

«TART-ОПУХОЛИ» У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЁННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ*

Полозова Л. Г., Бондаренко В. А., Попова С. С.¹

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков;

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

insul2@list.ru

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) является наследственным заболеванием, связанным с недостаточностью определённых ферментов стероидогенеза, что проявляется нарушением синтеза стероидов надпочечников на различных этапах. В 90 % случаев, ВДКН связана с дефицитом 21-гидроксилазы (СУР21 — ген, кодирующий 21-гидроксилазу) [1, 2, 3]. Дефицит СУР21 приводит в основном к недостаточной продукции кортизола и альдостерона, что стимулирует работу гипофиза в плане увеличенной выработки адрено-кортикотропного гормона (АКТГ). Это, в свою очередь, ведет к гиперплазии надпочечников и перепроизводству субстратов стероидогенеза, находящихся над ферментативным блоком.

Недостаточная продукция кортизола и альдостерона может привести к адиссоническому кризу в первые часы жизни [2]. Однако в настоящее время, диагноз самых тяжелых вариантов ВДКН может быть поставлен в раннем возрасте благодаря неонатальным скрининговым программам или пренатальной диагностике, тем самым, предотвращая опасные для жизни события [4].

Тем не менее, более лёгкие варианты дефицита, особенно у мальчиков, могут быть длительное время незамеченными. Отсутствие своевременного лечения, в свою очередь, может привести к формированию различных осложнений. Одним из наиболее важных и часто обнаруживаемых осложнений у пациентов мужского пола с ВДКН являются «опухоли» яичек. Эти образования были впервые описаны в 1940 году L. Wilkins и работ [6–10].

Данные структурные изменения в яичках в связи с морфологическим и функциональным сходством с тканью надпочечников называют «TART-опухолями» (testicular adrenal rest tumours, *англ.* — опухоли, представляющие собой остатки ткани надпочечников в яичках).

По различным данным, распространённость «TART-опухолей» среди пациентов мужского пола с классической формой ВДКН колеблется от 0 до 94 %. Такая вариабельность объясняется различной клинической характеристикой пациентов, участвующих в исследованиях (возраст, гормональный контроль) и методом обнаружения образования [11–17]. Кроме того, своевременная диагностика TART осложняется ещё

* Авторы гарантируют коллективную ответственность за объективность представленной информации.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности.

Рукопись поступила в редакцию 14.01.2016.

и тем, что при помощи рутинного метода пальпации можно выявить образования только более 2 см (т. к. TART располагаются приоритетно в области сети яичка). Таким образом, опухоли могут быть легко пропущены, если не выполнялись дополнительные методы визуализации, такие как ультразвуковая диагностика (УЗИ) или магнитно-резонансная томография (МРТ). Вместе с тем, в настоящее время скрининг TART у пациентов мужского пола с ВДКН не выполняется.

Морфологические характеристики TART

TART — это доброкачественные образования, которые представляют собой эктопированные клетки коры надпочечников [18–20], у большинства пациентов являются двусторонними; типичное их расположение — в сети яичка. Опухоли не инкапсулированы и состоят из пластов крупных полигональных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой. Важно отметить, что достаточно сложно выявить морфологическое различие между TART и злокачественными опухолями из клеток Лейдига. Однако некоторые признаки могут помочь провести дифференциальную диагностику этих образований. Так, TART являются двусторонними более чем в 80 %, в то время как опухоли из клеток Лейдига имеют двустороннюю локализацию только в 3 % случаев. Кроме того, кристаллы Reinke, которые могут быть найдены в 25–40 % случаях опухолей из клеток Лейдига, отсутствуют в TART. Злокачественное перерождение фиксируется в 10 % случаях опухолей из клеток Лейдига, но никогда не было описано у пациентов с TART [1].

Этиология и функциональные особенности TART

До сих пор этиология и функциональные особенности опухолей до конца не изучены. Клинические наблюдения указывают на то, что высокие дозы глюкокортикоидов могут уменьшить размер опухоли, скорее всего, за счет подавления секреции АКТГ. В то же время есть клинические данные, свидетельствующие об увеличении размеров TART при состояниях, сопровождаю-

щихся повышением концентрации АКТГ: например, у плохо контролируемых пациентов с ВДКН. Вышесказанное позволяет предположить наличие в опухолевых клетках рецепторов к АКТГ [8, 9].

