

Функциональное состояние гипофизарно-надпочечниковой системы у юношей и молодых мужчин с артериальной гипертензией

К.К. Кубачева, Л.И. Великанова, Н.В. Ворохобина, П.А. Сильницкий

ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Агентства по здравоохранению и социальному развитию», Санкт-Петербург, Россия

Кубачева К.К. — аспирантка кафедры эндокринологии; Великанова Л.И. — д.б.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией хроматографии Научно-исследовательского института эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии; Ворохобина Н.В. — профессор, заведующая кафедрой эндокринологии; Сильницкий П.А. — профессор кафедры эндокринологии.

Контактная информация: ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Агентства по здравоохранению и социальному развитию», ул. Кирочная, д. 41, 191015 Санкт-Петербург, Россия. Тел./факс: +7 (812) 275–18–42. E-mail: velikanovali@hotmail.ru (Великанова Людмила Иосифовна).

Резюме

Цель исследования — оценка функционального состояния гипофизарно-надпочечниковой системы у юношей и молодых мужчин с артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** Обследованы 87 юношей с ожирением, из них 69 с АГ, и 24 юноши с нормальным весом и с АГ. **Результаты.** Разработаны лабораторные критерии субклинической формы синдрома Иценко-Кушинга и стертой формы врожденной гиперплазии коры надпочечников с недостаточностью 11 β -гидроксилазы с определением кортикостероидов в крови и моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии при проведении пробы с дексаметазоном и кортикотропином.

Ключевые слова: юноши, артериальная гипертензия, ожирение, высокоэффективная жидкостная хроматография кортикостероидов.

The functional state of pituitary-adrenal system in the adolescents and younger males with hypertension

K.K. Kubacheva, L.I. Velikanova, N.V. Vorokhobina, P.A. Silnitskii

St Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, St Petersburg, Russia

Corresponding author: St Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, 41 Kirochnaya st., 191015 St Petersburg, Russia. Phone/fax: +7 (812) 275–18–42. E-mail: velikanovali@hotmail.ru (Velikanova Lyudmila, PhD, doctor of biology, professor at the endocrinology department, the head of the laboratory of chromatography at the Research Institution of Endocrinology).

Abstract

Objective. To evaluate the functional condition of pituitary-adrenal system of juveniles and young men with hypertension. **Design and methods.** 87 juveniles with obesity (including only 69 with hypertension) and 24 normal weight juveniles with hypertension were examined. **Results.** The laboratory criteria of subclinical Cushing's syndrome and congenital adrenal hyperplasia with 11- β -hydroxylase failure with corticosteroid identification in blood and urine by high-efficiency liquid chromatography at dexamethasone and corticotropin tests were developed.

Key words: juvenile, hypertension, obesity, corticosteroid high-efficiency liquid chromatography.

Статья поступила в редакцию: 01.06.09. и принята к печати: 10.06.09.

Введение

Широко известна связь гиперфункции коры надпочечников с артериальной гипертензией. У 71 % юношей с ожирением с розовыми стриями обнаруживают повышение артериального давления (АД) и связывают его с увеличением уровней адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола [1–3]. При этом у 66,1 % обследованных больных наблюдалось нарушение естественного суточного ритма секреции кортизола [1, 4]. Длительное стимулирующее влияние АКТГ может приводить к развитию гиперплазии коркового слоя

надпочечников и аденомы, как проявление единого патологического процесса [5–6].

Синдром Иценко-Кушинга (СИК) у детей обычно вызван гиперсекрецией АКТГ аденомой гипофиза. В течение долгого времени клинические проявления данного заболевания не обнаруживаются [7]. Описаны случаи диагностики СИК гипофизарного генеза без клинических признаков гиперкортицизма при наличии дефекта периферической конверсии кортизона в кортизол [8–9]. Данные об эндокринном статусе в литературе «субклинического Кушинг-синдрома» достаточно разноречивы

