

желез антрального типа, секретирующих муцины [6, 10, 11]. Слизистая оболочка антрального типа считается более предрасположенной к развитию предраковых изменений по сравнению с фундальной [6, 10, 11]. Таким образом, ускорение клеточной пролиферации, стимулированное хроническим *H. pylori*-ассоциированным повреждением, способствует развитию аденокарциномы [12].

Проведенное исследование показало, что при хроническом *H. pylori*-ассоциированном атрофическом гастрите наблюдаются ускорение клеточной пролиферации и нарушение процессов апоптоза, особенно в участках атрофии, а также псевдопилорической и кишечной метаплазии эпителия, что ведет к повышению риска развития рака желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Correa P. Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention // *Cancer Res.* – 1992. – Vol. 52. – P. 6735–6740.
2. Eidt S., Stolte M. Prevalence of intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* gastritis // *Scand J Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 29. – P. 607–610.
3. Eslick G. D., Lim L. L., Byles J. E., Xia H. H., Talley N. J. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: A metaanalysis // *Am J Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 94. – P. 2373–2379.
4. Hibi K., Mitomi H., Koizumi W., Tanabe S., Saigenji K., Okayasu I. Enhanced cellular proliferation and p53 accumulation in gastric mucosa chronically infected with *Helicobacter pylori* // *Am J Clin Pathol.* – 1997. – Vol. 108. – P. 26–34.
5. Jones N. L., Shannon P. T., Cutz E., Yeager H., Sherman P. M. Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells early in the natural history of *Helicobacter pylori* infection // *Am J Pathol.* – 1997. – Vol. 151. – P. 1695–1703.
6. Kimura K. Chronological transition of the fundic pyloric border determined by stepwise biopsy of the lesser and greater curvatures of the stomach // *Gastroenterology.* – 1972. – Vol. 63. – P. 584–592.
7. Murakami K., Fujioka T., Okimoto T., Mitsuishi Y., Oda T., Nishizono A., Nasu M. Analysis of p53 gene mutations in *Helicobacter pylori*-associated gastritis mucosa in endoscopic biopsy specimens // *Scand J Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 474–477.
8. Scotiniotis I. A., Rokkas T., Furth E. E., Rigas B., Shiff S. J. Altered gastric epithelial cell kinetics in *Helicobacter pylori*-associated intestinal metaplasia: Implications for gastric carcinogenesis // *Int J Cancer.* – 2000. – Vol. 85. – P. 192–200.
9. Starzynska T. Protein p53 in gastric carcinoma: Clinical use of cancer research on neoplasms // *Pol Merkuri Lekarski.* – 1999. – Vol. 6. – P. 61–64.
10. Tatsuta M., Okuda S., Taniguchi H., Tamura H. Relation of intestinal metaplasia to the acid-secreting area // *Endoscopy.* – 1979. – Vol. 11. – P. 166–171.
11. Xia H. H., Kalantar J. S., Talley N. J., Wyatt J. M., Adams S., Chueng K., Mitchell H. M. Antral type mucosa in the gastric incisura (antralization) – a link between *Helicobacter pylori* infection and intestinal metaplasia? // *Am J Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 114–121.
12. Xia H. H., Talley N. J. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: Implications in gastric carcinogenesis // *Am J Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 16–26.

Поступила 16.07.2009

Н. И. ВОЛКОВА¹, Т. А. ДИМИТРИАДИ²

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ У ЖЕНЩИН

¹Ростовский государственный медицинский университет,
Россия, 344001, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29;

²Областной консультативно-диагностический центр,
Россия, 344001, г. Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, 127.

E-mail: tdimitriadi@yandex.ru, тел. 89185545886

Ретроспективно изучен объем обследования 25 пациенток в фертильном возрасте (от 19 до 40 лет) с нарушениями менструального цикла и подозрением на гиперандрогению. Оценка клинических проявлений гиперандрогении пациенткам не проводится, хаотично тестируются уровни гормонов в сыворотке крови.

Ключевые слова: гиперандрогения, гирсутизм, нарушение менструального цикла.

