

СИНДРОМ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ФЕМИНИЗАЦИИ: ПРЕВЕНТИВНАЯ ГОНАДЭКТОМИЯ, «ЗА» И «ПРОТИВ»



© Е.А. Старостина*, Н.В. Фролкова, С.М. Сеидова, Е.Г. Пржиялковская, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Синдром тестикулярной феминизации (СТФ) представляет собой генетическое расстройство, характеризующееся полной или частичной нечувствительностью к андрогенам у индивидуумов с генотипом 46XY. СТФ также является наиболее частой причиной нарушений половой дифференциации у пациентов с кариотипом 46XY. Данное заболевание обусловлено дефектом гена рецептора к андрогенам (AR), что приводит к нарушению нормального развития мужских половых органов, формирования мужских вторичных половых признаков и проявлению фенотипических особенностей, характерных для женского пола.

Одним из важных вопросов, связанных с лечением СТФ, является необходимость превентивной гонадэктомии. Однако целесообразность профилактического удаления гонад до сих пор остается предметом дискуссий. В данной статье представлен клинический случай женщины 37 лет с полной формой СТФ. Несмотря на рекомендацию проведения гонадэктомии, основанную на подозрительных МР-характеристиках гонад, пациентка приняла решение отказаться от хирургического вмешательства, оправдывая свой выбор положительным влиянием гормональной активности гонад на ее внешний облик и физические характеристики. Этот клинический случай подчеркивает сложность принятия решения в лечении СТФ, где потребности и предпочтения пациента могут играть важную роль, несмотря на потенциальные риски и рекомендации медицинских специалистов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: андрогенной нечувствительности синдром; тестикулярной феминизации синдром; рецепторы андрогенов; половая дифференциация.

ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME: PREVENTIVE GONADECTOMY, PROS AND CONS

© Evgenia A. Starostina*, Nadezhda V. Frolkova, Seidbike M. Seidova, Elena G. Przhiyalkovskaya, Nadezhda M. Platonova, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Androgen insensitivity syndrome is a genetic disorder characterized by complete or partial androgen insensitivity in individuals with a 46XY genotype. It is also the most common cause of disorders of sexual differentiation in patients with a 46XY karyotype. This condition is caused by a defect in the androgen receptor gene (AR), leading to abnormal development of male genitalia, impaired formation of male secondary sexual characteristics, and phenotypic features resembling the female sex.

One of the important aspects related to the management of androgen insensitivity syndrome is the necessity of preventive gonadectomy. However, the rationale for prophylactic removal of gonads remains a subject of debate. This article presents a clinical case of a 37-year-old woman with complete androgen insensitivity syndrome who, despite recommendations for gonadectomy based on suspicious MRI characteristics of the gonads, made the decision to decline surgical intervention, justifying her choice by the positive impact of gonadal hormonal activity on her external appearance and physical characteristics. This clinical case highlights the complexity of decision-making in the management of androgen insensitivity syndrome, where patient preferences and needs may play a significant role, despite potential risks and concerns surrounding the preservation of gonads.

KEYWORDS: androgen insensitivity syndrome; testicular feminization; androgen receptor; sex development disorders.

АКТУАЛЬНОСТЬ

СТФ (синонимы: синдром Морриса [1], синдром нечувствительности к андрогенам, синдром феминизации яичек, ложный мужской гермафродитизм [2, 3]) представляет собой редкое генетическое заболевание, вызывающее появление фенотипических признаков женского пола у лиц с кариотипом XY [3, 4, 5]. Встречаемость СТФ составляет примерно 1 случай на 20 000–60 000 новорожденных мужского пола и 1 случай на 50 000–70 000 всех

новорожденных. Это редкое генетическое расстройство, и его точная частота встречаемости может варьировать в различных популяциях и географических регионах [3]. История и описания СТФ имеют давние истоки. В 1817 г. Г. Стегленер впервые описал данное состояние, а в русской медицинской литературе оно было впервые описано С.И. Благоволиным в 1893 г. Однако термин «тестикулярная феминизация» был введен американским гинекологом Джоном Моррисом (J. Morris) лишь в 1953 г., когда он описал 82 пациентки с яичками, но женским фенотипом [1, 2].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Данное заболевание проявляется в полном или частичном отсутствии чувствительности тканей организма к андрогенам, как до, так и после рождения, обусловлено дефектом гена AR [2, 6, 7, 8]. К настоящему времени обнаружено более 400 различных мутаций в гене AR, расположенном на коротком плече X-хромосомы, в локусе Xq11-Xq12, а также выявлено, что передача мутаций происходит по X-сцепленному рецессивному типу наследования от матери к сыну [1, 2, 3, 4, 6, 7]. Однако наследование мутаций в гене AR является не единственным механизмом развития СТФ. Исследования также подтверждают возможность возникновения новых мутаций (*de novo*) в зародышевых клетках. Такие случаи представляли особый интерес, поскольку подчеркивают роль спонтанных генетических изменений в развитии СТФ [2].

