

Опыт применения Небидо у пациента с синдромом Клайнфельтера

Д.А. Гусакова, Г.Ж. Мсхалая, Ю.А. Тишова, С.Ю. Калинин

Министерство здравоохранения и социального развития
Федеральный центр «РОСМЕД ТЕХНОЛОГИИ»
ГУ Эндокринологический научный центр,
отделение Андрологии и Урологии

Синдром Клайнфельтера, являясь одной из наиболее распространенных врожденных эндокринных патологий (распространенность составляет 1 на 500 новорожденных мальчиков), до сих пор относится к самым частым заболеваниям, остающимся без диагностики и лечения. Синдром Клайнфельтера – врожденное заболевание, включающее случаи полисомии по половым хромосомам, при которых имеется не менее двух X-хромосом и не менее одной Y-хромосомы. Наиболее часто встречающийся кариотип при синдроме Клайнфельтера – 47,XXY. Частота встречаемости в мужской популяции составляет 0,2% [1]. Нетрудно подсчитать количество пациентов с данной патологией в каждом городе. Так, число таких пациентов в одной только Москве должно составлять 12 000 человек. Несмотря на высокую частоту встречаемости, примерно у половины больных на протяжении всей жизни этот синдром остается нераспознанным [2].

Распространенность андрогенного дефицита у пациентов с синдромом Клайнфельтера достигает 79% [3, 4]. Такие пациенты могут наблюдаться у врачей различных специальностей с осложнениями, связанными с отсутствием терапии основного заболевания, т. е. с симптомами и осложнениями гипогонадизма. Основными клиническими проявлениями данной патологии и, соответственно, основными жалобами пациентов являются ожирение, гинекомастия, нарушение сперматогенеза, эректильная дисфункция, повышенная утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам [5].

К началу полового созревания формируются характерные пропорции тела: больные часто оказы-

ваются выше сверстников, но в отличие от типичного евнухоидизма размах рук у них редко превышает длину тела, ноги заметно длиннее туловища. В подростковом возрасте синдром Клайнфельтера часто проявляется двухсторонней гинекомастией, хотя в некоторых случаях этот признак может и отсутствовать. Необходимо отметить, что у 60–75% подростков пубертатного возраста также отмечается увеличение грудных желез – пубертатная гинекомастия, которая, однако, самостоятельно проходит в течение 2 лет, в то время как у пациентов с синдромом Клайнфельтера гинекомастия сохраняется на всю жизнь.

Учитывая высокую частоту и распространенность данного заболевания, существует необходимость направленного поиска пациентов с данной патологией с целью раннего назначения заместительной терапии препаратами тестостерона. Учитывая тот факт, что практически все пациенты с данным синдромом сталкиваются в своей жизни с проблемой бесплодия, пациентам с выраженными нарушениями сперматогенеза, необходимо определение кариотипа для исключения или подтверждения синдрома Клайнфельтера.

Клинические симптомы заболевания проявляются после полового созревания, что является причиной поздней диагностики и, соответственно, несвоевременного назначения заместительной терапии препаратами тестостерона.

На данный момент единственным патогенетическим методом лечения пациентов с синдромом Клайнфельтера является назначение гормональной заместительной терапии препаратами тестостерона.

Заместительную терапию следует начинать как можно раньше, чтобы предотвратить появление

симптомов и последствий андрогенной недостаточности. Адекватная гормональная терапия устраняет все клинические проявления гипогонадизма, кроме бесплодия, и не приводит к исчезновению гинекомастии. Если гинекомастия беспокоит больного, можно прибегнуть к мастэктомии, выполняемой опытным специалистом в клинике пластической хирургии.

Начинать заместительную терапию необходимо как можно раньше. Как показано, в частности Nielsen и соавторами [6], ранняя заместительная терапия тестостероном не только снимает такие симптомы, как анемию, остеопороз, мышечную слабость и нарушение половой функции, но и способствует социальной адаптации больных и их интеграции в общественную жизнь.

При синдроме Клайнфельтера лучше использовать препараты тестостерона длительного действия.

