

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Том 1



Санкт-Петербург
СпецЛит

УДК 616.4
Э64

Серия «Руководство для врачей»
под общей редакцией С. И. Рябова

Авторы:

Баранов В. Л., Бондаренко М. В., Кадин Д. В., Логинов А. Б., Потин В. В.,
Халимов Ю. Ш., Черebilло В. Ю., Шустов С. Б.

Рецензенты:

Мазуров Вадим Иванович — член-корреспондент РАМН,
заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой терапии Санкт-Петербургской
медицинской академии последипломного образования;

Свистов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор,
начальник кафедры военно-морской госпитальной терапии
Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова

Эндокринология : руководство для врачей : в 2 т. / под ред. С. Б. Шус-
Э64 това. — СПб. : СпецЛит, 2011. — Т. 1 : Заболевания гипофиза, щитовидной
железы и надпочечников. — 400 с. : ил.

ISBN 978-5-299-00362-8

В руководстве представлены сведения об анатомии и физиологии эндокринной системы, основах гормональной регуляции. Рассмотрены принципы и методы функциональной и топической диагностики в эндокринологии. С позиций практического врача подробно изложены современные данные о диагностике, лечении и профилактике болезней гипоталамо-гипофизарной области, щитовидной железы, надпочечников. Большое внимание уделено клинической оценке результатов лабораторных функциональных тестов, вопросам дифференциальной диагностики, рационального выбора методов лечения эндокринопатий, в том числе неотложных состояний при эндокринных заболеваниях.

Руководство предназначено для врачей различных специальностей: эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики, хирургов, а также врачей-интернов.

УДК 616.4

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Том 1

Заболевания гипофиза, щитовидной железы и надпочечников

Серия «Руководство для врачей»

под общей редакцией С. И. Рябова

Подписано в печать 21.09.2011. Формат 70 × 100^{1/16}.

Печ. л. 25,0. Усл. печ. л. 32,5.

Тираж 1000. Заказ №

ООО «Издательство „СпецЛит“».

190005, Санкт-Петербург, Измайловский пр., 29,

тел./факс: (812) 251-66-54, 251-16-94,

<http://www.speclit.spb.ru>.

Отпечатано с диапозитивов в ГУП «Типография „Наука“»

199034, Санкт-Петербург, 9 линия, 12

ISBN 978-5-299-00362-8



9 785299 003628

ISBN 978-5-299-00362-8 (т. 1)
ISBN 978-5-299-00364-2

© ООО «Издательство „СпецЛит“», 2004

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	5
Предисловие	7
Введение (В. Л. Баранов)	8
Глава 1. Физиология эндокринной системы (В. Л. Баранов)	11
Литература	32
Глава 2. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии (Ю. Ш. Халимов, С. Б. Шустов)	33
2.1. Лабораторная оценка эндокринной функции	33
2.2. Топическая диагностика эндокринных заболеваний	44
Литература	58
Глава 3. Заболевания гипофиза (С. Б. Шустов, Д. В. Кадин)	59
3.1. Анатомия и физиология гипофиза	59
3.2. Аденомы гипофиза	65
3.2.1. Клинически нефункционирующие аденомы гипофиза (С. Б. Шустов, В. Ю. Черebilло)	70
3.2.2. Соматотропные аденомы гипофиза	91
3.2.3. Пролактиномы (В. В. Потин, М. В. Бондаренко)	114
3.2.4. Тиреотропиномы и гонадотропиномы	120
3.2.5. Общие принципы хирургического лечения аденом гипофиза (В. Ю. Черebilло)	122
3.3. Гипопитуитаризм	137
3.4. Гипофизарная карликовость	144
3.5. Несахарный диабет	155
3.6. Синдром неадекватной секреции вазопрессина (синдром Пархона)	164
3.7. Синдром «пустого» турецкого седла	169
Литература	172
Глава 4. Заболевания щитовидной железы (Ю. Ш. Халимов)	173
4.1. Анатомия, физиология и методы исследования	173
4.2. Диффузный токсический зоб	196
4.3. Аутоиммунная офтальмопатия	221
4.4. Тиреоидиты	227
4.4.1. Острый гнойный тиреоидит	227
4.4.2. Подострый тиреоидит	228
4.4.3. Аутоиммунный тиреоидит	231
4.4.4. Послеродовой тиреоидит	235
4.4.5. Фиброзный тиреоидит	236
4.5. Гипотиреоз	238
4.6. Йододефицитные заболевания	254
4.7. Узловой эутиреоидный зоб	260
4.8. Щитовидная железа и репродуктивная система женщин (В. В. Потин, А. Б. Логинов)	267
Литература	279
Глава 5. Заболевания надпочечников (В. Л. Баранов)	280
5.1. Анатомия и физиология надпочечников	280
5.2. Недостаточность коры надпочечников (гипокортицизм)	294

5.2.1. Хроническая недостаточность коры надпочечников (первичный гипокортицизм)	295
5.2.2. Вторичный и третичный гипокортицизм	311
5.2.3. Острая недостаточность коры надпочечников	313
5.3. Синдром Иценко — Кушинга	317
5.4. Гипоальдостеронизм	341
5.5. Первичный гиперальдостеронизм	343
5.6. Феохромоцитома	359
5.7. Опухоли надпочечников	373
5.7.1. Андростерома	374
5.7.2. Феминизирующие опухоли коры надпочечников	376
5.7.3. Злокачественные опухоли коры надпочечников	377
5.7.4. Гормонально-неактивные образования надпочечников (инсиденталомы)	380
5.8. Врожденная гипоплазия надпочечников	381
5.9. Врожденная гиперплазия коры надпочечников	382
5.9.1. Недостаточность 21-гидроксилазы (P450c21)	383
5.9.2. Недостаточность 11 β -гидроксилазы (P450c11)	388
5.9.3. Недостаточность 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы (3 β -HSD)	391
5.9.4. Недостаточность 17 α -гидроксилазы (P450c17)	393
5.9.5. Недостаточность 20,22-десмолазы	395
5.9.6. Недостаточность альдостеронсинтетазы (дефицит 18-гидроксилазы)	397
5.9.7. Недостаточность ароматазы (P450)	398
Литература	399

Глава 2. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ТОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

2.1. ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ

Общие сведения. Современная лабораторная оценка функционального состояния эндокринных желез включает:

- определение фонового уровня гормонов или их регуляторных факторов (глюкозы, кальция);
- проведение функциональных проб;
- определение уровня гормона в динамике с учетом циркадианного ритма его секреции;
- исследование экскреции гормонов или их метаболитов с мочой.

Каждый из перечисленных подходов может использоваться отдельно или в различных сочетаниях, что диктуется конкретной клинической ситуацией, оснащенностью и техническими возможностями лаборатории, а также наличием обученного медицинского персонала.

Определение уровня гормона в крови является основным и наиболее важным способом оценки эндокринной функции. Широкое применение гормональных исследований в клинической практике стало возможным после разработки в 1960 г. R. Yalow и S. Berson радиоиммунологического метода, который, по сути, совершил переворот в медицине и биологии, так как позволил с высокой точностью определять минимальные концентрации биологически активных веществ в крови. Открытие принципа радиоиммунологического анализа (РИА) явилось началом разработки целого ряда новых методик исследования, основанных на конкурентном связывании определяемого вещества с меченым антигеном или антителом и получивших общее название методов связывания (конкурентное белковое связывание, сатурационный анализ). В отличие от биологических методов, применявшихся ранее, методы связывания позволили судить о количестве анализируемого вещества не по его биологической (функциональной) активности, а по количеству комплекса, образовавшегося при взаимодействии исследуемого вещества со связывающим агентом. Это определило большую чувствительность, специфичность и точность данных методов.

Принципиальной основой сатурационного анализа является конкурентное связывание определяемого вещества (немеченый лиганд) и идентичного ему меченого лиганда со специфической связывающей системой (связывающий агент, биндер) (рис. 2.1). Связывающий агент вступает в равноправное взаимодействие как с лигандом (искомым веществом), так и с его меченым аналогом, связываясь с ними в количествах, пропорциональных их исходным концентрациям (по закону действующих масс). Следовательно, чем выше содержание искомого веще-

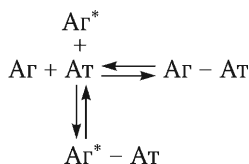


Рис. 2.1. Схема реакции связывания антиген—антитело на примере РИА:

Ag* — меченый антиген (лиганд); Ag — искомое вещество (немеченый лиганд); At — специфическое связывающее антитело

ства в пробе, тем меньшая часть его меченого аналога свяжется с биндером. При этом, зная количество связывающего агента и меченого лиганда, концентрация которых является величиной постоянной, можно рассчитать концентрацию искомого вещества. Обычно комплекс «лигандсвязывающая система» выпадает в осадок, а несвязанная часть меченого аналога остается в надосадочной жидкости.

