

DOI: 10.56871/MTP.2024.37.58.009
УДК 616-006.55+618.1-007

АДРЕНОКОРТИКАЛЬНАЯ АДЕНОМА КАК ПРИЧИНА СИНДРОМА ГИПЕРАНДРОГЕНИИ У ДЕВОЧКИ: ПУТЬ К ДИАГНОЗУ

© Людмила Викторовна Тыртова, Кристина Владимировна Скобелева,
Мария Сергеевна Ильченко, Мария Сергеевна Холопова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Контактная информация: Людмила Викторовна Тыртова — д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии.
E-mail: dr-tyrtova@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4417-1373> SPIN: 2869-0568

Для цитирования: Тыртова Л.В., Скобелева К.В., Ильченко М.С., Холопова М.С. Аденокортикальная аденома как причина синдрома гиперандрогении у девочки: путь к диагнозу // Медицина: теория и практика. 2024. Т. 9. № 2. С. 79–88. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2024.37.58.009>

Поступила: 22.12.2023

Одобрена: 28.02.2024

Принята к печати: 31.05.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. Синдром гиперандрогении у девочек — это симптомокомплекс, развивающийся в женском организме вследствие избытка андрогенов или усиления их эффектов в тканях-мишенях. При гиперандрогении, начавшейся в раннем детском возрасте, возможны клинические проявления в виде ускорения роста и темпов окостенения, преждевременного адренархе, угревой сыпи. Одной из причин синдрома гиперандрогении является опухоль коры надпочечников (ОКН). Уровень гормональной активности ОКН у детей составляет 90% по сравнению с 50% у взрослых. В то время как у взрослых обычно наблюдается секреция одного гормона, у детей часто наблюдается секреция нескольких гормонов различных слоев коры надпочечников. **Цель:** провести комплексное лабораторно-инструментальное обследование у девочки дошкольного возраста с синдромом гиперандрогении для уточнения его причины и оптимизации терапии. **Описание клинического случая.** Девочка М., в возрасте 4 года 7 месяцев поступила в Клинику СПбГПМУ в связи с большой прибавкой в весе (4 кг за 3 месяца), угревыми высыпаниями на коже лба и крыльях носа, оволосением больших половых губ и лобковой области, гипертрофией клитора до 2,0–2,5 см; при этом визуализировались отдельные входы в уретру и влагалище. Половая формула по Таннер: A 1-2 P3 Ma1 Me(–). Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно в области щек, живота (кушингоидные черты фенотипа). Кариотип 46XX. Рост средний, 106 см (–0,38 SDS), вес 19 кг, ИМТ — 16,9 кг/м² (+1,03 SDS). Клинический симптомокомплекс был сопряжен с выраженной гиперандрогенией, представленной высоким уровнем тестостерона, андростендиона и 17-ОН-прогестерона, умеренно повышенным уровнем ДГЭА-сульфата. При этом обращало на себя внимание нарушение циркадного ритма кортизола. При УЗИ в левом надпочечнике обнаружено образование размерами 6,6 × 7,2 × 7,0 см кистозно-солидного типа, неоднородной эхоструктуры, с перинодулярным кровотоком, без четко выраженной капсулы. Нельзя было исключить опухоль левого надпочечника, секретирующую андрогены и глюкокортикоиды. На основании быстрого нарастания в динамике уровней андрогенов и кортизола в крови, а также подтвержденного при МСКТ объемного образования в левом надпочечнике было рекомендовано оперативное лечение опухоли. Проведена лапаротомия, удаление опухоли левого надпочечника. По результатам микроскопического исследования полученного материала диагностирована аденокортикальная аденома. Послеоперационный период — с явной положительной динамикой со стороны клинико-лабораторных данных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром гиперандрогении, адренархе, гипертрофия клитора, кушингоидный фенотип, аденокортикальная аденома

ADRENOCORTICAL ADENOMA AS A CAUSE OF HYPERANDROGENISM SYNDROME IN A GIRL: THE PATH TO DIAGNOSIS

© Lyudmila V. Tyrtova, Kristina V. Skobeleva, Maria S. Ilchenko, Maria S. Kholopova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Lyudmila V. Tyrtova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Pediatrics. E-mail: dr-tyrtova@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4417-1373> SPIN: 2869-0568

For citation: Tyrtova LV, Skobeleva KV, Ilchenko MS, Kholopova MS. Adrenocortical adenoma as a cause of hyperandrogenism syndrome in a girl: the path to diagnosis. *Medicine: Theory and Practice*. 2024;9(2):79–88. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2024.37.58.009>