Так, в образованиях яичек у пациентов мужского пола с ВДКН недавно было выявлено наличие специфических рецепторов к ферментам надпочечникового стероидогенеза CYP11B1 (ген, кодирующий 11-бета-гидроксилазу) и CYP11B2 (ген, кодирующий 11-бета-гидроксилазу), а также к АКТГ и ангиотензину II (АII) [26]. Таким образом, можно предположить, что рост «опухоли» у пациентов с ВДКН может быть не только стимулирован повышенной концентрацией АКТГ, но и повышенным уровнем АII, особенно у декомпенсированных пациентов с сольтеряющей формой.

В то же время, есть данные, свидетельствующие, что усиление глюкокортикоидной терапии с подавлением секреции АКТГ не всегда успешно в плане уменьшения размера опухоли. Так, даже у хорошо контролируемых пациентов с ВДКН с нормальным или подавленными уровнями АКТГ в плазме выявляли TART различных размеров [7, 23, 24].

В настоящее время есть предположение, что TART возникают из аберрантных клеток коры надпочечников, которые в эмбриональном периоде могут мигрировать вместе с опускающимися яичками. Эктопия надпочечниковой ткани в пределах яичка встречается у 7,5–15 % здоровых новорожденных и обычно регрессирует в раннем детстве. Что же касается детей с ВДКН, то у них уже во внутриутробном периоде уровень АКТГ повышен, что стимулирует гиперплазию, как ткани надпочечников, так и эктопированной ткани в яичках. При этом последние могут персистировать и пролиферировать с сохранением гормонпродуцирующих свойств клеток коры надпочечников [25, 26].

Кроме того, есть наблюдения, подтверждающие возможность обнаружения TART в раннем детском возрасте даже при адекватной компенсации. Это может свидетельствовать о высокой чувствительности эктопированных в яичках клетках к незначительно повышенным концентрациям АКТГ

(и АП), что проявляется их стимуляцией и пролиферацией. Очевидно, что неадекватный гормональный контроль с высоким уровнем АКТГ может ускорить этот процесс. Кроме того, учитывая наличие в ТАРТ рецепторов и к лютеинизирующему гормону (ЛГ), можно предположить, что увеличение его концентрации также способствует дополнительной стимуляции роста образований [27]. Этот факт объясняет распространённость ТАРТ в пубертатном и постпубертатном периодах у пациентов с ВДКН даже при адекватном гормональном контроле.

Большинство исследователей считают ТАРТ доброкачественными опухолями, и, следовательно, согласно их рекомендациям, нет никакой необходимости, в их удалении на ранней стадии [1]. Тем не менее, из-за центральной локализации опухоли вблизи сети яичка, возможно сдавление семенных канальцев с последующим формированием обструктивной азооспермии и необратимого повреждения окружающей ткани яичка [1, 21].

Так, в недавнем исследовании Н. L. Claahsen-van der Grinten et al. показано, что при биопсии яичка пациентов мужского пола с ВДКН с многолетними двусторонними ТАРТ и клиникой бесплодия выявляются снижение диаметра и разная степень фиброза перитубулярных и трубчатых гиалинизаций [18].

В дополнение к механическим воздействиям, опухоли могут также оказывать паракринное влияние на окружающие ткани. Так, стероиды, производимые опухолевыми клетками, могут быть токсичными для клеток Лейдига и/или зародышевых клеток [28].

Необратимой конечной стадией многолетней ТАРТ является трубчатая гиалинизация с обструкцией просвета и полной потерей половых клеток и клеток Сертоли. В отличие от ишемической гиалинизации, когда уменьшается количество клеток Лейдига, интерстиций пациентов с ВДКН сохранил нормальное или слегка пониженное число клеток Лейдига [18].

На основании клинических проявлений и гистологической картины ТАРТ и окружающей паренхимы яичек Н. L. Claahsen-van

der Grinten et al. развитие и рост ТАРТ разделили на пять стадий (табл. 1) [1, 21].