Большинство пациентов с СТФ выбирают жизнь в социальной роли женщины, однако возникает вопрос о целесообразности проведения превентивной гонадэктомии. С одной стороны, превентивная гонадэктомия может быть эффективным способом предотвращения развития злокачественных опухолей гонад, с другой — хирургическое лечение может нести эндокринные и психологические последствия и противоречить желанию пациентов.

Патогенез синдрома тестикулярной феминизации

В эмбриогенезе у пациентов с СТФ гонады дифференцируются как полноценные яички, но с ограниченными функциональными возможностями [1, 2]. Хотя яички пациентов с СТФ не способны к сперматогенезу, они сохраняют способность к продукции тестостерона и ингибина-Б — вещества, ингибирующего развитие Мюллеровых протоков [1, 2]. Однако из-за нарушенной чувствительности тканей к андрогенам влияние тестостерона на развитие внешних половых органов ограничено, что приводит к появлению фенотипических особенностей, свойственных женскому полу. Мюллеровы протоки представляют собой эмбриональные структуры, которые при нормальном развитии женских половых органов преобразуются в матку, трубы и верхние части влагалища. В случае СТФ яички продуцируют ингибин-Б, который предотвращает развитие Мюллеровых протоков, что соответствует мужскому фенотипу половых органов [1, 2].

Критический период для вирилизации гениталий, то есть процесса развития мужских половых органов, происходит между 8 и 14 неделями беременности. В этот период наличие андрогенов и функционирующего AR играют решающую роль в формировании мужских половых органов. Важно отметить, что критический период вирилизации гениталий является временным окном, в котором развитие половых органов наиболее чувствительно к воздействию андрогенов на AR. После этого периода изменения в половом развитии становятся менее вероятными или значительно затрудненными [8].

В норме тестостерон взаимодействует с 5-альфа-редуктазой, которая превращает его в биологически активный дигидротестостерон. Именно дигидротестостерон отвечает за формирование мужского фенотипа. Однако оба андрогена, тестостерон и дигидротестостерон, проявляют свои эффекты только после связывания с AR [5, 9]. После связывания гормонов с рецептором происходят фосфорилирование и конформационные изменения в рецепторе, в результате чего рецепторы

димеризуются, то есть образуется комплекс из двух рецепторов, и этот димеризованный комплекс связывается с ДНК [5], что приводит к активации транскрипции генов-мишеней и процессу создания РНК-копий генов для последующего синтеза белков, которые регулируют различные биологические процессы в клетке [5]. Мутации, возникающие в гене AR, могут влиять на любой этап этого процесса, начиная от синтеза белка AR до транскрипционной способности димеризованного комплекса, что может проявляться различными фенотипическими проявлениями, включая СТФ [5, 9].

Секреция эстрогенов надпочечниками и частично гонадами (яичками) играет важную роль в формировании женского фенотипа при отсутствии развития Мюллеровых протоков. В норме Мюллеровы протоки превращаются в маточные трубы, матку и верхнюю треть влагалища под влиянием эстрогенов. Однако в случае СТФ, развития Мюллеровых протоков не происходит. В то же время надпочечники и яички пациентов с СТФ продолжают вырабатывать эстрогены. Высокий уровень эстрогенов в крови вместе с отсутствием развития Мюллеровых протоков приводит к формированию женского фенотипа [1]. В результате этих процессов в ходе эмбрионального развития формируются вторичные половые признаки пациенток с полной формой СТФ. Гонады (яички) обычно располагаются у стенок таза или, чаще всего, в паховых каналах или толще больших половых губ. Взрослые пациентки с полной формой СТФ, несмотря на наличие кариотипа 46XY и яичек, не опустившихся в мошонку, отличаются женским телосложением. У них развиты молочные железы, они имеют скудное лобковое и подмышечное оволосение, отсутствуют внутренние половые органы, глубина влагалища может варьировать от нормальной до укороченной [1].

Диагностика и дифференциальная диагностика синдрома тестикулярной феминизации

В зависимости от степени нечувствительности периферических рецепторов к андрогенам, выделяют различные формы СТФ: полную, частичную и легкую [2, 3, 8]. Полная форма СТФ характеризуется наличием нормальных внешних женских гениталий при рождении. В данном случае периферические рецепторы абсолютно нечувствительны к андрогенам, что приводит к формированию женского фенотипа. Частичная форма СТФ характеризуется различной степенью неправильного формирования половых органов, что может проявляться многообразными вариантами гипоспадий (аномальное положение мочеиспускательного отверстия), а также микропенисом [2, 3, 8]. В случае легкой формы наблюдается развитие нормального мужского фенотипа, однако пациенты с данной формой СТФ могут столкнуться с бесплодием и/или возникновением гинекомастии в пубертатный период [2, 3, 8].

