

# АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ СИНДРОМА КАЛЬМАНА У МАЛЬЧИКА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

**Своевременное и полноценное половое созревание ребенка является крайне важной проблемой как для врачей-эндокринологов, так и для специалистов общей практики. К сожалению, не все родители имеют четкое представление о допустимых сроках полового развития детей, поэтому надеяться на повсеместное активное обращение по поводу задержки полового развития не приходится. Также родители не всегда реагируют на призывы врача обследовать ребенка в случае зафиксированных отклонений от декретных сроков полового созревания. И делают это напрасно. Вступление в пубертат мальчиков моложе 9 лет требует обязательного исключения опухолей головного мозга. Задержка полового развития может оказаться проявлением гипогонадизма. При отсутствии лечения пациенту угрожает нарушение темпов роста, формирование евнухоидных пропорций тела, нарушение социализации.**

*Ключевые слова: синдром Кальмана, гипогонадотропный гипогонадизм, аносмия, задержка полового развития*

#### Список сокращений и условных обозначений:

ЛГ – лютеинизирующий гормон (лютропин);  
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон;  
ЛГ-РГ – лютропин-рилизинг-гормон;  
ХГ – хорионический гонадотропин;  
ИМТ – индекс массы тела.

Синдром Кальмана (также в литературе встречается написание Каллман) назван в честь описавшего его в 1944 г. Kallmann F.J. – американского генетика и психиатра немецкого происхождения.

Основными проявлениями синдрома являются отсутствие или грубая задержка полового развития и аносмия (полная или частичная).

Также может встречаться множество других аномалий, в первую очередь связанных с пороками развития ЦНС: спастические параплегии, глухота, горизонтальный нистагм, нарушение цветоощущения, незаращение неба и верхней губы, задержка умственного развития. Возможны симптомы, связанные с пороками развития мочеполовой системы: агенезия почек, подковообразная почка, крипторхизм, микропенис. В ряде случаев имеется только гипоплазия яичек.

Отсутствие половых гормонов в период полового созревания приводит к росту конечностей, нарушению соотношения верхнего и нижнего сегмента тела, формированию евнухоидных пропорций.

Причиной нарушений полового развития у больных с синдромом Кальмана является дефект секреции гонадолиберина, представляющий собой третичную форму гипо-

гонадизма, который, в свою очередь, вызывает дефицит секреции гонадотропных гормонов. У мальчиков в зависимости от уровня дефицита гонадотропинов может быть выражен половой инфантилизм различной степени вплоть до полного отсутствия пубертатного развития: отсутствие вторичных половых признаков, небольших размеров тестикулы и азооспермия. Девочки страдают первичной аменореей.

Аносмия считается следствием гипоплазии или аплазии обонятельных луковиц и ольфакторного тракта.

В основе заболевания лежит патология эмбриональной миграции нейронов, секретирующих гонадотропин-рилизинг-гормон, и ольфакторных нейронов. Согласно современным представлениям, синдром Кальмана объединяет ряд наследственных заболеваний, характеризующихся гипогонадотропным гипогонадизмом и аносмией.

Синдром Кальмана встречается в виде спорадических и семейных случаев. Однако, согласно литературным данным, в семейных наблюдениях прослеживается аутосомно-доминантный путь наследования [3].

Описаны шесть вариантов клинического течения синдрома, обусловленных различной степенью нарушения секреции гонадолиберина [4].

Наиболее распространенные из них:

1-й тип – клинически (кроме базовых признаков – отсутствия вторичных половых признаков и аносмии) отмечается билатеральная синкинезия, атаксия, агенезия почки. Данный тип обусловлен мутациями в гене KAL1G1 (Xp22.3).

При 2-м типе, кроме базовых признаков, – умственная отсталость, атрезия хоан, нейросенсорная тугоухость, пороки сердца, низкий рост. Данный тип обусловлен мутациями в гене KAL2 (8p11.2-h11.1).

При 3-м типе, кроме базовых признаков, отмечаются расщелины губы и неба, гипотелоризм, агенезия почки (KAL3 – 20h13).

При синдроме Кальмана – варианте Баумана (Bauman) отмечается временное отсутствие секреции обоих гонадотропинов в сочетании с нарушением обоняния. В начале заболевания клиническая картина полностью соответствует классическому варианту, однако в дальнейшем происходит спонтанное восстановление секреции гонадотропинов при сохранении нарушенного обоняния.

По данным литературы, больные с синдромом Кальмана [7] встречаются в популяции с частотой 1:10 000. Синдром в значительной степени преобладает у мужчин.