Для обеспечения конкуренции меченого и немеченого лиганда за связывающие места необходимо, чтобы количество меченого лиганда превышало связывающую способность биндера. Отделив комплекс «антиген-антитело» от несвязавшегося лиганда и измерив остаточную радиоактивность пробы, можно определить и количество связавшегося меченого лиганда (обратно пропорциональное содержанию в пробе искомого вещества).

Для этого одновременно проводится серия анализов определяемого вещества известной концентрации (стандартные разведения), на основании которых строится калибровочная кривая — график зависимости изменения связывающей активности пробы от содержания в ней искомого вещества. Сопоставление активности исследуемых проб и проб с известной концентрацией искомого вещества позволяет определить концентрацию последнего.

Используемые в настоящее время в эндокринологии методы связывания различаются по типу связывающего агента и метки. Методы связывания, в которых используется радионуклидная метка, называются *радиоконкурентными*. В связи с тем что все этапы такого анализа проводятся не в организме больного, а в пробирке с биологическим материалом, данные методы получили также название *радиотестирования in vitro*. Среди них для определения уровня гормонов в крови и других биологических жидкостях наибольшее распространение получил *радиоиммунологический анализ*, в котором роль связывающего агента выполняют специфические антитела.

Среди других методик, основанных на радиоконкурентном связывании, следует отметить *иммунорадиометрический анализ*, в котором меченым является не лиганд, а связывающие антитела; *радиорецепторный анализ*, основанный на использовании в качестве связывающей системы вместо антител специфических тканевых рецепторов; белково-конкурентный анализ, в котором связывающей системой являются не антитела, а специфические белковые носители гормонов (например, тироксин или тестостеронсвязывающий глобулин).

При определении уровня гормонов и других биологически активных веществ в методах связывания в качестве метки могут использоваться флуоресцирующее вещество (*иммунофлуоресцентный метод*, или *флюороиммунный анализ*), а также фермент (*иммуноферментный анализ*) или низкомолекулярные соединения, способные люминесцировать после вступления в химическую реакцию (ИХЛА).

Радиоиммунологический анализ (РИА). Необходимыми компонентами для проведения радиоиммунологического анализа являются проба, меченый

антиген, антисыворотка (антитела); реагенты, ответственные за разделение связанного комплекса от несвязавшихся компонентов; растворы, обеспечивающие оптимальное прохождение реакции и так называемые стандарты.

Исследуемая проба обычно является отцентрифугированной плазмой или сывороткой крови и, реже, другими биологическими субстратами (спинно-мозговой жидкостью, мочой, слюной и т. д.). Условия получения и хранения проб оговариваются особо в зависимости от вида исследования.

Меченый антиген — искусственно синтезированный или полученный биологическим методом гормон или другое биологическое вещество, идентичное определяемому, которые метятся радиоизотопами. Метка не должна изменять иммунореактивность антигена, быть прочной, иметь высокую удельную радиоактивность. В наибольшей степени указанным требованиям отвечают ^{125}I (для белков и пептидов, имеющих в своем составе аминокислоты тирозин или гистидин) и ^3H (для других гормонов). Метка ^{125}I менее прочна по сравнению с тритиевой меткой, но более проста для радиометрии. Антигены, меченые ^3H , дольше сохраняются, но требуют более сложных средств для радиометрии — жидкостных сцинтилляционных счетчиков.

Антитела представляют собой γ -глобулины, которые получают путем иммунизации животных (кроликов, морских свинок, крыс и др.) специфическими антигенами, аналогичными искомому веществу. Так как антигенные свойства прямо пропорциональны молекулярной массе вещества, то при использовании гормонов (например, тиреоидных и стероидных), не обладающих антигенными свойствами из-за малой молекулярной массы (гаптены), предварительно проводят их конъюгирование с молекулами-носителями (бычьим альбумином, тиреоглобулином и др.). Соотношение гаптена и носителя при этом должно быть по возможности наименьшим (не более 1 : 15).

Растворы, необходимые для проведения РИА, обычно являются солевыми или буферными, предназначенными для поддержания на протяжении исследования рН системы. Стандарты представляют собой пробы, содержащие известные, последовательно возрастающие концентрации антигена (искомого гормона), используемые для построения калибровочной кривой.

Радиоконкурентный анализ состоит из четырех этапов: 1) смешивание исследуемой пробы с меченым антигеном и антисывороткой в присутствии буферного раствора; 2) инкубация — период времени, в течение которого происходит иммунохимическая реакция (продолжительность этого этапа зависит от вида исследования и может продолжаться от 1 ч до 2 сут.); 3) разделение связанного и несвязанного антигена; 4) радиометрия проб и математическая обработка данных.

Радиометрические устройства соединяются с компьютером и печатающим устройством, позволяющим автоматизировать процесс получения конечных результатов исследования.

Иммуноферментный анализ (ИФА). Как указывалось выше, особенностью данного метода, в отличие от других методов связывания, является использование в качестве метки фермента, конъюгированного с антигеном или антителом. Применяемые для ИФА высокоочищенные ферменты должны обладать высокой активностью и стабильностью. Такими свойствами обладают пероксидаза, β -галактозидаза, щелочная фосфатаза, малатдегидрогеназа и некоторые другие ферменты. Наибольшее распространение в качестве фермента-маркера

получила пероксидаза из хрена, что объясняется ее высокой окислительной способностью наряду с доступностью и низкой стоимостью получения.

Иммуноферментный анализ, при котором необходимо разделение свободной и связанной с ферментом фракции антигенов (антител), называют гетерогенным. Для такого разделения используются антитела (антигены), иммобилизованные на нерастворимом носителе (целлюлозе, сефадексе, полистирене и др.) или на поверхностях пробирок, лунок микроплат, силиконовых трубок, шариков. При гетерогенном ИФА определение веществ белковой природы может осуществляться прямым способом, когда меченое антитело связывается непосредственно с антигеном, или непрямом — при использовании конъюгата антитело—фермент («вторые антитела») к первым антителам. Гомогенный ИФА не требует разделения свободных и связанных меченых молекул и используется в основном для определения гаптен. Определенный гаптен связывается ковалентной связью с молекулой фермента вблизи его активного центра. При специфическом связывании такого комплекса с антителами к гаптену происходит ингибирование или активация каталитической активности фермента. Количественные измерения веществ в ИФА основаны на определении активности ферментов (после добавления в иммунохимическую систему субстратов, специфических для данных ферментов) калориметрическими методами или путем измерения теплового эффекта ферментативной реакции.

Флюороиммунный анализ (ФИА). Данный метод основан на использовании явления люминесценции (флюоресценции) для исследования реакций антиген—антитело, происходящих на поверхности клеток или в срезах тканей. Локализация изучаемого антигена (антитела) устанавливается по специфической флюоресценции в месте реакции антиген—антитело после предварительной обработки антигена (антитела) специфическими антителами (антигенами), мечеными европием или флюоресцирующими красителями (флюоросцеин, роданин и др.). Флюоресценцию образованного комплекса измеряют или наблюдают под микроскопом в ультрафиолетовом свете. Флюороиммунные методы, в которых на препарат, содержащий антигены, наносят меченые антитела, называют прямыми. При непрямом ИФА определяемый антиген обрабатывается немеченой антисывороткой, а несвязавшиеся белки отмывают и обрабатывают немеченую сыворотку специфическими мечеными антителами.

Несмотря на высокую точность современных методов гормональных исследований, необходимо помнить о возможности получения ошибочных результатов, обусловленных методическими или техническими погрешностями на различных этапах проведения анализа.

Иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА). В отличие от РИА в качестве метки для субстратов или антител при ИХЛА используют соединение, которое в присутствии перекиси водорода и катализатора (пероксидаза) вступает в реакции, сопровождающиеся хемилюминесценцией. Хемилюминесцентной меткой обычно служат низкомолекулярные соединения, по химической структуре близкие люминолу и люцигенину (изолюминол, сукцинизированный люминол, эфиры акридиния и др.). Присоединение хемилюминесцентной метки производится либо к антигену, т. е. низкомолекулярному соединению, либо к антителу на этот антиген. В первом случае метод называется CIA (*Chemiluminescent Immuno Assay*), во втором — ICMA (*Immuno Chemilumino Metric Assay*). В настоящее время данный метод считается наиболее точным для определения гормонов

и других биологически активных соединений в крови, чувствительность которого превышает таковую при РИА в 10^3 раз, а при ИФА — в 10^6 .

Для того чтобы избежать ошибок во время забора проб крови, их хранения и подготовки к исследованию, необходимо соблюдать следующие правила.

1. Взятие крови обычно осуществляется из кубитальной вены путем венопункции. Объем пробы должен быть достаточным для проведения анализа. Чтобы предупредить гемолиз (при его наличии проба бракуется), кровь должна переноситься в пробирку из шприца со снятой иглой медленно, без пенообразования. Взятая кровь своевременно доставляется в лабораторию (обычно в течение 30 мин). При исследовании гормонов с лабильной структурой (например, паратгормона) забор крови осуществляется в пробирку, находящуюся на ледяной бане, в которой кровь центрифугируется непосредственно после взятия.

2. Каждая проба должна быть снабжена четкой этикеткой с указанием фамилии и инициалов пациента, даты и времени взятия анализа (что особенно важно при проведении хронобиологических исследований), вида исследования, а при необходимости содержать и другую информацию.

3. В лаборатории проба быстро центрифугируется с отделением плазмы или сыворотки от форменных элементов. Затем плазма/сыворотка переносится в специальную пробирку малого объема (при этом не допускается попадания в нее эритроцитов), которая плотно закрывается. Так как в большинстве лабораторий нет возможности провести гормональное исследование сразу после взятия крови, пробы замораживаются и хранятся в холодильнике при низких температурах (не выше $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Учитывая большое влияние быстрых изменений температурного режима на биологическую активность и структуру гормонов (Chard T., 1989; Ткачева Г. А. [и др.], 1983), недопустимо повторное размораживание проб. Кроме того, доказано изменение иммунологических свойств гормонов сывороток крови при длительном хранении в условиях низких температур, в связи с чем рекомендуемая продолжительность хранения биосубстратов в замороженном виде составляет от 1—3 месяцев до 1 года в зависимости от вида гормона.

4. Так как при длительном хранении проба становится неоднородной (верхний слой в результате отстаивания имеет меньшую плотность), после размораживания перед непосредственным взятием материала для проведения анализа пробы необходимо тщательно перемешать.

Возможные причины технических ошибок при определении содержания гормонов в крови подробно изложены в специальной литературе, посвященной радиоиммунологическим и другим методам исследования, и в настоящей главе не рассматриваются.

Правильная интерпретация результатов гормональных исследований является ответственным и сложным этапом решения диагностической задачи. Для предупреждения ошибочных заключений при оценке функционального состояния эндокринных органов следует учитывать следующие положения.

Для клинической оценки изменений гормональной секреции необходимо одновременное определение уровня гормона железы-мишени и его регуляторного фактора (рис. 2.2).

Так, низкий уровень гормона железы-мишени (например, тестостерона) может наблюдаться при первичном поражении последней (травма, воспалительное поражение тестикул и т. д.) или вследствие снижения ее стимуляции, обуслов-

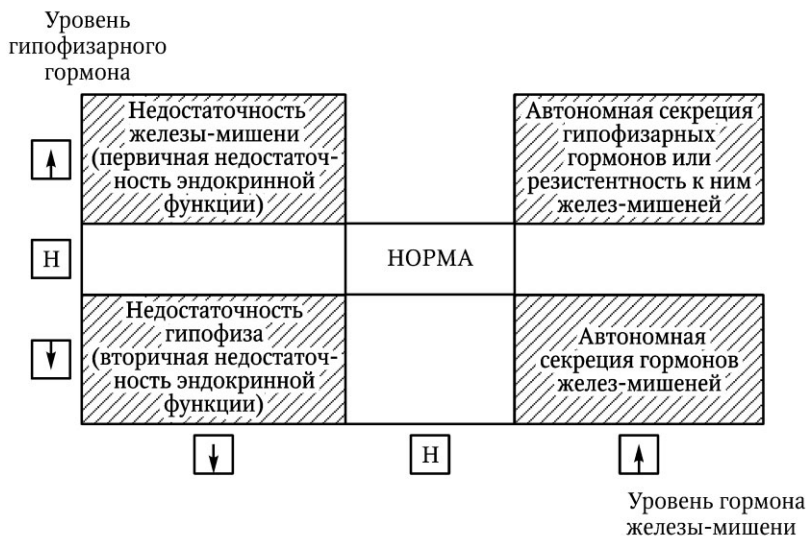


Рис. 2.2. Соотношение между уровнем гормона в норме и при различных эндокринных заболеваниях

Примечание: ↓ – низкий уровень гормона; ↑ – высокий уровень гормона; Н – нормальный уровень гормона (по: Wilson J. D., 1985)

ленной поражением гипоталамуса и/или гипофиза. С другой стороны, гормональная гиперсекреция эндокринных желез может носить автономный характер (диффузный токсический зоб, синдром Иценко – Кушинга) или быть следствием гиперпродукции тропного гормона гипофиза (ТТГ-секретирующая аденома гипофиза, болезнь Иценко – Кушинга).

Аналогично следует оценивать уровень гормонов, регулируемых внегипофизарными факторами (глюкоза, кальций). Например, повышенный уровень инсулина в крови при нормо- или гипергликемии отражает состояние инсулинорезистентности (например, у лиц с ожирением и/или начальными стадиями CD II типа), а при низком содержании глюкозы в крови свидетельствует о функциональном или органическом гиперинсулинизме.

Уровень общего гормона в крови характеризует эндокринную функцию настолько, насколько он отражает долю его свободной (не связанной с белками крови) фракции, определяющей физиологическое действие гормона.

Известно, что большинство гормонов находится в крови в связанном с белками плазмы состоянии. Во многих случаях для диагностического суждения достаточно определения общей (суммы связанной и свободной фракций) концентрации гормона в крови. Однако при сомнительных результатах исследования, а также в ситуациях, когда можно предполагать существенные нарушения белкового обмена (гипопротеинемия при алиментарной дистрофии, циррозе печени, хронических заболеваниях почек и т. д.), более информативным является прямое определение свободной фракции гормона, а при отсутствии такой возможности – дополнительное исследование уровня специфического связывающего белка.

Изменения уровня гормонов в крови могут происходить под влиянием целого ряда дополнительных факторов и не всегда свидетельствуют об эндокринной патологии.

Так, секреция некоторых гормонов и связывающих их белков зависит от пола обследуемого и существенно изменяется с возрастом (гонадотропины и половые стероиды).

Уровень гонадотропинов и половых стероидов у женщин также претерпевает значительные изменения в различные фазы менструального цикла. По этой причине базальную секрецию указанных гормонов исследуют в фолликулиновую фазу (на 5–7-й день) менструального цикла или проводят серийные определения уровня гормонов на протяжении всего цикла.

Однократное исследование содержания гормона в крови достоверно отражает функциональное состояние соответствующей эндокринной железы лишь в том случае, если секреция этого гормона относительно постоянна, т. е. мало изменяется в различные периоды суток (например, тироксин и трийодтиронин). Для гормонов, имеющих отчетливый циркадианный ритм секреции (кортизола, пролактина, СТГ, ТТГ и др.), следует учитывать время взятия крови.

При определении уровня гормонов, секреция которых имеет пульсирующий характер (ТТГ, ЛГ, АКТГ и др.), однократный результат часто не отражает средний уровень гормона в плазме. В этих случаях для получения более точного представления о состоянии эндокринной функции необходимо исследовать или несколько проб крови, отобранных случайным способом, или объединенную пробу (из равных по объему трех–четырёх проб, взятых с интервалом 20–30 мин).

Прием пищи может оказывать как стимулирующее, так и ингибирующее влияние на секрецию ряда гормонов (инсулин, гастрин, СТГ и др.), а повышение уровня липидов в крови после еды — исказить результаты исследования, в связи с чем взятие крови обычно осуществляют натощак после ночного голодания или не раньше чем через 2 ч после еды.