За исключением случаев семейного наследования, диагноз СТФ устанавливается при наличии трех основных критериев [4, 8].

1. Выявление кариотипа 46XY (наличие мужского генетического пола) при пренатальном определении пола у плода с внешними гениталиями, соответствующими женскому фенотипу.
2. Обнаружение паховой грыжи, содержащей мужские гонады (яички), у девочек.

3. Диагностирование первичной аменореи (отсутствие менструаций) в период полового созревания.

Данные условия позволяют диагностировать полную форму СТФ и отличить ее от других нарушений полового развития. Эти критерии важны для раннего выявления и своевременной диагностики полной формы СТФ, что позволяет начать адекватное лечение пациентов.

В рамках дифференциальной диагностики СТФ необходимо учитывать другие генетические заболевания, которые могут проявляться схожими признаками. Некоторые из них включают [3]:

- Синдром Клайнфельтера (47XXY) — генетическое заболевание, при котором мужской индивидуум имеет дополнительную X-хромосому (XXY), в результате чего возникает ряд фенотипических особенностей, включающих задержку полового развития, гинекомастию, изменения внешних половых органов и бесплодие.
- Синдром Тернера (45XO) — генетическое расстройство, при котором женщина имеет только одну X-хромосому, что приводит к различным фенотипическим проявлениям, включая задержку полового развития, отсутствие вторичных половых признаков и бесплодие.
- Смешанная гонадная дисгенезия (45XO/46XY) — редкое генетическое расстройство, при котором индивидуум имеет комбинацию клеток с одной X-хромосомой (45XO) и клеток с одной X-хромосомой и одной Y-хромосомой (46XY).
- Тетрагаметический химеризм (46XX/46XY) — редкое генетическое состояние, при котором индивидуум имеет два различных комплекта генетического материала в своих клетках, 3 один с двумя X-хромосомами (46XX) и другой с X- и Y-хромосомами (46XY).

Дифференциальная диагностика между СТФ и вышеперечисленными генетическими заболеваниями важна для определения прогноза и разработки индивидуального подхода к лечению.

Лечение пациентов с синдромом тестикулярной феминизации

Лечение СТФ требует индивидуального и комплексного подхода, учитывая фенотип и социальный пол пациента [8]. Терапевтические методы различаются в зависимости от формы СТФ. Пациентам с легкими формами СТФ обычно не требуется специфическое лечение [3]. В случаях, когда у пациентов с СТФ наблюдаются гинекомастия и/или гипоспадия, может потребоваться хирургическое вмешательство с целью коррекции данных состояний. Пациентам, нуждающимся в развитии вторичных половых признаков, соответствующих социальному полу (таких как увеличение мышечной массы, рост волос на лице и теле, изменение голоса и другие аспекты мужского фенотипа), назначаются препараты тестостерона для стимуляции их развития. Андрогенная терапия позволяет достичь максимального вирилизующего эффекта примерно через 6 месяцев лечения. В некоторых случаях при сохраненной функции яичек и нормальной секреции тестостерона андрогенная терапия может быть прекращена после достижения желаемых результатов [3, 8].

Birnbaum W и соавт. провели многоцентровое двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование в трех университетских медицинских центрах и трех специализированных лечебных учреждениях Германии. В данном исследовании пациенткам в возрасте 18–54 лет с кариотипом 46,XY, генетически подтвержденным СТФ, полная форма, удаленными гонадами, проводилась терапия либо препаратами эстрадиола в дозе 1,5 мг/сут в течение 6 месяцев с последующим переходом на тестостерон 50 мг/день в течение 6 месяцев (последовательность А), либо препаратами тестостерона 50 мг/день в течение 6 месяцев с последующим переходом на эстрадиол 1,5 мг/сут в течение 6 месяцев (последовательность В).

В ходе исследования тестостерон хорошо переносился и был так же безопасен, как эстроген. Авторы предположили, что тестостерон может быть альтернативной заместительной терапией при СТФ, в частности для пациенток со сниженной сексуальной функцией. [10]

При лечении пациентов с частичными формами СТФ требуется более серьезный и комплексный подход [5]. Одним из ключевых аспектов является тщательный выбор пола новорожденных, учитывающий несколько факторов. Необходимо учитывать потенциал развития мужских признаков (вирилизации), возможность сохранения репродуктивной функции, сложность реконструктивного хирургического вмешательства, а также предпочтения семьи пациента относительно пола [5].

