

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПОЛОВЫМИ СТЕРОИДАМИ НА МЕТАБОЛИЗМ КОСТНОЙ ТКАНИ У МАЛЬЧИКОВ С СИНДРОМОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА

Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет, Санкт-Петербург, РФ

Tsoraeva F.Z., Skorodok J.L., Nagornaya I.I., Zhelenina L.A., Dosovitskaya E.R.

INFLUENCE OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY ON BONE METABOLISM IN BOYS WITH KLINEFELTER'S SYNDROME

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Представлены результаты обследования 35 мальчиков с синдромом Клайнфельтера (СК) в возрасте 14–18 лет (средний возраст $16,5 \pm 1,5$ лет). Обследованные пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – подростки 14–15 лет ($n=15$), 2-я группа – юноши 16–18 лет ($n=20$). Обследование пациентов включало оценку физического развития и пубертата, определение полового развития по шкале Таннер, рентгенологическое исследование лучезапястных суставов, определение в сыворотке крови содержания лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, тестостерона. Определяли метаболизм костной ткани и оценивали влияние заместительной терапии препаратами смеси эфиров тестостерона на минеральную плотность костной ткани (МПКТ). По данным нашего исследования, СК у подростков и юношей в 97,2% случаев сопровождается снижением МПКТ различной степени тяжести.

Ключевые слова: синдром Клайнфельтера, гипогонадизм, подростки, юноши, метаболизм костной ткани.

The article presents results of medical examination of 35 boys with Klinefelter syndrome (KS) aged 14–18 years (mean age $16,5 \pm 1,5$ years). Patients were divided into 2 groups: 1st group – teenagers 14–15 y.o. ($n=15$), 2nd group – young men 16–18 y.o. ($n=20$). The study included physical development and puberty assessment, definition of sexual development at Tanner scale, x-ray of wrist joints, content of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and testosterone in serum. Authors determined bone metabolism and evaluated effect of replacement therapy based on mixture of esters of testosterone on bone mineral density (BMD). According to the research, KS in adolescents and young adults in 97,2% of cases, accompanied by decrease in BMD of varying severity.

Keywords: Klinefelter's syndrome, hypogonadism, teenagers, young men, bone metabolism.

Синдром Клайнфельтера (СК) является самой частой формой первичного мужского гипогонадизма с распространенностью 1 на 500–1000 новорожденных мальчиков [1]. Болезнь представляет собой полисомию по половым хромосомам, при которой имеется как минимум две хромосомы X при наличии хромосомы Y. Примерно

у половины больных с СК на протяжении всей жизни эта патология остается нераспознанной [2]. У остальных пациентов основными жалобами являются гинекомастия, избыточная масса тела, крипторхизм, нарушение эрекции, фертильности, повышенная утомляемость [3, 4].

Гипогонадизм является наиболее извест-

Контактная информация:

Цораева Фатима Заурбековна – аспирант каф. педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ПП СПбГПМУ, детский эндокринолог СПб ГБУЗ ДГБ № 19 им. К.А. Раухфуса
Адрес: Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
Тел.: (812) 578-75-47, **E-mail:** tsoraeva-fatima@mail.ru
Статья поступила 31.07.15, принята к печати 2.09.15.

Contact Information:

Tsoraeva Fatima Zaurbekovna – graduate student of Pediatrics, Endocrinology and Abilitology Department, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
Address: Russia, 197022, St. Petersburg, Lev Tolstoy str., 6–8
Tel.: (812) 578-75-47, **E-mail:** tsoraeva-fatima@mail.ru
Received on Jul. 31, 2015, Submitted for publication on Sept. 2, 2015.

ной причиной остеопороза (ОП) у мужчин. Тестостерон регулирует метаболизм костной ткани непосредственно через рецепторы андрогенов (AR), способствуя периостальному образованию костной ткани во время полового созревания и уменьшая резорбцию кости во взрослой жизни [5, 6]. Дефицит тестостерона, как это наблюдается при СК, является важным фактором риска преждевременного ОП. Так, у 40% пациентов с СК остеопороз, по-видимому, является непосредственным результатом низкого уровня тестостерона в плазме крови [2, 6]. Однако замечено, что снижение костной плотности у мужчин с СК может наблюдаться также при нормальном уровне тестостерона, а заместительная терапия препаратами половых стероидов не всегда эффективна в отношении нормализации минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [2, 6, 7, 9]. Ряд исследований показал высокую распространенность недостаточной МПКТ у больных с СК, несмотря на заместительную терапию препаратами тестостерона [6, 13]. Большинство авторов все же считает, что ранняя заместительная терапия необходима для обеспечения правильного развития костной и мышечной массы, а также для предотвращения ОП [5, 8, 12].