вследствие того, что процент прогрессирования в явный Кушинг-синдром не ясен, а четких диагностических критериев этого синдрома в настоящий момент в литературе нет, также не выяснен порог, выше которого автономная секреция кортизола вызывает патологию [10–11]. Выявление заболеваний гипоталамико-надпочечниковой системы на субклиническом уровне вызывает определенные трудности и требует изучения не только секреции кортизола, но и промежуточных продуктов стероидогенеза [12–17]. Стандартные тесты включают определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой (UFF), уровня в крови кортизола в вечерние часы и пробу с дексаметазоном [18–19]. Некоторые исследователи считают, что определение экскреции UFF имеет низкое диагностическое значение ввиду ограниченной чувствительности при выявлении легкого гиперкортицизма, и его повышение обнаруживается только при прогрессировании субклинического в явный Кушинг-синдром [20]. Другие авторы отмечают повышение экскреции UFF при всех формах эндогенного функционального и органического гиперкортицизма [18]. Нет единой точки зрения в отношении критериев стергных форм врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН), особенно с недостаточностью 11 β -гидроксилазы (11 β -Г) при проведении пробы с кортикотропином.

Все эти данные подчеркивают недостаточную информативность использования перечисленных методов исследования при дифференциации различных причин возникновения гиперкортицизма. Особое значение приобретают хроматографические методы анализа, которые, наряду с качественным и количественным анализом индивидуальных компонентов, позволяют получать стероидные профили крови и мочи, являющиеся наиболее ценными диагностическими тестами для заболеваний, связанных с нарушением синтеза и метаболизма стероидных гормонов [8, 13–14].

Материалы и методы

Обследованы 111 юношей и молодых мужчин в возрасте от 15 до 23 лет (средний возраст составил $19,3 \pm 0,4$ года), которые были разделены на 3 группы: группа 1 — 18 человек с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) $31,4 \pm 1,3$ кг/м²) и с нормальным АД, группа 2 — 69 больных с ожирением (ИМТ = $30,7 \pm 0,4$ кг/м²) и с АГ, группа 3 — 24 пациента с АГ и с нормальным весом (ИМТ = $23,1 \pm 0,7$ кг/м²). Контрольную группу составили 22 здоровые молодые мужчины в возрасте от 16 до 23 лет (средний возраст $20,2 \pm 6,5$ года) с нормальной массой тела и нормальными показателями АД. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли в сыворотке крови: АКТГ, кортизол в 9 часов (Ку) и в 21 час (Кв), тестостерон (Т), дегидроэпиандростерон-сульфат (ДЭА-С), $\Delta 4$ -андростендион ($\Delta 4$ -А), 17-гидроксипрогестерон (17-ОНП). Альдостерон и активность ренина плазмы (АРП) определяли методом радиоиммунологического анализа (РИА) в положении лежа. Методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ) определяли в крови уровни кортизола (F), кортизона (E), кортикостерона (B), 11-де-

зоксикортикостерона (DOC), 11-дезоксикортизола (S), экскрецию свободного кортизола (UFF) и свободного кортизона (UFE) с мочой. Пробу с дексаметазоном (2 мг в течение 3 дней) оценивали по данным ИФА и ВЭЖХ с определением в крови уровней кортизола, АКТГ, промежуточных продуктов стероидогенеза (B, DOC и S), экскреции UFF и UFE. Для выявления стергных форм ВГКН использовали пробу с синактеном-депо (синтетическим аналогом кортикотропина) с определением в крови уровней кортизола, 17-ОНП, $\Delta 4$ -А, F, E, B, DOC и S в 9 часов утра и через 9 часов после внутримышечного введения синактена-депо.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программной системы STATISTICA for WINDOWS (версия 5.5.). Сравнение средних значений количественных показателей осуществлялось с использованием непараметрических методов (критерия Манна-Уитни).

