Check for updates

Синдром Клайнфельтера у детей и подростков

© Д.А. Беспалюк*, И.С. Чугунов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Синдром Клайнфельтера — хромосомная патология, являющаяся самой частой аномалией половых хромосом и самой частой формой первичного мужского гипогонадизма. Наличие дополнительной Х-хромосомы в кариотипе обусловливает бесплодие, азооспермию, малый объем тестикул, высокий уровень гонадотропинов и низкий уровень тестостерона, высокорослость и диспропорциональное телосложение, трудности обучения и особенности речевого развития. Несмотря на высокую частоту синдрома в популяции, только 25% пациентов узнают о своем заболевании в течение жизни. Поздняя диагностика и несвоевременно начатое лечение зачастую обусловлены выраженным клиническим полиморфизмом заболевания, различным временем появления симптомов, а также высокой частотой ассоциированных состояний, по поводу которых пациенты наблюдаются у различных специалистов, не зная об основном диагнозе.

В настоящем обзоре представлены данные об истории изучения, этиологии синдрома, клинических и лабораторных особенностях, характерных для детского, подросткового и взрослого возраста. Перечислены наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания и приведены современные данные об их распространенности, а также влиянии на них заместительной терапии препаратами тестостерона.

Ключевые слова: синдром Клайнфельтера, гипогонадизм, гинекомастия, ожирение, сахарный диабет 2-го типа.

Klinefelter syndrome in children and adolescents

© Darya A. Bespalyuk*, Igor S. Chugunov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Klinefelter syndrome is a chromosomal pathology, which is the most common anomaly of sex chromosomes and the most common form of primary male hypogonadism. The presence of an extra X-chromosome in the karyotype causes infertility, azoospermia, small size of testicles, high level of gonadotropins and low level of testosterone, tallness and disproportionate physique, learning difficulties, and developmental speech disorders. Despite the high incidence of the syndrome in the population, only 25% of patients are aware of their disease during their lifetime. Late diagnosis and delayed treatment are often due to pronounced clinical polymorphism of the disease, different symptom onset time, as well as high incidence of associated conditions, so that these patients are followed by various specialists, but they are not aware of the main diagnosis.

This review presents data on the history, etiology of the syndrome, clinical and laboratory features characteristic of children, adolescents, and adults. The most common associated diseases are listed and current data on their prevalence and the effect of testosterone replacement therapy on these conditions are provided.

Keywords: Klinefelter syndrome, hypogonadism, gynecomastia, obesity, type 2 diabetes mellitus.

Синдром Клайнфельтера (СК) — врожденное генетическое заболевание лиц мужского пола, обусловленное наличием в мужском кариотипе дополнительной половой Х-хромосомы (одной или нескольких). Данный синдром характеризуется многообразием цитогенетических вариантов: 47,XXY, 48,XXXY, 48,XXYY, 49, XXXXY, 49,XXXYY, 46,XY/47,XXY. «Классическим» кариотипом при СК является 47,XXY, который встречается примерно в 90% случаев; мозаичные формы составляют 7%, остальные варианты полисомий — около 3% [1].

Распространенность СК крайне высока: колеблясь от 1:500 до 1:1000 (0,1—0,2%) новорожденных мальчиков [1, 2]. В 3% случаев СК выявляется у мужчин с бесплодием, в 11% — при азооспермии.

Присутствие в кариотипе дополнительной Х-хромосомы приводит к клинико-лабораторным проявлениям, из которых самыу частые бесплодие (91—99%) и азооспермия (>95%), малый (<6 мл) объем тестикул в зрелом возрасте (>95%), высокий уровень гонадотропинов (>95%) и низкий уровень тестостерона в крови (63—85%), скудное оволосение лица и тела (60—80%), трудности обучения (>75%), легастения (затруднение приобретения навыков чтения и письма 50—70%), гинекомастия (38—75%), высокорослость (30%) [3].

История

В 1942 г. Harry Fitch Klinefelter (в честь которого будет назван синдром), Edward C. Reifenstein и Fuller Albright [4] обнаружили у 9 мужчин в возрасте от 17 до 38 лет ранее не описанное сочетание: двусторонней гинекомастии, маленького размера яичек (при нормальном развитии полового члена) и азооспермии с повышенной экскрецией фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) с мочой. Вначале авторы предполагали, что гинекомастия у пациентов является следствием повышенной секреции эстрогенов, но в ходе обследования эта гипотеза была опровергнута. Активно обсуждалось наличие гипотетического Х-гормона (ингибина В), секретируемого тестикулами, и высказывалось предположение о дефиците этого гормона в качестве причины гиперсекреции ФСГ и гинекомастии. Механизм формирования азооспермии, гиалинизации семенных канальцев оставался неясным.

