

Вирилизующая опухоль яичника: проблемы дифференциальной диагностики

© М.Ф. Калашникова¹, Н.В. Лиходей¹, А.Н. Тюльпак², Е.В. Федорова¹, Д.В. Брюнин¹, А.А. Бахвалова¹, М.А. Глушак^{1*}, С.А. Смирнова¹, В.В. Фадеев¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Опухоли из клеток Сертоли–Лейдига представляют собой довольно редкий вид новообразований яичников, относящихся к группе опухолей полового тяжа. Для данного вида новообразований характерны повышенная продукция андрогенов, приводящая к формированию так называемого вирильного синдрома, а также возможное сочетание с различными метаболическими нарушениями, такими как верхний тип ожирения, нарушения углеводного и белкового обмена, артериальная гипертензия.

Важным этапом дифференциально-диагностического поиска является установление источника избыточной продукции андрогенов. Андрогенпродуцирующую опухоль яичника следует дифференцировать с андрогенпродуцирующей опухолью надпочечника, стромальным текоматозом (гипертекозом) яичников, эндогенным гиперкортицизмом (синдромом Кушинга). В большинстве случаев опухоль из клеток Сертоли–Лейдига ассоциирована с носительством мутации гена *DICER1*, при выявлении которой необходимо проводить генетическое обследование родственников, так как пациенты с мутациями в этом гене имеют повышенный риск развития широкого спектра доброкачественных и злокачественных опухолей, большинство которых относительно редки в общей популяции.

Осведомленность специалистов (акушеров-гинекологов, эндокринологов, онкологов) об этом редко встречающемся новообразовании яичника должна обеспечить своевременную диагностику и адекватное лечение заболевания.

Ключевые слова: клинический случай, вирильный синдром, андробластома, опухоль из клеток Сертоли–Лейдига, *DICER1*.

Virilizing ovarian tumor: the challenges of differential diagnosis

© Marina F. Kalashnikova¹, Natalia V. Likhodey¹, Anatoly N. Tiulpakov², Evgenya V. Fedorova¹, Dmitry V. Bryunin¹, Alla A. Bakhvalova¹, Maria A. Glushakova^{1*}, Svetlana A. Smirnova¹, Valentin V. Fadeyev¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Sertoli–Leydig cell tumor is a rather rare type of ovarian neoplasms belonging to the group of sex cord–stromal tumors. This malignancy is characterized by androgen overproduction, which results in the so-called virilization and can be accompanied by various metabolic disorders such as abdominal obesity, disturbances of carbohydrate and protein metabolism, and high blood pressure.

During differential diagnosis, it is important to identify the source of androgen overproduction. An androgen-secreting ovarian tumor needs to be differentiated from androgen-secreting adrenal tumor, ovarian stromal thecomatosis (hyperthecosis), and endogenous hypercorticism (the Cushing's syndrome). In most cases, the Sertoli–Leydig cell tumor is associated with *DICER1* mutation carriership. If a patient is found to carry the *DICER1* mutation, patient's relatives need to undergo genetic testing as the individuals with mutations in this gene have an elevated risk of developing a broad range of benign and malignant tumors (most of these tumors are relatively rare in the overall population).

The awareness of this rare ovarian neoplasm among medical specialists (obstetricians–gynecologists, endocrinologists, and oncologists) is supposed to ensure timely diagnosis and adequate treatment of this disease.

Keywords: case report, virilization, androblastoma, Sertoli–Leydig cell tumor, *DICER1*.

