

БИЛАТЕРАЛЬНАЯ ОДНОМОМЕНТНАЯ КАТЕТЕРИЗАЦИЯ КАВЕРНОЗНЫХ И НИЖНИХ КАМЕНИСТЫХ СИНУСОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО–КУШИНГА

И.А. Рудаков¹, А.В. Савелло², В.Ю. Черebilло³, А.А. Пальцев¹, У.А. Цой¹, Е.Н. Гринева¹, Н.В. Курицына¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, Коломяжский пр-кт, 21;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

³ФГБВОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Иван Анатольевич Рудаков ivanrudakov@list.ru

Введение. В настоящее время «золотым стандартом» дифференциальной диагностики болезни Иценко–Кушинга является катетеризация нижних каменистых синусов с забором проб венозной крови и определением уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ). Данные литературы свидетельствуют о широкой вариабельности чувствительности и специфичности катетеризации нижних каменистых синусов в пределах 85–100 и 67–100 % соответственно, что может приводить к ошибочной диагностике источника гиперпродукции АКТГ и, как следствие, неверному и несвоевременному лечению.

Цель исследования – улучшение результатов дифференциальной диагностики болезни Иценко–Кушинга путем применения билатеральной одномоментной катетеризации кавернозных и нижних каменистых синусов.

Материалы и методы. Когортное одноцентровое ретро-/проспективное исследование с участием 70 пациентов с подтвержденным АКТГ-зависимым гиперкортицизмом. С целью дифференциальной диагностики выполняли расчет ряда показателей: центрально-периферический градиент, пролактин-нормализованное отношение АКТГ, градиент успешности катетеризации. Оценка результатов катетеризации проводили путем сравнения с данными магнитно-резонансной томографии гипофиза с контрастным усилением и интраоперационными данными.

Результаты. Исследование центрально-периферического градиента показало необходимость его оценки одновременно на уровне кавернозных и нижних каменистых синусов. Такой подход позволяет существенно повысить чувствительность и специфичность применяемого градиента – до 93,1 и 85,7 % соответственно. Пролактин-нормализованное отношение АКТГ является предиктором 2-й линии в дифференциальной диагностике болезни Иценко–Кушинга с чувствительностью и специфичностью, достигающими 94,7 и 28,6 % соответственно. Градиент успешности катетеризации отражает возможные гемодинамические особенности конкретного синуса, не служит показателем корректного позиционирования микрокатетеров в сосудистом русле.

Выводы. Билатеральная одномоментная катетеризация кавернозных и нижних каменистых синусов является эффективным методом дифференциальной диагностики болезни Иценко–Кушинга и эктопического АКТГ-зависимого синдрома.

Ключевые слова: болезнь Иценко–Кушинга, центрально-периферический градиент, пролактин-нормализованное отношение адренокортикотропного гормона, градиент успешности катетеризации, катетеризация кавернозных и нижних каменистых синусов

Для цитирования: Рудаков И.А., Савелло А.В., Черebilло В.Ю. и др. Билатеральная одномоментная катетеризация кавернозных и нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике болезни Иценко–Кушинга. Нейрохирургия 2023;25(4):41–8. DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2023-25-4-41-48>

Bilateral simultaneous sampling of the cavernous and inferior petrosal sinuses in the differential diagnosis of Cushing's disease

I.A. Rudakov¹, A.V. Savello², V.Yu. Cherebillo³, A.A. Paltsev¹, U.A. Tsoy¹, E.N. Grineva¹, N.V. Kuritsyna¹

¹V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 21 Kolomyazhskiy Ave., St. Petersburg 197341, Russia;
²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., St. Petersburg 194044, Russia;
³I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; Russia, 6 L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia

Contacts: Ivan Anatolyevich Rudakov ivanrudakov@list.ru

Background. Currently, the “gold standard” of differential diagnosis of Cushing’s disease is inferior petrosal sinus sampling and measurement of the adrenocorticotrophic hormone (ACTH) level. The studied literature data indicate a wide variability in the sensitivity and specificity of inferior petrosal sinus sampling in the range of 85–100 and 67–100 %, respectively, which can lead to an erroneous diagnosis of the source of ACTH hyperproduction and, as a consequence, to incorrect and untimely treatment.