Диагностика ТАРТ

Как указывалось выше, с учётом расположения образований в пределах сети яичка, ТАРТ трудно пропальпировать, и, как правило, опухоли размером более 2 см могут быть обнаружены только при помощи УЗИ. К тому же важно подчеркнуть, что для диагностики и мониторинга ТАРТ УЗИ и МРТ являются одинаково ценными методами, но ультразвуковое исследование является предпочтительным, учитывая его большую доступность [24, 29] и высокую чувствительность (т. к. при помощи данного метода могут быть выявлены образования несколько миллиметров в диаметре). Тем не менее, на 1-й стадии (см. табл. 1) в ряде случаев достаточно сложно выявить ТАРТ даже при помощи радиологических методов. На 2-й стадии ТАРТ могут визуализироваться при помощи УЗИ как маленькие гипоэхогенные участки. На 3-й стадии волокнистые пласты клеток могут быть видны как гиперэхогенные тяжи.

У пациентов с ТАРТ необходима оценка функции половых желез путем определения ЛГ, ФСГ, ингибина В и тестостерона.

Важно отметить, что у больных ВДКН для оценки функции половых желез ЛГ и ФСГ имеют ограниченное значение, учитывая возможное подавление выработки гонадотропинов повышенными уровнями надпочечниковых андрогенов, которые частично ароматизируются в эстрон и эстрадиол [30]. В отличие от других причин гипогонадотропного гипогонадизма, у пациентов с ВДКН, как правило, имеет место нормальный или лишь слегка пониженный уровень тестостерона. Поэтому для оценки функции клеток Сертоли в препубертатном возрасте лучшим маркером считается ингибин В [31]. Кроме того, у взрослых пациентов должна быть исследована спермограмма.

Так как рост опухоли может быть связан с декомпенсацией ВДКН, необходим тщательный гормональный контроль: важно контролировать сыровоточные концентрации АКТГ, ренина, 17-гидроксипрогестерона и андростендиона.

У ряда пациентов необходимо проведение биопсии яичка:

- в случае длительного существования TART (стадия 4 или 5) у бесплодных пациентов для оценки качества остаточной паренхимы яичек [18];
- перед хирургическим лечением.

Лечение TART

До настоящего времени основным методом лечения TART остаётся интенсивная

глюкокортикоидная терапия. Однако важно отметить, что её эффект (а именно уменьшение размера опухоли и улучшение функции яичек) путём подавления секреции АКТГ, можно ожидать только на 1–3-й стадиях TART [1].

В то же время, длительная интенсивная терапия глюкокортикоидами опасна развитием эндогенного гиперкортицизма, играющего у данного контингента пациентов, ведущую роль в раннем развитии сердечно-

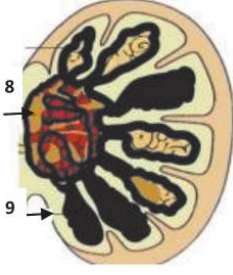
Т а б л и ц а 1

Классификация стадий развития TART-опухолей у пациентов с врождённой дисфункцией коры надпочечников

| Стадия | Гистологическое описание | Проявления (клинические, УЗИ) | Варианты лечения |
|----------|---|---|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| <p>1</p> | <p>Эктопированные надпочечниковые клетки находятся в пределах сети яичка.</p> | <p>Клинические проявления отсутствуют. При УЗИ мошонки структурные изменения не выявляются.</p> | <p>—</p> |
| <p>2</p> | <p>Гиперплазия и гипертрофия эктопированных надпочечниковых клеток. Возраст начала роста клеток может зависеть от кумулятивного воздействия АКТГ и АП, а также количества рецепторов АКТГ и АП на эктопированных клетках.</p> | <p>Клинические проявления отсутствуют. При УЗИ мошонки визуализируются как один или несколько небольших участков гипоэхогенности.</p> | <p>Оптимизация глюкокортикоидной терапии.</p> |
| <p>3</p> | <p>Дальнейший рост эктопированных надпочечниковых клеток, приводящий к сдавлению сети яичка.</p> | <p>У пациентов пубертатного или постпубертатного возраста может быть обнаружена олиго- или азооспермия из-за обструкции семенных канальцев. Также могут иметь место такие биохимические признаки половой дисфункции, как снижение уровня ингибина В и повышение уровней гонадотропинов.</p> | <p>Оптимизация глюкокортикоидной терапии. Хирургическое лечение может восстановить фертильность.</p> |

Окончание на след. странице.