Стоит напомнить, что клинически задержкой полового развития у мальчиков считается отсутствие вторичных половых признаков к 14 годам. Первым признаком начала полового созревания является увеличение объемов гонад более 4 мл. Появление же вторичного оволосения (пубархе, адренархе) не следует считать маркером полового созревания. Адренархе может быть результатом андрогенной активности надпочечников и наблюдаться даже при выраженном гипогонадизме. Большинство подростков, не вступивших в пубертат до 14 лет, имеют функциональную задержку полового развития. У 0,1% подростков причины задержки полового развития имеют органическую природу. Половое развитие оценивается по шкале Таннер.

#### ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент Н. в возрасте 15 лет 9 месяцев поступил на обследование в гастроэнтерологическое отделение ТДГБ по поводу синдрома периодической абдоминальной боли. Однако при осмотре мальчика было выявлено несоответствие его поло-

вого развития возрасту – 1-я стадия полового развития по Таннеру, в связи с чем ему потребовалось эндокринологическое обследование.

Из анамнеза жизни: ребенок от первой беременности, протекавшей без особенностей. Вес при рождении 4,4 кг, рост 58 см. При рождении половые органы сформированы правильно, по мужскому типу. Отмечались двусторонние пахово-мошоночные грыжи, по поводу чего ребенок был оперирован в 7 лет. На первом году жизни отмечалась темповая задержка психомоторного развития, была выявлена бимануальная синкинезия – зеркальные движения рук.

**■ Причиной нарушений полового развития у больных с синдромом Кальмана является дефект секреции гонадолиберина, представляющий собой третичную форму гипогонадизма, который, в свою очередь, вызывает дефицит секреции гонадотропных гормонов.**

Наследственность: рост мамы 168 см. Менструации начались с 11 лет. Рост отца 168 см. Сроки и очередность появления вторичных половых признаков неизвестны.

Из анамнеза заболевания: впервые обратился к эндокринологу в 11 лет по поводу избытка массы тела. Половое развитие соответствовало 1-й стадии по Таннеру, объем гонад составлял 0,7 мл справа, 0,9 мл слева.

При объективном осмотре в 15 лет 9 месяцев: рост 171 см, вес 59 кг, ИМТ 20,1 (фактический рост соответствует его хронологическому возрасту). Отмечается высокая талия, умеренное перераспределение подкожно-жировой клетчат-

Таблица. Оценка полового развития по шкале Таннер

Стадия	Наружные половые органы, признаки	Лобковое оволосение, признаки	Объем яичек, куб. см	Средний возраст, годы
1	Яички, мошонка и половой член имеют такие же размеры и пропорции, как в раннем детстве	Отсутствует. На животе могут быть пушковые волосы	4,98 ± 3,62	10 ± 1,00
2	Мошонка и яички увеличиваются; кожа мошонки утолщается и приобретает красноватый цвет	Редкие, длинные, тонкие прямые или слегка вьющиеся, слабопигментированные волосы, главным образом у корня полового члена	6,74 ± 3,54	11,70 ± 1,30
3	Половой член удлиняется и несколько утолщается; яички и мошонка увеличиваются	Волосы темнеют, утолщаются, становятся вьющимися и распространяются на лобок	14,68 ± 6,32	13,20 ± 0,80
4	Половой член удлиняется и утолщается, формируется головка полового члена; яички и мошонка продолжают увеличиваться; кожа мошонки темнеет	Как у взрослых, но не распространяется на внутреннюю поверхность бедер	20,13 ± 6,17	14,70 ± 1,10
5	Выглядит как у взрослых	Как у взрослых: в виде перевернутого треугольника, распространяется на внутреннюю поверхность бедер, но не распространяется вверх по белой линии живота	29,28 ± 9,10	15,50 ± 0,70

ки по абдоминальному типу, смешанная гинекомастия. Половые органы сформированы правильно, по мужскому типу.

Стадия полового развития по Таннеру G1 Pb2. Отмечается единичное оволосение подмышек. При пальпации яички в мошонке допубертатных размеров: объем справа 0,7 мл, слева 1 мл, консистенция тестоватая. Кавернозные тела развиты неудовлетворительно, длиной 3 см, т. е. имела место выраженная задержка полового развития.

Сохраняется бимануальная синкинезия. Интеллект – в пределах низкой возрастной нормы, программу колледжа усваивал.

При целенаправленном опросе было обнаружено значительное снижение обоняния, на которое ранее никто из врачей, родственников и самого мальчика не обратил внимания (мальчик знал, что очень плохо различает запахи, но никогда никому не жаловался, считая это нормой).