Aim. To improve the results of differential diagnosis of Cushing’s disease by using bilateral simultaneous sampling of the cavernous and inferior petrosal sinuses.

Materials and methods. Cohort single-center retro/prospective study of 70 patients with confirmed ACTH-dependent Cushing’s syndrome. For the purpose of differential diagnosis, a number of indicators were calculated: central-peripheral ratio, prolactin-normalized ACTH ratio, successful catheterization. Sampling results were evaluated in comparison with contrast-enhanced pituitary magnetic resonance imaging data and intraoperative data.

Results. The study of the central-peripheral ratio showed the need to assess it simultaneously at the level of the cavernous and inferior petrosal sinuses. This approach makes it possible to significantly increase the sensitivity and specificity of the applied gradient to 93.1 and 85.7 %, respectively. Prolactin-normalized ACTH ratio is a second line predictor in the differential diagnosis of Cushing’s disease with sensitivity and specificity reaching 94.7 and 28.6 %, respectively. The gradient of successful catheterization is a reflection of possible hemodynamic features of a particular sinus, does not serve as an indicator of the correct positioning of microcatheters in the vascular bed.

Conclusion. Bilateral simultaneous sampling of the cavernous and inferior petrosal sinuses is an effective method of differential diagnosis of Cushing’s disease and ectopic ACTH-dependent syndrome.

Keywords: Cushing’s disease, central-peripheral ratio, prolactin-normalized adrenocorticotrophic hormone ratio, successful catheterization, cavernous and inferior petrosal sinuses sampling

For citation: Rudakov I.A., Savello A.V., Cherebillo V.Yu. et al. Bilateral simultaneous sampling of the cavernous and inferior petrosal sinuses in the differential diagnosis of Cushing’s disease. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2023;25(4):41–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2023-25-4-41-48>

ВВЕДЕНИЕ

Обусловленный избыточной секрецией адreno-кортикотропного гормона (АКТГ) гиперкортицизм (АКТГ-зависимый гиперкортицизм) является тяжелой нейроэндокринной патологией, значимо увеличивающей заболеваемость, инвалидизацию и смертность среди людей трудоспособного возраста [1]. Основной причиной эндогенного гиперкортицизма является АКТГ-продуцирующая микроаденома гипофиза (80–85 % случаев), в 20 % наблюдений диагностируются эктопические опухоли и менее 1 % наблюдений составляют эктопические кортикотропин-рилизинг-гормон-продуцирующие опухоли [2, 3]. Поскольку клиническая картина болезни Иценко–Кушинга и эктопического синдрома схожа, дифференциальная диагностика источника гиперпродукции весьма затруднительна. Традиционно используемые лабораторные тесты имеют низкую чувствительность и специфичность, варьирующие, по некоторым данным, от 60 до 100 % [1].

Магнитно-резонансная томография гипофиза с контрастным усилением может быть неинформативна в 50 % случаев, хотя использование дополнительных последовательностей (SPGR, FLAIR, CISS) может повысить диагностическую точность томографии на 15–20 % [4–6]. Тем не менее около трети пациентов

по-прежнему будут иметь ложноотрицательные результаты исследования [7]. Катетеризация нижних каменистых синусов с забором проб венозной крови и определением уровня АКТГ в настоящее время является «золотым стандартом» дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого синдрома Иценко–Кушинга. Однако чувствительность и специфичность метода, по данным разных авторов, варьируют в пределах 85–100 и 67–100 % соответственно [8], что может приводить к ошибочной диагностике источника гиперпродукции АКТГ и, соответственно, неверному и несвоевременному лечению.