Необходимо иметь в виду, что секреция многих гормонов (АКТГ и кортизол, СТГ, пролактин, инсулин, катехоламины и др.) существенно изменяется при физических нагрузках и различных стрессовых состояниях (физическая и психическая травма, переохлаждение, инфекция и т. д.).

При функциональном исследовании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы важно учитывать положение тела (сидя или лежа), при котором проводился забор крови.

Искажению результатов гормональных тестов способствует прием многих лекарственных препаратов, перечень которых достаточно подробно изложен в литературе (Тиц Н. У., 2000). Врачу всегда следует уточнять медикаменты, которые применяет больной, и те из них, которые могут повлиять на результаты проб, должны быть отменены не менее чем за 7–10 дней до исследования.

Наконец, следует помнить о нарушении гормональной секреции вследствие сопутствующих эндокринных и соматических заболеваний. Например, одной из частых причин гиперпролактинемии является первичный гипотиреоз, а снижение секреции некоторых гормонов (трийодтиронина, гонадотропинов и т. д.) или специфических связывающих белков может быть связано с тяжелыми соматическими заболеваниями (цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, системные болезни соединительной ткани и др.).

Функциональные пробы. Как уже указывалось, для выявления эндокринной дисфункции и установления уровня нарушения во многих случаях достаточно определить в крови уровень гормона железы-мишени и его регуляторного фактора. Вместе с тем изучение базальной секреции гормонов часто бывает недостаточным для точной оценки функционального состояния эндокринной системы из-за значительного взаимного перекрывания показателей секреции гормонов в норме и при патологии и требует проведения специальных функциональных тестов.

В эндокринологии используются *стимуляционные* и *супрессивные функциональные тесты*, основанные на изучении обратных регуляторных связей в системе гипоталамус—гипофиз—периферическая эндокринная железа или периферическая железа—внегипофизарный регуляторный фактор.

Стимуляционные тесты применяют в случаях подозрения на снижение эндокринной функции гипофиза или железы-мишени. Основными показаниями для их проведения являются:

- оценка гормонального статуса при трудности или ненадежности количественного определения уровня в крови соответствующего гормона (АКТГ, ПТГ, ЛГ и др.);
- изучение эндокринного статуса при пограничных значениях уровня гормона в крови;
- разграничение первичной и вторичной недостаточности эндокринной функции;
- оценка функции гипофиз-гонадной системы у лиц препубертатного возраста, у которых низкие уровни гонадотропинов и половых стероидов в крови наблюдаются как в норме, так и при патологии.

Реже стимуляционные тесты используются для выявления патологической гиперфункции эндокринной железы (пробы с кальцием, пентагастрином при метастатическом раке). Основные стимуляционные тесты, используемые в эндокринологии, приведены в табл. 2.1.

При обследовании эндокринных больных используются стимуляционные тесты двух типов:

1. Тесты, основанные на введении обследуемому гипоталамического релизинг-гормона или гипофизарного гормона (его аналога), с последующей оценкой реакции на введение соответственно со стороны гипофиза (например, исследование ТТГ после введения ТРГ) или железы-мишени (определение тестостерона до и после введения хорионического гонадотропина). К этой же группе относятся тесты, используемые для оценки функции желез, регулируемых внегипофизарными метаболическими и физиологическими факторами (исследование секреции кальцитонина после стимуляции введением кальция, пентагастрина; оценка уровня ренина и альдостерона до и после ортостатической нагрузки).

2. Тесты, которые заключаются в блокаде секреции или действия эндогенного гормона с последующей оценкой способности гипофиза к увеличению продукции регулирующего тропного гормона (например, оценка изменений секреции АКТГ после блокады продукции кортизола метапироном или подавления секреции эстрогенов приемом кломифена) и/или реакции периферической эндокринной железы.

Супрессивные тесты (пробы с подавлением) применяются с целью уточнения диагноза при признаках повышения функции эндокринной железы и раз-

Таблица 2.1

Стимуляционные тесты, используемые при диагностике эндокринных заболеваний

Эндокринная железа, система	Стимулирующий фактор	Показатель, используемый для оценки
Гипоталамус—гипофиз	Гипогликемия	СТГ
	L-Допа	СТГ
	Аргинин	СТГ
	ТРГ	СТГ
	Физическая нагрузка	СТГ
	Кломифен	ЛГ, ФСГ
	Ограничение жидкости	Относительная плотность мочи
Гипофиз	Метапирон	АКТГ
	ТРГ	ТТГ, пролактин
	ЛГ-РГ	ЛГ, ФСГ
Щитовидная железа	КРГ	АКТГ
	ТТГ	T ₃ , T ₄ , захват радиоактивного йода щитовидной железой
	Пентагастрин	Кальцитонин
Паращитовидные железы	Кальций	Кальцитонин
	ПТГ	Экскреция с мочой фосфатов, цАМФ
	Этилендиаминтетраацетат (ЭДТА)	Кальций
Надпочечники	Синактен	17-ОКС, кортизол
	Метапирон	Кортизол
	Ортостаз	Ренин, альдостерон
Эндокринная часть поджелудочной железы	Глюкоза	Глюкоза, инсулин
Половые железы	Хорионический гонадотропин	Тестостерон и его предшественники

граничения первичной и вторичной (гипофизарной) эндокринной гиперфункции. Данные тесты основаны на том, что патологическая гиперсекреция гормонов осуществляется с нарушением механизмов обратной связи, т. е. в условиях относительной или абсолютной аутономии.

Пробы с подавлением заключаются в оценке гормонального ответа исследуемой железой на введение регулятора, действующего по механизму обратной связи (изменение секреции кортизола и экскреции его метаболитов после назначения экзогенных глюкокортикоидов, исследование уровня глюкозы и инсулина на фоне голодания и др.). Супрессивные тесты, наиболее часто используемые при диагностике эндокринных заболеваний, представлены в табл. 2.2.

Следует отметить, что точность и специфичность функциональных проб в эндокринологии ограничены, что необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов. Прежде всего это связано со значительной вариабельностью гормонального ответа у здоровых людей и нередким совпадением результатов проб в норме и при патологии. Например, проба с ЛГ-РГ у лиц со вторичным гипогонадизмом не позволяет надежно разграничить гипофизарный и гипоталамический уровень нарушений из-за сходства результатов теста в обоих случаях, а также не всегда способствует уточнению формы задержки пубертата у мальчиков (Жуковский М. А. [и др.], 1989).

Таблица 2.2

Супрессивные тесты, используемые при диагностике эндокринных заболеваний

Эндокринная железа, система	Супрессивный фактор	Показатель, используемый для оценки
Гипоталамус—гипофиз	Глюкоза Дексаметазон	СТГ АКТГ, кортизол
Щитовидная железа	Тироксин	Захват радиойода щитовидной железой
Надпочечники	Дексаметазон Клонидин Солевой раствор	Экскреция 17-ОКС, кортизол Норадреналин Ренин и альдостерон
Эндокринная часть поджелудочной железы	Голодание	Глюкоза и инсулин

Кроме того, на реактивность эндокринных желез оказывает существенное влияние возраст обследуемых, сопутствующие эндокринные, соматические и психические заболевания, а также прием различных лекарственных препаратов.

В редких случаях атипичные результаты при проведении функциональных тестов могут быть обусловлены индивидуальными особенностями течения заболевания. Так, описаны случаи болезни Иценко — Кушинга с периодической гиперсекрецией кортизола, что искажало результаты пробы с дексаметазоном, а также случаи, когда проба с голоданием у больных с инсулиномой в течение 72 ч была отрицательной, в то время как патологическая секреция инсулина была подтверждена проведением стимулирующей пробы с глюкозой.

Экскреция гормона и его метаболитов с мочой отражает уровень гормона в крови и скорость его секреции. Преимуществом данного метода является возможность оценки средней концентрации гормона в плазме за определенный временной промежуток (период сбора мочи). Например, исследование экскреции 17-ОКС с суточной мочой дает более точные представления о глюкокортикоидной функции коры надпочечников, чем однократное определение уровня кортизола в крови. Вместе с тем данный подход имеет ряд ограничений.

1. Неправильно собранная моча существенно искажает результаты исследования, поэтому следует всегда подробно объяснить пациенту правила сбора мочи перед проведением анализа. Для более точной оценки адекватности исследования необходимо определять экскрецию креатинина с суточной мочой (у лиц с нормальной функцией почек). Мужчины в сутки экскретируют с мочой $1,8 \pm 0,36$ г, а женщины — $1,0 \pm 0,2$ г креатинина.