На данный момент препаратом выбора для проведения длительной заместительной гормональной терапии первичного гипогонадизма, в том числе и синдрома Клайнфельтера, является препарат Небидо («Bayer Schering Pharma AG»). Небидо – препарат-депо с замедленным высвобождением действующего вещества, инъекции которого делают 1 раз в 3 месяца, т. е. всего 4 раза в год. Такой режим терапии – значительное преимущество перед Сустаномом-250 или Омнадреном-250, при лечении которыми требуется от 12 до 36 инъекций в год, в зависимости от метаболизма данных препаратов у конкретного пациента. Небидо не только длительно поддерживает тестостерон сыворотки крови на физиологическом уровне, что позволяет надежно и эффективно ликвидировать и предотвращать симптомы недостаточности тестостерона, но и значительно лучше переносится пациентами, по сравнению с указанными ранее известными внутримышечными препаратами, поскольку после инъекции Небидо уровень тестостерона в течение 12 недель поддерживается в физиологических пределах, без патологических повышений и снижений.

Далее представлен клинический разбор пациента с синдромом Клайнфельтера, у которого несвоевременно назначенная терапия привела к развитию метаболического синдрома и остеопороза.

Пациент К., 27 лет, впервые обратился в отделение Андрологии ГУ ЭНЦ РАМН с жалобами на периодические боли в спине и ногах, увеличение грудных желез, общую слабость, снижение работоспособности.

Из анамнеза: всегда опережал сверстников в росте. С 15 лет мать начала замечать увеличение грудных желез, примерно тогда же появились жалобы на общую слабость, снижение работоспособности, периодические боли в спине, ногах.

Диагноз «синдром Клайнфельтера» установлен в 2004 г. (25 лет), когда больной был обследован в связи с жалобами на боли в спине, ногах, увеличение грудных желез, маленький размер яичек. При обследовании: кариотип – 47,XXY, рост 193 см, вес 103 кг. При гормональном обследовании обнаруже-



Рисунок 1. Пациент К., 27 лет, до лечения

ны высокие уровни ЛГ – 24,3 Ед/л (2,5 – 11,0), ФСГ – 39 Ед/л (1,55 – 9,74), низкая концентрация общего тестостерона – 2,1 нмоль/л (11–33,5), повышение уровня триглицеридов – 2,29 ммоль/л (0,1–2,2), общего холестерина – 5,4 ммоль/л (3,3–5,2); а также нарушение толерантности к глюкозе: гликемия натощак – 4,5 ммоль/л, на 120' на фоне ОГТТ – 8,5 ммоль/л. Было рекомендовано наблюдение в динамике. На протяжении 2-х лет пациент оставался без лечения. В мае 2006 г. пациент обратился за консультацией в отделение Андрологии ГУ ЭНЦ РАМН.

При первичном осмотре общее состояние удовлетворительное. Рост 193 см, вес 115 кг, ИМТ = 31,1 кг/м², ОТ – 117 см, ОБ – 120 см, ОТ/ОБ = 0,98. АД 144/86 мм рт. ст. Граница роста волос надо лбом – прямая, на лице и груди – отсутствует, в подмышечных впадинах – без особенностей. Двухсторонняя истинная гинекомастия. Лобковое оволосение – по женскому типу. Половой статус: Testis dexter = Testis sinister = 5 мл, дряблой консистенции. Penis – соответствует возрасту. По результатам анкетирования: AMS (Aging Male Scale) опросника, направленного на выявление симптомов гипогонадизма, – 45 баллов, что соответствует умеренной степени выраженности симптомов андрогенного дефицита, МИЭФ-5 (Международный Индекс Эректильной Функции) – 0 баллов, пациент не живет половой жизнью, вследствие снижения либидо и наличия нарушения эректильной функции тяжелой степени.

Таблица 2

Показатели гормонального анализа крови до и на фоне лечения			
Гормональные показатели	Референтные значения	До лечения	После лечения
Тестостерон	11–33 нмоль/л	3,0	23,1
ЛГ	2,5–11,0 Ед/л	25	4,1
ФСГ	1,55–9,74 Ед/л	37	7,4

Таблица 3

Показатели биохимического анализа крови до и на фоне лечения

Биохимические показатели	Референтные значения	До лечения	После лечения
Холестерин	3,3-5,2 ммоль/л	6,0	4,8
ЛПВП	0,9-2,6 ммоль/л	1,14	1,32
ЛПНП	0,0-3,7 ммоль/л	4,0	2,8
Триглицериды	0,1-2,2 ммоль/л	3,2	1,6
Глюкоза	3,05-6,38 ммоль/л	5,8	5,1
Глюкоза на фоне ОГТТ	< 7,8 ммоль/л	9,6	7,2