Н. И. VOLKOVA¹, T. A. DIMITRIADI²

DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS HYPERANDROGENISM AT WOMEN

¹Rostov State Medical University,
344001, Nahichevansky lane, 29, Rostov-on-Don, Russia;

²Regional Clinico-Diagnostic Center,
344001, Pushkinsraya-street, 127, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: tdimitriadi@yandex.ru, tel. 89185545886

The volume of examination of 25 fertile women with mean age 26 years (range 19–40 years) with menstrual irregularity and suspicion of hyperandrogenism were studied retrospectively. Clinical displays of elevated androgen levels was not assessed in patients at the first stage of examination. Non-standard methods of definition serum free testosterone were used.

Key words: hyperandrogenemia, hirsutism, PSOS.

Синдром гиперандрогении (ГА) представляет собой патологическое состояние, обусловленное избыточным действием андрогенов на органы и ткани-мишени. Эта патология может развиваться по разным причинам, а именно: из-за чрезмерной продукции андрогенов яичниками или надпочечниками; из-за нарушений периферического метаболизма стероидов; из-за нарушений андрогенной рецепции непосредственно в клетках-мишенях [1, 6]. Следует отметить, что последние две причины являются малоизученными, если не сказать, вообще не изученными.

В то же время хорошо изучены клинические проявления ГА, которые являются крайне разнообразными и, к сожалению, не всегда специфичными. Для стандартизации и облегчения клинической оценки ГА, на наш взгляд, может быть предложен так называемый групповой подход: в зависимости от того, какая система органов и тканей поражается, формируются группы. Так, к первой группе, относящейся к поражению сально-волосного комплекса, могут быть отнесены гирсутизм, угри и облысение. Ко второй группе (репродуктивной) – различные нарушения менструального цикла (от регулярного ритма менструаций с недостаточностью лютеиновой фазы до аменореи на фоне хронической ановуляции), склерополикистоз яичников, бесплодие и др. И, наконец, к третьей (соматической) – сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, дислипидемия и др.), метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, ожирение по абдоминальному типу и др.

Как видно из представленных, даже не в полном объеме, клинических проявлений ГА, пациентка может попасть в поле зрения врачей различных специальностей: дерматолога, гинеколога, терапевта, эндокринолога и др. Видимо, поэтому в последнее время интерес к ГА стали проявлять специалисты разного профиля. Но, к сожалению, до настоящего момента у нас нет единого междисциплинарного подхода к диагностике и лечению ГА у женщин. Вероятно, для этого существуют как объективные, так и субъективные причины. Действительно, сейчас сложилась парадоксальная ситуация: диагностические возможности, казалось бы, увеличились, знания о патогенезе гиперандрогении расширились, но выявляемость ГА не улучшилась. В то же время появилась и другая проблема – гипердиагностика, которая приводит к необоснованному лечению и отвлекает врача от поиска истинных причин тех или иных нарушений у женщины.

Итак, подозревая наличие у пациентки ГА, необходимо ответить на несколько вопросов:

1. Есть ли клинические проявления ГА и какова их степень выраженности?
2. Какова степень повышения уровня андрогенов в сыворотке крови?
3. Что является источником гиперсекреции андрогенов?

Принципиально важно последовательно отвечать на поставленные вопросы, т. е. от клинических проявлений к лабораторному и инструментальному подтверждению патологического состояния. Почему при подозрении на ГА важен именно такой подход? Во-первых, следует помнить, что ГА может быть как функциональной, так и органической. Во-вторых, практический врач находится в достаточно сложном положении из-за полиморфности и неспецифичности клинических проявлений, а также крайней сложности лабораторной диагностики ГА. С одной стороны, симптомы, относящиеся к поражению сально-волосного комплекса, сильно беспокоят молодых девушек и женщин, влияют на качество их жизни. С другой же, неспецифичны (а порой не являются отражением па-