Цель исследования: определить метаболизм костной ткани у мальчиков с СК и оценить влияние заместительной терапии на МПКТ.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 35 мальчиков с СК в возрасте 14–18 лет (средний возраст $16,5 \pm 1,5$ лет), разделенных на 2 группы: в 1-ю группу вошли подростки 14–15 лет ($n=15$), 2-ю группу составили юноши 16–18 лет ($n=20$). У 19 пациентов оценили результаты заместительной терапии половыми стероидами (смесь эфиров тестостерона) в течение 6 месяцев в стандартном режиме.

Результаты измерения роста оценивали с помощью метода стандартных отклонений: низко/высокорослостью считали рост $<-2SDS/>2SDS$. Недостаточной/избыточной массой тела считали индекс массы тела

(ИМТ) ($кг/м^2$) <5 -й перцентиль/ >85 -й перцентиль. Объем тестикул измеряли с помощью орхидометра Prader. Стадию полового развития оценивали по шкале Tanner. Биологическую зрелость изучали по рентгенограмме лучезапястных суставов с помощью атласа Greulich: отставанием/опережением считали отклонение костного возраста (КВ) на 2 и более года. Измеряли базальные уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона (Т), паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Определяли концентрации общего и ионизированного кальция (Ca и Ca^{2+}), неорганического фосфора (P), общей щелочной фосфатазы (ЩФ), b-crosslaps в сыворотке крови. МПКТ определяли в области L_2-L_4 методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (отделение лучевой диагностики СПбКБ № 122 им. Л.Г. Соколова). Результаты оценивали с помощью Z-score: согласно рекомендациям ВОЗ, остеопенией считали МПКТ $-1,0 \leq -2,5 SD$, ОП – $\leq -2,5 SD$ [10, 11].

Статистический анализ результатов выполняли с помощью программы Statistica 7,0. Для межгруппового сравнения количественных признаков использовали критерий Стьюдента. Критерием статистической достоверности полученных результатов считали величину $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Антропометрические данные и результаты определения КВ у наблюдаемых пациентов представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, высокорослость (умеренной степени), как у подростков, так и у юношей, встречалась достоверно чаще, чем средний рост. У половины и более больных обеих групп отмечался дефицит массы тела, что было более распространено, чем нормальный вес или его избыток. Интересно, что избыточная масса тела наблюдалась чаще у юношей, нежели у подростков, что может быть обусловлено большей длительностью гипогонадизма у первых. КВ либо отставал от паспортного возраста (более чем в

Таблица 1

Показатели физического развития и КВ у наблюдаемых пациентов с СК

| | Рост | 1-я группа (n=15) | 2-я группа (n=20) | p |
|--------------------|--------------|-------------------|-------------------|---------|
| A | Низкий | 0 | 0 | $>0,05$ |
| B | Средний | 3 (20%) | 4 (20%) | $>0,05$ |
| C | Высокий | 12 (80%) | 16 (80%) | $>0,05$ |
| $p_{A,B-C} < 0,01$ | | | | |
| | ИМТ | | | |
| A | Дефицит | 9 (60,01%) | 10 (50%) | $>0,05$ |
| B | Норма | 5 (33,33%) | 6 (30%) | $>0,05$ |
| C | Избыток | 1 (6,66%) | 4 (20%) | $<0,01$ |
| $p_{A-B,C} < 0,01$ | | | | |
| | КВ | | | |
| A | Отставание | 9 (60,00%) | 11 (55,00%) | $>0,05$ |
| B | Соответствие | 6 (40,00%) | 9 (45,00%) | $>0,05$ |
| C | Опережение | 0 | 0 | $>0,05$ |
| $p_{A,B-C} < 0,05$ | | | | |

Содержание ЛГ, ФСГ и Т у наблюдаемых пациентов с СК

| Показатели | 1-я группа (n=15) | Норма | 2-я группа (n=20) | Норма |
|-------------|-------------------|---------------|-------------------|----------------|
| ЛГ, мМЕ/мл | 16,88 ± 7,40 * | 3,43 ± 2,87 * | 18,66 ± 10,44 ** | 4,18 ± 3,62 ** |
| ФСГ, мМЕ/мл | 64,90 ± 24,85 * | 4,02 ± 2,77 * | 54,83 ± 17,15 ** | 4,16 ± 2,64 ** |
| Т, нмоль/л | 8,24 ± 1,79 | 6,12 ± 3,60 | 9,64 ± 2,05 | 11,2 ± 7,70 |

* $p < 0,01$; ** $p < 0,01$ при сравнении с возрастной нормой.

