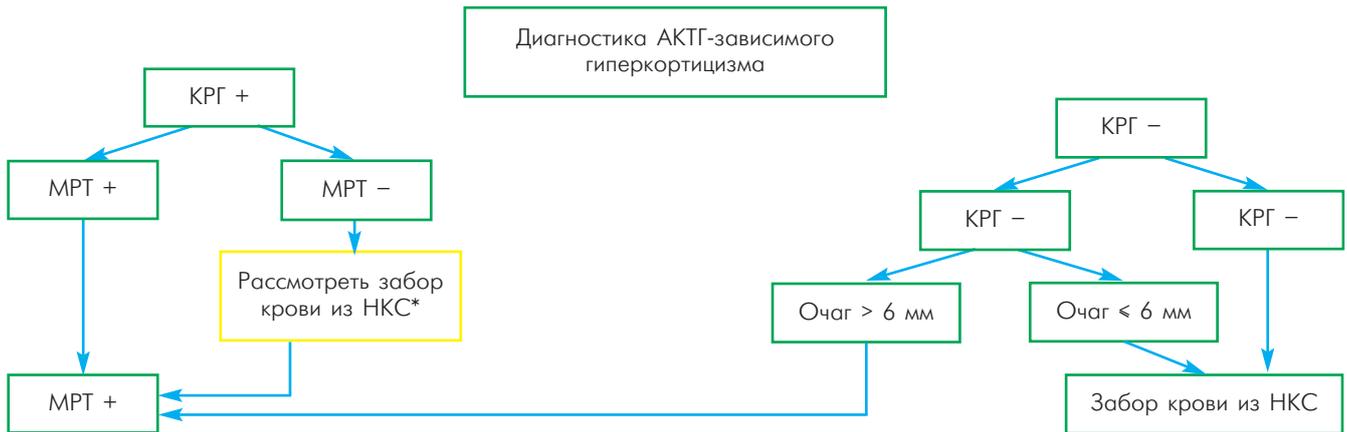


Рисунок. Алгоритм, отражающий клиническую практику авторов обзора в проведении двухстороннего забора крови из НКС КРГ+: положительный ответ на стимуляцию КРГ в виде повышения сывороточного кортизола $\geq 30\%$ от исходного уровня или уровня АКТГ плазмы $\geq 50\%$ от исходного. КРГ-: отрицательный ответ на стимуляцию КРГ в виде повышения сывороточного кортизола $< 30\%$ от исходного уровня или уровня АКТГ плазмы $< 50\%$ от исходного.

* Применение двухстороннего забора крови спорно, см. текст.

3. Связанные с самой процедурой: изначальное исключение из анализа чувствительности и специфичности двухстороннего забора крови из НКС всех пациентов, которые не поддаются традиционной классификации, или тех, у кого предполагаемые результаты процедуры свидетельствуют об эктопической гиперпродукции АКТГ, тех, у кого никогда не будет известен точный диагноз, и тех, у кого не было проведено исследование гипофиза. В ряде этих случаев был доказан ложноотрицательный результат [8].

Ложноотрицательные результаты двухстороннего забора крови из НКС встречаются чаще ложноположительных и обычно объясняются анатомическими вариациями или техническими причинами. Создающимися ложноотрицательными результатами проблемами являются избыточное проведение у пациентов с патологией гипофиза радиологических и гормональных исследований с целью поиска источника эктопической продукции АКТГ, или назначение паллиативного медикаментозного лечения, или чрезмерные хирургические вмешательства, такие как двухсторонняя адреналэктомия. Пациентам не предлагается или предлагается на поздней стадии осуществить потенциально излечивающее удаление опухоли гипофиза.

По имеющимся данным, распространенность ложноотрицательных результатов составляет 3–19% [8, 27, 31].

Некоторые исследователи предлагали определение других гормонов передней доли гипофиза, помимо АКТГ, для уточнения латерализации микроаденомы гипофиза в процессе проведения двухстороннего забора крови из НКС или, точнее говоря, для поправки на разбавление негипофизарной кровью [41].

В ретроспективном анализе Findling с коллегами показали, что одновременное определение пролактина и АКТГ является надежным способом предотвращения ошибки в связи с дилуцией негипофизарной кровью в процессе двухстороннего забора крови из НКС при синдроме Кушинга, что может повысить диагностическую точность процедуры и снизить вероятность ложноотрицательного результата [42].

По опыту авторов обзора, поправка на концентрацию пролактина в крови, взятой при одномоментном заборе крови из обоих НКС и из периферической вены, совместно с определением АКТГ, у 29 пациентов с установленной болезнью Кушинга и у 5 с эктопической опухолью позволила реклассифицировать 4 пациентов с заболеванием гипофиза и ложноотрицательными результатами двухстороннего забора крови из

НКС. Недавно Sharma с коллегами подтвердили, что определение уровня пролактина в процессе забора крови из НКС может повысить точность метода в случае, если градиент АКТГ центр/периферия свидетельствует об эктопической опухоли. Согласно опыту авторов, сыворотку для определения пролактина следует хранить до окончания процедуры и исследовать пролактин при отсутствии градиента [45]. По данным двух предыдущих исследований, анализ периферического ответа АКТГ на стимуляцию КРГ в процессе забора крови из НКС может быть полезен для разграничения истинных и ложных отрицательных результатов, так как повышение уровня АКТГ на периферии наблюдалось при ложноотрицательных, но не при истинно отрицательных результатах теста [7, 33]. Авторы не могут подтвердить данное наблюдение в связи с тем, что у 1 из 8 пациентов с эктопической опухолью в крови из периферической вены наблюдалось повышение АКТГ более 35%.