Received: 22.12.2023

Revised: 28.02.2024

Accepted: 31.05.2024

ABSTRACT. Introduction. Hyperandrogenism syndrome in girls is a symptom complex that develops in the female body due to an excess of androgens or an increase in their effects in target tissues. With hyperandrogenism, which began in early childhood, clinical manifestations are possible in the form of accelerated growth and rates of ossification, premature adrenarche, acne. One of the causes of hyperandrogenism syndrome is a tumor of the adrenal cortex (OCN). The level of hormonal activity of OCN in children is 90% compared to 50% in adults. While adults usually have the secretion of one hormone, children often have the secretion of several hormones from different layers of the adrenal cortex. **Objective:** to conduct a comprehensive laboratory and instrumental examination in a preschool-age girl with hyperandrogenism syndrome to clarify its cause and optimize therapy. **Description of the clinical case.** The girl M., aged 4 years and 7 months, was admitted to the St. Petersburg State Medical University Clinic due to a large increase in weight (4 kg in 3 months), acne rashes on the skin of the forehead and wings of the nose, hair loss of the labia majora and pubic area, hypertrophy of the clitoris up to 2.0–2.5 cm; at the same time, separate entrances to the urethra and vagina were visualized. The sexual formula according to Tanner: A 1–2 P3 Ma1 Iu(–). Subcutaneous fat is excessively developed in the cheeks and abdomen (kushingoid features of the phenotype). Karyotype 46XX. Average height 106 cm (–0.38 SDS), weight 19 kg, BMI = 16.9 kg/m² (+1.03 SDS). The clinical symptom complex was associated with severe hyperandrogenemia, represented by high levels of testosterone, androstenedione and 17-OH progesterone, and moderately elevated levels of DHEA sulfate. At the same time, a violation of the circadian rhythm of cortisol attracted attention. Ultrasound examination revealed a formation in the left adrenal gland. 6,6 × 7,2 × 7,0 cm of cystic solid type, heterogeneous echostructure, with perinodular blood flow, without a clearly defined capsule. It was impossible to rule out a tumor of the left adrenal gland, the secret. **Conclusion.** In the case of patient M. with hyperandrogenism syndrome, the final diagnosis of "adrenocortical adenoma" was established after 5 months after the appearance of the first clinical manifestations of virilization, which coincides with the literature data. The diagnostic search and radical surgical treatment in this case took 20 calendar days. This clinical case is an example of a diagnostic search for the cause of hyperandrogenism syndrome in young girls. To verify the hormone-producing formation of the adrenal gland as the cause of hyperandrogenism syndrome, it is diagnostically significant to conduct a comprehensive examination, including biochemical, hormonal, instrumental examination methods with the examination of specialized specialists.

KEYWORDS: hyperandrogenism syndrome, adrenarche, genital virilization, kushingoid phenotype, adrenocortical adenoma

ВВЕДЕНИЕ

Синдром гиперандрогении у девочек (вирильный синдром) — симптомокомплекс, развивающийся в женском организме вследствие избытка андрогенов или усиления их эффектов

в тканях-мишенях. Вирилизм (*vir* — муж, мужчина) — наличие признаков маскулинизации: тяжелого прогрессирующего гирсутизма, барифонии, гипертрофии клитора, маскулинизации фенотипа, гипоплазии молочных желез и матки, развития аменореи. У девочек младшего

возраста первым клиническим признаком гиперандрогении может быть преждевременное adrenархе, появление угревых высыпаний на коже [1, 3, 6].

Источниками андрогенов у девочек являются надпочечники и яичники. В надпочечниках вырабатываются гормоны дегидроэпиандростерон, андростендион, секреция которых находится под регуляцией аденокортикотропного гормона. В яичниках (в клетках внутренней теки и стромы) вырабатываются гормоны тестостерон, андростендион; секреция этих гормонов регулируется лютеинизирующим гормоном (ЛГ). Кроме того, андрогены образуются в результате периферического метаболизма в коже, печени, мышцах, адипоцитах.

Половину суточной продукции тестостерона составляет яичниковый и надпочечниковый синтез. Вторая половина тестостерона образуется в результате периферического превращения его предшественников в печени, мышечной, жировой ткани, коже. Основное количество циркулирующего тестостерона связано со специфическим транспортным белком сексгормонсвязывающим глобулином (СГСГ), а также с альбуминами. В некоторых тканях (волосяные фолликулы) действует не тестостерон, а его активный метаболит дигидротестостерон, синтезирующийся из тестостерона под действием фермента 5 α -редуктазы [6].

Среди причин гиперандрогении у девочек могут быть: врожденные нарушения стероидогенеза, андрогенпродуцирующая опухоль надпочечника, андрогенпродуцирующая опухоль яичника, патологический гиперкортицизм (синдром Кушинга), гиперпролактинемия, использование лекарственных средств, обладающих андрогенной активностью (андрогены, анаболические стероиды, даназол, некоторые прогестины и комбинированные препараты, их содержащие) [8].