Цель исследования — улучшение результатов дифференциальной диагностики болезни Иценко–Кушинга путем применения билатеральной одномоментной катетеризации кавернозных и нижних каменистых синусов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов лечения 70 пациентов с подтвержденным АКТГ-зависимым синдромом Кушинга за период с 2013 по 2019 г. Диагноз АКТГ-зависимого гиперкортицизма устанавливали согласно международным рекомендациям [1]. В исследование были включены пациенты с отсутствием визуализации аденомы гипофиза по результатам магнитно-резонансной

томографии или с аденомой гипофиза <8 мм, а также пациенты, у которых имело место расхождение данных лабораторных тестов (большая проба Лиддла) и магнитно-резонансной томографии гипофиза с контрастным усилением. Исключали из исследования пациентов с двусторонней адреналэктомией, тяжелой сопутствующей патологией и осложнениями основного заболевания, требующими специализированного обследования и лечения.

Всем пациентам исследуемой группы выполнена билатеральная одномоментная катетеризация кавернозных и нижних каменистых синусов по авторской методике (патент на изобретение № 2725853 от 06.08.2019) с забором проб венозной крови и оценкой уровня АКТГ и пролактина. Одновременно с основным этапом катетеризации проводили симультанный забор образцов крови из периферической вены для последующей оценки концентрации АКТГ и пролактина.

Окончательный диагноз устанавливали по результатам гистологического и иммуногистохимического исследования материала, полученного в ходе оперативного вмешательства.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им В.А. Алмазова» Минздрава России. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Описание методики катетеризации. Катетеризация кавернозных и нижних каменистых синусов (см. рисунок) включала выполнение пункции и катетеризации правой и левой бедренных вен под местной анестезией,



Катетеризация кавернозных и нижних каменистых синусов (прямая проекция). 1 – кавернозные синусы, 2 – нижние каменистые синусы
Cavernous and inferior petrosal sinuses sampling (frontal view). 1 – cavernous sinuses, 2 – inferior petrosal sinuses

после чего через интродьюсеры, установленные с каждой стороны, направляющие катетеры заводили соответственно в правую и левую внутренние яремные вены. Затем микрокатетеры с помощью микропроводников через нижние каменистые синусы устанавливали в задние отделы правого и левого кавернозных синусов. Выполняли контрольную синусографию с оценкой правильности установки кончиков микрокатетеров и анатомического строения синусов основания черепа с последующим одновременным забором проб крови из пещеристых синусов обеих сторон. Далее микрокатетеры низводились в нижние каменистые синусы соответствующей стороны, промывались физиологическим раствором, и таким же образом осуществлялся забор проб крови, после чего микрокатетеры и интродьюсеры удаляли из сосудистого русла. Также выполняли забор пробы крови из периферической вены. Гемостаз осуществляли ручным прижатием в области пункции бедренных вен с наложением давящей повязки. Во время выполнения исследования гепаринизация осуществлялась с учетом массы тела пациента (60 Ед/кг). Полученные образцы крови собирали в охлажденные пробирки, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту, и в срочном порядке транспортировали в лабораторию для определения уровня АКТГ и пролактина.

Оценка результатов катетеризации. С целью проведения дифференциальной диагностики болезни Иценко–Кушинга и эктопического синдрома выполняли расчет ряда показателей. Центральнo-периферический градиент (ЦПГ) представляет собой соотношение уровня АКТГ в образцах крови из кавернозного или нижнего каменистого синусов и его уровня в периферической вене. Согласно нашему протоколу, значение градиента ≥ 2 является предиктором болезни Иценко–Кушинга.

Градиент успешности катетеризации (УК) – соотношение уровня пролактина в образцах крови из кавернозного или нижнего каменистого синуса и его уровня в периферической вене. В соответствии с протоколом исследования результат $\geq 1,8$ являлся индикатором успешной катетеризации синуса на исследуемом уровне.

Пролактин-нормализованное отношение (ПНО) АКТГ рассчитывается как соотношение между ЦПГ и градиентом УК на одном уровне. Значение градиента $\geq 0,8$ является предиктором болезни Иценко–Кушинга.