Применение десмопрессина в процессе двухстороннего забора крови из НКС

Для снижения вероятности ложноотрицательных результатов у пациентов с болезнью Кушинга и

плохой чувствительностью к КРГ и, соответственно, повышения чувствительности теста было предложено использовать стимуляцию десмопрессинном в дополнение к КРГ в процессе двухстороннего забора крови из НКС. Однако преимущества повышения чувствительности теста с помощью добавления десмопрессина к стимуляции КРГ должны быть сбалансированы объективным риском увеличения числа ложноположительных результатов у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом из-за возможной экспрессии относительно селективных рецепторов десмопрессина V2 подтипа в этих опухолях [46], снижая, таким образом, специфичность теста. Существующие данные на эту тему противоречивы [47].

В связи с отсутствием КРГ в некоторых странах также исследовалось применение только десмопрессина в качестве стимуляционного агента во время процедуры. Несмотря на малые объемы выборки, большинство исследователей выделяют десмопрессин как безопасную и эффективную альтернативу КРГ [48, 49].

Принимая во внимание, что принятые для применения десмопрессина в процессе двухстороннего забора крови из НКС диагностические критерии (базальные и стимулированные градиенты центр/периферия) различаются в исследованиях и основываются на очень малом количестве пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, можно заключить, что необходимо проведение дополнительных исследований с участием большего числа пациентов до утверждения этой процедуры в ежедневной клинической практике. На сегодняшний день процедура двухстороннего забора крови из НКС с КРГ остается «золотым стандартом» диагностики болезни Кушинга.

Двухсторонний забор крови из НКС и латерализация микроаденомы кортикотрофов

В связи с маленькими размерами АКТГ-секретирующих аденом и высокой значимостью уточнения

их локализации до операции было предположено, что процедура двухстороннего забора крови из НКС может помочь в уточнении локализации опухоли в гипофизе. Дренажи с обеих сторон гипофиза и взятие крови близко к источнику продукции АКТГ позволяют определить градиент концентрации АКТГ между сторонами, позволяя предположить расположение опухоли на стороне с наибольшей концентрацией гормона. Ранние исследования по изучению дооперационной латерализации двухстороннего забора крови из НКС у пациентов с АКТГ-секретирующей аденомой были выполнены на малом объеме выборки и свидетельствовали о 100 % точности метода [14–16, 50]. По данным Oldfield, межсинусовый градиент $\geq 1,4$ до стимуляции позволял предположить локализацию аденомы на стороне с наибольшей концентрацией гормона у 10 пациентов с микроаденомой и болезнью Кушинга [15]. Несколькими годами позднее Oldfield с коллегами увеличили количество пациентов в исследовании до 281 и сообщили о 68 % точности метода до стимуляции и 71 % после стимуляции КРГ [17].

Впоследствии несколько исследований (большинство использовали межсинусовый градиент $\geq 1,4$) продемонстрировали, что диагностическая точность двухстороннего забора крови из НКС в отношении латерализации опухоли ниже доложенной в предыдущих работах и находится в интервале от 50 до 70 % [10, 30, 31, 51]. Не отмечено повышения точности после стимуляции КРГ. В некоторых исследованиях прогностические возможности двухстороннего забора крови из НКС в отношении локализации опухоли сравнивались с визуализирующими методами обследования с противоречивыми результатами. Одни авторы заявляли о преимуществах двухстороннего забора крови из НКС [7, 52, 53], тогда как другие не находили различий между методами или сообщали о лучшей прогностической мощности визуализирующих методов обследования [31, 54].

С целью оценки ограничений процедуры и повышения ее диагностической точности Mamelak с коллегами предложили проводить венозную ангиографию в процессе процедуры, которая показала, что некорректные результаты латерализации обусловлены асимметрией венозного оттока крови от гипофиза [20].

Неоднократно сообщалось об инверсии градиента латерализации после стимуляции КРГ. На сегодняшний день двухсторонний забор крови из НКС не является надежным способом определения латерализации аденомы [49, 55, 56]. Некоторые исследователи предлагали определение других гормонов передней доли гипофиза совместно с АКТГ в образцах крови, взятых из НКС, с целью правильного прогнозирования латерализации микроаденомы [50, 57]. Данная гипотеза, основывающаяся на предположении о том, что концентрация исследуемых гормонов одинакова в оттекающей от двух сторон гипофиза крови, не подтвердилась. В свою очередь, межсинусовый и центр/периферия градиенты для этих гормонов были также задокументированы [58]. Более поздние работы об использовании пролактина совместно с АКТГ для правильной локализации аденомы гипофиза при болезни Кушинга также продемонстрировали противоречивые результаты [59].