2. Измененная экскреция некоторых гормональных метаболитов не всегда отражает соответствующие колебания плазменной концентрации гормона, а может быть связана с другими причинами (приемом медикаментов, изменением скорости метаболического клиренса и т. д.). Например, возрастание содержания в моче 17-ОКС при тиреотоксикозе связано не с повышением уровня кортизола в крови, а с ускорением периферического метаболизма этого гормона.

3. Данный метод не применяется для оценки секреции тех гормонов, которые преимущественно экскретируются с желчью (например, тироксин, трийодтиронин), а также некоторых пептидных гормонов, пути метаболизма которых до их попадания в мочу у разных людей могут варьировать (гонадотропины).

4. Гормоны, образующиеся в разных железах, могут экскретироваться в виде общих метаболитов. Так, 17-кетостероиды мочи образуются из андрогенов надпочечникового (преимущественно) и тестикулярного происхождения. Поэтому определение этого показателя малоинформативно для оценки андрогенной функции мужских половых желез.

5. Скорость экскреции гормонов и их метаболитов существенно зависит от величины клубочковой фильтрации, поэтому для получения более точных результатов необходимо учитывать клиренс эндогенного креатинина (кроме случаев, когда метаболиты или конъюгаты гормонов образуются непосредственно в почках).

Прямое определение скорости секреции гормона является наиболее точным способом оценки функционального состояния соответствующей эндокринной железы. Методика данного исследования заключается во введении меченого радиоизотопом гормона в кровь и учете разведения, которому подвергается последний после смешивания с эндогенно секретируемым аналогом за определенное время. Для этого из плазмы выделяется гормон, а из мочи — его специфический метаболит, которые очищают до радиохимической гомогенности, исследуют, а полученные результаты используют для расчета количества гормона, секретируемого за время исследования.

Для оценки общей скорости продукции гормонов, которые образуются в основном в периферических тканях (дигидротестостерон у мужчин, трийодтиронин), измеряется скорость превращения введенного внутривенно меченого гормонального предшественника (тестостерон или тироксин соответственно). Определить скорость продукции гормона можно также расчетным методом, используя показатели средней концентрации гормона в плазме крови и скорости его клиренса. Следует подчеркнуть, что данные исследования из-за их трудоемкости и высокой стоимости в повседневной клинической практике применяются редко и используются преимущественно в научных целях.

Гормональные рецепторы определяют в биоптатах тканей-мишеней или выделенной их них культуре фибробластов. Исследование особенно важно для диагностики состояний резистентности к действию гормонов (псевдогермафродитизм вследствие резистентности к андрогенам, рахит витамин D-резистентный и др.). В некоторых случаях не менее важно для уточнения причин эндокринной дисфункции определять антитела к гормонам (например, гипотиреоз, обусловленный образованием антител к тиреоидным гормонам) или железам (аутоиммунное поражение надпочечников, щитовидной железы, тестикул и др.).

Исследование биологического эффекта гормонов на ткани-мишени теоретически является оптимальным тестом функциональной диагностики. Так, выявленная у обследуемого способность максимально концентрировать мочу при пробе с сухоядением доказывает не только интактную функцию гипоталамуса и задней доли гипофиза по выработке и секреции в кровь вазопрессина, но и указывает на сохраненную чувствительность специфических рецепторов к данному гормону и отсутствие нарушений его пострецепторных эффектов, т. е. характеризует регуляторную систему в целом. Однако на практике клиническая значимость оценки тканевых эффектов невысока из-за низкой специфичности исследования (например, снижение способности к концентрации мочи может наблюдаться при различных заболеваниях почек и искажать результаты исследования).

2.2. ТОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Топическая диагностика (от греч. *topikos* – местный) заключается в определении местонахождения патологического субстрата заболевания. Данный вид диагностики наиболее широко используется при обследовании больных неврологического профиля. Применительно к эндокринным заболеваниям этот термин обозначает поиск и локализацию патологического очага гиперсекреции гормонов или гормоноподобных веществ.

Патологическим субстратом повышенной продукции гормонов могут быть доброкачественное новообразование (аденома надпочечников, паращитовидных желез, гипофиза, инсулиномы и т. д.), злокачественная опухоль (карцинома надпочечников, яичников и др.), очаговая или диффузная гиперплазия ткани (надпочечники, щитовидная железа и др.) эндокринных желез, а также различные злокачественные опухоли других органов и тканей (карцинома легкого, кишечника, поджелудочной железы и др.).

Трудности локализации гормонально-активных образований связаны со следующими факторами:

- малыми размерами некоторых гормонпродуцирующих опухолей (инсулиномы, гастриномы, альдостеромы);
- возможностью первично-множественного характера патологического процесса (например, синдром множественной эндокринной неоплазии, гиперпаратиреоз) или атипичного расположения опухолей гормональной природы (опухоли паращитовидных желез, феохромоцитомы);
- возможностью секреции гормонов и гормоноподобных субстанций опухолями неэндокринной природы (секреция АКТГ мелкоклеточным раком бронха или кальцитонина опухолью молочной железы, гастриномой и т. д.);
- сходностью клинических проявлений при гиперфункции эндокринных желез опухолевой и безопухолевой формы (болезнь и синдром Иценко – Кушинга, альдостерома и идиопатический гиперальдостеронизм).

Предварительное определение уровня поражения эндокринной системы получают с помощью исследования фоновой секреции гормонов и проведения функциональных проб. На следующем этапе диагностического поиска используются различные методы медицинской визуализации: рентгенологический, в том числе компьютерная томография, ультразвуковой, радионуклидный методы и магнитно-резонансная томография.

Рентгенологические методы основаны на качественном и/или количественном анализе пучка рентгеновского излучения, прошедшего через тело пациента, ткани которого из-за различий в плотности, толщине и химическом составе в разной степени поглощают рентгеновские лучи. Из многочисленных методов рентгенологического исследования для визуализации эндокринных желез используются обычная (конвенциональная) рентгенография и дигитальные (цифровые) методы, наиболее важным из которых является компьютерная томография.

Рентгенография является традиционным и одним из самых доступных методов рентгенологического исследования, при котором изображение объекта получают на фотографической пленке путем ее прямого экспонирования пучком излучения. Изображение при рентгенографии является аналоговым, т. е. созда-

ется непосредственно в среде-детекторе (пленке) без каких-либо промежуточных этапов.

Рентгенограмма представляет собой суммационное или плоскостное изображение, так как каждой точке на снимке соответствует множество точек объекта, которые проецируются друг на друга. Полученное при рентгенографии изображение на пленке является негативным из-за того, что более плотные участки (сильнее поглощающие излучение) выглядят светлыми, а менее плотные, — напротив, темными. Снимок, на котором изображена часть тела (череп, таз и др.), называют обзорным. Рентгенограмму, на которой получают интересующее изображение части органа (области) в оптимальной проекции, называют прицельной. Кроме того, снимки могут быть одиночными или серийными. Так как при рентгенографии изображение многих элементов объекта теряется из-за наложения одних деталей на другие, исследование должно проводиться как минимум в двух проекциях — прямой и боковой.

Преимущества рентгенографии заключаются в доступности, простоте, невысокой стоимости в сочетании с высоким пространственным разрешением при визуализации объектов со значительными различиями по плотности (кость/обызвествление, мягкая ткань/жидкость, жировая ткань и газ).

К основным недостаткам рентгенографического метода относят низкую чувствительность, связанную с плохим разрешением по контрастности при визуализации объектов с небольшими различиями по плотности и проекционным характером изображения, а также лучевую нагрузку на пациента.

Рентгенографический метод в эндокринологии наиболее широко используется с целью диагностики опухолей и заболеваний гипоталамо-гипофизарной области. Вместе с тем в связи с появлением и внедрением в клиническую практику более точных и чувствительных методов КТ и МРТ рентгенография черепа и турецкого седла в последние годы стала применяться реже. По этой же причине, а также в связи с широким распространением метода УЗИ традиционная рентгенография в настоящее время практически не используется для выявления заболеваний других эндокринных органов (надпочечников, половых желез, парашитовидных желез).

Одной из частных методик рентгенографического метода является ангиография — исследование кровеносных и других сосудов с применением контрастных веществ. В зависимости от того, какую часть сосудистой системы исследуют, различают ангиографию, венографию (флебографию) и лимфографию.