Возможные клинические проявления синдрома гиперандрогении:

- 1) ускорение роста и темпов окостенения (встречается при гиперандрогении, начавшейся в детском возрасте);
- 2) преждевременное adrenархе (встречается при гиперандрогении, начавшейся в детстве);
- 3) запоздалое, недостаточное или обратное развитие молочных желез;
- 4) нарушение менструального цикла по типу олигоопсоменореи, гипоменореи, мено- или метрорагии вплоть до первичной или вторичной аменореи;
- 5) гиперандрогенная дермопатия (гирсутизм: терминальные волосы на верхней губе, под-

бородке, зоне роста бакенбардов, вокруг сосков молочных желез, на груди, на нижней части живота, в промежности, на внутренней поверхности бедер); жирная себорея (усиленная продукция сала под влиянием андрогенов), вульгарные угри (открытые и закрытые комедоны, папулы, пустулы на коже); алопеция;

- 6) маскулинизация телосложения;
- 7) вирилизация наружных гениталий (2–5-я степени возможны лишь в случае гиперандрогении, начавшейся внутриутробно; 1-я степень встречается и при постнатальной гиперандрогении);
- 8) ларингомегалия и барифония (снижение тембра голоса) [3, 6].

Опухоли коры надпочечников (ОКН) как причина гиперандрогении в детском возрасте встречаются редко, составляя менее 0,2% злокачественных новообразований у детей, *но почти 6% опухолей надпочечников* [4, 5, 7]. Заболеваемость опухолей надпочечников во всем мире оценивается в 0,3 миллиона человек в год с бимодальным пиком в возрасте до 5 лет и после 10 лет, и они также чаще поражают девочек, чем мальчиков. Опухоли коры надпочечников относятся к числу наиболее распространенных новообразований у человека и часто выявляются случайно при диагностических процедурах по поводу других медицинских проблем (инциденталомы), в подавляющем большинстве случаев оставаясь клинически бессимптомными и имеющими вполне доброкачественный прогноз. Напротив, злокачественные новообразования надпочечников (аденокортикальные карциномы, АКК) встречаются очень редко, с общей частотой 0,7–2 случая на миллион человек в год, с максимумом в возрасте от 40 до 50 лет и более высокой частотой у женщин, чем у мужчин [9]. ОКН становятся клинически очевидными с признаками и симптомами, обусловленными избытком гормонов (синдром Кушинга, избыток андрогенов) [10] и/или местными симптомами (боль, дискомфорт в животе). Прогноз АКК по-прежнему плохой: средняя 5-летняя общая выживаемость составляет около 40%, что в значительной степени зависит от стадии опухоли на момент постановки диагноза. Некоторые гистопатологические параметры (оценка по шкале Вайса ≥ 3 , индекс Ki-67 $> 10\%$) имеют отрицательное прогностическое значение. Примечательно, что у детей с АКК шкала Вайса не является надежной системой оценки злокачественности [9]. Основной причиной клинических проявлений ОКН у детей является вирилизация, которая может быть связана с синдромом Кушинга. Общая выживаемость через 5 лет после

постановки диагноза у детей с АКК лучше, чем у взрослых пациентов, и составляет около 50%. Благоприятными прогностическими факторами являются более молодой возраст (<4 лет), I стадия на момент постановки диагноза, масса опухоли <200 г, объем <200 см³ и наличие только вирилизации [7, 10]. Анализ 254 случаев из международного регистра педиатрических опухолей надпочечников показал, что ОКН у детей обычно функциональные; уровень гормональной активности составляет 90% у детей по сравнению с 50% у взрослых. В то время как у взрослых обычно наблюдается секреция одного гормона, у детей часто наблюдается секреция нескольких гормонов различных слоев коры надпочечников. По данным литературы, гормональное исследование ОКН выявило преобладание смешанных гормон-секретирующих типов опухолей, хотя в некоторых случаях соответствующие клинические данные отсутствуют. Показано, что у половины пациентов были опухоли, секретирующие комбинацию андрогенов и кортизола, тогда как почти у трети были секретирующие только андрогены [4, 8]. Клиническая картина развития симптомов зависит от гормонов, секретируе-

мых опухолью. Наиболее распространенными клиническими проявлениями является синдром гиперандрогении из-за повышенной секреции андрогенов; затем следует синдром Кушинга вследствие патологического гиперкортизолизма и значительно реже — симптомокомплекс гиперальдостеронизма [6, 7].

В данной статье представлен клинический случай пациентки 4 лет 7 месяцев с симптомокомплексом, включающим как проявления гиперандрогении, так и проявления гиперкортизолизма.

ЦЕЛЬ

Провести комплексное лабораторно-инструментальное обследование у девочки с синдромом гиперандрогении для уточнения его причины и оптимизации терапии.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Девочка М., в возрасте 4 года 7 месяцев поступила в Клинику СПбГПМУ в связи с большой прибавкой в весе (4 кг за 3 месяца),



Рис. 1. Кушингоидный фенотип, высыпания на лице по типу акне

Fig. 1 Cushingoid phenotype, acne-type rashes on the face

угревыми высыпаниями на коже лба и крыльях носа, оволосением лобковой области, запахом пота.

Ребенок от 3-й беременности, 2-х срочных родов (1-я беременность закончилась рождением здорового доношенного ребенка). Данная беременность протекала на фоне Rh-конфликта (введение иммуноглобулина в 28 недель), анемии, кольпита. Роды в срок, амниотомия, эпизиотомия, 1-кратное обвитие пуповины вокруг шеи. Масса тела при рождении ребенка 3850 грамм, длина тела 56 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Кровь на неонатальный скрининг взята в роддоме — без патологии. Детскими инфекциями не болела, редкие ОРЗ. В раннем возрасте развитие ребенка без особенностей. Наследственный анамнез отягощен (у бабушки по линии матери удален узел щитовидной железы; у сестры бабушки по линии матери — сахарный диабет 2-го типа). Отец, мать и старший брат здоровы. Семья проживает в Ленинградской области.