Copyright © 2018 by the MediaSphere
Licensee: CC BY-NC-ND
doi: 10.14341/probl9840

 DOI: https://dx.doi.org/10.14341/probl9840

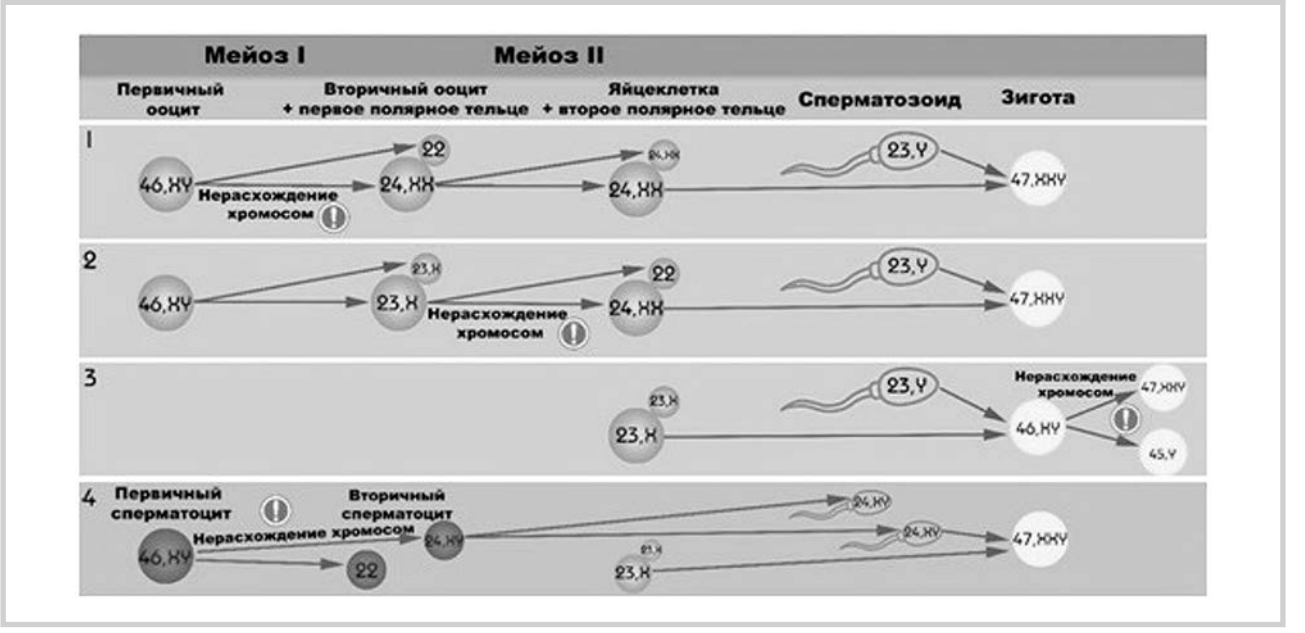

Схема образования дополнительной Х-хромосомы в ходе гаметогенеза.

1 — на стадии мейоза I у матери; 2 — на стадии мейоза II у матери; 3 — в процессе постзиготического митотического деления; 4 — на стадии мейоза I у отца [34].

В 1949 г. M. Barr и E. Bertram [5] при изучении ядер кошачьих нейронов обнаружили наличие в клетках самок и отсутствие у самцов маленького тельца, расположенного близко к ядру (позже получившего название «половой хроматин», или «тельце Барра»). В 1955 г. K. Moore и M. Barr [6] описали простой метод изучения полового хроматина — в мазке со слизистой оболочки щеки. J. Bradbury и соавт. [7] в 1956 г. при исследовании буккального эпителия 19-летнего пациента с признаками СК (малый объем тестикул, нормальное развитие полового члена, лобковое оволосение по женскому типу, двусторонняя гинекомастия, высокий уровень гонадотропинов в моче, отсутствие сперматозоидов в эякуляте и склероз семенных канальцев по данным биопсии) обнаружили наличие полового хроматина.

В 1959 г. P. Jacobs и J. Strong [8] выполнили стернальную пункцию у 24-летнего мужчины с гинекомастией и гипоплазией тестикул и в 44 изученных клетках обнаружили по 47 хромосом. В связи с тем что у данного пациента был выявлен также половой хроматин, а размер дополнительной хромосомы соответствовал размеру хромосомы X, авторы предположили, что при СК в кариотипе имеется дополнительная X-хромосома, что и подтвердилось впоследствии.

Этиология

Количественное нарушение хромосомного набора, приводящее к СК, является следствием нерасхождения хромосом в процессе родительского гаметогенеза. Дополнительная X-хромосома с равной вероятностью имеет отцовское и материнское происхождение [9]. В ходе сперматогенеза ошибка расхождения хромосом происходит только в процессе первого мейотического деления (при формировании сперматоцитов второго порядка), тогда как в ходе овогенеза ошибки могут происходить на разных уровнях клеточного деления [10]:

1) в процессе мейоза I (при формировании ооцитов второго порядка) — частота нерасхождения хромосом на данном этапе составляет примерно 48% в структуре материнского наследования;

2) в процессе мейоза II вследствие ошибки разделения сестринских хроматид при формировании яйцеклетки — 29%;

3) в процессе постзиготического митотического деления —16%;

4) на этапе мейотического деления, стадия которого не определена — 7% **(см. рисунок)**.

Среди факторов риска хромосомных нарушений в процессе деления клеток выделяют возраст матери старше 40 лет, особенно для этапа дробления зиготы [1]. Влияние возраста отца остается спорным [11].

Клиническая картина

Несмотря на высокую распространенность СК в популяции, заболевание только в 10% случаев диагностируется до начала пубертата и только в 25% — в течение жизни мужчины [1]. Причиной позднего выявления данного состояния являются выраженная вариабельность симптомов, различное время их по-

явления и степень выраженности, в связи с чем пациенты могут долгое время наблюдаться у разных специалистов, не зная об основном диагнозе.