Ангиографию используют лишь в том случае, когда неинвазивные методы малоинформативны для распознавания патологического процесса, а также как необходимый этап перед проведением эндоваскулярных рентгенохирургических операций.

Преимуществом ангиографии является высокая чувствительность в распознавании воспалительных, дистрофических и опухолевых поражений, вызывающих нарушение функции и морфологии сосудов.

К недостаткам ангиографии следует отнести сложность, инвазивность и необходимость применения рентгеноконтрастных средств, а также достаточно высокую лучевую нагрузку на пациента.

Развитие цифровых технологий рентгенологических исследований способствовало разработке новой методики исследования сосудов — цифровой субтракционной ангиографии (ДСА). В основе ДСА лежит принцип компьютерного

вычитания (субтракции) изображений сосудов до и после введения в них рентгеноконтрастного вещества. Результатом такого вычитания является значительное улучшение качества ангиограмм из-за ослабления изображений неоднородного или плотного сосудистого фона и окружающих тканей. Так как потребность в рентгеноконтрастном веществе при ДСА существенно меньше, большим преимуществом данной методики является возможность визуализировать сосуды после внутривенного введения контрастного вещества, не прибегая к их катетеризации.

В эндокринологии ДСА нашла применение при диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы, гормонпродуцирующих опухолей поджелудочной железы, мужских и женских половых желез.

Компьютерная томография (КТ), предложенная в начале 1970-х гг. Г. Хаунсфилдом и А. Кормаком, открыла качественно новый этап в развитии радиологии, значительно увеличив возможности медицинской визуализации. Первые компьютерные томографы были спроектированы для обследования головы, но в последующем появились сканеры для изучения любой части человеческого тела. Технологические достижения в области разработки оборудования и программного обеспечения КТ в последние годы огромны и привели к значительному расширению сферы применения КТ и улучшению качества изображения. Несмотря на развитие других методов медицинской визуализации (УЗИ, МРТ и т. д.), компьютерная томография во многих случаях остается методом выбора при диагностике различных, в том числе и эндокринных, заболеваний.

Как и другие рентгенологические методы исследования, КТ основана на том, что различные ткани ослабляют рентгеновские лучи в разной степени. Как указывалось выше, основным недостатком традиционной рентгенографии является плохое разрешение по контрастности, одна из причин которого — наложение друг на друга различных по плотности структур из-за проекционного характера изображения. При КТ рентгеновскими лучами экспонируются только тонкие срезы ткани, в связи с чем отсутствуют наложение и размывание структур, расположенных вне выбранного среза. В большинстве современных томографов используются специальные системы трубка—детектор (рис. 2.3). Трубка испускает тонкий коллимированный, веерообразный пучок рентгеновских лучей, проходящий перпендикулярно к длинной оси тела. Этот пучок может быть широким и охватывать весь диаметр тела.

Толщина выбранного среза может быть различной, что достигается регулировкой коллимации с изменением толщины пучка от 1 до 10 мм.

Фиксирование рентгеновского пучка после его прохождения сквозь ткани осуществляется не пленкой, а системой специальных детекторов (их число около 700). В качестве детекторов используются кристаллы неко-

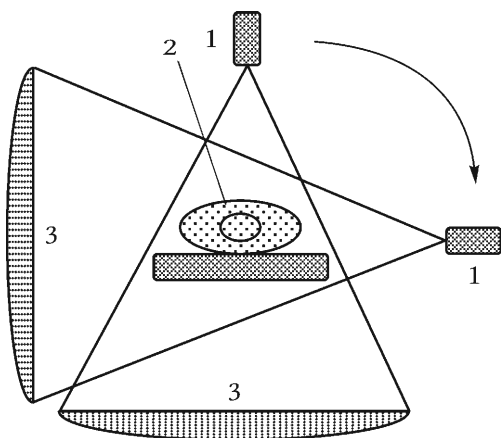


Рис. 2.3. Схематическое изображение системы трубка—детектор в компьютерном томографе:

1 — трубка; 2 — пациент; 3 — детектор

торых химических соединений (например, йодида натрия) или полые камеры, наполненные сжатым ксеноном. Под влиянием фотонов рентгеновского излучения в детекторах генерируются электрические сигналы, сила которых зависит от интенсивности первичного луча, попавшего на детектор. Зная интенсивность входящего луча, можно рассчитать его ослабление по формуле:

$$I = I_0 e^{-\mu d},$$

где I — интенсивность излучения на выходе из ткани; I_0 — интенсивность входящего в ткани излучения; e — основание натуральных логарифмов ($\cong 2,7183\dots$); μ — коэффициент полного линейного ослабления для ткани; d — толщина ткани.

КТ-исследование начинается с получения проекционного изображения исследуемой области, предназначенного для выбора места расположения томографических срезов, что достигается перемещением стола с находящимся на нем пациентом без вращения трубки и детекторов.

Исследуемый срез ткани можно представить как набор равных по объему элементов, так называемых вокселей. Для расчета поглощения рентгеновских лучей каждым вокселем измеряется регистрируемое каждым детектором ослабление сигнала в нескольких проекциях. С этой целью в процессе экспозиции происходит одновременное вращение рентгеновской трубки и массива детекторов вокруг пациента (см. рис. 2.3). На полученной КТ-томограмме каждый воксел представляется плоскостным элементом — *пикселем*. Результирующее двухмерное изображение выводится на монитор, где каждый пиксел имеет определенный оттенок серой шкалы в зависимости от степени ослабления в соответствующем вокселе (при большем ослаблении пиксели имеют более светлую окраску, и наоборот, слабопоглощающие воксели выглядят более темными).

Ослаблению присваивается числовое значение, которое называется числом ослабления, или КТ-числом. Единицу измерения КТ-ослабления называют единицей Хаунсфилда (НУ). В современных компьютерных томографах используется условная линейная шкала с диапазоном от -1000 до $+3000$ (рис. 2.4).

Величины ослабления для костных структур располагаются в диапазоне от 800 (нормальная кортикальная кость) до 3000 НУ (пирамида височной кости). Их значения для большинства паренхиматозных тканей составляют 40 — 80 НУ, а для жировых тканей — примерно 100 НУ. Вместе с тем давать диагностическую оценку полученным значениям плотности в условных единицах необходимо с осторожностью, учитывая влияние на эти показатели различных артефактов и технических погрешностей исследования.

Хотя компьютерные томограммы имеют значительное разрешение по контрастности, их пространственное разрешение ниже, чем у традиционных рентгенограмм. Пространственное разрешение при КТ зависит от величины вокселя,

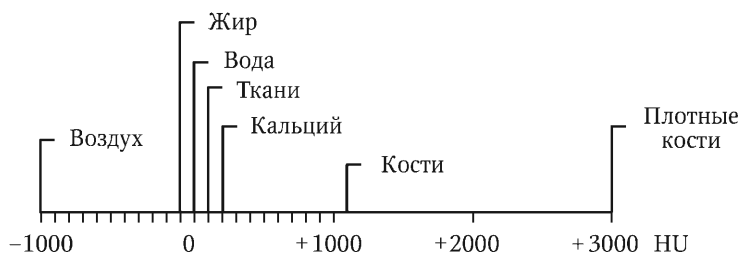


Рис. 2.4. Условная линейная шкала единиц Хаунсфилда, используемая в современных компьютерных томографах

т. е. размера пиксела и толщины среза. Чем меньше эти показатели, тем выше пространственное разрешение. При выборе толщины среза следует учитывать, что тонкие срезы, хотя и имеют преимущество по пространственному разрешению, требуют более интенсивного рентгеновского облучения для сохранения качества изображения, делают необходимым применение большого числа срезов, что увеличивает продолжительность исследования и лучевую нагрузку на пациента. Обычная толщина КТ-срезов составляет 5–10 мм, в редких случаях используются срезы в 1 мм.

Так как чувствительность КТ при определении различий между тканями по их способности к ослаблению рентгеновского луча в клинической практике зачастую оказывается недостаточной, при проведении большинства КТ-исследований необходимо контрастирование.