Недавно были опубликованы результаты проспективного наблюдательного исследования, проведенного в Национальном институте здоровья США, направленное на изучение точности двухстороннего забора крови из НКС в определении латерализации опухоли с участием 501 последовательного (неотобранного) пациента с болезнью Кушинга. Межсинусовый градиент $> 1,4$ обладал положительной прогностической точностью в отношении латерализации 69 %, однако ниже, чем у МРТ (86 %). В представленных группах асимметричные или аномальные НКС при венографии или инвазия в пещеристые синусы не были связаны со снижением точности латерализации, тогда как прогнозирование

латерализации было ассоциировано с левосторонней аденомой и отсутствием изменений межсинусового градиента до и после стимуляции КРГ. По мнению авторов, результаты двухстороннего забора крови из НКС должны направлять поиски аденомы во время операции у пациентов с отсутствием радиологических признаков аденомы, но не препятствовать тщательному исследованию железы при отсутствии опухоли в месте ее предполагаемого местоположения [60].

Двухсторонний забор крови из НКС у детей и подростков

Опыт проведения двухстороннего забора крови из НКС у детей и подростков менее обширный, чем у взрослых, однако он с успехом был применен у юных пациентов с болезнью Кушинга для подтверждения заболевания гипофиза и уточнения локализации микроаденомы в гипофизе. Результаты двухстороннего забора крови из НКС у 11 пациентов в педиатрии показали высокие прогностические возможности с точностью латерализации после стимуляции КРГ до 91 % [61].

Лучшим тестом в дифференциальной диагностике формы АКТГ-зависимого гиперкортицизма у 50 юных пациентов со 100 % точностью также оказался двухсторонний забор крови из НКС. Результаты латерализации правильно указали локализацию аденомы у 76 % пациентов [62]. Однако в следующем исследовании этого же института с участием большего количества юных пациентов с болезнью Кушинга авторы не смогли продемонстрировать надежность двухстороннего забора крови из НКС в отношении прогнозирования локализации аденомы в гипофизе [63].

Осложнения

Катетеризация каменистых синусов является инвазивной процедурой, в результате которой, хоть и редко, но могут развиваться серьезные осложнения. В клинической практике самым частым несерьезным нежелательным явлением является гематома в паховой обла-

сти, возникающая у 4 % пациентов. Тяжелые осложнения возникают в менее 1 % случаев.

Сообщалось о двух случаях повреждения ствола головного мозга в процессе двухстороннего забора крови из НКС в центре с наибольшим опытом проведения данной процедуры. Причина не была установлена, но предполагается, что использование микрокатетеров повышает риск попадания в аномальные мостовые вены каменистых синусов ствола головного мозга, вызывая повреждение или закупорку и увеличивая риск мостомозжечковых травм или субарахноидального кровоизлияния. Вероятно, можно предотвратить неврологические осложнения, если тщательно наблюдать за пациентом и прекратить процедуру при появлении первых симптомов [64].

О двух других случаях повреждения ствола головного мозга сообщалось из двух разных центров: острое нарушение мозгового кровообращения в области ствола головного мозга на уровне мостомозжечкового соединения и инфаркт ствола головного мозга [65, 66]. В качестве причин подозревали венозную аномалию, вызвавшую временную гипертензию в венозной системе и тромбоз.

Bonelli с коллегами также сообщили об одном случае субарахноидального кровоизлияния и одном — венозного тромбоза. У пациента с субарахноидальным кровоизлиянием было высокое артериальное давление, головная боль и отмечалась спутанность сознания во время процедуры [67].

Также сообщалось об одном случае эмболии легких и об одном — временного паралича VI нерва [68, 69].

Забор крови из яремной вены

Забор крови из яремной вены предлагался как более безопасная и простая альтернатива двухстороннему забору крови из НКС в диагностике АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма. Точность метода первоначально оценивалась на группе 10 пациентов (6 с болезнью Кушинга и 4 с АКТГ-эктопирован-

ным синдромом), продемонстрировав неудовлетворительные результаты [13]. В дальнейшем процедура была усовершенствована использованием стимуляции КРГ и установлением катетеров на уровень ниже притока крови из каменистых синусов, повысив чувствительность метода в отношении диагностики болезни Кушинга до 80 %. В этом же исследовании авторы сравнили забор крови из яремной вены с двухсторонним забором крови из НКС, выполненных в различные дни, и рекомендовали забор крови из яремной вены как более простой и безопасный метод, предпочитая проведение двухстороннего забора крови из НКС в случае отрицательных результатов забора крови из яремной вены [70].