При обследовании установлено:

- кариотип: 46 XY, 9 дв +;
- рентгенография кистей рук: костный возраст соответствует 13,5–14 годам.

Консультирован оториноларингологом: при ольфактометрии по методу А.Н. Бернштейна выявлено нарушение обоняния 1-й степени.

**■ Согласно современным представлениям, синдром Кальмана объединяет ряд наследственных заболеваний, характеризующихся гипогонадотропным гипогонадизмом и аносмией.**

Консультирован окулистом: нарушений цветовосприятия нет.

По УЗИ почек патологии не выявлено.

По УЗИ гонад: яички определяются в мошонке, значительно уменьшены в объеме. Правое яичко – объем 1,04 мл, левое яичко – объем 0,7 мл. Эхогенность средняя, однородна, кровотоков сохранен. Придаток яичка справа 6 x 8 мм, придаток яичка слева 6 x 11 мм, однородны по структуре. Семенной канатик не утолщен, не деформирован. Вены гроздевидного сплетения не расширены.

Проведена проба с ЛГ-РГ:

- исходно ЛГ – меньше 0,07 МЕ/л, ФСГ – 0,3 МЕ/л. После введения ЛГ-РГ подкожно:
- через 1 час ЛГ – 0,4 МЕ/л, ФСГ – 1,6 МЕ/л;
- через 4 часа ЛГ – 0,4 МЕ/л, ФСГ – 3,3 МЕ/л;
- через 24 часа ЛГ – 0,2 МЕ/л, ФСГ – 0,8 МЕ/л.

**Заключение:** адекватного выброса гонадотропных гормонов не получено (адекватным является выброс ЛГ выше 10 МЕ/л).

Результаты 3-дневной пробы с ХГ (введено 6 000 ЕД ХГ): исходно тестостерон – 2,6 нмоль/л; через 3 дня – 3,2 нмоль/л. **Заключение:** адекватного выброса тестостерона не получено (адекватным является выброс выше 10 нмоль/л).

Трехнедельная проба с ХГ (2 000 ЕД ХГ 6 раз): исходно тестостерон – 1,6 нмоль/л, через 3 недели – 13,5 нмоль/л. **Заключение:** в результате стимуляции гонад аналогом ЛГ в течение 3 недель был получен адекватный выброс тестостерона.

**Консультация психолога:** в психоэмоциональном статусе мальчика отмечаются депрессивные тенденции, склонность к саморазрушительному поведению: много курит – «для имитации мутации голоса», часто злоупотребляет спиртными напитками, которые, возможно, связаны с отсутствием внешних проявлений маскулинности. Интерес к отношениям с противоположным полом не проявляет. Отмечается ведóмость, подчиняемость сильным, утомляемость, плохая переносимость возрастных физических нагрузок (психологически мальчик пытался компенсировать это мечтами о геройских подвигах), а также высокий уровень инфантилизма.

В результате проведенного обследования у мальчика выявлен гипогонадотропный гипогонадизм, который в сочетании с аносмией позволил заподозрить наличие у мальчика синдрома Кальмана.

**Консультация генетика:** подтвержден диагноз «синдром Кальмана 1-го типа», х-сцепленный рецессивный тип наследования.

После установления диагноза назначено амбулаторное лечение препаратом ХГ в дозе 2 000 ЕД 2 раза в неделю. За время наблюдения в течение 3 месяцев отмечался хороший клинический эффект в виде увеличения кавернозных тел до 5 см и объема гонад до 1,2 мл слева, до 1,1 мл справа.

Через 4 месяца на фоне лечения препаратами ХГ динамики увеличения объема яичек и кавернозных тел не отмечалось. При гормональном исследовании через 3 дня после введения ХГ уровень тестостерона низкий – 0,62 нмоль/л.

В результате было рекомендовано присоединение к терапии препаратов эфиров тестостерона: 62,5 мг 1 раз в 3 недели.

Через 4 месяца применения эфиров тестостерона отмечалась выраженная положительная динамика – увеличение размеров кавернозных тел до 4,5 см, усиление оволосения на лобке, увеличение роста на 5 см за 4 месяца, маскулинизация фигуры, улучшение настроения и переносимости физических нагрузок, незначительное уменьшение гинекомастии. Также (возможно, за счет компенсации депрессивного состояния) почти исчезли тенденции к саморазрушению. Размеры гонад сохранялись небольшие, объемом 0,8 мл справа, 0,9 мл слева. Отмечается усиление пигментации мошонки.