При КТ используются те же внутривенные контрастные вещества, что и при других рентгенологических исследованиях (ангиографии, урографии), представляющие собой диссоциируемые (ионные) или недиссоциируемые (неионные) органические соединения йода. Атомы йода обладают более высоким атомным числом по сравнению с атомами мягких тканей (водорода, углерода, азота, кислорода), поэтому в составе контрастных средств ослабляют рентгеновские лучи в 50–1000 раз сильнее, чем мягкие ткани человека. После быстрого внутривенного болюсного введения контрастное средство смешивается с кровью, а затем диффундирует через стенку капилляра в межклеточное пространство, так как обладает малой связывающей способностью с белками плазмы и плохо проникает в клетки. Изменение васкуляризации опухоли или воспалительно измененной ткани приводит к повышенному или, напротив, пониженному накоплению в ней контраста и соответственно повышает или понижает их контрастность по сравнению с окружающими здоровыми тканями.

Преимущества метода КТ заключаются в высокой информативности (примерно на три порядка большей по сравнению с традиционной рентгенографией) и точности исследования (способность дифференцирования тканей, отличающихся друг от друга по плотности всего на 0,5 %), что связано со значительной разрешающей способностью метода по контрастности и с получением тонких срезов в поперечной плоскости. К очевидным достоинствам метода относятся также возможность быстрого исследования больших анатомических областей.

К относительным недостаткам метода КТ относятся возможность получения изображений лишь в поперечной плоскости, лучевая нагрузка на пациента, а также необходимость использования в большинстве случаев дополнительного контрастирования.

Метод КТ нашел широкое применение и при диагностике различных эндокринных заболеваний. Он является методом выбора при локализации опухолей гипоталамо-гипофизарной области, часто используется при диагностике новообразований надпочечников и островоклеточных опухолей поджелудочной железы, а также для выявления эктопически расположенных аденом паращитовидных желез, для выявления (в неясных случаях) новообразований мужских и женских половых желез и оценки распространенности опухолевого процесса в случае его злокачественности. Сравнительно редко метод КТ используется для диагностики заболеваний щитовидной железы.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) в радиологии используется для решения двух основных задач: создания секционных изображений и измерения скорости кровотока.

К ультразвуковому диапазону относятся звуковые волны с частотой выше 20 000 Гц (т. е. превышающие порог слышимости человеческого уха). В практике наиболее часто используются частоты в диапазоне 2—10 МГц.

Методику визуализации с помощью ультразвука называют *ультрасонографией*, а измерение скорости потока крови — *доплерографией*, *доплеровской сонографией*, или *доплеровской флуометрией*.

Метод основан на пропускании через человеческое тело узконаправленного ультразвукового пучка, который, отражаясь от различных тканей, возвращается в виде эха, регистрируется и создает основу для формирования секционного изображения. Ультразвук генерируется датчиком, который помещается на кожу обследуемого над изучаемой анатомической областью. В датчике находится один или несколько пьезоэлектрических кристаллов, обладающих двумя свойствами: с одной стороны, кристалл при подаче на него электрического потенциала механически деформируется, а с другой — механическая деформация кристалла генерирует электрический потенциал. Частота генерируемого ультразвука определяется резонансной частотой кристалла, которая, в свою очередь, зависит от толщины последнего (чем тоньше кристалл, тем выше частота). Отраженный от тканей ультразвуковой сигнал возвращается назад к датчику, генерирует механические колебания кристалла и соответствующей частоты электрические сигналы, которые записываются. Ультразвук, генерируемый датчиком, пульсирует. Так, импульс продолжительностью 1 мкс передается 1000 раз в секунду; 99,9 % времени датчик работает как приемник, ожидая возвращения эхосигнала.

При прохождении через ткани часть УЗ-сигнала поглощается в виде тепла, другая часть рассеивается, а оставшаяся — возвращается назад к датчику в виде эха. Степень прохождения ультразвука через ткани зависит от массы составляющих ее частиц, что позволяет определять плотность ткани. Скорость прохождения ультразвука через ткань в основном зависит от эластичности последней. Плотность и эластичность ткани определяют ее акустическое сопротивление, или импеданс.

При большом изменении акустического сопротивления возрастает отражение ультразвука. Из-за значительных различий в акустическом сопротивлении УЗ-сигнал почти полностью отражается на границе мягкая ткань — газ, мягкая ткань — костная ткань. В связи с этим ультрасонография неинформативна при исследовании полых органов, легких, костных структур. По этой же причине для улучшения качества сигнала при УЗИ необходимо использовать специальный гель в качестве прослойки между датчиком и кожей пациента.

Эхосигнал, возвращаясь в датчик, приводит к образованию электрических импульсов, которые регистрируются, преобразуются и представляются в виде изображения на мониторе. Существуют три режима изображения: А, М и В. При режиме А (амплитудный) эхосигналы изображаются в виде вертикальных пиков на горизонтальной линии, отображающей глубину (или реальное время). При этом сила отражения сигнала определяет амплитуду каждого пика. Режим А дает только одномерное изображение изменения акустического сопротивления вдоль линии прохождения луча и практически не используется в диагностике.

При М-изображении ось глубины расположена вертикально и эхосигналы показываются не в виде отклонения от оси, а как набор точек различной яркости, определяемой силой отраженного сигнала, которые перемещаются по мони-

тору слева направо, создавая кривые, отражающие изменения положения лоцируемых структур во времени. После достижения изображения правого края монитора кривые обновляются. Режим М наиболее широко используется в кардиологии при визуализации сердца.

При топической диагностике эндокринных новообразований используется в основном режим В (*brightness* — яркость), при котором эхосигналы отображаются на экране в виде множества точек, яркость которых зависит от силы отраженного сигнала. В-режим дает двухмерное секционное анатомическое изображение.

В настоящее время аппараты ультразвуковой диагностики работают в реальном масштабе времени. При этом датчики содержат множество небольших, прилегающих вплотную друг к другу кристаллов. Направленный датчиком луч пропускается сквозь пациента линейно или в виде сектора, а отраженное эхо записывается от каждой линии сканирования луча, которая соответствует положению одного кристаллического элемента. Суммарное от всех линий сканирования эхо создает на экране динамичное изображение в виде прямоугольника или сектора.

В современных ультразвуковых аппаратах применяются цифровые технологии. Генерируемые в датчике аналоговые электрические сигналы оцифровываются и создают цифровую матрицу изображения, отражающую силу каждого сигнала. Окончательное изображение представляется на мониторе в режиме серой шкалы (каждый пиксел экрана окрашивается различными оттенками серого цвета, которые соответствуют числам цифровой матрицы). В любой момент исследования изображение на экране может быть зафиксировано и скопировано на пленке, поляроидной фотографии или термобумаге. Существенно расширило диагностические возможности метода использование эндоскопических и полостных датчиков.

Измерение скорости кровотока с помощью ультразвука основано на доплеровском эффекте, согласно которому частота звуковых волн, издаваемых движущимся объектом, изменяется при ее восприятии неподвижным приемником. Принцип доплерографии заключается в том, что при пересечении направленным ультразвуковым лучом кровеносного сосуда или сердечной камеры небольшая часть сигнала отражается от движущихся эритроцитов. Частота волн этого сигнала будет выше, чем частота испускаемой ультразвуковой волны. Разница между частотой генерируемого и отраженного сигнала прямо пропорциональна скорости кровотока и называется доплеровским частотным сдвигом, или доплеровской частотой.

При доплерографии частотный сдвиг непрерывно измеряется прибором и автоматически преобразуется в относительную скорость кровотока. Если известен угол между лучом и направлением тока крови (доплеровский угол), можно вычислить истинную скорость кровотока. Частотный сдвиг лежит в пределах частот, различимых человеческим ухом, поэтому доплеровская аппаратура снабжена динамиками, позволяющими специалисту слышать «звук кровотока», что помогает ему обнаружить сосуд и полуколичественно охарактеризовать в нем скорость движения крови. Однако для более точной оценки скорость кровотока визуализируется на экране монитора в виде графиков или в форме волн, где по оси абсцисс отложено время, а по оси ординат — скорость.

Современные аппараты ультразвуковой диагностики представляют собой дуплексные сканеры, объединяющие ультрасонографию в режиме реального времени и доплерографию. При двойном сканировании направление доплере-

ровского луча накладывается на изображение в В-режиме, что позволяет с помощью электронных маркеров определять в выбранном объеме (контрольный объем) истинную скорость кровотока, а при исследовании сосуда в поперечном сечении — рассчитывать объемные показатели потока крови (например, в мл/с).