Подобные результаты были также получены в исследовании, где две процедуры проводились в одно время (чувствительность 81 и 94 % соответственно) [71]. В более позднем исследовании, включавшем 65 пациентов с болезнью Кушинга и 13 пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, используя различные пороговые значения градиента АКТГ центр/периферия, Pias с коллегами обнаружили, что при 100 % специфичности чувствительность забора крови из яремной вены оказалась 83 %, а двухстороннего забора крови из НКС — 94 %, подтверждая возможность проведения забора крови из яремной вены со стимуляцией КРГ в качестве инвазивного теста первой линии, оставляя проведение двухстороннего забора крови из НКС на случай отрицательных результатов забора крови из яремной вены [72].

В целом забор крови из яремной вены менее инвазивный и достаточно точный для того, чтобы быть тестом первой линии в институтах с малым опытом проведения двухстороннего забора крови из НКС. В случае отрицательного результата рекомендовано проводить двухсторонний забор крови из НКС.

Забор крови из пещеристых синусов

Ввиду более близкого расположения пещеристых синусов к гипофизу и более высокой concentra-

ции АКТГ забор крови из пещеристых синусов для определения АКТГ был предложен в качестве альтернативы двухстороннему забору крови из НКС для повышения диагностической точности в дифференциальной диагностике между болезнью Кушинга и АКТГ-эктопированным синдромом и в случае интраселлярной локализации аденомы.

Первым продемонстрировал метод селективного забора венозной крови из пещеристых синусов Teramoto, проводя процедуру у небольшого числа пациентов и получив намного более высокий градиент АКТГ центр/периферия, чем при двухстороннем заборе крови из НКС, и правильную латерализацию во всех случаях, кроме одного [73]. Последующие исследования подтвердили пользу забора крови из пещеристых синусов с точностью локализации аденомы от 82 до 91 % и без осложнений [74].

В дальнейшем были получены менее благоприятные результаты в отношении как точности дифференциального диагноза, так и латерализации, с предупреждением о большем риске нежелательных явлений [20].

В целом забор крови из пещеристых синусов не занял место среди инвазивных процедур в клинической практике, и двухсторонний забор крови из НКС остается методом выбора.

Заключение

Двухсторонний забор из НКС остается наилучшим методом дифференциальной диагностики между болезнью Кушинга и АКТГ-эктопированным синдромом. Несмотря на отсутствие 100 % точности в клинической практике, он демонстрирует очень высокую специфичность и более высокую чувствительность в сравнении с другими биохимическими тестами.

Забор крови из НКС является инвазивной процедурой, но распространенность осложнений крайне мала.

Существует несколько условий, соблюдение которых необходимо для повышения точности метода и минимизации риска.

Двухсторонний забор крови из НКС должен проводиться только у пациентов с явными клиническими и биохимическими признаками устойчивого гиперкортицизма, так как процедура не позволяет дифференцировать здоровых людей и пациентов с псевдокушингоидными состояниями от пациентов с «мягкой» и циклической болезнью Кушинга.

Диагноз АКТГ-зависимого синдрома Кушинга должен быть установлен до проведения двухстороннего забора крови из НКС, и зафиксирован факт наличия гиперкортизолеми на момент проведения катетеризации.

Обязательным является проведение двухстороннего забора крови из НКС опытным специалистом с умением катетеризовать НКС. Важным является внимательный анализ венограммы до проведения процедуры, а венография после забора крови должна подтвердить правильное расположение катетеров. Пристального внимания заслуживает хранение и транспортировка полученных образцов крови.