Процесс принятия решения относительно выбора пола представляет собой сложную задачу, требующую взаимодействия лечащего врача и семьи пациента. В современных условиях, с учетом знаний о генетических особенностях, большинство пациентов с частичным СТФ идентифицируются как мужчины. Однако, стоит отметить, что результаты исследований свидетельствуют о том, что примерно 25% пациентов не удовлетворены выбранным полом. Эти данные указывают на необходимость персонализированного подхода и подчеркивают важность учета мнения семьи пациента при принятии решений такого рода [5].

Для пациентов с частичными формами СТФ реконструктивные хирургические вмешательства могут играть важную роль в их лечении. Эти процедуры направлены на коррекцию нарушений формирования половых органов или других аномалий с целью достижения наилучшего функционального и эстетического результата [5]. Одной из таких процедур является генитопластика, включающая реконструкцию клитора, лабиопластику, а также формирование или реконструкцию влагалища [5]. Кроме того, пластика мочеиспускательного канала может быть необходима для исправления аномалий в структуре мочеполовой системы, например, перенаправление мочеиспускательного отверстия [5]. Проводить коррекцию крипторхидизма и гипоспадии рекомендуется как можно раньше, предпочтительно до достижения ребенком двухлетнего возраста, что связано с лучшей переносимостью и эффективностью хирургического вмешательства в данном возрасте [3, 8].

Помимо лекарственных и хирургических аспектов, психологическая поддержка играет значительную роль в лечении пациентов с СТФ. Процесс принятия решения о выборе пола и пройденные лечебные процедуры могут

вызывать эмоциональные и психологические трудности у пациентов и их семей. Психологическая поддержка помогает пациентам развивать стратегии приспособления, повышать самооценку и находить способы принятия решений, которые наилучшим образом соответствуют их индивидуальным потребностям и желаниям. Работа с психологом может включать помощь в формировании гендерной идентичности и понимании своей собственной личности. Психологическая поддержка может быть оказана и семье пациента. Родители и близкие сталкиваются с эмоциональными и психологическими вызовами, связанными с диагнозом и лечением СТФ. Работа семейного терапевта помогает поддерживать семью и справляться с возникающими трудностями.

Малигнизация гонад у пациентов с полной формой синдрома тестикулярной феминизации

У пациентов с интерсексуальными состояниями гонады имеют высокий риск малигнизации [1, 11, 12]. Эти новообразования относятся к группе опухолей зародышевых клеток типа II, которые включает семиному яичка/дисгерминому яичника или дисгенетическую гонаду, а также различные несеминоматозные опухоли [1, 11]. Карцинома *in situ* (CIS) и гонадобластома являются неинвазивными предшественниками опухолей зародышевых клеток [6, 11]. Карцинома *in situ* представляет собой предраковую опухоль, при которой аномальные клетки зародышевых гонад находятся в месте своего обычного развития [6, 11, 13]. Гонадобластома тестикул является особым типом гонадной опухоли, которая встречается в 20–50% случаев. Гонадобластома обычно развивается в тестикулах и представляет собой смесь зрелых и незрелых клеток. У пациентов с интерсексуальными состояниями и наличием гонадобластом повышается риск развития рака яичка. Поэтому рекомендуется профилактическое удаление гонад [6, 11]. Выявление карциномы *in situ* и гонадобластомы является важным аспектом мониторинга и контроля пациентов с интерсексуальными состояниями. Раннее обнаружение и удаление этих предшественников опухолей помогает предотвратить возможное развитие злокачественных опухолей и снизить риск осложнений, связанных с ними.

Вопрос о необходимости и сроках удаления гонад у женщин с полной формой синдрома тестикулярной феминизации (СТФ) является предметом дискуссии среди медицинских специалистов. Эта дискуссия началась в 1950-х годах и продолжается по сей день [4, 11]. Одна из точек зрения заключается в том, что удаление яичек следует проводить как можно раньше, как только они обнаружены, даже до достижения полового созревания. Этот подход обосновывается высоким риском развития опухолей в гонадах и стремлением предотвратить возможные осложнения. Другая точка зрения заключается в сохранении яичек до завершения полового созревания, а затем принятии решения об их удалении или проведении тщательного мониторинга для раннего выявления возможных новообразований. Этот подход учитывает потенциальную пользу от сохранения яичек в отношении естественного гормонального функционирования и возможности репродуктивного выбора в будущем [4, 11].