Актуальность

Согласно американской базе данных, частота новых случаев опухолей яичников составляет 11,7:100 000 женщин в год. Андробластома, известная еще как опухоль из клеток Сертоли–Лейдига, относится к группе опухолей полового тяжа и является довольно редким заболеванием – 0,5% всех опухолей яичников [1]. Это новообразование за счет избыточной продукции тестостерона приводит к формированию синдрома гиперандрогении (вирильного синдрома), который включает такие симптомы, как избыточный рост волос по мужскому типу (гирсутизм),

снижение тембра голоса (барифония), андрогенную алопецию, нарушение менструального цикла по типу олигоменореи/вторичной аменореи, увеличение размеров клитора. При сочетании гиперандрогении с различными проявлениями метаболического синдрома (верхний тип ожирения, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия) необходимо исключать такие заболевания, как эндогенный гиперкортицизм (синдром Кушинга), гипертекоз (стромальный текоматоз) яичников, андрогенпродуцирующую опухоль надпочечника. Опухоли яичника из клеток Сертоли–Лейдига в большинстве случаев ассоциированы с носительством мутации

гена *DICER1*, что требует проведения генетического исследования у данных пациенток.

Описание случая

Пациентка *Ш.*, 43 лет, впервые обратилась в клинику эндокринологии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в августе 2017 г. с жалобами на отсутствие менструации, избыточный рост волос на лице и теле, выпадение волос на голове по мужскому типу, избыточный вес тела, повышение АД до 180/100 мм рт.ст. Из анамнеза известно, что у пациентки менструации регулярные до 37 лет. С 38 лет — вторичная аменорея, появился избыточный рост волос в андрогензависимых зонах, угревые высыпания на лице, груди, спине. В 40 лет самостоятельно начала прием комбинированного орального контрацептива (ципротерона ацетат 2 мг + этинилэстрадиол 2 мг), который принимала до 42 лет. Имела место менструальноподобная реакция. С 30 лет пациентка отмечала постепенную прибавку массы тела; вес при госпитализации — 100 кг. В возрасте 40 лет выявлено повышение уровня тестостерона до 19,5 нмоль/л (норма 0,5–4,3); Уровни ТТГ, ЛГ, ФСГ, пролактина оставались в пределах референсных диапазонов. С 40 лет отмечает повышение АД максимально до 180/100 мм рт.ст.

При осмотре отмечены избыточный рост волос на лице и на теле (26 баллов по шкале Ферримана–Голлвея), гиперемия лица, акне на лице, груди, спине; выпадение волос на голове, преимущественно в лобно-теменной области, чрезмерное развитие подкожно-жировой клетчатки с распределением по центрипетальному типу, стрии розового цвета на животе. ИМТ = 37,2 кг/м² (рис. 1, 2, см. на цв. вклейке).

При обследовании выявлено значительное повышение уровня общего тестостерона до 35,3 нмоль/л, андростендиона до 20,9 нмоль/л (норма 1,0–11,5), эстрадиола до 347 пмоль/л (норма 0–118/л); снижение уровня ЛГ до 0,08 мЕД/мл (норма 5–20) и ФСГ до 0,5 мЕД/мл (норма 5–20). Содержание 17-гидроксипрогестерона и ДГЭА-С — в пределах референсных значений. При гинекологическом осмотре: гипертрофия клитора, увеличение размера матки. Левый яичник также увеличен в размере. Учитывая наличие клинической картины выраженного вирильного синдрома, значительно повышенный уровень общего тестостерона на фоне нормального содержания дегидроэпиандрон-сульфат (ДГЭА-С), пациентке было проведено УЗИ органов малого таза. Выявлены увеличенные размеры матки до 61×52×75 мм за счет множественных миомных узлов, структурные изменения и увеличение левого яичника (43×27×42 мм). Диагностированы опухолевые образования левого яичника, миомы матки (рис. 3).

По данным ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона: кортизол — 148 нмоль/л (норма <50). Циркадный ритм секреции кортизола и АКТГ не

были нарушены. По данным биохимического анализа крови: гликированный гемоглобин — 6,1% (норма до 6,5%); результаты ПГТТ: глюкоза натощак — 6,8 ммоль/л, через 120 мин — 5,7 ммоль/л.

Несмотря на ряд клинических проявлений гиперкортицизма (матронизм, ожирение с перераспределением подкожно-жировой клетчатки по центрипетальному типу, стрии в области живота, нарушение менструального цикла, нарушение гликемии натощак, артериальная гипертензия), а также отрицательный результат подавляющего теста с 1 мг дексаметазона, состояние было расценено как андрогенпродуцирующая опухоль левого яичника. Нормальный уровень ДГЭА-С и отсутствие патологических изменений надпочечников по данным КТ позволяли исключить андрогенпродуцирующую опухоль надпочечника(-ов).