В последние годы достаточно широкое распространение получила цветная визуализация кровотока, при которой на изображение в В-режиме накладываются цвета, характеризующие движение крови. Неподвижные ткани изображаются оттенками серой шкалы, а сосуды — голубым, красным, желтым или зеленым цветом в зависимости от скорости и направления потока. Цветная визуализация кровотока позволяет лучше выявлять различные сосуды и потоки крови, но менее точно характеризует кровоток количественно по сравнению с обычной доплерографией, поэтому для получения наилучших результатов данные методы необходимо комбинировать.

Наибольшее применение в клинической медицине доплерография нашла при исследовании патологии со стороны сердца и сосудов. Вместе с тем данный метод нередко используется для топической диагностики гормонально-активных опухолей, основанной на их повышенной васкуляризации.

К преимуществам ультразвуковой диагностики относятся высокие точность и информативность, возможность проведения эндоскопических и интраоперационных исследований, определение скорости кровотока в сосудах при сравнительной доступности и невысокой стоимости исследования, а также безопасность для пациента. Ультразвуковое исследование используется для выполнения прицельной биопсии опухолей различной локализации.

Вместе с тем метод не лишен и определенных недостатков, среди которых отмечают значительную зависимость точности диагностики от опыта специалиста, проводящего исследование, а также от анатомических особенностей изучаемой области и строения окружающих тканей. Кроме того, метод недостаточно специфичен при диагностике новообразований и во многих случаях не позволяет надежно установить характер новообразования (аденома, рак).

Ультразвуковой метод нашел широкое применение в эндокринологии и является методом выбора для локализации опухолей щитовидной и паращитовидных желез, мужских и женских половых желез. Более сложными для визуализации с помощью УЗИ являются новообразования надпочечников и островковых клеток поджелудочной железы.

В отличие от рентгенологических методов визуализации, когда получение изображения основано на фиксировании излучения, пропущенного через тело больного, радионуклидная диагностика определяется регистрацией излучения, испускаемого находящимися внутри пациента радиоизотопами.

Наиболее распространенной методикой радионуклидного исследования является радиоизотопное сканирование, которое заключается в детекции с помощью гамма-камеры излучения над исследуемой анатомической областью или телом пациента после внутривенного (в редких случаях после ингаляции) введения ему радиофармацевтических препаратов (РФП). В состав РФП входит радионуклид — нестабильный атом, спонтанно распадающийся с выделением энергии, и молекула-носитель, которая определяет распространение препарата в теле пациента.

С целью визуализации используются радионуклиды, испускающие гамма-фотоны, так как α - и β -частицы обладают низкой способностью к прохождению через ткани. Энергия фотонов радиофармпрепарата должна быть около 150 кэВ, что, с одной стороны, обеспечивает хорошую проникающую способность, а с другой — полное поглощение фотонов детекторами.

Молекула-носитель, используемая для визуализации эндокринных органов, обычно представляет собой вещество, которое является частью метаболической цепочки или имеет сродство к специфическим рецепторам желез внутренней секреции. Так, использование в качестве молекулы-носителя производных холестерина (например, 6-йодометил-19 норхолестерола), которые включаются в синтез стероидов, позволяет визуализировать корковое вещество надпочечников, а введение больному меченного радионуклидом аналога соматостатина (пентетреотида, октреотида) служит надежным методом визуализации большого числа эндокринных опухолей, имеющих соматостатиновые рецепторы.

Идеальный радиофармпрепарат должен характеризоваться не только преимущественным распространением в пределах обследуемого органа, но и иметь период полураспада, равный примерно $1/3$ продолжительности радиоизотопного сканирования. Последний фактор позволяет ограничить лучевую нагрузку на пациента временными рамками проводимого исследования. К способам, уменьшающим лучевую нагрузку на пациента при применении скинтиграфии, относятся: прием раствора Люголя с целью блокады щитовидной железы перед введением радиоизотопов йода при исследовании надпочечников, а также использование слабительных средств после окончания процедуры (в случае введения изотопов, выводящихся через желудочно-кишечный тракт).

Детектор, используемый при радионуклидных исследованиях, называется гамма-камерой, или скинтилляционной камерой. Основным ее компонентом является скинтилляционный кристалл диаметром около 60 см, который наиболее часто выполняется из йодида калия. Перед кристаллом (ближе к телу пациента) располагается свинцовое защитное устройство — коллиматор, в котором имеются отверстия, определяющие проекцию испускаемого излучения на кристалл (рис. 2.5).

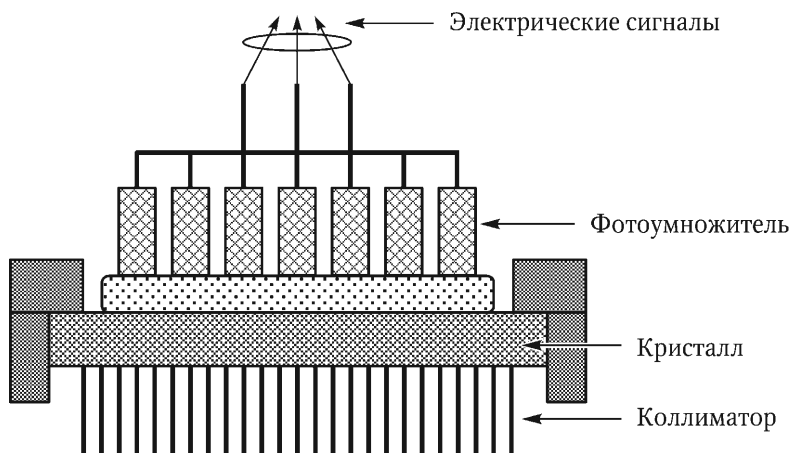


Рис. 2.5. Схематическое изображение устройства гамма-камеры

Поглощение кристаллом гамма-фотонов сопровождается испусканием света, который передается к фотоумножителям и преобразовывается в электрические сигналы. Амплитуда этих сигналов пропорциональна количеству полученного света. Свет от каждого инциллятора распространяется по всем фотоумножителям, но максимально интенсивен в том из них, который расположен непосредственно над сцинтиллятором. Одновременный анализ сигналов от всех фотоумножителей позволяет установить интенсивность и расположение каждой сцинтилляции и служит основой для реконструкции двухмерного изображения распространения радиофармпрепарата в тканях. Данное изображение может быть представлено на катодно-лучевой трубке или фотографической пленке. Современные гамма-камеры могут оцифровывать выходные электрические сигналы и создавать цифровые изображения. Создание цифровых изображений необходимо для проведения динамических и томографических изображений.

Основным преимуществом радиоизотопного сканирования является возможность изучения не только анатомических, но и функциональных особенностей исследуемого органа; одновременная оценка больших анатомических областей и тела человека в целом.

К недостаткам метода относятся низкое пространственное разрешение и лучевая нагрузка на пациента, а также трудности и ограничения, обусловленные особенностями работы с источниками радиоактивного излучения (необходимость специальной лаборатории, вредное влияние ионизирующего излучения на медицинский персонал и т. д.).

Наиболее широко в эндокринологии радионуклидная диагностика используется для выявления новообразований щитовидной и паращитовидных желез, надпочечников, островковклеточных опухолей поджелудочной железы.

Кроме традиционных радиоизотопного сканирования и сцинтиграфии в последние годы появились методики, использующие компьютерные технологии радионуклидной визуализации: 1) однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ); 2) позитронная эмиссионная томография (ПЭТ).

Однофотонная томография основана на вращении вокруг тела обследуемого, которому предварительно вводится радиофармацевтический препарат, обычной гамма-камеры с фиксированием распределения радиоактивности при различных углах наклона, что после компьютерной обработки результатов позволяет реконструировать секционное изображение исследуемой области. Данный метод используется в основном у кардиологических и неврологических больных и пока не нашел применения в эндокринологии.

Позитронная эмиссионная томография является более сложным методом, основанным на детекции испускаемых радионуклидами, введенными пациенту, позитронов. Позитроны и электроны имеют одинаковую массу, но различные заряды. По этой причине испускаемый радионуклидом позитрон сразу же реагирует с ближайшим электроном. Происходящая при этом реакция (аннигиляция) сопровождается возникновением двух гамма-фотонов по 511 кэВ, которые распространяются в двух диаметрально противоположных направлениях. Учитывая большую энергию фотонов, для их регистрации используется не обычная гамма-камера, а специальные детекторы, расположенные коллинеарно.

Данный метод позволяет провести количественную оценку концентрации радионуклидов, в связи с чем его главным преимуществом является возможность изучения метаболических процессов в норме и при патологии. Основными пози-