Статистический анализ. Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Statistica v. 10.0. Количественные характеристики признаков представлены в виде средних значений и стандартных отклонений. Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам применяли непараметрический анализ ANOVA и U-критерий Манна–Уитни, для сравнения несвязанных групп

по качественным признакам использовали t-критерий. Статистически значимыми считали различия 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 70 пациентов (14 мужчин и 56 женщин) в возрасте от 17 до 74 лет. В табл. 1 представлена общая характеристика пациентов исследуемой группы.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Characteristic of patients

Показатель Parameter	Болезнь Ицен- ко—Кушинга Cushing's disease	Эктопический синдром Ectopic syndrome
Пол, %: Gender, %: мужчины male женщины female	19,1 80,9	28,6 71,4
Возраст, М ± SD, лет Age, M ± SD, year	42 ± 13,5	41,6 ± 16,9
Уровень гормонов, М ± SD: Hormone level, M ± SD: кортизол (08:00) cortisol (08:00) кортизол (23:00) cortisol (23:00) кортизол мочи urinary free cortisol АКТГ (08:00) ACTH (08:00) АКТГ (23:00) ACTH (23:00)	805,4 ± 386,5 574,7 ± 243,7 999,2 ± 1214,5 63,4 ± 30,2 58,8 ± 33,1	1556,8 ± 1163,8 1214,5 ± 744,6 4947,4 ± 4567,5 305,3 ± 433,4 174,7 ± 140,1

Примечание. М — среднее значение; SD — стандартное отклонение; АКТГ — адренотропный гормон.

Note. M — mean value; SD — standard deviation; ACTH — adrenocorticotrophic hormone.

Анализ гормонального профиля пациентов показал более выраженные нарушения в группе пациентов с эктопическим синдромом.

Результаты катетеризации. В ходе проведения билатеральной одномоментной катетеризации кавернозных и нижних каменистых синусов нами не было зарегистрировано каких-либо осложнений и летальных исходов, также не потребовалось дополнительного нейрохирургического и/или реанимационного вмешательства.

Оценка ЦПГ. ЦПГ был рассчитан у 66 пациентов на каждом уровне (кавернозные и нижние каменистые синусы). Положительный результат градиента (≥ 2) получен в 50 (75,8 %) из 66 наблюдений на уровне кавернозных синусов и в 49 (74,2 %) из 66 наблюдений на уровне нижних каменистых синусов, что свидетельствовало в пользу болезни Иценко—Кушинга.

Проведенный статистический анализ выявил существенную разницу между ЦПГ на уровне кавернозных и нижних каменистых синусов (t-критерий: $p = 0,007$), указывая на более высокие значения градиента на уровне кавернозных синусов. Однако диагностическая точность градиентов существенно не различалась (табл. 2).

Комплексная оценка ЦПГ на 2 уровнях позволяла утверждать о центральном источнике гиперпродукции тогда, когда значение градиента было ≥ 2 хотя бы в 1 случае. Такой подход дал возможность увеличить число наблюдений с положительным результатом до 54 (81,8 %) из 66, тем самым повысив диагностическую точность исследования.

Оценка градиента УК. Оценка градиента УК позволяет говорить о правильно выполненной процедуре забора образцов крови из синусов основания черепа. Анализ данного градиента был выполнен нами на уровне кавернозных и нижних каменистых синусов с левой стороны у 66 (94,2 %) из 70 пациентов, с правой стороны — у 65 (92,8 %) из 70 пациентов. Основные показатели градиента на каждом уровне отражены в табл. 3.

Проведенный анализ УК выявил статистически значимое различие показателей в левом нижнем каменистом

Таблица 2. Диагностические показатели значений центрально-периферического градиента на уровне кавернозных и нижних каменистых синусов

Table 2. Diagnostic indicators of central/peripheral gradient at the level of cavernous and inferior petrosal sinuses

Синус Sinus	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	ППЦ, % PPV, %	ОПЦ, % NPV, %
КС CS	84,8	85,7	98	40
НКС IPS	83,1	85,7	98	37,5
КС + НКС CS + IPS	93,1	85,7	98,2	60

Примечание. Здесь и в табл. 3—5: КС — кавернозный синус; НКС — нижний каменистый синус. Здесь и в табл. 4, 5: ППЦ — положительная прогностическая ценность; ОПЦ — отрицательная прогностическая ценность.

Note. Here and in tables 3—5: CS — cavernous sinus; IPS — inferior petrosal sinus. Here and in table 4, 5: PPV — positive predictive value; NPV — negative predictive value.