Результаты

У пациентов с ожирением и нормальным уровнем АД установлено увеличение в крови уровней АКТГ, альдостерона и Кв (табл. 1). Индекс Кв/Ку был повышен по сравнению со здоровыми до $72,5 \pm 18,6$ ($p = 0,013$). Уровни в крови кортизола в 9 часов и промежуточных продуктов надпочечникового стероидогенеза (B, DOC и S), индексы F/E и UFF/UFE достоверно не отличались от соответствующих показателей у здоровых (табл. 1 и 2). При проведении пробы с дексаметазоном отмечено снижение уровня кортизола в крови до $27,6 \pm 2,3$ нмоль/л, а экскреция UFF и UFE с мочой была снижена более чем на 70 % и составила соответственно $3,1 \pm 0,42$ мкг/с ($p < 0,01$) и $10,7 \pm 1,49$ мкг/с ($p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о функциональном гиперкортицизме у юношей с ожирением и с нормальным АД.

У больных с ожирением и АГ в отличие от юношей с ожирением с нормальным АД отмечено повышение в крови уровня кортизола в утренние часы, ДЭА-С и $\Delta 4$ -А, отмечено увеличение в крови уровней F, B и DOC, увеличение экскреции с мочой UFE до $55,9 \pm 4,84$ мкг/с, $p < 0,05$ (табл. 2). Уровень кортизола при пробе с дексаметазоном был увеличен по сравнению со здоровыми до $59,8 \pm 15,76$ нмоль/л, $p = 0,04$ (табл. 1).

Биохимические маркеры органического гиперкортицизма (нарушение ритма секреции кортизола и его уровень в крови при проведении пробы с дексаметазоном более 60 нмоль/л) отмечены у 26,1 % юношей и молодых мужчин с ожирением и АГ. Полученные данные дают возможность предположить у ряда больных с ожирением и АГ формирующийся синдром Иценко-Кушинга. Информативные критерии данного заболевания были получены при проведении пробы с дексаметазоном по данным ОФ ВЭЖХ кортикостероидов в сыворотке крови и моче.

У 13,0 % юношей с ожирением и АГ с биохимическими критериями органического гиперкортицизма при проведении пробы с дексаметазоном экскреция с мочой UFF_д и UFE_д была снижена менее чем на 40 % по сравнению с базальным уровнем и составила соответственно

Таблица 1

УРОВНИ ГОРМОНОВ В КРОВИ У ЮНОШЕЙ И МОЛОДЫХ МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Показатель	Юноши с ожирением и с нормальным АД n = 18	Юноши с ожирением и АГ n = 69	Юноши с АГ и нормальным весом n = 24	Здоровые n = 22
АКТГ	33,4 ± 5,94 p = 0,04	41,1 ± 4,0 p = 0,0006	41,4 ± 6,97 p = 0,004	28,2 ± 2,3
Кортизол в 9 часов (Ку) нмоль/л	441,9 ± 49,7 p = 0,1	546,1 ± 29,2 p < 0,001	457,3 ± 49,8 p = 0,1	346,5 ± 21,7
Кортизол в 21 час (Кв) нмоль/л	282,8 ± 45,2 p = 0,021	274,2 ± 23,6 p = 0,001	198,2 ± 53,8 p = 0,26	138,2 ± 11,4
(Кв/Ку) × 100	72,5 ± 18,6 p = 0,013	50,8 ± 4,2 p = 0,01	38,9 ± 12,7 p > 0,05	31,8 ± 1,7
Кдмт в 9 часов нмоль/л	27,6 ± 2,3 p = 0,06	59,8 ± 15,76 p = 0,04	45,8 ± 18,7 p = 0,37	33,4 ± 2,8
Тестостерон нмоль/л	16,6 ± 1,55 p = 0,07	15,1 ± 1,5 p < 0,001	17,5 ± 3,2 p = 0,12	22,6 ± 1,0
ДЭА-С мкг/мл	2,5 ± 0,38 p = 0,89	3,3 ± 0,23 p = 0,004	3,7 ± 0,48 p = 0,002	2,6 ± 0,15
Δ4-Андростендион (нг/мл)	3,6 ± 1,15 p = 0,07	6,1 ± 0,89 p = 0,01	5,1 ± 0,67 p = 0,003	1,7 ± 0,21
Альдостерон пг/мл	133,2 ± 24,5 p = 0,009	139,4 ± 14,12 p = 0,0007	114,4 ± 19,0 p = 0,04	61,7 ± 4,8
АРП нг/мл/час	2,65 ± 1,39 p = 0,22	1,5 ± 0,24 p = 0,14	2,0 ± 0,78 p = 0,11	0,96 ± 0,09

Примечания: p — уровень значимости по сравнению со здоровыми; АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; АКТГ — адrenoкортикотропный гормон; Кдмт — уровень кортизола при проведении пробы с дексаметазоном (3 дня по 2 мг); ДЭА-С — де-гидроэпиандростерон-сульфат; АРП — активность ренина плазмы.