тологического процесса вообще) и степень их выраженности также сильно варьирует. Так, угри в норме встречаются более чем у 50% подростков и никак не связаны с уровнем тестостерона. В то же время у женщин репродуктивного возраста с акне почти в 45% случаев диагностируются поликистозные яичники (11). Интересно, что степень выраженности угревой сыпи никак не коррелирует с уровнем тестостерона. Поэтому, согласно международным согласительным документам, только та угревая сыпь, которая устойчива к стандартной дерматологической терапии, может рассматриваться как проявление ГА. Еще более сложная интерпретация гирсутизма. Как известно, под гирсутизмом понимается чрезмерный рост терминальных волос у женщин в андрогензависимых зонах. На количество и распределение волос на теле влияет огромное множество факторов: генетические, расовые, возрастные, гормональные. Известен, например, феномен усиленного роста волос в препубертате, так называемый простой препубертатный гипертрихоз [12], который никак не связан с уровнем андрогенов. Наконец, представление о количестве волос на теле носит субъективный и порой куртуальный характер. Поэтому необходима какая-либо объективизация данных проявлений, например, шкала подсчета гирсутного числа (D. Ferriman, J. Gallwey). Обратное проявление ГА – андрогенная алопеция. Поскольку потеря волос – это физиологическое явление, необходимо критически оценивать жалобу на выпадение волос. При ГА, как правило, потеря волос начинается на затылке, далее на лбу в форме залысин, далее диффузно. Итак, необходимо тщательным образом оценить жалобы, собрать анамнез, оценить объективные данные и только после этого приступать к лабораторным исследованиям. Иными словами, лабораторные исследования должны подтвердить наличие ГА, заподозренную на первых клинических этапах диагностики.

На наш взгляд, представляет интерес анализ реальной практики выявления ГА. Поскольку наиболее объективным и частым симптомом ГА являются нарушения менструального цикла (НМЦ), мы изучили истории болезней 25 пациенток в возрасте от 19 до 40 лет, обратившихся с НМЦ к гинекологу. Как оценивались клинические проявления ГА? У 20% обследованных отмечены жалобы на акне, но при этом нет указаний на то, были ли они устойчивы к проводимой дерматологической терапии. Весьма интересным оказалось отсутствие подсчета гирсутного числа по шкале D. Ferriman, J. Gallwey, хотя 15% женщин предъявляли жалобы на повышенный рост волос на теле. И это при том, что метод не требует ни финансовых, ни физических, ни временных затрат, а его информативность доказана.

Общеклиническое обследование, которое должно включать сбор анамнеза, общий и гинекологический осмотр, выполнялось всем женщинам. При этом подсчет индекса массы тела (ИМТ) проведен только 84% пациенток. Поскольку наиболее часто ГА ассоциирована с инсулинорезистентностью, а последняя – с абдоминальным ожирением, целесообразно проводить измерение окружности талии (ОТ) всем женщинам с подозрением на ГА и оценивать согласно рекомендациям IDF [6]. При анализе медицинской документации 25 женщин с НМЦ ни одной из них ОТ не была измерена.

Как известно, основные причины НМЦ следующие: синдром поликистозных яичников (СПЯ), неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), гормонпродуцирующая опухоль яичника или надпочечника, гиперкортицизм, гиперпролактинемия,

Результаты ретроспективного анализа гормонального тестирования пациенток с подозрением на ГА

Гормон	Число тестов	Кратность тестов	Количество тестов, отличных от нормы
Т общий	17	Однократно	4
Т свободный	10	У 1 пациентки трижды	5
ДГЭАС	24	У 2 пациенток дважды	3
17-ОП	23	У 1 пациентки дважды, у 1 трижды	2
ГСПС	13	У 1 пациентки дважды	3
ФСГ	24	У 1 пациентки трижды	1
ЛГ	29	У 3 трижды, у 1 – 4 раза	5
ТТГ	14	Однократно	0
Т4 свободный	7	Однократно	0
Эстрадиол	26	У 4 пациенток дважды	7
Прогестерон	16	У 6 пациенток дважды	8
Пролактин	23	У 2 пациенток дважды	1
АКТГ	3	Однократно	0
Кортизол	13	У 1 дважды (оба результата в пределах N)	2

дисфункция щитовидной железы, акромегалия, синдром истощенных яичников, заболевания печени с нарушением синтетической функции, дефицит массы тела, ожирение, ятрогенные состояния (прием андрогенов, анаболических стероидов, агонистов ГнРГ) [2]. Представляло интерес оценить, как проводилась дифференциальная диагностика у обследованных пациенток.

Из 25 женщин концентрация общего тестостерона была определена 17 пациенткам, при этом увеличение уровня общего тестостерона зафиксировано у 4 женщин. Не всем пациенткам с повышенным уровнем общего тестостерона в сыворотке крови, а только двум проведен анализ уровня дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС), 17 гидроксипрогестерона (17-ОП) и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) в сыворотке крови. Также не каждой пациентке с лабораторно установленной ГА исследовали уровень ФСГ, ЛГ, эстрадиола, хотя при УЗИТВ наблюдались уменьшение размеров тела матки, гипоплазия эндометрия, мультифолликулярные яичники. Т. е. в этих случаях на вопросы об источнике ГА и мы не ответим. Также не проводилось исследований на выявление известных системных осложнений ГА, таких как нарушение углеводного и липидного обменов. Так, определение уровня глюкозы в сыворотке крови натощак или после стандартного теста толерантности к углеводам, липидограмма крови не выполнены ни у одной пациентки с повышенным уровнем общего тестостерона.