Т а б л и ц а 1. Окончание.

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|---|---|--|
| <p>4</p>  | <p>Индукция фиброза и локальная лимфоидная инфильтрация.</p> | <p>Могут быть жалобы на болевой синдром в области яичка и увеличение её размеров. При УЗИ мошонки эктопированные клетки визуализируются в виде нескольких небольших опухолей в сети яичка сливаются, образуя однодольковые структуры, отделённые от остаточной ткани яичек фиброзными тяжами.</p> | <p>На данном этапе высокие дозы глюкокортикоидов недостаточно эффективны, поскольку часть опухоли уже состоит из фиброзной ткани и/или потому, что эктопированные клетки надпочечников со временем теряют зависимость от АКТГ и АП. Хирургическое лечение может улучшить фертильность.</p> |
| <p>5</p>  | <p>Необратимое повреждение паренхимы яичка. Перитубулярный гиалиноз, часть опухоли замещается жировой тканью.</p> | <p>Могут быть жалобы на болевой синдром в области яичка и увеличение её размеров.</p> | <p>Хирургическое лечение на данной стадии показано лишь с целью купирования болевого синдрома и других местных нарушений; восстановление фертильности невозможно.</p> |

Примечание. 1 — семенные канальцы; 2 — сеть яичка; 3 — надпочечниковые эктопированные клетки; 4 — фиброз в опухоли; 5 — компрессия сети яичка; 6 — локальная лимфоидная инфильтрация; 7 — перитубулярный фиброз; 8 — жировая ткань в опухоли; 9 — перитубулярный гиалиноз.

сосудистых заболеваний. Так, в мире проведено немало исследований, оценивающих распространённость метаболических нарушений у пациентов с ВДКН. И это, прежде всего, инсулинорезистентность, проявляющаяся ожирением, дислипидемией, нарушенной толерантностью к глюкозе [35].

С другой стороны, длительная интенсивная терапия глюкокортикоидами, приводящая к стойкому угнетению АКТГ, может явиться причиной формирования вторичной формы надпочечниковой недостаточности, что также негативно влияет, как на течение заболевания, так и на качество жизни.

Кроме того, есть данные о том, что интенсификация глюкокортикоидной терапии оказывает временный позитивный эффект, и после снижения доз глюкокортикоидов TART снова могут увеличиваться [1].

Тем не менее, оптимизация глюкокортикоидной терапии необходима, особенно у па-

циентов с неудовлетворительной компенсацией, и такой терапевтический подход важен для профилактики необратимых изменений в яичках (3-я стадия).

На 4-й стадии для уменьшения размера опухоли увеличение дозы глюкокортикоидов уже неэффективно. При этом только хирургическое удаление опухоли может предотвратить дальнейшее повреждение яичек. Из-за доброкачественного характера опухоли для лечения TART рекомендован принцип щадящей хирургии [23, 3].

Как было представлено выше, у пациентов с длительным анамнезом TART (стадия 5) уже имеют место необратимые повреждения тканей яичек, и ожидание улучшения их функциональной активности после хирургического лечения не оправдано [33]. Поэтому показанием к операции на данном этапе является только облегчение боли и дискомфорта, вызванного TART. Следовательно, перед предполагаемой операцией

у пациентов с длительным анамнезом TART и с признаками дисфункции яичек необходима оценка качества окружающей паренхимы, в связи, с чем рекомендована обязательная биопсия яичек.

Опыт хирургического лечения TART невелик и ограничивается единичными случаями у взрослых пациентов. В связи с доброкачественностью TART проводятся органосберегающие операции. Так, в исследовании голландских ученых [34] оценивалась эффективность такого хирургического подхода в плане восстановления фертильности пациентов с TART 4-5-й стадий: исследовалась спермограмма через 6 и 22 мес. после оперативного лечения. Несмотря на отсутствие остаточной ткани опухоли (по данным МРТ), после операции у всех пациентов сохранялись низкие уровни ингибина В и азооспермия или олигозооспермия. Таким образом, органосохраняющая операция на поздних стадиях заболевания не улучшила прогноз фертильности. Единственным положительным эффектом хирургического лечения было купирование болевого синдрома, который исходно отмечался у 2 пациентов. Авторы рекомендуют хирургическое лечение на поздних стадиях TART лишь при наличии болевого синдрома.