В настоящее время хирургическая тактика в отношении удаления яичек сводится к проведению лапароскопи-

ческой гонадэктомии. Эта процедура является минимально инвазивной, позволяющей сократить риск осложнений и обеспечить более быстрое восстановление после операции [6]. После удаления яичек терапия эстрогенами становится необходимой для поддержания дальнейшего формирования женского фенотипа и профилактики остеопороза. Терапия эстрогенами может проводиться различными лекарственными формами и дозировками препаратов: внутрь в виде таблеток, трансдермально в виде пластырей или кремов, или в виде инъекций. Выбор конкретного метода и дозировки зависит от индивидуальных особенностей пациентки и ее предпочтений [6]. При проведении гонадэктомии до наступления половой зрелости начало терапии эстрогенами рекомендуется в возрасте 11–12 лет. В этом случае эстрогены могут быть принимаемыми перорально в виде таблеток или трансдермально в виде пластырей или кремов [8]. Поскольку у пациенток с полной формой СТФ отсутствует матка, терапия прогестероном не требуется.

При частичной форме СТФ риск возникновения герминогенных опухолей составляет около 15%. В связи с чем рекомендуется проведение двусторонней гонадэктомии в детском возрасте у всех лиц, воспитываемых в женском социальном поле [8]. Для мужчин с частичной формой СТФ, когда яички не удаляются, рекомендуется помещение яичка в мошонку и регулярный динамический контроль, позволяющий своевременно выявить возможные изменения [8].

Для женщин, желающих сохранить гонады, предложена программа ежегодного скрининга, включающая ряд диагностических процедур [6]:

- визуализация гонад с помощью магнитно-резонансной томографии;
- определение опухолевых маркеров: альфа-фетопротеина, бета-ХГЧ, лактатдегидрогеназы и плацентарной щелочной фосфатазы;
- оценка гормонального статуса: измерение уровней гормонов, таких как лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, тестостерон и ингибин В.

Программа ежегодного скрининга направлена на раннее выявление возможных опухолей и мониторинг гормонального статуса пациенток.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Т., 37 лет, с синдромом тестикулярной феминизации, полная форма, (кариотип 46XY) поступила в марте 2023 г. в отделение нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» МЗ РФ с жалобами на выраженный болевой синдром в подвздошной области, преимущественно справа, болевые ощущения в области молочных желез, выраженную слабость, сонливость, повышенную утомляемость, набор массы тела на 7 кг в течение 6 месяцев.

Из анамнеза

Впервые обратилась к врачу в возрасте 14 лет с жалобами на отсутствие менструаций. На основании клинических и лабораторно-инструментальных данных, исследования кариотипа (46XY) и данных семейного анамнеза (СТФ у родной сестры пациентки) был установлен диагноз полная форма СТФ. Гонадэктомия в постпубертатном возрасте не проводилась.

Замужем, есть 2 детей от суррогатной матери и донорской яйцеклетки.

При обследовании, по данным УЗИ органов малого таза от 20.09.2022: эхографические признаки аплазии матки, в проекции яичниковых ямок выявлены неоднородные гипоехогенные структуры с четкими контурами, размерами до 34,4 мм с обеих сторон. При амбулаторном лабораторном обследовании от 20.09.2022 было отмечено повышение уровня тестостерона до 36,26 нмоль/л (норма для женщин — до 1,85 нмоль/л), повышение 17ОНпрогестерона — до 6,19 нмоль/л, а также нормальные значения эстрадиола (142 пмоль/л) и пролактина (116,4 мМЕ/л). По данным УЗИ молочных желез, эхографические признаки диффузной фиброзно-кистозной мастопатии: слева — образование 23х13 мм (BIRADS 3).

При клиническом осмотре пациентки при поступлении в отделение отмечается полное соответствие женскому фенотипу, отсутствие волос в подмышечной и лобковой областях, наличие влагища достаточной глубины, заканчивающегося слепом. При пальпации молочных желез отмечались болезненность, выделения отсутствуют.

В ходе госпитализации, по данным гормонального анализа крови, выявлены изменения гормонального профиля, характерные для СТФ: повышение тестостерона до 19,4 нмоль/л (норма — до 2,7), ЛГ — до 28,9 Ед/л, нормальные значения ФСГ (2,06 Ед/л) и эстрадиола — 135,7 пмоль/л. При МРТ органов малого таза визуализировались признаки гонад (яичек): в правой подвздошной области размерами 23х20х38 мм, с четкими неровными контурами, неоднородной структуры, с признаками накопления контрастного препарата; также справа — зона размерами 26х23х28 мм, с кистозными включениями; в левой подвздошной области определяется структура овальной формы, размерами около 32х14х29 мм, с четкими неровными контурами, неоднородной структуры, с признаками накопления контрастного препарата; МР-признаки аплазии матки

и шейки матки (рис. 1). С целью исключения остеопороза на фоне основного заболевания выполнена рентгеновская остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, по данным которой снижения минеральной плотности костей не выявлено.