Литература

- Crapo L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests // *Metabolism*, 1979, 28, 955–977. (doi:10.1016/0026-0495(79)90097-0)
- Malchoff CD, Orth DN, Abboud C, Carney JA, Pairolero PC & Carey RM. Ectopic ACTH syndrome caused by a bronchial carcinoid tumor responsive to dexamethasone, metyrapone, and corticotropin-releasing factor // *American Journal of Medicine*, 1988, 84, 760–764. (doi:10.1016/0002-9343(88)90116-7)
- Hermus AR, Pieters GF, Pesman GJ, Smals AG, Bendaad TJ & Kloppenborg PW. The corticotropin-releasing-hormone test vs. the high-dose dexamethasone test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome // *Lancet*, 1986, 2, 540–544. (doi:10.1016/s0140-6736(86)90113-3)
- Nieman LK, Chrousos GP, Oldfield EH, Avgerinos PC, Cutler GB Jr & Loriaux DL. The ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test and the dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome // *Annals of Internal Medicine*, 1986, 105, 862–867. (doi:10.7326/0003-4819-105-6-862)
- Buurman H & Saeger W. Subclinical adenomas in post-mortem pituitaries: classification and correlations to clinical data // *European Journal of Endocrinology*, 2006, 154, 753–758. (doi:10.1530/eje.1.02107)
- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gailard RC, Grossman AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2003, 88, 5593–5602. (doi:10.1210/jc.2003-030871)
- Kaltsas GA, Giannulis MG, Newell-Price JD, Dacie JE, Thakkar C, Afshar F, Monson JP, Grossman AB, Besser GM & Trainer PJ. A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropic syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999, 84, 487–492. (doi:10.1210/jc.84.2.487)
- Sheth SA, Mian MK, Neal J, Tritos NA, Nachtigall L, Klibanski A, Biller BM & Swearingen B. Transphenoidal surgery for Cushing disease after nondiagnostic inferior petrosal sinus sampling // *Neurosurgery*, 2012, 71, 14–22. (doi:10.1227/NEU.0b013e31824f8e2e)
- Yogi-Morren D, Habra MA, Faiman C, Bena J, Hatipoglu B, Kennedy L, Weil RJ, & Hamrahan AH. Pituitary MRI findings in patients with pituitary and ectopic ACTH-dependent Cushing syndrome: does a 6-mm pituitary tumor size cut-off value exclude ectopic ACTH syndrome? // *Endocrine Practice*, 2015, 21, 1098–1103. (doi:10.4158/EP15662.OR)
- McCance DR, McIlrath E, McNeill A, Gordon DS, Hadden DR, Kennedy L, Sheridan B & Atkinson AB. Bilateral inferior petrosal sinus sampling as a routine procedure in ACTH-dependent Cushing's syndrome // *Clinical Endocrinology*, 1989, 30, 157–166. (doi:10.1111/j.1365-2265.1989.tb03737.x)
- Scriba PC, von Werder K, Richter J & Schwarz K. A contribution to the clinical diagnosis of the ectopic ACTH syndrome // *Klinische Wochenschrift*, 1968, 46, 49–51.
- Corrigan DF, Schaaf M, Whaley RA, Czerwinski CL & Earll JM. Selective venous sampling to differentiate ectopic ACTH secretion from pituitary Cushing's syndrome // *New England Journal of Medicine*, 1977, 296, 861–862. (doi:10.1056/NEJM197704142961508)
- Findling JW, Aron DC, Tyrrell JB, Shinsako JH, Fitzgerald PA, Norman D, Wilson CB & Forsham PH. Selective venous sampling for ACTH in Cushing's syndrome: differentiation between Cushing disease and the ectopic ACTH syndrome // *Annals of Internal Medicine*, 1981, 94, 647–652. (doi:10.7326/0003-4819-94-5-647)
- Manni A, Latshaw RF, Page R & Santen RJ. Simultaneous bilateral venous sampling for adrenocorticotropin in pituitary-dependent Cushing's disease: evidence for lateralization of pituitary venous drainage // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1983, 57, 1070–1073. (doi:10.1210/jcem-57-5-1070)
- Oldfield EH, Chrousos GP, Schulte HM, Schaaf M, McKeever PE, Krudy AG, Cutler GB Jr, Loriaux DL & Doppman JL. Preoperative lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling // *New England Journal of Medicine*, 1985, 312, 100–103. (doi:10.1056/NEJM198501103120207)
- Landolt AM, Valavanis A, Girard J & Eberle AN. Corticotrophin-releasing factor-test used with bilateral, simultaneous inferior petrosal sinus blood-sampling