21,9 ± 7,35 мкг/с и 39,6 ± 8,89 мкг/с. Индекс UFFд/UFF составил 64,7 ± 9,08, а индекс UFEд/UFE — 59,1 ± 10,3. Уровни в крови кортикостерона и 11-дезоксикортизола достоверно не отличались от соответствующих базальных уровней и составили соответственно 4,4 ± 0,72 нг/мл (p = 0,08) и 7,2 ± 2,42 нг/мл (p = 1,0). Полученные результаты свидетельствовали об эндогенном органическом гиперкортицизме и дали возможность отнести данных больных к субклинической форме синдрома Иценко-Кушинга. У 5 юношей по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) была установлена микроаденома гипофиза, у двоих по данным компьютерной томографии (КТ) — аденома коры надпочечников. У юношей с субклинической формой СИК отмечено увеличение в крови базальных уровней F, B, S, экскреции с мочой UFF и UFE и индекса F/E (табл. 2).

Таким образом, нами предлагаются следующие биохимические критерии субклинической формы СИК у юношей с ожирением:

1. повышение экскреции с мочой UFF и/или UFE и снижение данных показателей при проведении пробы с дексаметазоном менее чем на 40 %;
2. увеличение уровней в крови кортикостерона и/или 11-дезоксикортизола и уменьшение их уровней при пробе с дексаметазоном менее чем на 40 %;
3. нарушение ритма секреции кортизола в крови;
4. уровень в крови кортизола при пробе с дексаметазоном больше 60 нмоль/л.

На основании данных ИФА и ОФ ВЭЖХ кортико-стероидов крови и мочи наличие 3-х из четырех пред-ложенных лабораторных критериев свидетельствует о формировании субклинической формы СИК у юношей с ожирением.

У юношей с АГ и нормальным ИМТ установлено увеличение в крови уровней АКТГ до 41,4 ± 6,97 пг/мл (p = 0,004), альдостерона — до 114,4 ± 19,05 пг/мл (p = 0,04), 11-дезоксикортизола — до 10,6 ± 2,62 нг/мл (p = 0,028) и снижение индекса UFF/UFE до 0,33 ± 0,05 (p = 0,04).

При проведении пробы с кортикотропином у 10,75 % юношей с АГ установлена недостаточность 11β-гидроксилазы на основании увеличения по сравнению со здоровыми уровней в крови S до 17,2 ± 4,14 нг/мл, андростендиона до 6,1 ± 1,55 нмоль/л, уменьшения индекса F/S и прироста уровня кортикостерона и индекса F/E. Отмечено снижение при проведении пробы с дексаметазоном уровня S до 5,9 ± 1,48 нг/мл (более чем на 50 %) по сравнению с его базальным уровнем. У данных юношей были увеличены в крови уровни ДЭА-С до 3,2 ± 0,5 нмоль/л (p = 0,03), Δ4-А до 5,1 ± 0,94 нмоль/л (p < 0,001), АРП до 3,4 ± 1,3 нг/мл/час (p < 0,001), S, увеличена экскреция UFE и снижен индекс UFF/UFE (табл. 2).