Пациентка консультирована гинекологом, учитывая высокий риск малигнизации гонад рекомендовано оперативное лечение в плановом порядке. Однако, несмотря на подробное информирование о потенциальных рисках малигнизации образований, пациентка сознательно отказывается от проведения хирургического лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вопрос необходимости превентивной гонадэктомии при СТФ вызывает продолжительные и интенсивные дискуссии на протяжении многих десятилетий. Данная проблема до сих пор оставляет место для широкого спектра мнений в научном сообществе. Решение об оперативном лечении основывается на множестве факторов, таких как риск малигнизации гонад, потенциальная польза хирургического лечения, а также желание пациента.

Представленный клинический случай иллюстрирует сложности, с которыми сталкиваются медицинские специалисты при лечении пациентов с СТФ. Как упоминалось ранее, пациентке, возрастом 37 лет, с установленным диагнозом полной формы СТФ и подозрительными МР-характеристиками образований органов малого таза была рекомендована гонадэктомия в плановом порядке. Вопреки подробным обсуждениям возможного риска малигнизации гонад и пользы терапии эстрогенами в послеоперационном периоде, пациентка приняла решение воздержаться от хирургического лечения. Единственным мотивом, лежащим в основе ее решения, было «положительное влияние» гормонов, вырабатываемых гонадами, на внешние аспекты ее женского облика.

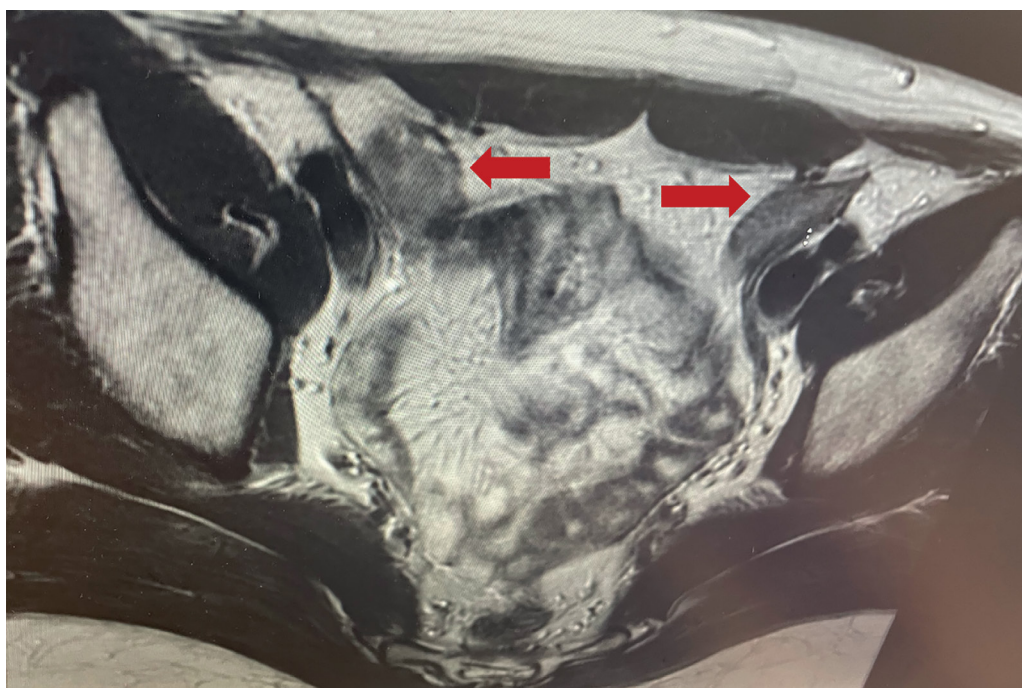


Рисунок 1. МРТ органов малого таза. Стрелки указывают на гонады (яички) в паховом канале.

Figure 1. MRI of the pelvic organs. Arrows indicate the gonads (testes) in the inguinal canal.

Высокий риск возникновения герминогенных опухолей *in situ* у пациентов с СТФ является одним из основных аргументов в пользу проведения гонадэктомии [14]. Некоторые исследования подтверждают более высокую частоту неоплазии зародышевых клеток *in situ* (карцинома *in situ*) в гонадах у пациентов с полной и частичными формами СТФ по сравнению с общей популяцией мужчин [14]. Карцинома *in situ* представляет собой предраковое состояние, когда аномальные клетки появляются в тканях и не распространяются за пределы первоначального места образования, однако без своевременного вмешательства карцинома *in situ* может прогрессировать в инвазивные раковые опухоли. Превентивная гонадэктомия снижает риск развития рака и устраняет источник потенциальной злокачественной дегенерации.