При том что повышение концентрации общего тестостерона зафиксировано только в 4 случаях, определение уровня остальных андрогенов проводилось: ДГЭАС – 24 раза, 17-ОП – 23, а ГСПС – 13 раз. Были пациентки, у которых при нормальном уровне общего тестостерона трижды проведено тестирование 17-ОП и ДГЭАС. Не менее интересен тот факт, что при отсутствии стандартизированных тест-систем для определения свободного тестостерона (наиболее достоверный результат может быть получен при вычислении индекса свободного андрогена, который представляет собой соотношение Тобщ./ГСПС), а также при неизвестном уровне общего тестостерона, отсутствии жалоб на акне, гирсутизм и аллопецию в 8 случаях определялся

свободный тестостерон. Помимо определения уровня андрогенов в сыворотке крови пациенткам с НМЦ, клиническими проявлениями ГА необходимо определять и уровень ФСГ, ЛГ, пролактина, ТТГ, эстрадиола, прогестерона (согласно Международному диагностическому консенсусу по синдрому поликистозных яичников 2003 г.). Несмотря на это обращает на себя внимание тот факт, что при 17 определениях общего тестостерона выполнено 24 теста ФСГ, 29 ЛГ, 26 определений эстрадиола. Были и такие женщины, кому исследование ФСГ, ЛГ, эстрадиола проводилось дважды и трижды при отсутствии отклонений от нормы в первой пробе.

Определение уровня ТТГ выполнено у 14 обследованных, а свободного Т4 – у 7 женщин. Повышение ТТГ не наблюдалось ни у одной пациентки, т. е. в диагностике уровня свободного Т4 они не нуждались.

Определение уровня пролактина в сыворотке крови выполнено 23 раза, у двоих это исследование выполнено дважды – во всех пробах уровень пролактина был в пределах нормы. Повышенный пролактин был обнаружен у одной женщины, но тест ей проводился однократно. Согласно медицинским документам, мы не имеем данных о наличии у обследованных пациенток клинических проявлений гиперкортицизма. При этом уровень кортизола в сыворотке крови определялся 13 раз однократно утром натощак (как известно, диагностическая ценность такого исследования невелика), а у одной пациентки исследование проведено дважды – в обеих пробах уровень кортизола был в пределах нормы. Повышение кортизола в сыворотке крови зафиксировано у одной пациентки – на 20% выше нормы, у другой – на 3%, в обоих случаях диагностика проведена в сыворотке крови однократно. Тестирование АКТГ проводилось 3 пациенткам однократно в сыворотке крови утром натощак.

Проанализировав данные амбулаторных карт 25 женщин с нарушениями менструального цикла с жалобами на повышенный рост волос, акне или без таковых, обследованных с целью выявления возможной ГА, можем сделать следующие выводы.

На первом этапе обследования не проводится должным образом оценка клинических проявлений ГА: гирсутизм не оценивается с использованием каких-

либо общепринятых оценочных шкал, не выявляются системные осложнения ГА и т. д. У большинства пациенток недостаточно собран семейный анамнез, хотя невозможно переоценить диагностическую ценность информации о наличии у других членов семьи гирсутизма, акне, бесплодия, ВДКН и др. При объективном осмотре не уделяется внимание степени и распределению кожных проявлений ГА (гирсутизм, угри, облысение), включая гипертрофию клитора и черный акантоз (коричневая, иногда бородавчатая, гиперпигментация на боковых и задней поверхностях шеи, в подмышечных впадинах, под грудью, в промежности, в области вульвы). Хорошо известно, что акантоз, а также розовые стрии – индикаторы инсулинорезистентности [7].