Данных о возможности и необходимости хирургического лечения TART у детей

с ВДКН в литературе нами не найдено. Для решения вопроса об операции при 2, 3 и 4-й стадиях TART в детском возрасте с целью предотвращения необратимых повреждений яичек и улучшения прогноза фертильности требуются дальнейшие исследования.

Учитывая сложность, а также низкую эффективность хирургического лечения TART, особенно на поздних стадиях, пациенты мужского пола с ВДКН должны быть проинформированы о возможных негативных влияниях этих опухолей на фертильность. Поэтому как можно раньше должна быть предложена криоконсервация спермы.

Поскольку эктопированные надпочечниковые клетки появляются в ткани яичка уже в эмбриональный период, профилактика TART опухолей не представляется возможной.

Яркой демонстрацией TART у пациента с ВДКН является следующий *клинический случай*.

Пациент М., 26 лет, поступил в клинику с жалобами на увеличение яичек в размерах, периодическую головную боль, сопровождающуюся внутренним дрожанием, тошнотой.

Из анамнеза заболевания: до 7-летнего возраста рос и развивался нормально. В 2 года на фоне высокой температуры имела место потеря сознания с падением артери-



Рис. Пациент М., 26 лет: а), б) — тип телосложения, в) — характер изменения мошонки.

ального давления (АД), которое удалось восстановить только введением глюкокортикоидов. Также с 7-летнего возраста (со слов матери) имели место признаки преждевременного полового развития. Однако по этому поводу обследование не проводилось. Впервые был обследован в 2003 году в терапевтическом отделении по направлению военкомата. Выполнено УЗИ надпочечников (правый — $2,2 \times 1,8$ см, левый — $2,0 \times 1,7$ см, однородной структуры и пониженной эхогенности); исследованы уровни тиреотропного гормона (ТТГ) — $0,7$ мкМЕ/мл (норма $0,4-4,23$), кортизола сыворотки крови — 183 нмоль/л (норма $171,0-535,1$). Эндокринологический диагноз не установлен. Около двух лет назад стал отмечать постепенное увеличение яичек. Однако интенсивное их увеличение имело место в течение последних 3-х месяцев, по поводу чего обратился к урологу по месту жительства. Была произведена двусторонняя миниинвазивная трепанобиопсия обоих яичек под контролем сонографии (гистологический диагноз от 27.01.2012 г.: в биоптате мелкие фрагменты новообразования, гистоструктура которого позволяет дифференцировать между опухолью из Лейдиговых клеток и адреногенитальным синдромом). 18.01. и 24.01.2012 г. больному были произведены мультисрезовая компьютерная томография (КТ) и спиральная мультidetекторная компьютерная томография брюшной полости, забрюшинного пространства и таза (с в/в контрастированием Омнипак-300, 100 мл и перорально р-р Триомбраса). На основании данных КТ было сделано заключение о наличии объёмных образований обоих надпочечников (феохромоцитома, mts?). Установлен диагноз: двусторонние объёмные образования надпочечников, двусторонние новообразования яичек. Пациент был направлен в клинику для дальнейшего обследования и подбора адекватного лечения.

Нейро-эндокринный статус: мужской тип телосложения, приближающийся к гиперстеническому; рост — 157 см, масса тела — 81,5 кг, индекс массы тела — 32 кг/м², объём талии/объём бёдер — 92 см/103 см.

Щитовидная железа пальпаторно не увеличена. На коже лица, спины, живота и нижних конечностей имеют место *acne vulgaris*. На коже в области ягодиц — полосы растяжения розового цвета, «плюсткань». При детальном осмотре выявлено множество малых аномалий развития: брахи- и клинодактилия, нарушенный прикус, вальгусная деформация нижних конечностей, «готическое» нёбо, приросшие мочки ушей и т.д. Яички увеличены в размерах, плотные (рис.).

Данные лабораторных исследований:
Клинический анализ крови: гемоглобин — 169 г/л, эритроциты — $5,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $7,8 \times 10^9$ /л, цветной показатель — $0,99$, скорость оседания эритроцитов — 7 мм/ч, нейтрофилы: палочкоядерные — 2% , сегментоядерные — 62% , эозинофилы — 1% , лимфоциты — 31% , моноциты — 4% , тромбоциты — 234×10^9 /л.