Однако истинная распространенность герминогенных опухолей гонад в настоящее время неизвестна. Ранняя превентивная гонадэктомия затрудняет точное определение частоты опухолей у пациентов с СТФ. Кроме того, отсутствие подтверждения диагноза с использованием секвенирования гена AR и неизвестное количество недиагностированных случаев СТФ у условно здоровых женщин искажают оценку частоты возникновения опухолей [12]. Предвзятость в проведенных исследованиях и публикациях также может влиять на достоверность данных о частоте предраковых опухолей гонад при СТФ. Наиболее часто публикуются случаи с осложнениями или высоким риском рака, что создает впечатление о более высокой распространенности опухолей.

В свете этих факторов необходимо признать, что точная частота карцином при СТФ до сих пор остается неизученной. Подтверждение этой гипотезы обеспечивают исследования, направленные на гистологический анализ ткани после гонадэктомии. В большинстве случаев были обнаружены неоплазии зародышевых клеток *in situ* [15]. Семиномы, злокачественные опухоли клеток Лейдига и смешанные опухоли встречались значительно реже [16]. Также надо отметить, что при раннем обнаружении и хирургическом лечении герминогенных опухолей прогноз обычно благоприятный и показатели выживаемости достигают 100% [17]. Ранняя стадия герминогенных опухолей характеризуется ограниченным распространением опухолевого процесса без захвата окружающих тканей или лимфатических узлов [17].

Гонады, особенно яички, играют важную роль в синтезе половых гормонов, таких как эстрогены и тестостерон, имеющих существенное значение для регуляции множества физиологических процессов в организме. Поэтому, в случае гонадэктомии, важно проводить ЗГТ, которая поможет поддерживать баланс гормонов и предотвращать потенциальные долгосрочные последствия недостатка этих веществ. У некоторых пациентов качество жизни сохраняется после гонадэктомии, в то время как другие могут столкнуться с изменениями, связанными с отсутствием гонад. Необходимость постоянной заместительной терапии эстрогенами после гонадэктомии является еще одним важным аспектом [18]. Проведенные исследования на небольшой группе женщин с полной формой СТФ показали повышенный риск развития снижения минеральной плотности костной ткани при использовании терапии эстрогенами, по сравнению с эндогенной продукцией гормонов в интактных гонадах [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перед лечащими врачами пациента с СТФ, а также перед семьей и самим пациентом возникает ряд важных вопросов по поводу дальнейшей тактики ведения. При принятии решения относительно выбора пола необходимо учитывать потенциал вирилизации, возможность сохранения репродуктивной функции, сложность реконструктивного хирургического вмешательства, а также предпочтения семьи пациента относительно пола ребенка. В настоящее время, основываясь на знаниях о генетических особенностях, большинство пациентов с частичным СТФ идентифицируются как мужчины, однако результаты исследований указывают на то, что примерно 25% недовольны выбранным полом.

Другим важным вопросом, который до сих пор остается предметом дискуссий, является обоснованность профилактического удаления гонад у пациентов с полной формой СТФ. Представленный клинический случай подчеркивает сложность принятия решения в лечении СТФ, где потребности и предпочтения пациента могут играть важную роль, несмотря на потенциальные риски и рекомендации медицинских специалистов.

В свете высоких показателей выживаемости при выявлении ранних стадий герминогенных опухолей у пациентов с СТФ регулярный мониторинг и соблюдение рекомендаций врача представляются допустимыми мерами, способствующими наилучшему исходу лечения. Для определенной категории пациентов проведение регулярного скрининга вместо профилактической гонадэктомии может представлять собой более комфортный вариант. Важно отметить, что решение о динамическом наблюдении должно быть основано на тщательном учете всех факторов, связанных с риском малигнизации, совместно с пациентом. Пациенты, выбирающие стратегию динамического наблюдения, должны быть готовы к оперативному вмешательству, если показания для гонадэктомии станут более очевидными. Персонализированный подход играет важную роль в определении оптимального лечебного плана для каждого пациента с СТФ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Работа выполнена в соавторстве с членом редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм» Трошиной Е.А.