Впервые обратились к эндокринологу в ноябре 2022 года в возрасте 4 года с жалобами на быструю прибавку массы тела (4 кг в течение 3 месяцев), остановку в росте, появление оволосения на больших половых губах, высыпания на коже лба и крыльях носа по типу акне (рис. 1). При осмотре детского эндокринолога (амбулаторно) кроме перечисленных выше симптомов отмечена гипертрофия клитора, размеры которого составляли 2,0–2,5 см, при этом визуализировались отдельные входы в уретру и влагалище; большие половые губы развиты обычно. Половая формула по Таннер: A1P3Ma1Me(–).

По рекомендации детского эндокринолога амбулаторно проведено исследование кариотипа — 46XX, нормальный женский. С целью уточнения генеза выявленных нарушений ребенок



Рис. 2. Вирилизация наружных гениталий у девочки 4 лет 7 месяцев

Fig. 2. Virilization of the external genitalia in a girl 4 years 7 months old

Таблица 1

Результаты гормонального исследования

Table 1

The results of hormonal research

Показатель / Indicator	Результат / Result	Референсные значения / Reference values
17-ОН прогестерон / 17-OH progesterone	13,20 нг/мл / ng/ml ↑↑↑↑	0,07–1,70 нг/мл / ng/ml
ДГЭА-сульфат / DHEA sulfate	2,70 мкг/мл / mcg/ml ↑	0,40–2,17 мкг/мл / mcg/ml
Андростендион / Androstenedione	2,41 нг/мл / ng/ml ↑↑↑	0,02–0,86 нг/мл / ng/ml
Тестостерон / Testosterone	8,79 нмоль/л / nmol/l ↑↑↑	0,07–0,35 нмоль/л / nmol/l
Кортизол 8:00 час / Cortisol 8:00 a.m.	652,3 нмоль/л / nmol/l ↑	83,0–580,0 нмоль/л / nmol/l
Кортизол 20:00 час / Cortisol 20:00 hours	698,3 нмоль/л / nmol/l ↑	83,0–580,0 нмоль/л / nmol/l
ЛГ / LH	0,08 мМЕ/л / mME/l	0,03–3,90 мМЕ/л / mME/l
ФСГ / FSH	1,0 мМЕ/л / mME/l	0,7–6,7 мМЕ/л / mME/l
Эстрадиол / Estradiol	10,8 пг/мл / pg/ml (в норме / N)	До 15 пг/мл / Up to 15 pg/ml
Пролактин / Prolactin	8,3 нг/мл / ng/ml (в норме / N)	До 21,2 пг/мл / Up to 21,2 pg/ml

Примечание: ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

Note: LH — luteinizing hormone; FSH — follicle stimulating hormone.

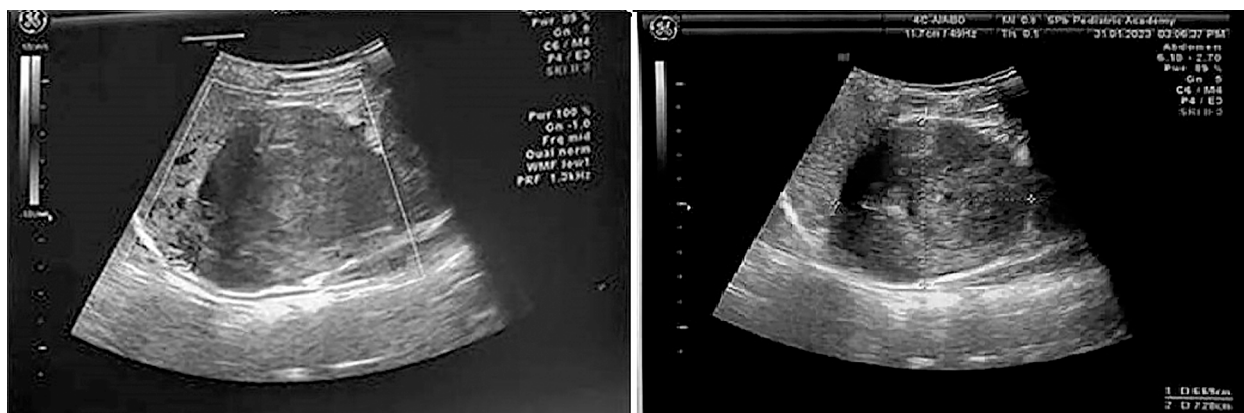


Рис. 3. Результаты УЗИ левого надпочечника

Fig. 3. Ultrasound results of the left adrenal gland

отправлен в эндокринологическое отделение клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

При первичном осмотре в эндокринологическом отделении: рост средний, 106 см ($-0,38$ SDS), вес соответствует росту — 19 кг, ИМТ — $16,9$ кг/м² ($+1,03$ SDS). Кожные покровы обычной окраски. В области щек, лба, крыльев носа — высыпания по типу акне. Кушингоидные черты фенотипа: избыточное отложение жира на животе, лунообразное лицо. При осмотре наружных половых органов обращали на себя внимание множественные темные стержневые волосы в области больших половых губ, гипертрофированный клитор размером до 2,5 см; при этом визуализировались отдельные входы в уретру и влагалище (рис.2). Половая формула по Таннер: A1-2P3Ma1Me(-).