Лечение

Выполнена лапароскопическая экстирпация матки с придатками. По данным гистологического исследования: опухоль левого яичника, состоящая из однородных солидных или полых трубчатых структур, выстланных клетками Сертоли; в соединительнотканной строме между этими структурами имеется различное число клеток Лейдига, которые содержат липофусцин; митозы встречаются редко (рис. 4, см. на цв. вклейке).

Через 2 мес после операции было выявлено значительное снижение уровня тестостерона до 0,8 нмоль/л, андростендиона до 1,6 нмоль/л по сравнению с дооперационным периодом. Отмечалась положительная динамика: снижение роста волос в андрогензависимых зонах, побледнение стрий, исчезновение акне,



Рис. 3. УЗИ органов малого таза. Увеличение размеров и структурные изменения левого яичника (43×27×42 мм). Увеличение матки (61×52×75 мм), миомы матки разных размеров.

повышение тембра голоса, нормализация артериального давления. Повторно проведен ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона: уровень кортизола составил 29 нмоль/л. При ПГТТ нарушений углеводного обмена не выявлено.

Через 2 года после операции отмечено снижение веса пациентки на 17 кг, исчезновение угревых высыпаний на лице и теле (рис. 5, см. на цв. вклейке); избыточный рост волос по мужскому типу на лице сохранялся, тогда как на груди и спине стержневые волосы отсутствуют (рис. 6, 7, см. на цв. вклейке).

Для уточнения этиологии заболевания проведен молекулярно-генетический анализ методом секвенирования следующего поколения (NGS). Использовалась разработанная в отделении наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ панель праймеров Ion Ampliseq Custom DNA Panel («LifeTechnologies», США), охватывающая кодирующие области следующих генов: *SDHB*, *SDHC*, *CDKN2C*, *MEN1*, *AIP*, *SDHD*, *CDKN1B*, *DICER1*, *PRKARIA*, *PRKCA*, *GNAS*, *POU1F1*, *PTTG2*, *SDHA*, *CDKN2A*. В качестве референсной последовательности кодирующей области гена *DICER1* использовался транскрипт NM_177438.2. Заключение: мутаций в гене *DICER1* не выявлено.

Дифференциальный диагноз

Синдром гиперандрогении у женщин, страдающих верхним типом ожирения, артериальной гипертензией, нарушениями углеводного обмена, может быть обусловлен наличием андрогенпродуцирующей опухоли яичника или надпочечника, стромальным текоматозом яичников, а также эндогенным гиперкортицизмом.

На фоне значительного повышения уровня общего тестостерона интерпретация результатов подавляющего теста с 1 мг дексаметазона может приводить к ложноположительным результатам.

Проведенное первичное дифференциально-диагностическое обследование заставило проанализировать факторы, влияющие на чувствительность и специфичность подавляющего теста с 1 мг дексаметазона. Несмотря на то что в практике чаще используется именно данный тест, у него есть ряд ограничений [2]. Ложноположительный результат могут давать псевдокушингоидные состояния, прием ряда лекарственных препаратов (усиливающих/подавляющих активность цитохрома P450 3A4), беременность, нарушения порядка проведения пробы, перекрестная реактивность при использовании глюкокортикоидов. Ложноотрицательный результат могут давать тяжелые соматические заболевания, патология печени и почек, выраженное ожирение. На основании результатов обследования можно предположить, что на специфичность ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона также влияет высокий уро-

вень тестостерона, синтезируемый андробластомой яичника.