Клинико-лабораторные признаки СК в детском возрасте

У большинства детей с СК определяются антропометрические показатели, не отличающиеся от нормы [12, 13]. Среди признаков, позволяющих заподозрить СК у новорожденных, описывают неправильно развитые гениталии, крипторхизм (с частотой встречаемости 27—37%), маленький объем яичек и микропенис (частота 10—25%) [3, 13]. В течение первых 2 лет жизни могут иметь место задержка речевого развития (появление первых слов только в 18—24 мес) и более позднее начало самостоятельной ходьбы (≈18 мес) [14]. По данным C. Samango-Sprouse [15], у 68% детей с СК в возрасте от 2 мес до 7 лет выявляется мышечная гипотония. Описаны также дискоординация движений, умеренно выраженная гипермобильность суставов, плоскостопие с пронацией голеностопного сустава и вальгусная деформация коленных суставов, искривление дистальной фаланги V пальца кисти [16]. Ускорение роста — один из характерных признаков СК — у большинства детей начинает обращать на себя внимание между 5-ю и 8-ю годами жизни [12]. У детей младшего школьного возраста в 40% выявляются нарушения речевого развития, включающие трудности выражения мыслей и проблемы вербальной коммуникации. Более 75% детей испытывают затруднения в приобретении навыков чтения и письма [3]. Следует отметить, что именно особенности психического развития и поведения у детей с СК чаще всего служат основанием для проведения кариотипирования в этом возрасте [17].

У многих пациентов с СК при кариотипе 47,XXY значительные нарушения интеллектуального развития отсутствуют (IQ варьирует от 90 до 100 баллов) [10]. Однако с присутствием в кариотипе каждой следующей дополнительной Х-хромосомы выраженность нарушений речевого развития возрастает, а IQ снижается примерно на 15—16 баллов [12].

Среди особенностей психического развития у детей с СК выделяют эмоциональную лабильность, высокую тревожность, склонность к депрессивным состояниям, низкую мотивацию к деятельности и заниженную самооценку [18]. H. Bruining и соавт. [19] при обследовании 51 ребенка с СК в возрасте от 6 до 19 лет в 27% случаев выявили расстройства аутистического спектра, что еще больше может затруднять приобретение социальных навыков.

У большинства мальчиков с СК в допубертатном возрасте определяются нормальные уровни тестостерона, ЛГ, ФСГ, ингибина В, АМГ, СССГ. Повышенный уровень ФСГ и сниженный уровень ингибина В (отражающий нарушение функции клеток Сертоли) регистрируются только у 10—20% больных [20]. Ряд авторов [14, 21] выявили снижение пиковой секреции тестостерона у детей с СК в период мини-пубертата, что может свидетельствовать о ранней манифестации тестикулярной недостаточности у отдельных пациентов с СК. Сообщается и о высоконормальных уровнях тестостерона у мальчиков с СК в возрасте 3 мес [22]. В этой же работе продемонстрировано повышение соотношения ФСГ/ингибин В (6,5 у детей с СК против 3,0 у детей контрольной группы). Предполагается, что увеличение данного показателя отражает раннюю дисфункцию клеток Сертоли.

Таким образом, у подавляющего большинства детей с СК до наступления пубертата определяются нормальные показатели гормонального профиля, хотя у части пациентов уже в раннем возрасте могут быть обнаружены признаки тестикулярной недостаточности.

Клинико-лабораторные признаки СК в периоде пубертата

Среди клинических признаков СК в подростковом возрасте могут отчетливо проявляться диспропорции тела (длина ног начинает превышать длину туловища), снижение мышечной массы, скудное оволосение лица и груди, маленький объем тестикул, гинекомастия.

Рост увеличивается преимущественно за счет длины ног, которая при СК в среднем на 5,7 см превышает аналогичный показатель у детей контрольной группы [23]. Пропорции тела при СК несколько отличаются от характерных для других видов гипогонадизма, поскольку размах рук в большинстве случаев не превышает длины тела [24]. Увеличение грудных желез определяется примерно у трети взрослых мужчин с СК [23]; оно начиная обращать на себя внимание, как правило, в пубертатном периоде. Одним из предполагаемых механизмов развития гинекомастии считается повышенное отношение эстрадиола к тестостерону [25].

L. Aksglaede и соавт. [26] выявили гинекомастию у 16 (47 %) из 34 подростков с СК, а S. Close и соавт. [18] — у 5 (18,5%) из 27, тогда как ни у одного из 16 детей допубертатного возраста гинекомастия не отмечалась. Сходные результаты были получены N. Pacenza и соавт. [27]: гинекомастия была выявлена у 11 (42,3%) из 26 подростков с СК и не у одного из 18 детей младшего возраста.

В отличие от физиологической юношеской гинекомастии, часто развивающейся в период полового созревания и имеющей транзиторный характер, гинекомастия у подростков с СК, как правило, постоянна. Эффективность медикаментозного лечения гинекомастии (например, ингибиторами ароматазы) при СК остается недоказанной [16]. Поэтому при выраженном дискомфорте из-за увеличенного размера грудных желез следует рассматривать возможность хирургического вмешательства. Несмотря на повы-

 DOI: https://dx.doi.org/10.14341/probl9840

шенный риск рака грудных желез при СК (частота встречаемости 0,3%), гинекомастию не считают предрасполагающим к раку фактором [24].

Возраст начала пубертата и раннее его течение у большинства мальчиков с СК существенно не отличаются от нормы: в период с 11 до 14 лет объем тестикул увеличивается примерно до 6—8 мл, уровень тестостерона в крови превышает 10 нмоль/л, обеспечивая увеличение длины полового члена и лобковое оволосение. Половое развитие по Таннеру достигает IV—V стадии [27—29]. Однако в дальнейшем объем тестикул уменьшается (до <4 мл) вследствие быстрой дегенерации тестикулярной ткани.