Таблица 3. Результаты анализа градиента успешности катетеризации кавернозных и нижних каменных синусов

Table 3. The results of successful catheterization of the cavernous and inferior petrosal sinuses

Показатель Parameter	Левый КС Left CS	Правый КС Right CS	Левый НКС Left IPS	Правый НКС Right IPS
M ± SD	13,8 ± 20,6	11,3 ± 16,3	5,2 ± 9,4	8,2 ± 11,1
Медиана Median	3,3	4,3	2	2,8

Примечание. M — среднее значение; SD — стандартное отклонение.

Note. M — mean value; SD — standard deviation.

Таблица 4. Диагностические значения градиента успешности катетеризации кавернозных и нижних каменных синусов

Table 4. Diagnostic values of successful catheterization of the cavernous and inferior petrosal sinuses

Синус Sinus	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	ППЦ, % PPV, %	ОПЦ, % NPV, %
Левый КС Left CS	64,3	71,4	94,7	20
Правый КС Right CS	61,8	28,6	87,1	8,7
Левый НКС Left IPS	59,3	85,7	97,2	20
Правый НКС Right IPS	68,9	28,5	88,9	10

Таблица 5. Диагностические значения пролактин-нормализованного отношения адренокортикотропного гормона кавернозных и нижних каменных синусов

Table 5. Diagnostic values of prolactin-normalized adrenocorticotrophic hormone ratio of the cavernous and inferior petrosal sinuses

Синус Sinus	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	ППЦ, % PPV, %	ОПЦ, % NPV, %
КС CS	77,2	71,4	95,7	27,8
НКС IPS	82,1	28,6	90,2	16,7
КС + НКС CS + IPS	94,7	28,6	91,5	40

и обоих кавернозных синусах (t-критерий: $p < 0,05$), указывая на более высокие значения пролактина в последних, что отражает достоверное разведение венозной крови уже на уровне нижних каменных синусов, несмотря на корректное позиционирование кончиков микрокатетеров по данным интраоперационной рентгеноскопии.

Анализ венографий с оценкой варианта строения нижних каменных синусов по классификации Shiu & Miller [9] выявил преобладание магистрального типа нижних каменных синусов с 99 (70,7 %) сторон из 140, формирование анастомоза с внутренней яремной веной через коммуникантную вену было зафиксировано с 22 (15,7 %) сторон из 140, рассыпной тип строения — с 15 (10,7 %) сторон, а отсутствие анастомоза между нижними каменными синусами и внутренней яремной веной — только с 4 (2,9 %) сторон.

Проведенный дисперсионный анализ не показал влияния анатомии нижних каменных синусов на градиент УК (ANOVA: слева $p = 0,2$; справа $p = 0,9$). *Post-hoc*-анализ также не выявил различий между группами пациентов с различными типами строения нижних каменных синусов ($p > 0,05$).

Статистический анализ диагностической точности градиента УК (табл. 4) показал его низкое значение, чувствительность градиента не превысила 68,9 % во всех наблюдениях, а разброс специфичности варьировал в крайне широких пределах — от 28,5 до 85,7 %.

Оценка ПНО АКТГ. ПНО на уровне кавернозных синусов $\geq 0,8$ было выявлено у 44 (68,8 %) из 64 пациентов, на уровне нижних каменных синусов — у 46 (73 %) из 63 пациентов, указывая на центральный источник гиперпродукции АКТГ (табл. 5).

Комплексный анализ соотношения на 2 уровнях позволил увеличить количество истинно положительных результатов до 54 (84,4 %) из 64, однако показатели чувствительности и специфичности градиента изменились дискордантно.

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами одноцентровом исследовании была изучена методика билатеральной одномоментной катетеризации кавернозных и нижних каменных синусов. Это самая крупная серия случаев, в которой сообщается о проведении симультанной катетеризации кавернозных и нижних каменных синусов. Полученные нами результаты показали, что одномоментная оценка ЦПГ на 2 уровнях позволяет существенно повысить чувствительность применяемого градиента — до 93,1 % — в дифференциальной диагностике болезни Иценко—Кушинга, специфичность при этом достигает 85,7 %, что соответствует мировым данным [8, 10, 11].