Гормональные исследования проводятся без должных на то оснований, в различные фазы цикла и бессистемно. Более того, используются нестандартизированные методы исследования, и, наоборот, не соблюдаются протоколы уточнения диагноза при получении отклонения показателей от нормы. Например, при выявлении гиперпролактинемии тест не повторялся, хотя необходимо зафиксировать увеличение уровня пролактина в сыворотке крови в трех тестах. И, наоборот, некоторым пациенткам по нескольку раз выполнено определение уровня только утреннего кортизола и АКТГ в сыворотке крови при получении результата, не отклоняющегося от нормы в первой пробе. Все это вместе не позволяет получить достаточной информации для установления диагноза, с одной стороны, а с другой, приводит к большим временным и финансовым тратам (в некоторых случаях сумма обследования превышала 15 000 рублей при отсутствии выявленной патологии).

Таким образом, определение концентрации гормонов должно проводиться только для подтверждения клинической гипотезы о имеющейся у пациентки ГА, иными словами, по строгим показаниям. Так, определять уровень андрогенов в сыворотке крови необходимо у женщин:

- с умеренным или тяжелым гирсутизмом (счет по шкале Ferriman-Gallwey >8) [9],
- с гирсутизмом любой степени, внезапно начавшимся и быстро прогрессирующим,
- при сочетании гирсутизма с НМЦ или бесплодием, центральным ожирением, а также при черном акантозе, клиторомегалии, акне, устойчивых к дерматологической терапии, у пациенток старше 20 лет.

Тщательный сбор анамнеза и оценка клинических проявлений обеспечивают самой важной диагностической информацией, тогда как лабораторные исследования должны подтвердить наличие гиперандрогенемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геворкян М. А., Манухин И. Б., Кушлинский Н. Е. Метаболические нарушения у больных с синдромом поликистозных яичников // Пробл. репрод. – М., 2000. – № 6. – С. 38–42.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Синдром поликистозных яичников. – М.: МИА, 2007. – 361 с.
3. Манухин И. Б., Геворкян М. А., Кушлинский Н. Е. Синдром поликистозных яичников. – М.: МИА, 2004. – 354 с.
4. Пищулин А. А., Андреева Е. Н., Карпова Е. А. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение. – М.: РАМН, 2003. – 210 с.
5. Azziz R., Carmina E., Dewailly D. et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline // J Clin Endocrinol Metab. – 2006. – № 4. – P. 37–45.
6. Essah P. A., Nestler J. E. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome // J Endocrinol Invest. – 2006. – № 29. – P. 270–280.
7. Golden S. H., Ding J., Szklo M. et al. Glucose and insulin components of the metabolic syndrome are associated with hyperandrogenism in postmenopausal women: the atherosclerosis risk in communities study // J Epidemiol. – 2004. – № 160. – P. 540–548.
8. Goodman N. F., Bledsoe M. B., Futterweit W. et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders // J Endocr Pract. – 2001. – V. 7. № 1. – P. 120–134.
9. Kathryn A., Martin R., Jeffrey Chang et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J Clin Endocrinol Metab. – 2008. – V. 93. № 4. – P. 105–120.
10. Swiglo B. A., Murad M. H., Schünemann H. J. et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the GRADE system // J Clin Endocrinol Metab. – 2008. – № 93. – P. 666–673.
11. Ehrmann D. A. Polycystic ovary syndrome // N Engl. J. – 2005. – № 352. – P. 1223–1236.
12. Carmina E., Rosato F. et al. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism // J Clin Endocrinol. Metab. – 2006. – № 91. – P. 2–6.

Поступила 20.07.2009

Н. В. ДАНИЛОВА¹, Н. В. ХЛЕВНАЯ², О. Д. СЕРДЮК¹, О. Н. УШАКОВА¹

ОСОБЕННОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВТОРЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

¹Регистр гемобластозов ГУ НИИ медицинской приматологии РАМН,

Россия, 354376, г. Сочи-Адлер, Весёлое-1,

²кафедра терапии № 2 ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. Тел. 89184119292

На материалах Сочинского регистра гемобластозов (массив 6086 больных лейкозами и лимфомами) проанализированы случаи множественных опухолей. Вторые злокачественные новообразования выявлены у 289 больных (4,7%). Для некоторых форм гемобластозов показана корреляция с определенными локализациями солидного рака. Дан анализ синхронных и метасинхронных множественных опухолей. Представлены особенности течения лейкозов и лимфом в случаях присоединения вторых опухолей, сделан акцент на существовании двух форм гемобластома у одного больного (4,2% всех вторых опухолей). Исчислены медианы выживаемости после присоединения второй опухоли, определены кумулятивные показатели наблюдательной и скорректированной выживаемости.