Стромальный текоматоз яичников (в иностранной литературе чаще используется термин «гипертекоз яичников») является одной из форм овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза, развивающейся преимущественно у женщин репродуктивного возраста и приводящей к развитию вирильного синдрома [3]. От синдрома поликистозных яичников стромальный текоматоз отличается гиперплазией межтубочной (стромальной) ткани яичников и появлением в ней вне связи с фолликулами групп эпителиоидных клеток, формирующих очаги текоматоза различной формы и величины [4]. Клиническими особенностями стромального текоматоза яичников являются выраженный вирильный синдром, первичная или вторичная аменорея, а также частое сочетание с различными метаболическими нарушениями («верхним» типом ожирения, нарушениями углеводного обмена, артериальной гипертензией и черным акантозом — дерматологическим маркером инсулинорезистентности). Клинические проявления заболевания развиваются постепенно; при УЗИ органов малого таза выявляются двусторонние изменения яичников, а при гормональном исследовании — нормальные уровни ДГЭА-С и 17-гидроксипрогестерона.

Симптоматика вирилизующей опухоли надпочечников сходна с таковой вирилизующей опухоли яичников. Критериями диагноза являются высокий уровень ДГЭА-С и наличие опухолевого образования в надпочечнике.

Обсуждение

Андробластома яичника была впервые описана в 1905 г. L. Pick [5]. С тех пор были описаны различные варианты развития, клиники и лечения опухолей из клеток Сертоли—Лейдига, которые чаще диагностируются в молодом возрасте (до 40 лет) [6, 7].

В 2014 г. Н. Zhang и соавт. [8] описали 16 случаев опухолей яичников из клеток Сертоли—Лейдига; пациентки наблюдались в течение 10 лет. Наиболее распространенной жалобой было отсутствие менструаций или нерегулярный менструальный цикл, избыточная масса тела, наблюдались признаки вирилизации. У всех женщин опухоли были оперативно удалены, у 11 пациенток обнаружили низкодифференцированную опухоль, в связи с чем после оперативного вмешательства была проведена химиотерапия. У всех пациенток через 10 лет наблюдались стойкая ремиссия и обратное развитие первичных симптомов.

В 2008 г. А. Warenik-Szymankiewicz и соавт. [9] описали случай двусторонней андробластомы яичников у девочки 17 лет. У пациентки наблюдались вторичная аменорея, гирсутизм и акне. При лапаротомии вы-

явили опухоли размером 40×30×20 мм в правом яичнике и 10 мм в диаметре в левом яичнике.

В 2009 г. D. Hill и др. [10] показали, что мутации в гене *DICER1* приводят к развитию плевропульмональной бластомы. Это дало толчок к активному изучению роли гена *DICER1* в канцерогенезе. Было доказано, что этот ген подавляет опухолевый рост.

Ген *DICER1* расположен на 14-й хромосоме в положении q32,13 и кодирует белок *DICER1* эндорибонуклеазы семейства рибонуклеаз III. Эндорибонуклеаза *DICER1* была открыта E. Bernstein и соавт. в 2001 г. [11]; она расщепляет предшественник микроРНК с образованием активной микроРНК. МикроРНК играют большую роль в регуляции клеточной пролиферации и апоптоза. В ходе апоптоза ген *DICER1* инициирует расщепление хромосомной ДНК, что является ключевым моментом в контролируемой гибели клеток.

Мутации в гене *DICER1* приводят к его инактивации и нарушению процессинга определенных видов микроРНК, что может сопровождаться возникновением различных опухолей. Люди с мутациями *DICER1* в зародышевой линии клеток подвергаются повышенному риску развития доброкачественных и злокачественных опухолей, таких как кистозная нефрома, почечная саркома, опухоль Вильмса, узловая гиперплазия и рак щитовидной железы, плевропульмональная бластома, андрогенпродуцирующие опухоли яичников. При выявлении мутации в гене *DICER1* необходимо проводить генетическое обследование родственников больного, так как герминальные мутации в этом гене повышают риск развития широкого спектра опухолей, большинство которых в общей популяции относительно редки [12–14].

В настоящее время используется термин *DICER1*-синдром – редкое генетическое заболевание, ассоциированное с повышенным риском развития целого ряда злокачественных и доброкачественных новообразований в результате герминальных мутаций в гене *DICER1*.