В таблице 1 представлены результаты гормонального исследования в эндокринологическом отделении Клиники СПбГПМУ.

Как видно из таблицы 1, имеет место выраженная гиперандрогения, представленная высоким уровнем тестостерона, высоким уровнем 17-ОН-прогестерона, умеренно повышенным уровнем ДГЭА-сульфата, высоким уровнем андростендиона. При этом обращает на себя внимание нарушение циркадного ритма кортизола.

Клиническая картина (гипертрофия клитора, пубархе), сопряженная с повышением 17-ОН прогестерона и ускорением костного возраста, не позволяли исключить врожденный адреногенитальный синдром, но противоречили этому диагнозу высокий уровень кортизола в крови с нарушением суточного ритма гормона (вечерний уровень выше, чем утренний!), что в сочетании с кушингоидным компонентом фенотипа могло указывать на синдром Кушинга.

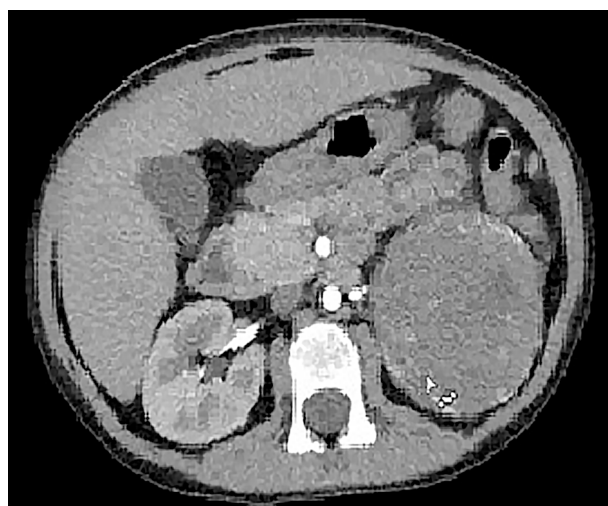


Рис. 4. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства

Fig. 4. MSCT of the abdominal cavity and retroperitoneal space

В рамках дифференциальной диагностики проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) надпочечников. На рисунке 3 видно, что в левом надпочечнике визуализируется образование размерами $6,6 \times 7,2 \times 7,0$ см кистозно-солидного типа, неоднородной эхоструктуры, кровоток преимущественно перинодулярный, капсула не выражена.

Уже на этом этапе определялось больше составляющих, говорящих в пользу синдрома Кушинга с визуализируемым источником; нельзя было исключить гормонпродуцирующую опухоль левого надпочечника, секретирующую андрогены и глюкокортикоиды.

Для уточнения характеристики образования проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства: выявлено пато-

Таблица 2

Гормональные показатели крови в динамике (через 14 дней от поступления)

Table 2

Hormonal blood parameters in dynamics (14 days after admission)

Показатель / Indicator	При поступлении / Upon admission	Через 14 дней / After 14 days	Референсные значения / Reference values
Тестостерон / Testosterone	8,79 нмоль/л / nmol/l	8,79 нмоль/л / nmol/l	0,07–0,35 нмоль/л / nmol/l
Кортизол / Cortisol	652,3 нмоль/л / nmol/l	813,8 нмоль/л / nmol/l	83,0–580,0 нмоль/л / nmol/l
АКТГ / ACTH	4,70 пг/мл / pg/ml		7,20–50,00 пг/мл / pg/ml
Нейронспецифическая енолаза / Neuron-specific enolase (NSE)	21,8 нг/мл / ng/ml		< 17,0 нг/мл / ng/ml
Бета-ХГЧ / Beta-HCG	Отрицательно / Negative		

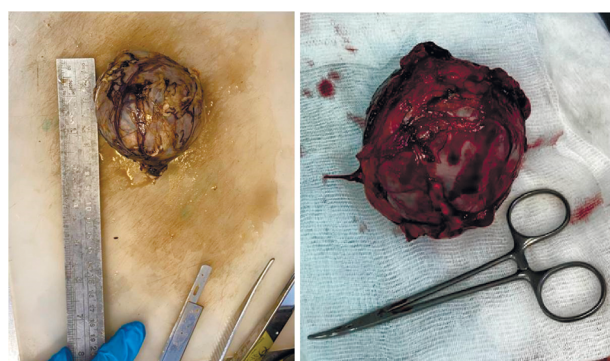
Примечание: АКТГ — аденокортикотропный гормон; бета-ХГЧ — бета-хорионический гонадотропин человека.**Note:** ACTH — adrenocorticotrophic hormone; beta-hCG — beta-human chorionic gonadotropin.