Однако, несмотря на столь позитивные данные, проблема ложноотрицательных результатов катетеризации сохраняется, при этом ее основной причиной считаются аномалии дренирования нижних каменных синусов [8]. В нашем исследовании описываемая задача решалась путем одномоментной катетеризации кавернозных синусов. В то же время в литературе описана вторая проблема — выбор зоны отбора образцов крови из кавернозного синуса. А. Teramoto и соавт. в своей работе сообщили о необходимости забора проб из задних отделов синусов, так как эти образцы крови имели более высокую концентрацию АКТГ [12]. Эти данные также были подтверждены позже Y. Kai и соавт., которые показали высокую концентрацию АКТГ в образцах крови средней и задней частей синуса [13], однако N. Hayashi и соавт. продемонстрировали, что дренирование венозной крови в кавернозные синусы может иметь парадоксальный характер за счет формирования развитой сети эмиссарных вен, впадающих в крыловидное сплетение, что может послужить причиной ложноотрицательного результата катетеризации [14]. Таким образом, помимо оценки анатомических особенностей нижних каменных синусов и путей их дренирования, крайне важно изучать анастомозы, формируемые кавернозными синусами, для выбора наиболее оптимальной зоны катетеризации.

Билатеральная одномоментная катетеризация имеет большое значение для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма, который имеет типичные клинические и биохимические проявления, но неясный источник гиперпродукции. Поскольку катетеризация верифицирует источник АКТГ не гистологически, а на основании функциональных изменений, этот диагностический метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью.

Гиперкортизолемиа не оказывает влияния на уровень секреции пролактина передней долей гипофиза, поэтому уровень данного гормона может применяться в качестве независимого фактора УК [15–17]. Однако встречается некорректная интерпретация данного градиента «в качестве контроля положения катетера в ходе селективного забора крови из нижних каменных синусов», что не является верным [17].

При комплексном изучении градиента УК установлено, что данный показатель является отражением возможных гемодинамических особенностей конкретного синуса, т.е. нормальности венозного дренажа от гипофиза [8], а наличие у хирурга возможности интраоперационного рентгеноскопического контроля позиционирования кончиков микрокатетеров в венозном русле исключает трактовку градиента в качестве критерия расположения микроинструментария. Это заключение находит подтверждение в недавних исследованиях [18]: рентгеноскопически корректное положение микрокатетеров не всегда сопровождается адекватным забором образцов крови, поэтому в подобных наблюдениях правильнее говорить о неоптимальном заборе крови.

Хотя в нашем исследовании у 15 (22,7 %) из 66 пациентов с отрицательными результатами УК диагноз болезни Иценко—Кушинга был подтвержден на основании анализа ЦПГ, подобное наблюдение было описано G.B. Mulligan и соавт. [18].

На данный момент оценка градиента УК необходима в случае отрицательных результатов ЦПГ и аномального строения нижних каменных синусов с целью уточнения корректности забора образцов крови и последующего расчета ПНО АКТГ. В исследовании G.B. Mulligan и соавт. было показано, что оценка УК не влияет на интерпретацию ЦПГ в случае его положительного результата [18].

Пролактин-нормализованное отношение АКТГ является критерием 2-й линии в дифференциальной диагностике болезни Иценко—Кушинга и эктопического синдрома [18, 19]. В анализируемой когорте пациентов ПНО АКТГ продемонстрировало высокую чувствительность — 94,7 %, однако уровень специфичности оказался достаточно низким — 28,6 %, что может быть обусловлено 2 основными причинами: 1) небольшое количество наблюдений с эктопическим АКТГ-зависимым синдромом; 2) выбор диагностического значения градиента. На наш взгляд, основная проблема кроется во второй причине. В настоящее время нет единого мнения об оптимальной точке отсечения. Хотя в литературе чаще всего используется значение $\geq 0,8$ [19], в работе H. Akbari и соавт. была показана высокая диагностическая точность градиента при использовании значения $\geq 0,33$ (чувствительность 100 %, специфичность 80 %), однако выборка была представлена всего лишь 20 наблюдениями [20]. В работе других авторов диагностическое значение градиента было $\geq 1,3$