Таблица 3

Показатели фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма у наблюдаемых больных с СК

| Показатели | 1-я группа (n=15) | 2-я группа (n=20) | Норма |
|----------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| Са, ммоль/л | 2,33 ± 0,11 | 2,05 ± 0,13* | 2,32 ± 0,23 |
| Са ²⁺ , ммоль/л | 1,18 ± 0,04 | 1,09 ± 0,02* | 1,29 ± 0,09 |
| Р, ммоль/л | 1,68 ± 0,10 | 1,58 ± 0,19 | 1,61 ± 0,17 |
| ЩФ, МЕ/л | 415,91 ± 98,02 | 403,12 ± 118,2 | 396,16 ± 104,02 |
| ПТГ, пг/мл | 68,15 ± 26,53 | 61,91 ± 39,12 | 58,55 ± 35,51 |
| b-crosslaps, нг/мл | 1,7 ± 0,11** | 1,91 ± 0,04* | 1,5 ± 0,05 |

* p_{2-1} , норма $< 0,01$; ** $p_{1-норма} < 0,01$.

Таблица 4

МПКТ у наблюдаемых мальчиков с СК

| МПКТ | 1-я группа (n=15) | 2-я группа (n=20) | p |
|------------|-------------------|-------------------|----------|
| Нормальная | 1 (6,67%) | 0 (0%) | $< 0,05$ |
| Остеопения | 14 (93,33%) | 16 (80%) | $> 0,05$ |
| Остеопороз | 0 (0%) | 4 (20%) | $< 0,01$ |

половине случаев), либо соответствовал календарному сроку (40–45%). Ускорения биологического созревания отмечено не было.

Примечательно, что у всех юношей, в отличие от подростков, отмечался евнухоидный тип телосложения (100 и 26,6% соответственно, $p < 0,01$).

Средние показатели объема тестикул у пациентов соответствовали меньшему возрасту или I–II стадии полового развития и не различались в обеих возрастных группах (4,27 ± 1,35 и 3,72 ± 0,63 см³; $p > 0,05$).

Концентрация базальных уровней ЛГ, ФСГ, Т в сыворотке крови у пациентов с СК представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, средние показатели гонадотропных гормонов превышали возрастную норму, как у подростков, так и у юношей. Концентрация Т между тем соответствовала возрасту и стадии полового развития у пациентов обеих групп. Содержание ЛГ находилось в прямой корреляции как с показателями ФСГ ($r_1 = 0,6$ и $r_2 = 0,35$ соответственно), так и Т ($r_1 = 0,54$ и $r_2 = 0,3$ соответственно).

Показатели фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма у наблюдаемых пациентов представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, средние показатели Р, ЩФ, ПТГ находились в диапазоне нормальных значений и не отличались в группах. Концентрации Са и Са²⁺ у юношей были досто-

верно ниже как нормальных значений, так и средних уровней макроэлемента у подростков. Уровни b-crosslaps превышали возрастную норму у больных обеих групп, однако у юношей были достоверно выше, чем у подростков, что свидетельствует, вероятно, о более выраженной костной резорбции при длительном дефиците андрогенов.

Результаты измерения МПКТ у наблюдаемых больных представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, снижение МПКТ той или иной степени тяжести отмечалось у всех пациентов, за исключением одного подростка с нормальными результатами остеоденситометрии. Остеопения встречалась с одинаковой частотой в обеих группах, в то время как ОП диагностировали только у юношей. Наши данные о снижении МПКТ у больных с СК согласуются с результатами других исследований [2, 3]. Более тяжелая недостаточность костной ткани у юношей (в сравнении с подростками), проявляющаяся ОП в каждом 5-м случае, гипокальциемией и высоким содержанием b-crosslaps, может указывать на связь костного дефицита с андрогенным.