В 2016 г. описан случай маскулинизации девочки 11 лет, у которой была обнаружена опухоль клеток Сертоли–Лейдига яичников, при УЗИ щитовидной железы визуализировались узлы, в аспирате которых была обнаружена цитологическая атипия [15]. При молекулярно-генетическом анализе были найдены мутации в гене *DICER1*.

В 2017 г. K. Schultz и др. [6] описали 49 случаев опухолей из клеток Сертоли–Лейдига. У 36 из 37 об-

следуемых была обнаружена мутация в гене *DICER1*. У трех человек были обнаружены герминальные мутации в этом гене. У таких пациентов существует высокий риск развития метастатических опухолей. У остальных 33 человек *DICER1*-ассоциированная мутация находилась в точке доступа к домену РНКазы IIIb.

Таким образом, почти все опухоли полового тяжа связаны с мутацией в гене *DICER1*. Скрининг таких мутаций может способствовать раннему выявлению соответствующих опухолей.

В описываемом нами случае у пациентки не было выявлено мутации гена *DICER1*. Однако это не исключает диагноза *DICER1*-синдрома, так как изменение нуклеотидной последовательности могло затрагивать некодирующие участки гена (интроны, регуляторные области), которые не были проанализированы при использованном методе ДНК-анализа. С другой стороны, возможно, что развитие опухоли у пациентки связано с другими молекулярными механизмами, отличными от первичного дефекта гена *DICER1*.

Заключение

Описанный клинический случай демонстрирует этапы диагностического поиска при вирильном синдроме и способствует большей осведомленности специалистов (акушеров-гинекологов, эндокринологов, онкологов) в данной области.

В большинстве случаев опухоль из клеток Сертоли–Лейдига ассоциирована с носительством мутации гена *DICER1*, которая может приводить к развитию целого ряда злокачественных и доброкачественных новообразований. Необходим дальнейший мониторинг возможных проявлений *DICER1*-синдрома у данной пациентки, что позволит оценить долгосрочный прогноз заболевания.

Дополнительная информация

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в этом журнале.

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

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в наблюдение пациентки и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Tandon R, Goel P, Saha PK, et al. A rare ovarian tumor – Serotoli–Leydig cell tumor with heterologous element. *MedGenMed*. 2007;9(4):44.
2. Дзеранова Л.К., Панкратова Ю.В., Белая Ж.Е., и др. Гиперкортицизм и метаболический синдром: сложности дифференциальной диагностики и лечения // *Ожирение и метаболизм*. – 2012. – Т.9. – №2. – С. 57–61. [Dzeranova LK, Pankratova YuV, Belaya ZE, et al. Giperkortitsizm i metabolicheskiy sindrom: slozhnosti differentsial'noy diagnostiki i lecheniya. *Obesity and metabolism*. 2012;9(2):57–61. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2012257-61>