Рис. 5. Опухоль левого надпочечника

Fig. 5. Tumor of the left adrenal gland

логическое мягкотканное образование левого надпочечника шарообразной формы, размером 7,0×7,4×6,7 см, с четкими и ровными контурами. Плотность 40НУ. Относительное вымывание 15%, абсолютное вымывание — 41%. Питающие сосуды рассыпного типа. Образование прилежало к верхнему полюсу левой почки, оттесняя его книзу и деформируя его. Передние отделы образования прилежали к хвосту поджелудочной железы, четко от нее отделяясь. Данных за наличие увеличенных лимфатических узлов не было получено (рис. 4). В дифференциальный круг был внесен еще один диагноз: Аденокортикальная карцинома?

На диагностическом этапе отмечалось значимое увеличение концентрации тестостерона и кортизола в крови, сопряженное с низким уровнем аденокортикотропного гормона (АКТГ) (табл. 2). Суточная экскреция катехоламинов и их метаболитов (ванилилминдалевой кислоты, гомованилиновой кислоты, 5-гидроксииндолуксусной кислоты) — без патологии.

Клинический симптомокомплекс гиперандрогении с кушингоидным фенотипом, нарастание в динамике уровней андрогенов и кортизола в крови, выявленное при МСКТ объемное обра-



Рис. 6. Опухоль левого надпочечника в разрезе

Fig. 6. Tumor of the left adrenal gland in section

зование в левом надпочечнике позволили обосновать показание к оперативному вмешательству. Ребенку проведена лапаротомия, удаление опухоли левого надпочечника, дренирование брюшной полости (рис. 5, 6).

Проведено исследование гистологического материала. Результаты цитологического исследования представлены на рисунках 7, 8, 9.

Микроскопическое описание. В исследованном материале фрагменты ткани солидной опухоли с прилежащим надпочечником. Неопластическая ткань построена из гнезд, трабекул, псевдожелезистых структур и диффузных полей элементов полигональной и округлой формы, с умеренным ядерно-цитоплазматическим соотношением. При импрегнации солями серебра нарушений ретикулиновой сети не выявлено. Ядра с умеренно выраженным полиморфизмом, округлой формы. Встречаются многоядерные элементы. Хроматин крупноглыбчатый, определяют базофильные ядрышки. Цитоплазма эозинофильная, в некоторых клетках (менее 25%) светлая. Митотическая активность —

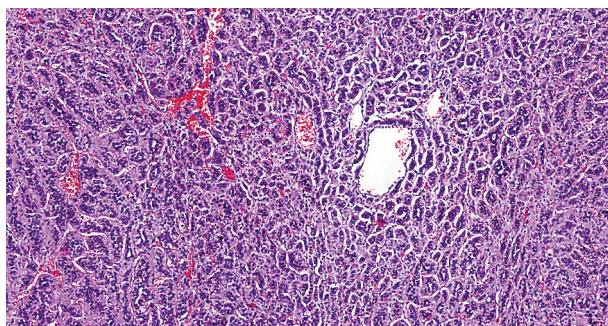


Рис. 7. Цитологическая картина опухоли левого надпочечника (увеличение 100, окрашивание гематоксилином–эозином)

Fig. 7. Cytological picture of the tumor of the left adrenal gland (magnification 100, staining with hematoxylin and eosin)

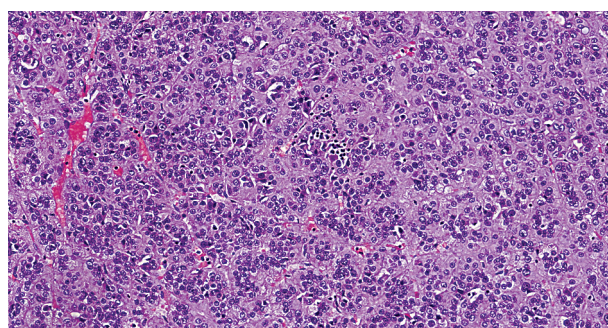


Рис. 8. Цитологическая картина опухоли левого надпочечника (увеличение 200, окрашивание гематоксилином–эозином)

Fig. 8. Cytological picture of the tumor of the left adrenal gland (magnification 200, staining with hematoxylin and eosin)

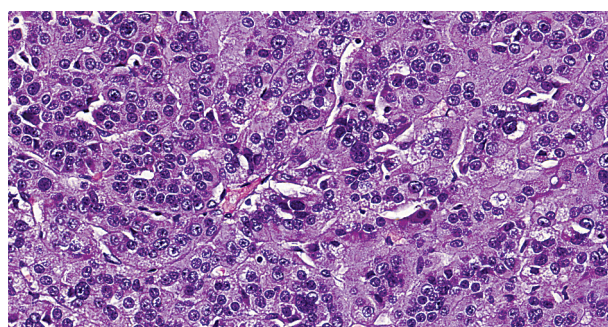


Рис. 9. Цитологическая картина опухоли левого надпочечника (увеличение 400, окрашивание гематоксилином–эозином)

Fig. 9. Cytological picture of the tumor of the left adrenal gland (magnification 400, staining with hematoxylin and eosin)

11 фигур митоза на 20 полей зрения (в том числе по экспрессии PNH3), атипичные формы не определяются. Отмечаются крупные очаги некроза. Определяются фокусы инвазии синусоидов. Инвазия вен в капсулы в пределах исследованного материала не выявлена.