- for the diagnosis of pituitary-dependent Cushing's disease // *Clinical Endocrinology*, 1986, 25, 687–696. (doi:10.1111/j.1365-2265.1986.tb03624.x)
17. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, Cutler GB Jr & Loriaux DL. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome // *New England Journal of Medicine*, 1991, 325, 897–905. (doi:10.1056/NEJM199109263251301)
 18. Page RB. Directional pituitary blood flow: a microcinematographic study // *Endocrinology*, 1983, 112, 157–165. (doi:10.1210/endo-112-1-157)
 19. Yanovski JA, Cutler Jr GB, Doppman JL, Miller DL, Chrousos GP, Oldfield EH & Nieman LK. The limited ability of inferior petrosal sinus sampling with corticotrophin-releasing hormone to distinguish Cushing's disease from pseudo Cushing's states or normal physiology // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1993, 77, 503–509. (doi:10.1210/jc.77.2.503)
 20. Mamelak AN, Dowd CF, Tyrrell JB, McDonald JF & Wilson CB. Venous angiography is needed to interpret inferior petrosal sinus and cavernous sinus sampling data for lateralizing adrenocorticotropic-secreting adenomas // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1996, 81, 475–481. (doi:10.1210/jc.81.2.475)
 21. Utz A & Biller BM. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 2007, 51, 1329–1338. (doi:10.1590/s0004-27302007000800019)
 22. Findling JW & Raff H. Cushing's syndrome: important issues in diagnosis and management // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006, 91, 3746–3753. (doi:10.1210/jc.2006-0997)
 23. Findling JW, Kehoe ME, Shaker JL & Raff H. Routine inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropic (ACTH)-dependent Cushing's syndrome: early recognition of the occult ectopic ACTH syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1991, 73, 408–413. (doi:10.1210/jcem-73-2-408)
 24. Martin NM, Dhillon WS, Banerjee A, Abdulali A, Jayasena CN, Donaldson M, Todd JF & Meeran K. Comparison of the dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone test and low-dose dexamethasone suppression test in the diagnosis of Cushing's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006, 91, 2582–2586. (doi:10.1210/jc.2005-2143)
 25. Invitti C, Pecori Giraldi F & Cavagnini F. Inferior petrosal sinus sampling in patients with Cushing's syndrome and contradictory responses to dynamic testing // *Clinical Endocrinology*, 1999, 51, 255–257. (doi:10.1046/j.1365-2265.1999.00817.x)
 26. Miller DL, Doppman JL & Chang R. Anatomy of the junction of the inferior petrosal sinus and the internal jugular vein // *American Journal of Neuroradiology*, 1993, 14, 1075–1083.
 27. Doppman JL, Chang R, Oldfield EH, Chrousos G, Stratakis CA & Nieman LK. The hypoplastic inferior petrosal sinus: a potential source of false-negative results in petrosal sampling for Cushing's disease // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999, 84, 533–540. (doi:10.1210/jc.84.2.533)
 28. Anderegg L, Schroth G, Gralla J, Seiler R, Mariani L, Beck J, Widmer HR, Andres RH, Christ E & Ozdoba C. Selective inferior petrosal sinus sampling without venous outflow diversion in the detection of a pituitary adenoma in Cushing's syndrome // *Neuroradiology*, 2012, 54, 495–503. (doi:10.1007/s00234-011-0915-6)
 29. Colao A, Faggiano A, Pivonello R, Pecori Giraldi F, Cavagnini F & Lombardi G. Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: results of an Italian multicenter study // *European Journal of Endocrinology*, 2001, 144, 499–507. (doi:10.1530/eje.0.1440499)
 30. Tabarin A, Greselle JF, San-Galli F, Leprat F, Caille JM, Latapie JL, Guerin J & Roger P. Usefulness of the corticotropin-releasing hormone test during bilateral inferior petrosal sinus sampling for the diagnosis of Cushing's disease // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1991, 73, 53–59. (doi:10.1210/jcem-73-1-53)
 31. Lopez J, Barcelo 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 // *Clinical Endocrinology*, 1996, 45, 147–156. (doi:10.1046/j.1365-2265.1996.d01-1550.x)
 32. Bonelli FS, Huston J, Carpenter PC, Erickson D, Young WFJ & Meyer FB. Adrenocorticotropic hormone-dependent Cushing's syndrome: sensitivity and specificity of inferior petrosal sinus sampling // *American Journal of Neuroradiology*, 2000, 21, 690–696.
 33. Swearingen B, Katznelson L, Miller K, Grinspoon S, Waltman A, Dorer DJ, Klibanski A & Biller BM. Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004, 89, 3752–3763. (doi:10.1210/jc.2003-032249)
 34. Zarrilli L, Colao A, Merola B, La Tessa G, Spaziante R, Tripodi FS, Di Sarno A, Marzano LA & Lombardi G. Corticotropin-releasing hormone test: improvement of the diagnostic accuracy of simultaneous and bilateral inferior petrosal sinus sampling in patients with Cushing syndrome // *World Journal of Surgery*, 1995, 19, 150–153. (doi:10.1007/BF00317003)
 35. Jehle S, Walsh JE, Freda PU & Post KD. Selective use of bilateral inferior petrosal sinus sampling in patients with adrenocorticotropic-independent Cushing's syndrome prior to transphenoidal surgery // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008, 93, 4624–4632. (doi:10.1210/jc.2008-0979)
 36. Grant P, Dworakowska D & Carroll P. Maximizing 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 // *Clinical Endocrinology*, 2012, 76, 555–559. (doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04257.x)
 37. Deipolyi A, Bailin A, Joshua A, Hirsch, Walker TG & Oklu R. Bilateral inferior petrosal sinus sampling: experience in 327 patients // *Journal of Neurointerventional Surgery*, 2016, 15, neurintsurg-2015-012164. (doi:10.1136/neurintsurg-2015-012164)
 38. Young J, Deneux C, Grino M, Oliver C, Chanson P & Schaison G. Pitfall of petrosal sinus sampling in a Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropin-corticotropin releasing hormone (ACTH-CRH) secretion // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 83 305–308. (doi:10.1210/jc.83.2.305)
 39. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA & Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005, 90, 4955–4962. (doi:10.1210/jc.2004-2527)
 40. Al-Gahtany M, Bilbao J, Kovacs K, Horvath E & Smyth HS. Juxtaposition of an ectopic corticotroph adenoma of the sphenoid sinus with orthotopic intrasellar corticotroph hyperplasia in a patient with Cushing disease // *Case report. Journal of Neurosurgery*, 2003, 98, 891–896. (doi:10.3171/jns.2003.98.4.0891)
 41. McNally PG, Bolia A, Absalom SR, Falconer-Smith J & Howlett TA. 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? // *Clinical Endocrinology*, 1993, 39, 681–686. (doi:10.1111/j.1365-2265.1993.tb02427.x)
 42. Findling JW, Kehoe ME & 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 // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004, 89, 6005–6009. (doi:10.1210/jc.2004-1378)
 43. Sharma ST, Raff H & Nieman LK. Prolactin as a marker of successful catheterization during IPSS in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2011, 96, 3687–3694. (doi:10.1210/jc.2011-2149)
 44. Mulligan GB, Eray E, Faiman C, Gupta M, Pineyro MM, Makdissi A, Suh JH, Masaryk TJ, Prayson R, Weil RJ, et al. Reduction of false-negative results in inferior petrosal sinus sampling with simultaneous prolactin and corticotropin measurement // *Endocrine Practice*, 2011, 17, 33–40. (doi:10.4158/EP10067.OR)
 45. Qiao X, Ye H, Zhang X, Zhao W, Zhang S, Lu B, Wang X, Zhang Z, Wu X, He M, et al. The value of prolactin in inferior petrosal sinus sampling with desmopressin stimulation in Cushing's disease // *Endocrine*, 2015, 48, 644–652. (doi:10.1007/s12020-014-0338-3)
 46. Arlt W, Dahia PLM, Callies F, Nordmeyer JP, Allolio B, Grossman AB & Reincke M. Ectopic ACTH production by a bronchial carcinoid tumour to desmopressin in vivo and in vitro // *Clinical Endocrinology*, 1997, 47, 623–627. (doi:10.1046/j.1365-2265.1997.3091129.x)
 47. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Kaskarelis IS, Komninos J, Souvatzoglou E & Thalassinou N. The application of the combined corticotropin-releasing hormone plus