Клинический анализ мочи: без патологии.

Глюкоза крови натощак: $4,96$ ммоль/л.

Холестерин — $4,61$ ммоль/л, β -липопротеиды — 83 ед, билирубин общий — $32,7$ мкмоль/л, свободный — $8,9$ мкмоль/л, связанный — $23,8$ мкмоль/л, тимоловая проба — $1,32$. Со стороны показателей белкового обмена и свёртывающей системы крови патологических изменений не выявлено.

Кортизол — $10,92$ мкг/дл (норма $6,2-19,4$).

Дегидроэпиандростерон-сульфат — $444,4$ мкг/дл (норма $160,0-449,0$).

17-альфа-оксипрогестерон — $82,2$ нг/мл (норма $0,5-2,1$).

ЛГ $< 0,1$ мМЕ/мл (норма $1,7-8,6$).

Фолликулстимулирующий гормон — $0,2$ мМЕ/мл (норма $1,5-12,4$).

Тестостерон общий — $8,16$ нмоль/л (норма $8,64-29,0$).

Эстрадиол — $50,7$ пг/мл (норма $7,63-42,6$).

ТТГ — $2,1$ мкМЕ/мл (норма $0,4-4,23$).

Исследование мочи на катехоламинах — адреналин — $89,4$ нмоль/сутки (норма $43,664-65,496$), норадреналин — $99,3$ нмоль/сутки (норма $117,75-236,40$ нмоль/сутки).

Электрокардиограмма — ритм синусовый, ЧСС — 80 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца.

УЗИ надпочечников — правый надпочечник — округлой формы, экзогенность повышена, размеры — 38 × 42 мм, в структуре надпочечника — жидкостное образование, диаметром 11 мм; левый надпочечник — 28 × 32 мм округлой формы, экзогенность обычная.

Заключение: двусторонние диффузные изменения в надпочечниках.

УЗИ щитовидной железы: V правой доли — 1,97 см³, V левой доли — 1,19 см³. Перешеек — 2 мм. Уменьшение объёма щитовидной железы без нарушения структуры.

УЗИ сердца: признаки умеренной гипертрофии миокарда левого желудочка.

Выполнено повторное гистологическое исследование препарата — биоптата «опухолей» яичек. Микроскопически среди фиброзных прослоек обнаруживаются разрастание лейдиговых клеток в виде альвеолярных «дольчатых» образований. Однако по биопсии судить о наличии опухолевого процесса или только гиперплазии этих клеток затруднительно. Для окончательного диагноза желательное проведение иммуногистохимического исследования.

Были пересмотрены КТ-изображения брюшной полости, забрюшинного пространства, таза № 0023 от 24.01.2012: КТ-признаки объёмных образований обоих надпочечников, наиболее вероятно миелолипомы. Данных за метастатическое поражение надпочечников не выявлено.

Пациент был осмотрен онкоурологом: Данных за наличие опухолей яичек не выявлено. Рекомендовано наблюдение в динамике: контрольный осмотр через 2–3 месяца, лечение у эндокринолога, КТ органов мошонки.

Таким образом, учитывая жалобы пациента (увеличение в размерах яичек), анамнез заболевания (падение АД в 2-летнем возрасте на фоне высокой температуры и позитивный эффект введения глюкокортикоидов, восстановивших до нормы уровень АД; признаки преждевременного полового развития в 7-летнем возрасте), объективный статус (низкий рос, избыточный вес, харак-

тер изменений в яичках), данные лабораторных методов исследования (крайне высокий уровень 17-альфа-оксипрогестерона, низкие уровни гонадотропинов, пониженный уровень общего тестостерона), данные дополнительных методов исследования (результат гистологического исследования биоптата «опухолей» яичек, выявление двустороннего увеличения и структурных изменений надпочечников при КТ) позволили сделать заключение о наличии у пациента: Врождённой дисфункции коры надпочечников, поздно диагностированной; вторичных образований в яичках; децидуальной энцефалопатии с ВСД-пароксизмами; синдрома Жильбера.

Была рекомендована терапия глюкокортикоидами: 5 мг преднизолона 2 раза в день в течение 2 месяцев, затем коррекция дозы под контролем уровней кортизола, 17-альфа-оксипрогестерона, общего тестостерона, ФСГ, ЛГ.