На основании данных ИФА и ОФ ВЭЖХ нами предложены биохимические критерии дифференциальной лабораторной диагностики субклинической формы

Таблица 2

ДАННЫЕ ОБРАЩЕННО-ФАЗОВОЙ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ КОРТИКОСТЕРОИДОВ КРОВИ И МОЧИ У ЮНОШЕЙ И МОЛОДЫХ МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Показатель	Юноши с ожирением и с нормальным АД n = 18	Юноши с ожирением и АГ n = 69	Юноши с субклинической формой синдрома Иценко-Кушинга n = 9	Юноши с недостаточностью 11β-гидроксилазы n = 10	Здоровые n = 22
F нг/мл	71,6 ± 8,11 p = 0,49	87,6 ± 5,02 p = 0,02	112,3 ± 10,3 p = 0,0001	65,2 ± 8,66 p = 0,88	65,9 ± 5,64
E нг/мл	22,5 ± 2,3 p = 0,39	21,6 ± 1,15 p = 0,27	28,3 ± 4,5 p = 0,16	26,0 ± 3,27 p = 0,17	19,5 ± 1,87
B нг/мл	4,9 ± 1,13 p = 0,38	4,7 ± 0,67 p < 0,05	5,8 ± 1,2 p = 0,008	4,2 ± 1,54 p = 0,38	2,2 ± 0,36
DOC нг/мл	3,1 ± 0,88 p = 0,05	4,1 ± 0,77 p = 0,002	3,3 ± 1,3 p = 0,06	5,6 ± 1,49 p = 0,05	2,5 ± 0,54
S нг/мл	2,85 ± 1,0 p = 0,12	4,02 ± 0,69 p = 0,81	8,3 ± 2,4 p = 0,033	12,3 ± 4,38 p = 0,016	2,3 ± 0,42
F/E	3,4 ± 0,38 p = 0,96	3,66 ± 0,19 p = 0,19	4,85 ± 0,5 p = 0,02	2,6 ± 0,29 p = 0,02	3,5 ± 0,23
UFF мкг/с	16,2 ± 2,61 p = 0,64	19,0 ± 1,57 p = 0,14	37,5 ± 10,3 p = 0,0002	12,3 ± 3,03 p = 0,08	13,3 ± 0,52
UFE мкг/с	43,1 ± 2,78 p = 0,04	55,9 ± 4,84 p = 0,046	63,3 ± 12,5 p = 0,018	64,5 ± 19,6 p = 0,04	34,9 ± 1,96
UFF/UFE	0,37 ± 0,04 p = 0,74	0,39 ± 0,03 p = 0,89	0,57 ± 0,1 p < 0,05	0,21 ± 0,03 p = 0,01	0,39 ± 0,02

Примечания: АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; F — кортизол; E — кортизон; B — кортикостерон; DOC — 11-дезоксикортикостерон; S — 11-дезоксикортизол; UFF — экскреция свободного кортизола с мочой; UFE — экскреция свободного кортизона с мочой, p — уровень значимости по сравнению со здоровыми.

СИК и недостаточности 11β-гидроксилазы-1 у юношей и молодых мужчин с АГ.

Выводы

1. У юношей и молодых мужчин с ожирением и нормальным АД установлено увеличение уровней в крови АКТГ, кортизола в вечерние часы, альдостерона, при проведении пробы с дексаметазоном — снижение экскреции с мочой свободного кортизола и свободного кортизона более чем на 60 %.

2. У юношей и молодых мужчин с ожирением и АГ выявлено повышение глюкокортикоидной, минералокортикоидной и андрогенной функции коры надпочечников, с повышением уровней в крови кортизола утром и вечером, альдостерона, кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона, Δ4-андростендиона и дегидроэпиандростерона-сульфата, экскреции с мочой свободного кортизона.

3. Субклиническая форма синдрома Иценко-Кушинга установлена у 13 % юношей и молодых мужчин с ожирением и АГ, информативными лабораторными критериями которой являются следующие показатели: увеличение экскреции с мочой свободного кортизола и свободного кортизона, уровней в крови кортикостерона и 11-дезоксикортизола и снижение данных показателей менее чем на 40 % при проведении пробы с дексаметазоном.

4. У 10,75 % юношей и молодых мужчин с АГ установлена недостаточность 11β-гидроксилазы при проведении пробы с кортикотропином на основании

увеличения в крови уровней 11-дезоксикортизола и Δ4-андростендиона, уменьшения прироста уровня кортикостерона и индексов кортизол/11-дезоксикортизол и кортизол/кортизон по сравнению со здоровыми.