с чувствительностью и специфичностью, достигающими 100 и 91 % соответственно [16]. Описанная выше проблема имеет место и в нашем исследовании: ПНО АКТГ позволило верно установить топический диагноз у 5 пациентов с ложноотрицательными результатами ЦПГ на уровне кавернозных и нижних каменных синусов, но при этом получены ложноположительные результаты также у 5 пациентов с эктопическим синдромом. Учитывая большой разброс при выборе точки отсечения, вопрос оценки ПНО АКТГ остается в настоящее время дискуссионным и требует дальнейшего изучения.

У нашего исследования имеются некоторые ограничения, которые представлены небольшим количеством пациентов с эктопическим синдромом, а также

смешанным дизайном исследования (ретро-/проспективное). Поэтому ожидается, что дальнейшие проспективные исследования с участием большего числа пациентов позволят уточнить текущую информацию и получить ответы на возникшие вопросы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Катетеризация кавернозных и нижних каменных синусов с оценкой ЦПГ и ПНО АКТГ обладает высокой диагностической точностью (92,4 %) в дифференциальной диагностике болезни Иценко–Кушинга и эктопического синдрома. Оценка градиента УК целесообразна для последующего расчета ПНО АКТГ в случае отрицательного результата ЦПГ, что позволяет повысить диагностическую точность метода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fleseriu M., Auchus R., Bancos I. et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(12):847–75. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7
2. Hirsch D., Shimon I., Manisterski Y. et al. Cushing's syndrome: comparison between Cushing's disease and adrenal Cushing's. *Endocrine* 2018;62(3):712–20. DOI: 10.1007/s12020-018-1709-y
3. Lodish M.B., Keil M.F., Stratakis C.A. Cushing's syndrome in pediatrics: an update. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47(2):451–62. DOI: 10.1016/j.ecl.2018.02.008
4. Chatain G.P., Patronas N., Smirniotopoulos J.G. et al. Potential utility of FLAIR in MRI -negative Cushing's disease. *J Neurosurg* 2018;129(3):620–8. DOI: 10.3171/2017.4.jns.17234
5. MacFarlane J., Bashari W.A., Senanayake R. et al. Advances in the imaging of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020;49(3):357–73. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.06.002
6. Patel V., Liu C.J., Shiroishi M.S. et al. Ultra-high field magnetic resonance imaging for localization of corticotropin-secreting pituitary adenomas. *Neuroradiology* 2020;62(8):1051–4. DOI: 10.1007/s00234-020-02431-x
7. Grober Y., Grober H., Wintermark M. et al. Comparison of MRI techniques for detecting microadenomas in Cushing's disease. *J Neurosurg* 2018;128(4):1051–7. DOI: 10.3171/2017.3.jns.163122
8. Vassiliadi D.A., Mourelatos P., Kratimenos T., Tsagarakis S. Inferior petrosal sinus sampling in Cushing's syndrome: usefulness and pitfalls. *Endocrine* 2021;73(3):530–9. DOI: 10.1007/s12020-021-02764-4
9. Miller D.L., Doppman J.L., Chang R. Anatomy of the junction of the inferior petrosal sinus and the internal jugular vein. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14(5):1075–83. PMID: 8237683.
10. Chen S., Chen K., Wang S. et al. The optimal cut-off of BIPSS in differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: is stimulation necessary? *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(4):e1673–e85. DOI: 10.1210/clinem/dgz194
11. Wang H., Ba Y., Xing Q., Cai R.C. Differential diagnostic value of bilateral inferior Petrosal sinus sampling (BIPSS) in ACTH-dependent Cushing Syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 2020;20(1):143. DOI: 10.1186/s12902-020-00623-3
12. Teramoto A., Yoshida Y., Sanno N., Nemoto S. Cavernous sinus sampling in patients with adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome with emphasis on inter- and intracavernous adrenocorticotrophic hormone gradients. *J Neurosurg* 1998;89(5):762–8. DOI: 10.3171/jns.1998.89.5.0762
13. Kai Y., Hamada J., Nishi T. et al. Usefulness of multiple-site venous sampling in the treatment of adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary adenomas. *Surg Neurol* 2003;59(4):292–8; discussion 298–9. DOI: 10.1016/s0090-3019(03)00052-1
14. Hayashi N., Kurimoto M., Kubo M. et al. The impact of cavernous sinus drainage pattern on the results of venous sampling in patients with suspected Cushing syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;29(1):69–72. DOI: 10.3174/ajnr.a0745
15. De Sousa S.M.C., McCormack A.I., McGrath S., Torpy D.J. Prolactin correction for adequacy of petrosal sinus cannulation may diminish diagnostic accuracy in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87(5):515–22. DOI: 10.1111/cen.13401
16. Jariál K.D.S., Bhansali A., Mukherjee K.K. et al. Prolactin-adjusted ACTH ratio in predicting lateralization of ACTH source during simultaneous bilateral inferior petrosal sinus sampling in patients with Cushing's disease. *Indian J Endocrinol Metab* 2019;23(1):56–9. DOI: 10.4103/ijem.ijem_486_18
17. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. и др. 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. *Проблемы эндокринологии* 2013;59(4):3–10. DOI: 10.14341/probl20135943-10
18. Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.I., Mel'nichenko G.A. et al. 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. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology* 2013;59(4):3–10. (In Russ.). DOI: 10.14341/probl20135943-10
19. Mulligan G.B., Eray E., Faiman C. et al. Reduction of false-negative results in inferior petrosal sinus sampling with simultaneous prolactin and corticotropin measurement. *Endocr Pract* 2011;17(1):33–40. <http://dx.doi.org/10.4158/ep10067.or>
20. Qiao X., Ye H., Zhang X. et al. The value of prolactin in inferior petrosal sinus sampling with desmopressin stimulation in Cushing's disease. *Endocrine* 2015;17(48):644–52. DOI: 10.1007/s12020-014-0338-3
21. Akbari H., Ghorbani M., Kabootari M. et al. Usefulness of prolactin measurement in inferior petrosal sinus sampling with desmopressin for Cushing's syndrome. *Br J Neurosurg* 2020;34(3):253–7. DOI: 10.1080/02688697.2020.1736263