На фоне указанной терапии была отмечена положительная динамика: уменьшение размеров яичек вдвое, снижение уровня 17-альфа-оксипрогестерона до 14 нг/мл (норма 0,5–2,1), увеличение уровня тестостерона до 10,4 нмоль/л (норма 8,64–29,0).

Пациенту было рекомендовано продолжить приём преднизолона в установленных дозах ещё на 2 мес. На фоне продолжения глюкокортикоидной терапии через 2 мес. развились признаки экзогенного гиперкортицизма: округление лица, прибавка в весе, появление новых полос растяжения. В связи с этим доза преднизолона была снижена до 5 мг в сутки. Через 1 мес. 5 мг преднизолона пациент отметил увеличение размеров яичек, хотя размер уплотнений в них практически не изменился.

Заключение

Таким образом, TART представляют собой наиболее важное и часто обнаруживаемое осложнение у пациентов мужского пола с врождённой дисфункцией коры надпочечников.

Гистологически TART коры надпочечников ткани представляют собой эктопированные клетки коры надпочечников, и их рост может стимулироваться повышенными концентрациями АКТГ. Следовательно, уси-

ление глюкокортикоидной терапии является первым шагом в лечении TART и профилактике необратимого фиброза в яичках. При этом важно помнить, что длительная интенсивная терапия глюкокортикоидами может привести как к развитию эндогенного гиперкортицизма, так и вторичной надпочечниковой недостаточности.

TART могут обнаруживаться у детей с ВДКН, поэтому у данного контингента детей вполне оправданным может быть УЗИ-скрининг.

TART не являются злокачественными.

Следует помнить, что длительно существующие TART могут приводить к необ-

ратимому повреждению ткани яичка и впоследствии к бесплодию.

Перед хирургическим лечением есть необходимость в проведении биопсии яичка для оценки качества окружающей яичек паренхимы.

На сегодняшний день, хирургическое лечение TART, по сути, представляет собой симптоматическое лечение, направленное на уменьшение болевого синдрома дискомфорта. Для решения вопроса о целесообразности хирургического лечения для предотвращения необратимого повреждения яичек и улучшения прогноза фертильности требуется проведение дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Stikkelbroeck MM, et al. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23(2):209-214.
2. Speiser PW, White PC. *N Engl J Med* 2003; 349(8):776-788.
3. Forest MG. *Hum Reprod Update* 2004; 10(6):469-485.
4. Grosse SD, Van Vliet G. *Hormone Res* 2007; 67(6):284-291.
5. Wilkins L, Fleishmann W, Howard JE. *Endocrinology* 1940; 26:385-395.
6. Shanklin DR, Richardson AP, Richardson G. *Am J Dis Child* 1963; 106:243-250.
7. Rich MA, Keating MA, Levin HS, Robert K. *J Urol* 1998; 160(5):1838-1841.
8. Bonaccorsi AC, Adler I, Figueiredo JG. *Fertil Steril* 1987; 47(4):664-670.
9. Giacaglia LR, Mendonca BB, Madureira G, et al. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14(4):415-419.
10. Rutgers JL, Young RH, Scully RE. *Am J Surg Pathol* 1988;12(7):503-513.
11. Jääskeläinen J, Kiekara O, Hippeläinen M, Voutilainen R. *J Endocrinol Invest* 2000; 23(1):23-27.
12. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(7):3070-3078.
13. Stikkelbroeck NMML, Otten BJ, Pasic A, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(12):5721-5728.
14. Otten BJ, Stikkelbroeck NMML, Claahsen-van der Grinten HL, Hermus ARMM. *Endocrine Development.* 2005; 8:54-66.
15. Urban MD, Lee PA, Migeon CJ. *N Engl J Med* 1978;299(25):1392-1396.
16. Avila NA, Premkumar A, Shawker TH, et al. *Radiology* 1996; 198(1):99-104.
17. Avila NA, Premkumar A, Merke DP. *Am J Roentgenol* 1999; 172(4):1003-1006.
18. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Hermus ARMM, et al. *Fertil Steril* 2008; 89(3):597-601.
19. Rich MA, Keating MA. *Urol Clin N Am* 2000; 27(3):519-528.
20. Knudsen JL, Savage A, Mobb GE. *Histopathology* 1991; 19(5):468-470.
21. Kuznetsova ES, Kalinchenko NYU. *Problemy Endocrinologii* 2012; 4:42-47.
22. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Sweep FCGJ, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(9):3674-3680.
23. Walker BR, Skoog SJ, Winslow BH, et al. *J Urol* 1997; 157(4):1460-1463.
24. Stikkelbroeck NMML, Hermus ARMM, Suliman HM, et al. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17(4):645-653.
25. Sullivan JG, Gomel M, Kinder RB. *BJU International* 2005;95(3):407-410.
26. Souverijns G, Peene P, Keuleers H, Vanbockrijck M. *Eur Radiol* 2000; 10(7):1165-1168.
27. Benvenga S, Smedile G, Lo Giudice FL, Trimarchi F. *Eur J Endocrinol* 1999; 141(3):231-237.
28. Murphy H, George C, de Kretser D, Judd S. *Hum Reprod* 2001;16(2):263-267.
29. Stikkelbroeck NMML, Suliman HM, Otten BJ, et al. *Eur Radiol* 2003;13(7):1597-1603.
30. Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NMML, Sweep CGJ, et al. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2006; 19(5):677-685.

31. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Takahashi S, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2):612-615.
32. Tiryaki T, Aycan Z, Hüciümenoğlu S, Atayurt H. *Pediatr Surg Int* 2005; 21(10):853-855.
33. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Takahashi S, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2):612-615.
34. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Takahashi S, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2):612-615.
35. Sazonova AI, Troshina EA, Molashenko NV. *Problemy Endocrinologii* 2012; 5:3-9.

«TART-ПУХЛИНИ» У ДОРОСЛИХ ПАЦІЄНТІВ З ВРОДЖЕНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ КОРИ НАДНИРНИКІВ

Полозова Л. Г., Бондаренко В. О., Попова С. С.¹

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;

¹Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків
insul2@list.ru

За даними закордонної літератури, частота вторинних утворень яєчок у пацієнтів із вродженою дисфункцією кори наднирників (ВДКН) досягає 90%. В Україні плановий скринінг TART-пухлин у пацієнтів чоловічої статі із ВДКН не проводиться. Однак віддалені наслідки даної патології (безпліддя, обструктивні захворювання яєчок) вимагають більш пильної уваги до неї вже в дитячому віці.

Ключові слова: уроджена дисфункція кори наднирників (ВДКН), TART-пухлини, ектоповані надниркові клітини, мережа яєчка, безпліддя, скринінг.

«TART-ОПУХОЛИ» У ВЗРОСЛИХ ПАЦІЄНТІВ С ВРОЖДЁННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ КОРИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Полозова Л. Г., Бондаренко В. А., Попова С. С.¹

ГУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», г. Харків;

¹Харківська медична академія післядипломного освіти, г. Харків
insul2@list.ru

По даним зарубешної літератури, частота вторинних образований яєчок у пацієнтів с вроджённої дисфункцією кори надпочечников (ВДКН) достигаєт 90%. В Україні плановий скринінг TART-опухолей у пацієнтів мужского пола с ВДКН не проводиться. Однак отдаленные последствия данной патологии (бесплодие, обструктивные заболевания яичек) требуют более пристального внимания к ней уже в детском возрасте.

Ключевые слова: врожденная дисфункция кори надпочечников (ВДКН), TART-опухолі, ектопированные надпочечниковые клетки, сеть яєчка, бесплодие, скринінг.

«TART-TUMOR» IN ADULTS PATIENTS WITH CONGENITAL DYSFUNCTION OF ADRENAL CORTEX

L. G. Polozova, V. A. Bondarenko, S. S. Popova¹

SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv;

¹Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education, Kharkiv
insul2@list.ru

According to publications in the foreign literature, the incidence of secondary testicular structures in the patients with congenital adrenal cortical dysfunction (CACD) amounts to 90%. In Ukraine, the scheduled screening for TART tumours in the male patients presenting with CACD is not carried out. At the same time, the late consequences of this pathology (infertility, obstructive testicular diseases) require increasingly more attention starting from the early childhood.

Key words: congenital adrenal cortical dysfunction (CACD), TART tumours, ectopic adrenal cells, rete testis, infertility, screening.