В среднем через 1 год от начала пубертата начинает возрастать уровень ФСГ, а через 2 года и уровень ЛГ [16]. К концу пубертатного периода концентрация ингибина В у больных часто остается низкой [29], тогда как в норме наблюдается его повышение.

В норме уровень АМГ, высокий на протяжении всего детства, при начале полового созревания (активации сперматогенеза) снижается одновременно с повышением уровня тестостерона. При СК уровень АМГ снижается медленнее, чем у здоровых мальчиков, а содержание тестостерона после начала пубертата становится низконормальным или низким [26]. Клетки Лейдига, помимо тестостерона, продуцируют и инсулиноподобный фактор роста-3 (ИФР-3), уровень которого отражает их функцию и дифференцировку. В норме концентрация ИФР-3 в течение пубертата возрастает, а у подростков с СК остается низкой [30].

Уровень эстрадиола в крови пациентов с СК в пубертатном и взрослом возрасте может быть повышенным независимо от наличия гинекомастии [31].

Клинико-лабораторные признаки СК в зрелом возрасте

Зрелые мужчины с СК чаще всего обращаются с жалобами на бесплодие, эректильную дисфункцию и снижение либидо. Типичными проявлениями, характерными для синдрома, считаются гипоплазия тестикул и плотная их консистенция при пальпации, однако плотная структура яичек не является обязательным признаком. Следует отметить нормальные размеры полового член у большинства мужчин с СК. Могут обращать на себя внимание высокий рост, длинные ноги, узкие плечи и широкие бедра, скудное оволосение лица и тела, лобковое оволосение по женскому типу, гинекомастия. В отсутствие заместительной терапии тестостероном, а также при поздней диагностике проявляются последствия дефицита андрогенов — ожирение и метаболический синдром, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания.

У пациентов определяются высокие уровни ЛГ и особенно ФСГ, низкие/низконормальные уровни тестостерона и ИФР-3 [27] и низкие/неопределяемые уровни ингибина В и АМГ [26, 29]. Концентрации эстрадиола и СССГ часто превышают норму [32].

Заболевания, ассоциированные с СК

Пациенты с СК нередко страдают сопутствующими заболеваниями, что обусловливает более частую (на 70%) госпитализацию таких больных и повышенную (на 50%) их смертность [33]. Чаще всего у пациентов с СК выявляют абдоминальное ожирение (50%), метаболический синдром (46%), остеопению (5—40%), сахарный диабет 2-го типа (10—39%), пролапс митрального клапана (0—55%), остеопороз (10%), эпилепсию (5,5%), острый венозный тромбоз (4,7%), легочную эмболию (2,3%) [3]. Среди онкологических заболеваний чаще всего встречаются экстрагонадные герминогенные опухоли, локализованные в средостении (0,4%), и рак грудных желез (0,3%).

Ожирение

Известно, что уровень тестостерона у мужчин тесно связан с объемом жировой ткани. Тестостерон, взаимодействуя с рецепторами адипоцитов, стимулирует липолиз и ингибирует их развитие из стволовых клеток. Соответственно возрастной андрогенный дефицит у мужчин способствует увеличению числа адипоцитов и избыточному накоплению в них жира. Многократно показано, что заместительная терапия тестостероном при андрогенном дефиците снижает объем висцерального жира и инсулинорезистентность [34].

Сама жировая ткань как эндокринный орган способна оказывать существенное влияние на системный метаболизм [35]. Ароматаза жировой ткани конвертирует андрогены в эстрогены, а избыток эстрогенов подавляет секрецию ЛГ и соответственно тестостерона. При снижении массы тела у мужчин с ожирением уровень тестостерона в сыворотке нормализуется [36].

Таким образом, заместительная терапия тестостероном разрывает «порочный круг», когда андрогенный дефицит способствует чрезмерному отложению жира, а избыток жира снижает продукцию тестостерона.

Телосложение пациентов с СК может быть различным [4], но не менее 50% таких пациентов имеют избыточную массу тела с преимущественным отложением жира в абдоминальной области и увеличением окружности талии и бедер. A. Bojesen и соавт. [37] нашли у пациентов с СК значительно большее превышение массы жировой ткани (на 34% при СК и на 17,6% у лиц контрольной группы; $p<0,0001$) и значительно больший объем талии (109 и 92 см; $p<0,0001$). Интересно, что индекс массы тела (ИМТ) у пациентов с СК мало отличается от нормы [23, 38]. Это, вероятно, связано с высокорослостью и снижением мышечной массы у большинства из них. С помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбци-

ометрии у мужчин с СК независимо от ИМТ было выявлено повышенное содержание абдоминального жира [23, 37].

В отличие от простого андрогенного дефицита, при котором заместительная гормональная терапия, как правило, уменьшает содержание жировой массы, у мужчин с СК эффекты такой терапии неоднозначны. Так, M. Jiang-Feng и соавт. [39], наблюдавшие 39 взрослых пациентов с СК, которые получали соответствующую терапию от 1 до 30 лет (в среднем 4 года), нашли у них значительное увеличение массы тела (в среднем на 12,4±4,8 кг). S. Chang и A. Bojesen и соавт. [23, 37] наблюдали лишь некоторое улучшение композиционного состава тела после гормональной терапии у пациентов с СК. Имеются сообщения и об отсутствии значительных изменений после терапии [40, 41].