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

Участие авторов. Старостина Е.А. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста, разработка концепции; Фролова Н.В. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Сеидова С.М. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Пржиялковская Е.Г. — проверка интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи; Платонова Н.М. — проверка интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи; Трошина Е.А. — проверка интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Gavrilyuk VP, Kostin S V., Statina MI, Severinov DA, Ageeva EO. Syndrome of complete insensitivity to androgens of the 4-years-old child. *Russ J Pediatr Surgery, Anesth Intensive Care*. 2020;10(1):89-94. doi: <https://doi.org/10.17816/psaic566>
- Pavlov SYMVN, Papoyan AO, Davydovich MG, Lasynova GH. A clinical case of the family variant of the full form of false. 2021;3(93):72-76
- Gingu C, Dick A, Pătrășcoiu S, et al. Testicular feminization: Complete androgen insensitivity syndrome. discussions based on a case report. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(1):177-181
- Bertelloni S. Gonadal Surgery in Complete Androgen Insensitivity Syndrome: A Debate. *Sex Dev*. 2017;11(4):169-170. doi: <https://doi.org/10.1159/000475907>
- Tyutyusheva N, Mancini I, Baroncelli GI, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: From bench to bed. *Int J Mol Sci*. 2021. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22031264>
- Döhnert U, Wünsch L, Hiort O. Gonadectomy in Complete Androgen Insensitivity Syndrome: Why and When? *Sex Dev*. 2017;11(4):171-174. doi: <https://doi.org/10.1159/000478082>
- Audi L, Fernández-Cancio M, Carrascosa A, et al. Novel (60%) and Recurrent (40%) Androgen Receptor Gene Mutations in a Series of 59 Patients with a 46,XY Disorder of Sex Development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1876-1888. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2146>
- Batista RL, Costa EMF, Rodrigues A de S, et al. Androgen insensitivity syndrome: a review. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(2):227-235. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000031>
- Hannema S, Scott I, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek N, Coleman N, Hughes I. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Pathol*. 2006;208(4):518-527. doi: <https://doi.org/10.1002/path.1890>
- Birnbaum W, Marshall L, Werner R, et al. Oestrogen versus androgen in hormone-replacement therapy for complete androgen insensitivity syndrome: a multicentre, randomised, double-dummy, double-blind crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(10):771-780. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30197-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30197-9)
- Cools M, Wolffenbuttel KP, Hersmus R, et al. Malignant testicular germ cell tumors in postpubertal individuals with androgen insensitivity: prevalence, pathology and relevance of single nucleotide polymorphism-based susceptibility profiling. *Hum Reprod*. 2017;32(12):2561-2573. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex300>
- Deans R, Creighton SM, Liao LM, Conway GS. Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): Patient preferences and clinical evidence. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04330.x>
- Juniarto AZ, Setyawati BA, Miranti IP, et al. Gonadal malignancy in 13 consecutive collected patients with disorders of sex development (DSD) from Semarang (Indonesia). *J Clin Pathol*. 2013. doi: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2012-201062>
- Cools M, Simmonds M, Elford S, et al. Response to the Council of Europe Human Rights Commissioner's Issue Paper on Human Rights and Intersex People. *Eur Urol*. 2016;70(3):407-409. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.015>
- Cheikhelard A, Morel Y, Thibaud E, et al. Long-Term Followup and Comparison Between Genotype and Phenotype in 29 Cases of Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *J Urol*. 2008;180(4):1496-1501. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.06.045>
- Iwamoto I, Yanazume S, Fujino T, Yoshioka T, Douchi T. Leydig cell tumor in an elderly patient with complete androgen insensitivity syndrome. *Gynecol Oncol*. 2005. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.11.015>
- Ehrlich Y, Margel D, Lubin MA, Baniel J. Advances in the treatment of testicular cancer. *Transl Androl Urol*. 2015. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2015.06.02>
- Bertelloni S, Dati E, Baroncelli GI, Hiort O. Hormonal Management of Complete Androgen Insensitivity Syndrome from Adolescence Onward. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(6):428-433. doi: <https://doi.org/10.1159/000334162>
- Bertelloni S, Baroncelli GI, Mora S. Bone health in disorders of sex differentiation. *Sex Dev*. 2010. doi: <https://doi.org/10.1159/000315961>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Старостина Евгения Александровна**, к.м.н. [Evgenia A. Starostina, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2283-8958>; eLibrary SPIN: 5040-8628; e-mail: colpakova.ev@mail.ru

Фролкова Надежда Викторовна [Nadezhda V. Frolkova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6204-4231>; eLibrary SPIN: 9776-5985; e-mail: nadya.frolkova@mail.ru

Сеидова Сеидбике Мирсамедовна [Seidbike M. Seidova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4991-9963>; e-mail: ssseibi@icloud.com

Пржиялковская Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhiyalkovskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; eLibrary SPIN: 9309-3256; e-mail: przhiyalkovskaya.elena@gmail.com

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., проф. [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Старостина Е.А., Фролкова Н.В., Сеидова С.М., Пржиялковская Е.Г., Платонова Н.М., Трошина Е.А. Синдром тестикулярной феминизации: превентивная гонадэктомия, «за» и «против» // Ожирение и метаболизм. — 2024. — Т. 21. — №1. — С. 85-91. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13024>

TO CITE THIS ARTICLE:

Starostina EA, Frolkova NV, Seidova SM, Przhiyalkovskaya EG, Platonova NM, Troshina EA. Androgen insensitivity syndrome: preventive gonadectomy, pros and cons. *Obesity and metabolism*. 2024;21(1):85-91. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13024>