3. Мальцева М.Ф., Пищулин А.А., Бронштейн М.Э. Стромальный текоматоз яичников (Обзор литературы) // *Проблемы эндокринологии*. – 1996. – Т.42. – №3. – С. 40–45. [Maltseva MF, Pishchulin AA, Bronshtein ME. Stromal'nyi tekوماتoz yaichnikov (Obzor literatury). *Problems of endocrinology*. 1996;42(3):40–45. (In Russ).]
4. Бронштейн М.Э. Гистологические и гистохимические изменения в яичниках при синдроме Штейна–Левенталя: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М.; 1968. – 17 с. [Bronshtein ME. *Gistologicheskie i gistokhimicheskie izmeneniya v yaichnikakh pri sindrome Shteina–Leventalya* [dissertation abstract] Moscow; 1968. 17 p. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005986402>. Ссылка активна на 30.07.2019.
5. Pick L. Ueber Neubildungen am genital bei zwittern. *Archiv für Gynäkologie*. 1905;76(2):191–281. doi: <https://doi.org/10.1007/bf01834723>.
6. Schultz KA, Harris AK, Finch M, et al. DICER1-related Sertoli–Leydig cell tumor and gynandroblastoma: clinical and genetic findings from the International Ovarian and Testicular Stromal Tumor Registry. *Gynecol Oncol*. 2017;147(3):521–527. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.09.034>.
7. Poiana C, Virtej I, Carsote M, et al. Virilizing Sertoli–Leydig cell tumour associated with thyroid papillary carcinoma: case report and general considerations. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(8):617–622. doi: <https://doi.org/10.3109/09513591003686361>.
8. Zhang HY, Zhu JE, Huang W, Zhu J. Clinicopathologic features of ovarian Sertoli–Leydig cell tumors. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(10):6956–6964.
9. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Warenik-Szymankiewicz A, Genazzani AR. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations. *Gynecol Endocrinol*. 2008;24(1):4–11. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590701807381>.
10. Hill DA, Ivanovich J, Priest JR, et al. DICER1 mutations in familial pleuropulmonary blastoma. *Science*. 2009;325(5943):965. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1174334>.
11. Bernstein E, Caudy AA, Hammond SM, Hannon GJ. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. *Nature*. 2001;409(6818):363–366. doi: <https://doi.org/10.1038/35053110>.
12. Robertson JC, Jorcyk CL, Oxford JT. DICER1 syndrome: DICER1 mutations in rare cancers. *Cancers (Basel)*. 2018;10(5):E143. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers10050143>.
13. Slade I, Bacchelli C, Davies H, et al. DICER1 syndrome: clarifying the diagnosis, clinical features and management implications of a pleiotropic tumour predisposition syndrome. *J Med Genet*. 2011;48(4):273–278. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.083790>.
14. Doros L, Schultz KA, Stewart DR, et al. DICER1-related disorders. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993–2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK196157/>
15. Canfarotta M, Riba-Wolman R, Orsey AD, et al. DICER1 syndrome and thyroid disease. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2016;11:31–34. doi: [10.1016/j.epsc.2016.05.014](https://doi.org/10.1016/j.epsc.2016.05.014).

Рукопись получена: 12.03.2019

Одобрена к публикации: 13.05.2019

Опубликована online: 20.06.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Глушакова Мария Андреевна [Maria A. Glushakova] адрес: Россия, 119048, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, с. 2 [address: 8/2 Trubetskaya street, 119048 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6457-663X>; eLibrary SPIN: 9435-9432; e-mail: mariaglushakova@yandex.ru
Смирнова Светлана Алексеевна [Svetlana A. Smirnova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5625-3136>; eLibrary SPIN-код: 7854-8891; e-mail: svetlana.gorl@yandex.ru

Калашникова Марина Федоровна, к.м.н., доцент [Marina F. Kalashnikova, MD, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7924-8687>; eLibrary SPIN: 3777-4087; e-mail: marina_kalash@mail.ru

Лиходей Наталья Вячеславовна [Natalia V. Likhodey, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-0746>; eLibrary SPIN: 4022-9955; e-mail: nettle_l@yahoo.com

Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н., профессор [Anatoly N. Tiulpakov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 8396-1798; e-mail: genes@endocrincentr.ru

Федорова Евгения Викторовна, к.м.н., доцент [Evgeniya V. Fedorova, MD, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3013-5139>; e-mail: ev.fedorova@mail.ru

Брюнин Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор [Dmitry V. Bryunin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5969-4217>; eLibrary SPIN: 1439-3731; e-mail: brun777@mail.ru

Бахвалова Алла Алексеевна, к.м.н. [Alla A. Bakhvalova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3966-3296>;

e-mail: allbak0202@yandex.ru

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2504-7468>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Калашникова М.Ф., Лиходей Н.В., Тюльпаков А.Н., Федорова Е.В., Брюнин Д.В., Бахвалова А.А., Глушакова М.А., Смирнова С.А., Фадеев В.В. Вирилизующая опухоль яичника: проблемы дифференциальной диагностики // *Проблемы эндокринологии*. – 2019. – Т. 65. – №4. – С. 273–277. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10222>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kalashnikova MF, Likhodey NV, Tiulpakov AN, Fedorova EV, Bryunin DV, Bakhvalova AA, Glushakova MA, Smirnova SA, Fadeyev VV. Virilizing ovarian tumor: the challenges of differential diagnosis. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(4):273–277. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10222>