Столь же противоречивые результаты получены при наблюдении за пациентами с СК младшего возраста. L. Aksglæde и соавт. [42] обследовали 24 пациентов с СК в возрасте от 4,3 до 18,6 года; 6 из них получали тестостерон ундеканоат (внутрь по 40—80 мг 2 раза в день в течение 0,5—3,2 года). С помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у больных было выявлено повышение процентного содержания жира и снижение мышечной массы (при нормальном ИМТ) по сравнению со здоровой группой; при этом различия между получающими терапию и не получающими ее отсутствовали. В то же время, по данным M. Bardsley и соавт. [43], композиционный состав тела у 89 детей с СК в возрасте от 4 до 12 лет практически не отличался от такового у 34 здоровых детей того же возраста.

Таким образом, помимо дефицита андрогенов, при СК существуют дополнительные факторы, обусловливающие развитие абдоминального ожирения, а композиционный состав тела может начинать меняться еще до пубертата и появления выраженных симптомов гипогонадизма.

Метаболический синдром

Метаболический синдром (МС) — симптомокомплекс, согласно Консенсусу Международной диабетической федерации (IDF) от 2006 г., обязательно включающий абдоминальное ожирение (окружность талии >94 см у мужчин и >80 см у женщин европеоидной расы) в сочетании с любыми двумя из нижеперечисленных параметров: повышение уровня триглицеридов (>1,7 ммоль/л), снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) до <1,03 ммоль/л у мужчин и <1,29 ммоль/л у женщин, артериальное давление (АД) выше 130/85 мм рт.ст. и повышение уровня глюкозы натощак (>5,6 ммоль/л) или ранее диагностированный сахарный диабет 2-го типа [44]. У пациентов с СК МС встречается чаще, чем в общей популяции (примерно у 46%). К основным симптомам МС также относят гиперинсулинемию и инсулинорезистентность, которые могут быть выявлены при СК даже при нормальном ИМТ [45].

A. Bojesen и соавт. [37] в 2006 г. провели крупное исследование с участием 70 пациентов с СК старше 18 лет, из которых 35 получали заместительную терапию тестостероном. Контрольная группа включала 71 человека. МС был выявлен у 16 (44%) из 35 пациентов с СК, не получающих терапию, и у 17 (46%) из 35, получавших ее (в контроле МС диагностировался у 10%). У нелеченых мужчин с СК отмечались более высокий базальный уровень глюкозы и инсулина в крови, снижение чувствительности к инсулину (рассчитанное по индексу HOMA), повышение уровней триглицеридов, ЛПНП, лептина и С-реактивного белка, снижение содержания ЛПВП без повышения АД. У пациентов с СК, получающих терапию, уровень ЛПНП и адипонектина был ниже, чем у нелеченых пациентов. Терапия слабо влияла на композиционный состав тела и чувствительность к инсулину. D. Pasquali и соавт. [46] также отметили высокую частоту компонентов МС у пациентов с СК и незначительное влияние заместительной гормональной терапии на показатели липидного и углеводного обмена.

МС у пациентов с СК может проявляться уже в детском возрасте. Так, M. Bardsley и соавт. [43] у 89 мальчиков с СК в возрасте от 4 до 12 лет обнаружили инсулинорезистентность в 24% случаев, у 30% детей объем талии превышал 90-й процентиль (по сравнению с 21% в контрольной группе); у 36% пациентов были выявлены 2 критерия МС (наиболее часто увеличение объема талии и снижение уровня ЛПНП) и у 7% — 3 критерия этого синдрома.

S. Davis и соавт. [17] при обследовании 93 пациентов с СК в допубертатном возрасте у 80% нашли ⩾1 критерия МС, а у — 11% ⩾3 критериев; при этом не было обнаружено связи между наличием симптомов МС и ИМТ. У 8 мальчиков с уровнем ингибина В <50 нг/мл определялся более высокий уровень глюкозы крови натощак, триглицеридов и ЛПНП и более низкий уровень ЛПВП.

Таким образом, учитывая отсутствие четкой взаимосвязи между компонентами МС и ИМТ, наличие МС у детей с СК без признаков андрогенного дефицита, а также отсутствие выраженного влияния заместительной гормональной терапии на метаболические показатели, механизмы формирования метаболических нарушений при СК остаются неясными.

Сахарный диабет 2-го типа

По данным эпидемиологических исследований [37, 47], сахарный диабет при СК встречается в 3 раза чаще, чем в общей популяции.

По данным K. Ota и соавт. [48], в Японии сахарный диабет 2-го типа был выявлен у 6,8% из 895 пациентов с СК. В исследовании S. Han и соавт. [49], в котором приняли участие 376 взрослых мужчин с СК,

 DOI: https://dx.doi.org/10.14341/probl9840

предиабет (повышение уровня глюкозы натощак в диапазоне от 100 до 125 мг/дл и гликированного гемоглобина от 5,7 до 6,4 %) был выявлен у 57 (26%) пациентов; из них у 33 мужчин имелось ожирение и 24 сохраняли нормальную массу тела. Сахарный диабет 2-го типа был определен у 28 пациентов: у 14 мужчин с нормальной массой тела и у 14 — с ожирением.

Можно отметить более раннее развитие сахарного диабета 2-го типа при СК и меньшую его зависимость от ИМТ, чем у пациентов без СК [50]. Примечательно, что у мужчин с СК, имеющих в кариотипе более одной дополнительной Х-хромосомы (48,XXXY, 49,XXXXY), распространенность сахарного диабета 2-го типа оказывается выше (более 57%), чем при классическом кариотипе [39].

Заместительная терапия препаратами тестостерона практически не влияет на метаболизм глюкозы при СК [37, 46, 48], что указывает на второстепенную роль андрогенного дефицита в генезе нарушений углеводного обмена [51].