Причина недостаточного подъема уровня тестостерона на фоне проведенной терапии не установлена. В качестве возможной рассматривалась начавшаяся выработка антител к ХГ. На возможность подобного факта указывает ряд литературных источников, однако методика достоверного подтверждения не описана в явной форме. Также возможно грубое несоблюдение условий хранения препарата в домашних условиях, нарушение режима и доз приема препарата.

Терапия была продолжена: чередование курсов ХГ 3 000 ЕД 2 раза в неделю в течение 1 месяца, эфирами тестостерона – 125 мг 1 раз в 3 недели в течение 3 месяцев.

В настоящий момент подростку 17 лет 3 месяца. Он регулярно получает лечение, занимается спортом, сопоставим по переносимости физических нагрузок со сверстниками; рост составляет 178 см, ИМТ – 19,5. Сохраняется незначительная гинекомастия, объем гонад 1,3 мл слева, 1,2 мл справа, кавернозные тела 6,5 см, пигментация мошонки. Отмечается значительное оволосение на лобке и под мышками, маскулинизация фигуры. Появился активный интерес к противоположному полу.

Пациент получает терапию: чередование курсов ХГ и эфиров тестостерона. Переносимость терапии хорошая, настроение ровное, усиления агрессивности не отмечается. Коррекция дозировок и характера терапии проводится по уровню тестостерона (должен быть достигнут не менее 13 ммоль/л) и клинической картине.

### ВЫВОДЫ

Необходимо обращать серьезное внимание (в т. ч. во время диспансеризации) на соответствие полового развития ребенка возрасту, настаивать на обследовании даже при наличии родственников с поздним пубертатом.

Также необходимо прицельно у детей с крипторхизмом, гипоплазией гонад и микропенисом исключать аноскопию. При выявлении — прицельно наблюдать за сроками вступления в пубертат.

В обязательном порядке показана оценка обоняния, неврологических особенностей у детей с задержкой полового развития даже при отсутствии активных жалоб для своевременного выявления синдрома Кальмана и раннего начала терапии.

**■ Диагностика синдрома Кальмана должна включать проведение гормонального анализа с определением уровня ЛГ, ФСГ, тестостерона. Лечение следует начинать по достижении костного возраста 13–13,5 года, однако в ряде случаев – при формировании евнухоидных пропорций тела – при костном возрасте 12 лет.**

Диагностика синдрома Кальмана должна включать проведение гормонального анализа с определением уровня ЛГ, ФСГ, тестостерона.

Лечение следует начинать по достижении костного возраста 13–13,5 года, однако в ряде случаев – при формировании евнухоидных пропорций тела – при костном возрасте 12 лет.

Для устранения физического и психологического дискомфорта подростков, достижения маскулинизации в течение обозримых сроков можно рекомендовать сочетанное чередование курсов ХГ и андрогенов. Обязателен динамический контроль тестостерона.



### ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. 2-е изд. – М.: Универсум паблишинг, 1998.
2. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / под ред. проф. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. – М.: Литера, 2007. – 304 с.
3. Лавин Н. Эндокринология / пер. с англ. В.И. Кандроп. – М.: «Практика», 1999.
4. Калинин С.Ю., Козлов Г.И. Клинические варианты синдрома Каллмана у мужчин, особенности диагностики и лечения // Эндокринологический научный центр. – 2006.
5. Черных В.Б., Курило Л.Ф. Генетический контроль гормональной регуляции дифференцировки пола и развития половой системы у человека // Генетика. – 2001. – Т.37. – №11. – С. 1475–1485.
6. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 1072 с.
7. Kallmann F.J., Schönfeld W.A., Barrera S.E. (1944). The genetic aspects of primary eunuchoidism. Am J Mental Deficiency 48: 203–236.
8. Spratt D.I., Finkelstein J.S., Butler J.P., Badger T.M., Crowley WF Jr. Effects of increasing the frequency of low doses of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) on gonadotropin secretion in GnRH-deficient men. J Clin Endocrinol Metab. 1987. Jun; 64(6): 1179–86.
9. Mozaffarian G.A., Higley M.M., Paulsen C.A. Clinical studies in an adult male patient with «isolated follicle stimulating hormone (FSH) deficiency». J Androl 4(6): 393–8 (1983), PMID 6140252.
10. Finkelstein J.S. R. et al. Sex steroid control of gonadotropin secretion in the human male. J.Clin Endocrinol Metab 1991. 73. 609–620.
11. Peterson A.C., Bauman J.M., Light D.E., McMann L.P., Costabile R.A. The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old. J Urol. 2001; 166: 2061–4.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.