- desmopressin stimulation during petrosal sinus sampling is both sensitive and specific in differentiating patients with Cushing's disease from patients with the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007, 92, 2080–2086. (doi:10.1210/jc.2006-2691)
48. 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 // *European Journal of Endocrinology*, 2007, 157, 271–277. (doi:10.1530/EJE-07-0215)
49. Machado MC, de Sa SV, Domenice S, Fragoso MC, Puglia P Jr, Pereira MA, de Mendonca BB & Salgado LR. The role of desmopressin in bilateral and simultaneous inferior petrosal sinus sampling for differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome // *Clinical Endocrinology*, 2007, 66, 136–142. (doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02700.x)
50. Vignati F, Berselli ME, Scialfa G, Boccardi E & Loli P. Bilateral and simultaneous venous sampling of inferior petrosal sinuses for ACTH and PRL determination: preoperative localization of ACTH-secreting microadenomas // *Journal of Endocrinological Investigation*, 1989, 12, 235–238. (doi:10.1007/BF03349972)
51. Lin LY, Teng MM, Huang CI, Ma WY, Lin LY, Teng MM, Huang CI, Ma WY, Wang KL, Lin HD & Won JG. Assessment of bilateral inferior petrosal sinus sampling (BIPSS) in the diagnosis of Cushing's disease // *Journal of the Chinese Medical Association*, 2007, 70, 4–10. (doi:10.1016/S1726-4901(09)70293-X)
52. Booth GL, Redelmeier DA, Grosman H, Kovacs K, Smyth HS & Ezzat S. Improved diagnostic accuracy of inferior petrosal sinus sampling over imaging for localizing pituitary pathology in patients with Cushing's disease // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998, 83, 2291–2295. (doi:10.1210/jc.83.7.2291)
53. Shi X, Sun Q, Bian L, Zhao W, Shen J, Wang W & Ning G. Assessment of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis and surgical treatment of the ACTH-dependent Cushing's syndrome: a comparison with other tests // *Neuro Endocrinology Letters*, 2011, 32, 865–873.
54. Potts MB, Shah JK, Molinaro AM, Blevins LS, Tyrrell JB, Kunwar S, Dowd CF, Hetts SW & Aghi MK. Cavernous and inferior petrosal sinus sampling and dynamic magnetic resonance imaging in the preoperative evaluation of Cushing's disease // *Journal of Neurosurgery*, 2014, 116, 593–600. (doi:10.1007/s11060-013-1342-9)
55. Miller DL, Doppman JL, Nieman LK, Cutler Jr GB, Chrousos G, Loriaux DL & Oldfield EH. Petrosal sinus sampling: discordant lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas before and after stimulation with corticotropin-releasing hormone // *Radiology*, 1990, 176, 429–431. (doi:10.1148/radiology.176.2.2164235)
56. Liu C, Lo JC, Dowd CF, Wilson CB, Kunwar S, Aron DC & Tyrrell JB. Cavernous and inferior petrosal sinus sampling in the evaluation of ACTH-dependent Cushing's syndrome // *Clinical Endocrinology*, 2004, 61, 478–486. (doi:10.1111/j.1365-2265.2004.02115.x)
57. Zovickian J, Oldfield EH, Doppman JL, Cutler GR & Loriaux DL. Usefulness of inferior petrosal sinus venous endocrine markers for Cushing's disease // *Journal of Neurosurgery*, 1988, 68, 205–210. (doi:10.3171/jns.1988.68.2.0205)
58. Schulte HM, Allolio B, Gunther RW, Benker G, Winkelmann W, Ohnhaus EE & Reinwein D. Selective bilateral and simultaneous catheterization of the inferior petrosal sinus: CRF stimulates prolactin secretion from ACTH-producing microadenomas in Cushing's disease // *Clinical Endocrinology*, 1988, 28, 289–295. (doi:10.1111/j.1365-2265.1988.tb01215.x)
59. Daousi C, Nixon T, Javadpour M, Hayden K & MacFarlane IA. Inferior petrosal sinus ACTH and prolactin responses to CRH in ACTH-dependent Cushing's syndrome: a single centre experience from the United Kingdom // *Pituitary*, 2010, 13, 95–104. (doi:10.1007/s11102-009-0200-4)
60. Wind JJ, Lonser RR, Nieman LK, DeVroom HL, Chang R & Oldfield EH. The lateralization accuracy of inferior petrosal sinus sampling in 501 patients with Cushing's disease // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2013, 98, 2285–2293. (doi:10.1210/jc.2012-3943)