Остеопения и остеопороз

Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) тесно связана с уровнем половых гормонов. Андрогены, взаимодействуя со своими рецепторами на остеобластах, способствуют пролиферации клеток, а, превращаясь в эстрогены, регулируют резорбтивную активность остеокластов. Андрогенный дефицит у мужчин приводит к снижению костной плотности, являясь одним из основных факторов риска остеопороза.

У пациентов с СК часто обнаруживают снижение МПКТ (≈ в 25—40% случаев) [52]. Согласно J. Stepan и соавт. [53], средняя ежегодная потеря костной массы при СК составляет 0,6%, а переломы шейки бедра и позвоночника нередко являются причиной инвалидности и смерти таких пациентов [33].

Долгое время наличие нарушения костного обмена при СК связывали с гипогонадизмом [53]. Однако более поздние исследования [54] показали, что снижение МПКТ у взрослых пациентов с СК определяется даже при нормальном уровне тестостерона в крови.

Время появления нарушений костного метаболизма остается неопределенным. У детей и подростков с СК находили как нормальные показатели МПКТ [42], так и признаки ранних изменений. По данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, у мальчиков с СК снижение МПКТ определяется уже в подростковом возрасте (у 14 из 15 в возрасте 14—15 лет), а у 4 юношей (16—18 лет) был выявлен остеопороз. Корреляции между МПКТ и уровнем тестостерона найдено не было, однако 6-месячное лечение эфирами тестостерона приводило к повышению костной плотности [55].

У взрослых мужчин с СК большинство исследователей не отмечают значимого влияния заместительной тестостероновой терапии на МПКТ [54, 56], хотя есть сообщения и о положительных результатах [41]. Наиболее вероятной причиной низкой эффективности терапии считается ее позднее начало. Так, по данным A. Kübler и соавт. [56], у пациентов, начавших получать препараты тестостерона до 20-летнего возраста, в зрелости имели место нормальные показатели плотности костной ткани, тогда как у пациентов, начавших лечение в возрасте старше 20 лет, эти показатели были сниженными. Возможным механизмом нарушений костного метаболизма считают снижение уровня витамина D_3 [33, 57]. S. Overdad и соавт. [58] у пациентов с СК, получающих и не получающих гормональную терапию, выявили положительную корреляцию между уровнями ИФР-3 и остеокальцина (маркера костного ремоделирования), что позволило предположить влияние ИФР-3 на костный метаболизм.

Таким образом, снижение МПКТ у пациентов с СК, помимо дефицита андрогенов, обусловлено и другими, требующими анализа механизмами.

Заключение

В настоящем обзоре освещены современные данные о клинических и лабораторных особенностях СК, характерных для пациентов разного возраста, а также о заболеваниях, наиболее часто ассоциированных с данным синдромом. Ранняя диагностика, мультидисциплинарный и персонализированный подход к пациентам с СК способствуют предотвращению осложнений андрогенного дефицита и улучшению социальных навыков, значительно повышая качество жизни пациентов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена при поддержке Фонда поддержки и развития филантропии КАФ в рамках благотворительной программы «Альфа-Эндо».