Литература

1. Бельгов А.Ю., Строев Ю.И. Эндокринно-обменные нарушения у подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода // Сохранение репродуктивного потенциала подростков: Сб. науч. статей; ред. Ю.А. Гуркина. — СПб. — 2001. — С. 140–141.
2. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Чернова Л.А. и др. Ожирение у подростков. СПб. — 2003. — С. 91–177.
3. Dimitriou T., Maser-Gluth C. and Remer T. Adrenocortical activity in healthy children is associated with fat mass // Am. J. Clin. Nutr. — 2003. — Vol. 77. — P. 731–736.
4. Тишенина Р.С. Дифференциальная диагностика болезни, синдрома Иценко-Кушинга и различных форм ожирения // Материалы десятого (двенадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии «Современные аспекты хирургической эндокринологии». — Смоленск: 2002. — С. 398–400.
5. Арапова С.Д., Марова Е.И. Клинические варианты различных форм гиперкортицизма: (диагностика, дифференциальная диагностика, лечение) // Врач. — 2005. — № 3. — С. 11–16.
6. Баранов В.Г., Нечай А.И. Синдром Иценко-Кушинга. — Л.: Медицина, 1988. — 224 с.
7. Martínez Ruiz M., Gómez Bueno O., Molina Rodríguez M.A. et al. Diagnosis, treatment and long-term outcome in Cushing's disease // An. Pediatr. (Barc). — 2003. — Vol. 59. — P. 183–186.
8. Arai H., Kobayashi N., Nakatsuru Y. et al. A case of cortisol producing adrenal adenoma without phenotype of Cushing's syndrome due to impaired 11β-hydroxysteroid dehydrogenase 1 activity // Endocr. J. — 2008. — Vol. 55. — P. 709–715.
9. Ueshiba H., Segawa M., Hayashi T. et al. Serum profiles of steroid hormones in patients with Cushing's syndrome determined by a new HPLC/RIA method // Clin. Chem. — 1991. — Vol. 37. — P. 1329–1333.

10. Masaaki Morioka, Tomohiro Fujii, Takakazu Matsuki et al. Pre-clinical Cushing's syndrome: Report of seven cases and a review of the literature // *Int. J.Urol.* — 2000. — Vol. 7. — P. 126–132.
11. Tomlinson J.W., Draper N., Mackie J. et al. Absence of Cushingoid phenotype in patient with Cushing's disease due to defective cortisone to cortisol conversion // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 57–62.
12. White P.S., Cumow K.M., Parcoe L. Disorders of steroid 11 β -hydroxylase isozymes // *Endocr. Rev.* — 1994. — Vol. 15. — P. 421–438.
13. Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Шафигулина З.Р. и др. Особенности лабораторной диагностики субклинического синдрома Иценко-Кушинга // *Клинико-лабораторный консилиум.* — 2006. — № 10 — С. 91–96.
14. Великанова Л.И., Шафигулина З.Р., Ворохобина Н.В. и др. Диагностическое значение высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов при заболеваниях гипофизарно-надпочечниковой системы // *Проблемы эндокринологии.* — 2005. — Т. 51, № 6. — С. 9–12.
15. Mericq M.V. and Cutler Jr. G.B. High Fluid Intake Increases Urine Free Cortisol Excretion in Normal Subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83, № 2. — P. 682–684.
16. Suda T. Adrenal preclinical Cushing s syndrome // *JMAJ.* — 2002. — Vol. 45. — P. 172–174.
17. Terzolo M., Osella G., Ali A. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma // *Clinical Endocrinology.* — 1998. — Vol. 48. — С. 89–97.
18. Arnaldy G., Angeli A., Atkinson A.B. et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 5593–5602.
19. Flick M.R., Oldfield E.H., Cutler Jr. G.B. et al. Urine free cortisol in the high-dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of the Cushing syndrome // *Ann. Intern. Med.* — 1992. — Vol. 116. — P. 211–217.
20. Ching-Ling Lin, Ta-Jen Wu . Urinary free cortisol and cortisone determined by high performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing s syndrome // *J. Clin. Endocr. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 151–155.