Вклад авторов

И.А. Рудаков: сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи;

А.В. Савелло: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста статьи;

В.Ю. Черebilло: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, редактирование текста статьи;

А.А. Пальцев: сбор и обработка материала, написание текста статьи;

У.А. Цой: сбор и обработка материала;

Е.Н. Гринева: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи;

Н.В. Курицына: сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Authors' contribution

I.A. Rudakov: collection and processing of material, statistical data processing, article writing;

A.V. Savello: development of the concept and design of the study, collection and processing of material, statistical data processing, writing and editing of the article;

V.Yu. Cherebillo: development of the concept and design of the study, collection and processing of material, statistical data processing, editing of the article;

A.A. Paltsev: collection and processing of material, article writing;

U.A. Tsoy: collection and processing of material;

E.N. Grineva: development of the concept and design of the study, editing of the article;

N.V. Kuritsyna: collection and processing of material, statistical data processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Рудаков / I.A. Rudakov: <https://orcid.org/0000-0003-1483-7656>

А.В. Савелло / A.V. Savello: <https://orcid.org/0000-0002-1680-6119>

В.Ю. Черebilло / V.Yu. Cherebillo: <https://orcid.org/0000-0001-6803-9954>

А.А. Пальцев / A.A. Paltsev: <https://orcid.org/0000-0002-9966-2965>

У.А. Цой / U.A. Tsoy: <https://orcid.org/0000-0003-4013-4831>

Е.Н. Гринева / E.N. Grineva: <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>

Н.В. Курицына / N.V. Kuritsyna: <https://orcid.org/0000-0003-1337-1719>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование проводилось в рамках клинической апробации и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was conducted as part of a clinical trial and was approved by the local Ethics Committee of the V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russia. All patients signed a voluntary informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 23.11.2022. **Принята к публикации:** 24.10.2023.

Article received: 23.11.2022. **Accepted for publication:** 24.10.2023.