По результатам проведенного гормонального обследования: ФСГ — 37 Ед/л (1,55–9,74); ЛГ — 25 Ед/л (2,5–11,0); общий тестостерон — 3,0 нмоль/л (норма 11–33). По результатам биохимического анализа крови: увеличение уровня холестерина до 6,0 ммоль/л, ЛПНП — 4,0 ммоль/л, триглицеридов — 3,2 ммоль/л; уровень ЛПВП — 1,14 ммоль/л и глюкозы — 5,8 ммоль/л в пределах нормальных значений, на фоне ОГТТ — 9,6 ммоль/л. По результатам денситометрии: остеопороз поясничного отдела позвоночника (Т-критерий L2-L4 — 3,0), начальный остеопороз проксимального отдела бедренной кости (Т-критерий — 2,5).

На основании клинической картины и данных обследования был выставлен диагноз: «синдром Клайнфельтера» (гипергонадотропный гипогонадизм) 47,XXY. Метаболический синдром: Абдоминальное ожирение. Дислипидемия. Нарушенная толерантность к глюкозе. Остеопороз поясничного отдела позвоночника, начальный остеопороз проксимального отдела бедренной кости.

Пациенту была назначена терапия препаратом Небидо 4 мл в/м по схеме: вторая инъекция через 6

недель, далее 4 мл в/м 1 раз в 10 недель; Са D3 Никомед по 1 таблетке 1 раз в день, рациональное сбалансированное питание с ограничением потребления жиров, легкоусваиваемых углеводов.

Повторное обследование проводилось через 8 месяцев. При осмотре: общее состояние удовлетворительное; рост — 193 см, вес — 101 кг, ИМТ = 25,2 кг/м², АД 128/80 мм рт. ст. Отмечается заметное уменьшение абдоминального ожирения: ОТ — 102 см, ОБ — 108 см, ОТ/ОБ = 0,94. Оволосение на лице умеренное. Оволосение на груди — единичные волосы, в подмышечных впадинах — без особенностей. Лобковое оволосение по мужскому типу. Таким образом, отмечается снижение массы тела, ИМТ, уменьшение ОТ на 15 см, появление оволосения на лице, груди, изменение характера лобкового оволосения.

По результатам анкетирования — положительная динамика: AMS — 22 балла, что свидетельствует об отсутствии симптоматики гипогонадизма, МИЭФ-5 — 21 балл (начало половой жизни), что свидетельствует о полной нормализации эректильной функции. Как видно из таблицы 2 достигнута нормализация гормональных показателей, в частности общего тестостерона. На фоне терапии наблюдалась нормализация липидного спектра: снижение уровня общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов; снижение уровня глюкозы на фоне ОГТТ, что свидетельствует о нормализации углеводного обмена (табл. 3).

Таким образом, через 8 месяцев терапии пациенту был снят диагноз «метаболический синдром».

Рекомендовано продолжить терапию Небидо и Са D3 Никомед, повторная консультация через 6 месяцев с результатами повторной денситометрии.

Учитывая необходимость пожизненной андрогенотерапии, препаратом выбора в данном случае является препарат пролонгированного действия Небидо.

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — Медицина, М.: 2000.
2. Abramsky L., Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,YYY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counseling. Prenat Diagn. 1997; 17: 363–368.
3. Buckler K.L., Hoffman D.L., Albert A., Underdahl L.O., Mason H.L. Klinefelter's syndrome. Arch. Int. Med; 118: 314–21, 1966.
4. Gordon D.L., Krmpotic E., Thomas W., Gandy H.M., Paulsen C.A. Pathologic testicular findings in Klinefelter's syndrome 47,XXY vs 46,XY/47,XXY. Arch. Int. Med; 130: 726–9, 1972.
5. Jockenhovel F., Nieschlag E. Primäre testikuläre Erkrankungen. In: Hesch RD: Endocrinologie. Urban&Schwarzenberg, Munchen, 1989; 928-51.
6. Nielsen J., Pelsen B., Sornensen K. Follow-up of 30 Klinefelter males treated with testosterone. Clin. Genet. 1988; 33: 262–269.