Была выявлена корреляция между МПКТ и уровнями b-crosslaps (обратная, умеренная; $r_1 = -0,56$ и $r_2 = -0,7$ соответственно), общего и ионизированного Са (прямая, слабая; $r_1 = 0,42$, $r_2 = 0,3$ и $r_1 = 0,39$, $r_2 = 0,37$ соответственно). Эти данные подтверждают связь МПКТ с достаточным потреблением и усвоением кальция [3, 9,

Показатели МПКТ у наблюдаемых мальчиков с СК до и после 6-месячного курса лечения препаратами смесей эфиров тестостерона

| Группы больных | МПКТ | | P |
|----------------------|------------|-----------------|-------|
| | до терапии | на фоне терапии | |
| 1-я (подростки, n=8) | 0,78±0,05 | 0,84±0,06 | <0,05 |
| 2-я (юноши, n=11) | 0,64±0,09 | 0,83±0,10 | <0,01 |

11] и одновременно свидетельствуют о довольно высокой чувствительности b-crosslaps в отношении ускоренной остеорезорбции, по крайней мере в данной возрастной группе. Кроме того, как ожидалось, МПКТ находилась в прямой связи как с ростом ($r_1=0,56$ и $r_2=0,68$) и КВ ($r_1=0,43$ и $r_2=0,39$) пациентов, так и ИМТ у подростков ($r_1=0,38$). Корреляции между МПКТ и уровнями гонадотропных гормонов и Т выявлено не было. Ряд авторов также установил отсутствие связи МПКТ и Т [4, 6, 12].

Результаты изменения МПКТ у наблюдаемых мальчиков с СК на фоне заместительной терапии половыми стероидами представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, МПКТ достоверно увеличилась в конце 6-месячного курса терапии половыми стероидами как у подростков, так и

юношей. Результаты лечения могут свидетельствовать о влиянии андрогенов на плотность костной ткани и их клинически значимом дефиците при СК, несмотря на нормальное содержание Т в сыворотке крови пациентов.

Выводы

1. СК у подростков и юношей в 97,2% случаев сопровождается снижением МПКТ той или иной степени тяжести.

2. Для юношей с СК характерны более тяжелые, чем для подростков, нарушения плотности и метаболизма костной ткани в виде ОП, гипокальциемии и повышения биохимических маркеров костной резорбции.

3. Назначение заместительной терапии препаратами половых стероидов мальчикам с СК способствует повышению МПКТ.

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2011.
2. Abramsky L, Chapple J. 47,XXY Klinefelter syndrome and 47,XYY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counseling. *Prenat. Diagn.* 2007; 17: 363–368.
3. Гусакова Д.А., Мсхалая Г.Ж., Титова Ю.А., Калинин С.Ю. Опыт применения Небидо у пациента с синдромом Клайнфельтера. Ожирение и метаболизм. 2007; 2: 32–34.
4. Staessen C, Tournaye H, VanAssche E, et al. PGD in 47,XXY Klinefelter syndrome patients. *Human Reprod. Update.* 2013; 9: 319–330.
5. Seftel AD. Epidemiology of Hypogonadism. *Int. J. Res.* 2005; 29: 56–60.
6. Ferlin A, Schipilliti M, Di Mambro A, Vinanzi C, Foresta C. Osteoporosis in Klinefelter's syndrome. *Molecular Human Reproduction.* 2010; 5: 402–410.
7. Aksglaede L, Link K, Giwercman A, Jorgensen N, Skakkebaek N. 47,XXY Klinefelter syndrome: Clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* 2013; 163: 55–63.
8. Нишлаг Э., Бере Г.М. Андрология: Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы: Пер. с англ. М.: МИА, 2005.
9. Юрасова Ю.Б., Конюхова М.Б., Костылев Ф.А. Фосфорно-кальциевый обмен у детей с гипогонадизмом. *Педиатрия.* 2008; 87 (4): 56–59.
10. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Клиническая оценка результатов остеоденситометрии и формирование возрастных нормативов у детей. Остеопороз и остеопатии. 2012; 3: 9–15.
11. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение: Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР Медиа, 2005.
12. Kahraman S, Findikli N, Berkil H, et al. Results of preimplantation genetic diagnosis in patients with Klinefelter's syndrome. *Reproductive Bio Medicine Online.* 2008; 7: 346–352.