Таблица 3

Гормональные показатели крови
в послеоперационном периоде

Table 3

Hormonal blood parameters in the postoperative period

Показатель / Indicator	Результат / Result	Референсные значения / Reference values
Тестостерон / Testosterone	0,63 нмоль/л / nmol/l	0,07–0,35 нмоль/л / nmol/l
Кортизол / Cortisol	08.00 ч — 177,2 нмоль/л 20.00 ч — 62,7 нмоль/л ↓	83,0–580,0 нмоль/л / nmol/l

Таблица 4

Гормональные показатели крови через 1,5 месяца
после операции

Table 4

Hormonal blood parameters 1.5 months after the operation

Показатель / Indicator	Результат / Result	Референсные значения / Reference values
17-ОН прогестерон / 17-OH progesterone	0,44 нг/мл / ng/ml	0,07–1,70 нг/мл / ng/ml
ДГЭА-сульфат / DHEA sulfate	0 мкг/мл / mcg/ml	0,40–2,17 мкг/мл / mcg/ml
Андростендион / Androstenedione	0,09 нг/мл / ng/ml	0,02–0,86 нг/мл / ng/ml
Тестостерон / Testosterone	0,00 нмоль/л / nmol/l	0,07–0,35 нмоль/л / nmol/l
Кортизол 8:00 час / Cortisol 8:00 a.m.	238,7 нмоль/л / nmol/l	83,0–580,0 нмоль/л / nmol/l
Кортизол 20:00 час / Cortisol 20:00 hours	52,7 нмоль/л / nmol/l	83,0–580,0 нмоль/л / nmol/l
ЛГ / LH	0,59 мМЕ/л / mME/l	0,03–3,90 мМЕ/л / mME/l
ФСГ / FSH	6,0 мМЕ/л / mME/l	0,7–6,7 мМЕ/л / mME/l
Эстрадиол / Estradiol	14,2 пг/мл / pg/ml	До 15 пг/мл / Up to 15 pg/ml
Пролактин / Prolactin	28,6 нг/мл / ng/ml	До 21,3 пг/мл / Up to 21,3 pg/ml

Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к Inhibin A, Vimentin, PanCK, S100. Synaptophysin, Chromogranin A, PNH3 Ki-67, Melan A, HMB-45, CD-34, p53. В клетках опухоли выявлена экспрессия Vimentin, PanCK, очагово слабо Synaptophysin. Уровень пролиферативной активности по экспрессии Ki-67 810%. Реакция с остальными антителами негативная. Заключение: Аденокортикальная аденома (4 критерия по шкале Weiss; 18 баллов по шкале

Van Slooten, 1 критерий по шкале AFIP (Armed Forces Institute of Pathology — институт патологии вооруженных сил)). Таким образом, по результатам микроскопического исследования полученного материала диагностирована адренокортикальная аденома.

Послеоперационный период протекал стабильно. После оперативного лечения лабораторно отмечена нормализация уровня гормонов крови: тестостерона до 0,63 нмоль/л, кортизола в утренней пробе до 177,2 нмоль/л (табл. 3). Выписана в удовлетворительном состоянии.

Через месяц после выписки девочка была планово госпитализирована в эндокринологическое отделение для контрольного обследования. Как видно из таблицы 4, по результатам лабораторного обследования отмечалось снижение уровней: тестостерона до 0,00 нмоль/л, 17-ОН прогестерона до 0,44 нг/мл, ДГЭА-сульфата до 0,00 мкг/мл, андростендиона до 0,09 нг/мл; нормализация уровней и суточного ритма кортизола (уровень кортизола утром — 238,7 нмоль/л; уровень кортизола вечером — 52,7 нмоль/л). По УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства патологических образований не визуализировалось.

Девочка остается под динамическим наблюдением детского эндокринолога и онколога. По клинико-лабораторным и инструментальным данным в медикаментозной терапии не нуждается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В случае пациентки М. с синдромом гиперандрогении окончательный диагноз «аденокортикальная аденома» был установлен через 5 месяцев от появления первых клинических проявлений вирилизации, что совпадает с литературными данными [7, 8]. Диагностический поиск и проведение радикального хирургического лечения в данном случае заняли 20 календарных дней. Данный клинический случай является примером диагностического поиска причины синдрома гиперандрогении у девочек младшего возраста.