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

Участие авторов. Оба автора внесли равный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку финальной версии статьи.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Bojesen A, Juul S, Gravholt Ch. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):622- 626. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2002-021491
2. Herlihy AS, Halliday JL, Cock ML, Et Al. The prevalence and diagnosis rates of Klinefelter syndrome: an Australian comparison. *Med J Aust*. 2011;194(1):24-28.
3. Groth KA, Skakkebæk A, Høst C, et al. Clinical review: Klinefelter syndrome — a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(1):20-30. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2012-2382
4. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol*. 1942;2(11):615-627. doi: https://doi.org/10.1210/jcem-2-11-615
5. Barr ML, Bertram EG. A morphological distinction between neurones of the male and female, and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. In: Persaud TVN. (Eds). *Problems of Birth Defects*. 1949:101-102. doi://https://doi.org/10.1007/978-94-011-6621-8_11 6
6. Moore KL, Barr ML. Smears from the oral mucosa in the detection of chromosomal sex. *Lancet*. 1955;269(6880):57-58. doi: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(55)92161-9
7. Bradbury JT, Bunge RG, Boccabella RA. Chromatin test in Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1956;16(5):689-689. doi: https://doi.org/10.1210/jcem-16-5-689
8. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature*. 1959; 183(4657):302-303. doi: https://doi.org/10.1038/13302a0
9. Thomas NS, Hassold TJ. Aberrant recombination and the origin of Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update*. 2003;9(4):309-317. doi: https://doi.org/10.1093/humupd/dmg028
10. Simpson JL, De La Cruz F, Swerdloff RS, et al. Klinefelter syndrome: expanding the phenotype and identifying new research directions. *Genet Med*. 2003;5(6):460-468. doi: https://doi.org/10.109701.gim.0000095626.54201.d0
11. Tüttelmann F, Gromoll J. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod*. 2010;16(6):386-395. doi: https://doi.org/10.1093/molehr/gaq019
12. Visootsak J, Graham JMJr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1(42):1-5. doi:https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-42
13. Lahlou N, Fennoy I, Ross JL, et al. Clinical and hormonal status of infants with nonmosaic XXY karyotype. *Acta Paediatr*. 2011;100(6):824-829. doi: https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02280.x
14. Ross JL, Samango-Sprouse C, Lahlou N, et al. Early androgen deficiency in infants and young boys with 47,XXY Klinefelter syndrome. *Horm Res*. 2005;64(1):39-45. doi: https://doi.org/10.1159/000087313
15. Samango-Sprouse C. Mental development in polysomy X Klinefelter syndrome (47,XXY; 48,XXXY): effects of incomplete X inactivation. *Semin Reprod Med*. 2001;19(2):193-202. doi: https://doi.org/10.1055/s-2001-15400
16. Davis S, Howell S, Wilson R, et al. Advances in the interdisciplinary care of children with Klinefelter syndrome. *Adv Pediatr*. 2016; 63(1):15-46. doi: https://doi.org/10.1016/j.yapd.2016.04.020
17. Davis S, Lahlou N, Bardsley M, et al. Gonadal function is associated with cardiometabolic health in pre-pubertal boys with Klinefelter syndrome. *Andrology*. 2016;4(6):1169-1177. doi: https://doi.org/10.1111/andr.12275
18. Close S, Fennoy I, Smaldone A, et al. Phenotype and adverse quality of life in boys with Klinefelter syndrome. *J Pediatr*. 2016; 167(3):650-657. doi: https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.06.037
19. Bruining H, Swaab H, Kas M, et al. Psychiatric characteristics in a self-selected sample of boys with Klinefelter syndrome. *Pediatrics*. 2009;123(5):865-870. doi: https://doi.org/10.1542/peds.2008-1954
20. Davis SM, Rogol AD, Ross JL. Testis development and fertility potential in boys with Klinefelter syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(4):843-865. doi: https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.07.008
21. Lahlou N, Fennoy I, Carel JC, et al. Inhibin B and Anti-Müllerian hormone, but not testosterone levels, are normal in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 9(4):1864-1868. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2003-031624
22. Aksglaede L, Petersen JH, Main KM, et al. High normal testosterone levels in infants with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(3):345-350. doi: https://doi.org/10.1530/eje-07-0310
23. Chang S, Skakkebæk A, Trolle C, et al. Anthropometry in Klinefelter syndrome -multifactorial influences due to CAG length, testosterone treatment and possibly intrauterine hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):508-517. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2014-2834
24. Kanakis GA, Nieschlag E. Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism*. 2018;86:135-144. doi: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.09.017
25. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(2):123-134. doi: https://doi.org/10.1007/s40618-016-0541-6
26. Aksglaede L, Skakkebaek NE, Almstrup K, et al. Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience. *Acta Paediatr*. 2011;100(6):793-806. doi: https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02246.x
27. Pacenza N, Pasqualini T, Gottlieb S, et al. Clinical presentation of Klinefelter's syndrome: differences according to age. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:324835. doi: https://doi.org/10.1155/2012/324835
28. Rohayem J, Nieschlag E, Zitzmann M, et al. Testicular function during puberty and young adulthood in patients with Klinefelter's syndrome with and without spermatozoa in seminal fluid. *Andrology*. 2016;4(6):1178-1186. doi: https://doi.org/10.1111/andr.12249
29. Christiansen P, Andersson AM, Skakkebaek NE. Longitudinal studies of inhibin B levels in boys and young adults with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):888-891. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2002-021379
30. Radicioni AF, Ferlin A, Balercia G, et al. Consensus statement on diagnosis and clinical management of Klinefelter syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(11):839-850. doi: https://doi.org/10.1007/bf03350351
31. Wikström AM, Dunkel L. Klinefelter syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(2):239-250. doi: https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.09.006
32. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al. Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 2004;364:273-283. doi: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16678-6
33. Bojesen A, Gravholt C.H. Morbidity and mortality in Klinefelter syndrome (47,XXY). *Acta Paediatr*. 2011;100(6):807-813. doi: https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02274.x
34. Роживанов Р.В. Опыт применения пролонгированного препарата тестостерона ундеканоата при гипогонадизме, ожирении и метаболическом синдроме у мужчин // *Ожирение и метаболизм*. — 2012. — Т.9. – №4. — С. 10—13. [Rozhivanov RV. Experience of using long-acting testosterone undecanoate in hypogonadism, obesity and metabolic syndrome in men. *Obesity And Metabolism*. 2012;10(4):10-13. (In Russ).]. doi: https://doi.org/10.14341/2071-8713-5123

35. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган // *Ожирение и метаболизм*. — 2006. — Т. 3. — №1. — С. 6—13. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Butrova SA. Zhirovaya tkan' kak endokrinnyy organ. *Obesity and Metabolism*. 2006;3(1):6-13. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/2071-8713-4937
36. Leenen R, Van Der Kooy K, Seidell JC, et al. Visceral fat accumulation in relation to sex hormones in obese men and women undergoing weight loss therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78(6):1515-1520. doi: https://doi.org/10.1210/jcem.78.6.8200956
37. Bojesen A, Juul S, Birkebaek NH, et al. Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1254-1260. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2005-0697
38. Ishikawa T, Yamaguchi K, Kondo Y, et al. Metabolic syndrome in men with Klinefelter's syndrome. *Urology*. 2008;71(6):1109-1113. doi: https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.01.051
39. Jiang-Feng M, Hong-Li X, Xue-Yan W, et al. Prevalence and risk factors of diabetes in patients with Klinefelter syndrome: a longitudinal observational study. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1331-1335. doi: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1122
40. Selice R, Caretta N, Di Mambro A, et al. Prostate volume and growth during testosterone replacement therapy is related to visceral obesity in Klinefelter syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(6):743-749. doi: https://doi.org/10.1530/eje-13-0488
41. Jo DG, Lee HS, Joo YM, et al. Effect of testosterone replacement therapy on bone mineral density in patients with Klinefelter syndrome. *Yonsei Med J*. 2013;54(6):1331-1335. doi: https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.6.1331
42. Aksglaede L, Molgaard C, Skakkebaek NE, et al. Normal bone mineral content but unfavourable muscle/fat ratio in Klinefelter syndrome. *Arch Dis Child*. 2008;93(1):30-34. doi: https://doi.org/10.1136/adc.2007.120675
43. Bardsley MZ, Falkner B, Kowal K, et al. Insulin resistance and metabolic syndrome in prepubertal boys with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr*. 2011;100(6):866-870. doi: https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02161.x
44. The IDF Consensus Worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2006. Available From: http://www.idf.org/webdata/docs/idf_meta_def_final.pdf
45. Yesilova Z, Oktenli C, Sanisoglu SY, et al. Evaluation of insulin sensitivity in patients with Klinefelter's syndrome: a hyperinsulinemic euglycemic CLAMP Study. *Endocrine*. 2005; 27(1):11-15. doi: https://doi.org/10.1385/endo:27:1:011
46. Pasquali D, Arcopinto M, Renzullo A, et al. Cardiovascular abnormalities in Klinefelter syndrome. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):754-759. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.215
47. Swerdlow AJ, Higgins CD, Schoemaker MJ, et al. Mortality in patients with Klinefelter syndrome in Britain: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6516-6522. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2005-1077
48. Ota K, Suehiro T, Ikeda Y. Diabetes mellitus associated with Klinefelter's syndrome: a case report and review in Japan. *Intern Med*. 2002;41(10):842-847. doi: https://doi.org/10.2169/internalmedicine.41.842
49. Han SJ, Kim KS, Kim W, et al. Obesity and hyperglycemia in korean men with Klinefelter syndrome: the Korean endocrine society registry. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016;31(4):598-603. doi: https://doi.org/10.3803/enm.2016.31.4.598
50. Salzano A, D'assante R, Heaney LM, et al. Klinefelter syndrome, insulin resistance, metabolic syndrome, and diabetes: review of literature and clinical perspectives. *Endocrine*. 2018;61(2):194-203. doi: https://doi.org/10.1007/s12020-018-1584-6
51. Gravholt CH, Chang S, Wallentin M, et al. Klinefelter syndrome: integrating genetics, neuropsychology, and endocrinology. *Endocr Rev*. 2018;39(4):389-423. D doi: https://doi.org/10.1210/er.2017-00212
52. Breuil V, Euller-Ziegler L. Gonadal dysgenesis and bone metabolism. *Joint Bone Spine*. 2001;68(1):26-33. doi: https://doi.org/10.1016/s1297-319x(00)00235-9
53. Stepan JJ, Burckhardt P, Hána V. The effects of three-month intravenous ibandronate on bone mineral density and bone remodeling in Klinefelter's syndrome: the influence of vitamin d deficiency and hormonal status. *Bone*. 2003;33(4):589-596. doi: https://doi.org/10.1016/s8756-3282(03)00205-9
54. Ferlin A, Schipilliti M, Vinanzi C, et al. Bone mass in subjects with Klinefelter syndrome: role of testosterone levels and androgen receptor gene cag polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(4):739-745. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2010-1878
55. Цораева Ф.З., Скородок Ю.Л., Нагорная И.И. и др. Влияние заместительной терапии половыми стероидами на метаболизм костной ткани у мальчиков с синдромом клайнфельтера. // *Педиатрия*. — 2015. — т. 94 — №5 — с.26—29. [Tsoraeva FZ, Skorodok YuL, Nagornaya II, et al. Influence of hormone replacement therapy on bone metabolism in boys with Klinefelter's syndrome. *Pediatria*. 2015;94(5):26-29. (In Russ.)].
56. Kübler A, Schulz G, Cordes U, et al. The influence of testosterone substitution on bone mineral density in patients with Klinefelter's syndrome. *Exp Clin Endocrinol*. 1992;100(3):129-132. Doi: https://doi.org/10.1055/s-0029-1211192
57. Ferlin A, Selice R, Di Mambro A, et al. Role of vitamin D levels and vitamin D supplementation on bone mineral density in Klinefelter syndrome. *Osteoporos Int*. 2015;26(8):2193-2202. doi: https://doi.org/10.1007/s00198-015-3136-8
58. Overvad S, Bay K, Bojesen A, et al. Low INSL3 in Klinefelter syndrome is related to osteocalcin, testosterone treatment and body composition, as well as measures of the hypothalamic-pituitary-gonadal AXIS. *Andrology*. 2014;2(3):421-427. doi: https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2014.00204.x

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*__Беспалюк Дарья Алексеевна__ [Darya A. Bespalyuk, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм.Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova str., Moscow, 117036, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4900-6652; eLibrary SPIN: 7129-8794; e-mail: dariabespalyuk@gmail.com
Чугунов Игорь Сергеевич, к.м.н. [Igor S. Chugunov, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4915-1267; eLibrary SPIN: 1514-5005; e-mail: chugunovigor@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 05.09.2018. Одобрена к публикации: 25.09.2018.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Беспалюк Д.А., Чугунов И.С. Синдром Клайнфельтера у детей и подростков. // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №5. — С. 321-328. doi: https://doi.org/10.14341/probl9840

TO CITE THIS ARTICLE:

Bespalyuk DA, Chugunov IS. Klinefelter syndrome in children and adolescents. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(5):321-328. doi: https://doi.org/10.14341/probl9840