61. Lienhardt A, Grossman AB, Dacie JE, Evanson J, Huebner A, Afshar F, Plowman PN, Besser GM & Savage MO. Relative contributions of inferior petrosal sinus sampling and pituitary imaging in the investigation of children and adolescents with ACTH-dependent Cushing's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86 5711–5714. (doi:10.1210/jc.86.12.5711)
62. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gomez MT, Doppman JL, Cutler GB, Nieman LK & Chrousos GP. Cushing's syndrome in children and adolescents // *New England Journal of Medicine*, 1994, 331, 629–636. (doi:10.1056/NEJM199409083311002)
63. Batista D, Gennari M, Riar J, Chang R, Keil MF, Oldfield EH & Stratakis CA. An assessment of petrosal sinus sampling for localization of pituitary microadenomas in children with Cushing disease // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006, 91, 221–224. (doi:10.1210/jc.2005-1096)
64. Miller DL, Doppman JL, Peterman SB, Nieman LK, Oldfield EH & Chang R. Neurologic complications of petrosal sinus sampling // *Radiology*, 1992, 185, 143–147. (doi:10.1148/radiology.185.1.1523298)
65. Sturrock N & Jeffcoate W. A neurological complication of inferior petrosal sinus sampling during investigation for Cushing's disease: a case report // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1997, 62, 527–528. (doi:10.1136/jnnp.62.5.527)
66. Gandhi CD, Meyer SA, Patel AB, Johnson DM & Post KD. Neurologic complications of inferior petrosal sinus sampling // *American Journal of Neuroradiology*, 2008, 29, 760–765. (doi:10.3174/ajnr.A0930)
67. Bonelli FS, Huston J, Meyer FB & Carpenter PC. Venous subarachnoid hemorrhage after inferior petrosal sinus sampling for adrenocorticotrophic hormone // *American Journal of Neuroradiology*, 1999, 20, 306–307.
68. Diez J & Iglesias P. Pulmonary thromboembolism after inferior petrosal sinus sampling in Cushing's syndrome // *Clinical Endocrinology*, 1997, 46, 777.
69. Lefournier V, Gatta B, Martinie M, Vasdev A, Tabarin A, Bessou P, Berge J, Bachelot I & Chabre O. One transient neurological complication (sixth nerve palsy) in 166 consecutive inferior petrosal sinus samplings for the etiological diagnosis of Cushing's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999, 84, 3401–3402. (doi:10.1210/jc.84.9.3401)
70. Doppman JL, Oldfield EH & Nieman LK. Bilateral sampling of the internal jugular vein to distinguish between mechanisms of adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing syndrome // *Annals of Internal Medicine*, 1998, 128, 33–36. (doi:10.7326/0003-4819-128-1-199801010-00006)
71. Erickson D, Huston J 3rd, Young WF Jr, Carpenter PC, Wermers RA, Bonelli FS & Powell CC. Internal jugular vein sampling in adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome: a comparison with inferior petrosal sinus sampling // *Clinical Endocrinology*, 2004, 60, 413–419. (doi:10.1111/j.1365-2265.2004.01990.x)
72. Ilias I, Chang R, Pacak K, Oldfield EH, Wesley R, Doppman J & Nieman LK. Jugular venous sampling: an alternative to petrosal sinus sampling for the diagnostic evaluation of adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004, 89, 3795–3800. (doi:10.1210/jc.2003-032014)
73. Teramoto A, Nemoto S, Takakura K, Sasaki Y & Machida T. Selective venous sampling directly from cavernous sinus in Cushing's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1993, 76, 637–641. (doi:10.1210/jc.76.3.637)
74. Flitsch J, Ludecke DK, Knappe UJ & Grzyska U. Cavernous sinus sampling in selected cases of Cushing's disease // *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2002, 110, 329–335. (doi:10.1055/s-2002-34989)
75. Mehta GU, Montgomery BK, Raghavan P, Sharma S, Nieman LK, Patronas N, Oldfield EH & Chittiboina P. Different imaging characteristics of concurrent pituitary adenomas in a patient with Cushing's disease // *Journal of Clinical Neuroscience*, 2015, 22, 891–894. (doi:10.1016/j.jocn.2015.01.001)
76. Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R, Chrousos GP, Loriaux DL & Cutler GB Jr. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1993, 77, 1308–1312. (doi:10.1210/jc.77.5.1308)
77. Newell-Price J, Trainer P, Besser M & Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states // *Endocrine Reviews*, 1998, 19, 647–672. (doi:10.1210/er.19.5.647)