Для верификации гормонпродуцирующего образования надпочечника как причины синдрома гиперандрогении диагностически значимо проведение комплексного обследования, включающего биохимические, гормональные, инструментальные методы обследования с осмотром профильных специалистов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение

исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхабирова Ф.М., Абросимов А. Ю., Александрова Г.Ф. и др. Эндокринология: Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. EDN: YPFEXX
2. Аничкова И.В., Батракова И.В., Гембицкая Т.Е. и др. Подростковая медицина. Санкт-Петербург: Питер, 2006. EDN: QLOZFN
3. Богатырева Е.М., Кутушева Г.Ф. Проблемы гиперандрогении надпочечникового генеза у девочек. Лечащий врач. 2016;2:70–74.
4. Клецкая И.С., Рогожин Д.В., Коновалов Д.М., Эктова А.П., Кушнир Б.Л. Особенности морфологической диагностики и определение злокачественного потенциала аденокортикальных опухолей у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018;17(3):111–119. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-111-119.
5. Корблев Р.В., Васильев А.Г. Неоангиогенез и опухолевый рост. Российские биомедицинские исследования. 2017;2(4):3–10.
6. Тыртова Л.В. Вирильный синдром у девочек. В кн.: Руководство по педиатрии. Т.7. Эндокринология детского возраста. Иванов Д.О., Тыртовой Л.В. (ред.) СПб.: Типография «24 линия»; 2023.

7. Ciftci A.O., Senocak M.E., Tanyel F.C., Büyükpamukçu N. Adrenocortical tumors in children. *J Pediatr Surg.* 2001;36(4):549–554. DOI: 10.1053/jpsu.2001.22280.
8. Michalkiewicz E., Sandrini R., Figueiredo B., Miranda E.C., Caran E., Oliveira-Filho A.G., Marques R., Pianovski M.A., Lacerda L., Cristofani L.M., Jenkins J., Rodriguez-Galindo C., Ribeiro R.C. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):838–845. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.085.
9. Mete O., Erickson L.A., Juhlin C.C., de Krijger R.R., Sasano H., Volante M., Papotti M.G. Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):155–196. DOI: 10.1007/s12022-022-09710-8.
10. Vuralı D., Gönç N., Özön A., Ekinci S., Doğan H.S., Tekgöl S., Alikışifoğlu A. Feminizing Adrenocortical Tumors as a Rare Etiology of Isosexual/Contrasexual Pseudopuberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2022;14(1):17–28. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2021.2021.0170.
4. Kletskaya I.S., Rogozhin D.V., Kononov D.M., Ektova A.P., Kushnir B.L. Features of morphological diagnosis and determination of the malignant potential of adrenocortical tumors in children. *Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics.* 2018;17(3): 111–119. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-111-119.
5. Korablev R.V., Vasil'ev A.G. Neoangiogenesis and tumor growth. *Rossijskie biomedicinskie issledovaniya.* 2017;2(4):3–10. (in Russian).
6. Tyrtova L.V. Virile syndrome in girls. In the book: *A guide to pediatrics. Vol. 7. Endocrinology of childhood.* Ivanov D.O., Tyrtova L.V. (eds.) Saint Petersburg: Printing house "24 line"; 2023. (in Russian).
7. Ciftci A.O., Senocak M.E., Tanyel F.C., Büyükpamukçu N. Adrenocortical tumors in children. *J Pediatr Surg.* 2001;36(4):549–554. DOI: 10.1053/jpsu.2001.22280.
8. Michalkiewicz E., Sandrini R., Figueiredo B., Miranda E.C., Caran E., Oliveira-Filho A.G., Marques R., Pianovski M.A., Lacerda L., Cristofani L.M., Jenkins J., Rodriguez-Galindo C., Ribeiro R.C. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):838–845. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.085.
9. Mete O., Erickson L.A., Juhlin C.C., de Krijger R.R., Sasano H., Volante M., Papotti M.G. Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):155–196. DOI: 10.1007/s12022-022-09710-8.
10. Vuralı D., Gönç N., Özön A., Ekinci S., Doğan H.S., Tekgöl S., Alikışifoğlu A. Feminizing Adrenocortical Tumors as a Rare Etiology of Isosexual/Contrasexual Pseudopuberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2022;14(1):17–28. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2021.2021.0170.

REFERENCES

1. Abdulhabirova F.M., Abrosimov A.Yu., Aleksandrova G.F. i dr. *Endocrinology: Russian clinical guidelines.* Moskva: GEOTAR-Media, 2016. EDN: YPFEXX.
2. Anichkova I.V., Batrakova I.V., Gembickaya T.E. i dr. *Adolescent medicine.* Sankt-Peterburg: Piter, 2006. EDN: QLOZFN
3. Bogatyreva E.M., Kutusheva G.F. Problems of adrenal hyperandrogenism in girls. The attending physician. 2016;2:70–74.
9. Mete O., Erickson L.A., Juhlin C.C., de Krijger R.R., Sasano H., Volante M., Papotti M.G. Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):155–196. DOI: 10.1007/s12022-022-09710-8.
10. Vuralı D., Gönç N., Özön A., Ekinci S., Doğan H.S., Tekgöl S., Alikışifoğlu A. Feminizing Adrenocortical Tumors as a Rare Etiology of Isosexual/Contrasexual Pseudopuberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2022;14(1):17–28. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2021.2021.0170.