

СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

С.Ю. Калинин, И.В. Виноградов

Кафедра клинической андрологии РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва

Рассматриваются вопросы диагностики, дифференциальной диагностики и лечения синдрома Клайнфельтера, который, являясь одной из наиболее распространенных врожденных эндокринных патологий, до сих пор относится к числу самых частых заболеваний, остающихся без правильной диагностики и лечения. Особое внимание уделено современной андрогенной терапии, своевременное применение которой не только повышает качество жизни пациентов с синдромом Клайнфельтера, но и позволяет избежать всех последствий гипогонадизма, характерных для данного заболевания.

Синдром Клайнфельтера (СК), являясь одной из наиболее распространенных врожденных эндокринных патологий, до сих пор относится к числу самых частых заболеваний, остающихся без правильной диагностики и лечения. Появление современных, эффективных и безопасных пролонгированных форм андрогенных препаратов (например, Небидо) сделало возможным лечение данного синдрома, что позволяет не только повысить качество жизни пациентов с СК, но и при своевременном назначении избежать всех последствий гипогонадизма, характерных для данного заболевания. В связи с этим крайне актуальным является вопрос своевременной диагностики данного заболевания, нередко имеющего множество “клинических масок”. С учетом столь высокой распространенности данной патологии считаем, что всем мужчинам после 20 лет необходимо проводить гормональный скрининг, включающий определение уровней лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов и тестостерона (ТС).

Распространенность и этиология

СК является крайне распространенной патологией, в мужской популяции он встречается с частотой 0,2 %. Таким образом, на каждых 500 новорожденных мальчиков приходится 1 ребенок с данной патологией (для сравнения: врожденная дисфункция коры надпочечников наблюдается в 1 случае на 10–25 тыс. новорожденных). Число пациентов с данной патологией только в одной Москве должно составлять 10 тыс., однако при этом далеко не каждый эндокринолог сталкивается с СК в своей практической деятельности.

СК является не только самой частой формой мужского гипогонадизма, бесплодия, эректильной дисфункции, гинекомастии, но и одной из наиболее распространенных эндокринных патологий, занимая третье место после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы. Однако есть основания предполагать, что примерно у половины больных на протяжении всей их жизни этот синдром остается нераспознанным [1]. Такие пациенты могут наблюдаться у врачей различных специальностей с осложнениями, связанными с отсутствием терапии основного заболевания,

т. е. с проявлениями и последствиями гипогонадизма. Возможные “маски” СК представлены в *табл. 1*.

Около 80 % случаев заболевания связано с врожденным нарушением числа хромосом – 47, ХХУ. У остальных 20 % больных имеется мозаицизм 46, ХУ/47, ХХУ, одна или несколько дополнительных Y-хромосом (например, 48, ХХУУ), более выраженные X-хромосомные анеуплоидии (48, ХХХУ; 49, ХХХХУ) или структурно аномальные X-хромосомы.

Классификация по Wilkins L. (1963) в модификации Кулаковой Т.А. (1983) объединяет все разновидности анеуплоидий у пациентов с мужским фенотипом и увеличением числа хромосом Х и Y, а также различные их мозаичные формы, сопровождающиеся дисгенезией семенных канальцев. Однако некоторые авторы считают, что отличительные клинические признаки носителей таких анеуплоидий от классических случаев СК (47, ХХУ) ставят под сомнение подобную точку зрения (Голубева И.В., 1980; Курило Л.Ф., 1996).

Нарушение числа хромосом обусловлено их нерасхождением либо при мейозе на ранней стадии развития зароды-

Таблица 1. Наиболее частые “маски” синдрома Клайнфельтера

Клинические проявления	Возможные “маски”, диагнозы/специалисты, у которых наблюдаются пациенты
Бесплодие	Идиопатическое бесплодие/урологи, андрологи
Гинекомастия	Пубертатная гинекомастия/педиатры, эндокринологи, хирурги
Ожирение	Алиментарное ожирение/терапевты
Боли в спине, костях	Остеохондроз/невропатологи
Задержка интеллектуального развития	Отставание в интеллектуальном развитии/психологи, психиатры
Нарушение углеводного обмена	Сахарный диабет/эндокринологи
Ретенция и дистония клыков верхней челюсти, патологическая стираемость жевательной поверхности моляров, хронический катаральный гингивит, резорбция межзубных перегородок	Патология формирования зубов/стоматологи

шевых клеток, либо при митотическом делении клеток на начальных этапах развития эмбриона. Преобладает патология мейоза; в 2/3 случаев нерасхождение имеет место при материнском оогенезе и в 1/3 – при отцовском сперматогенезе. Фактором риска возникновения СК является, по-видимому, возраст матери; связь с возрастом отца не установлена. В отличие от многих других анеуплоидий СК не ассоциирован с повышенным риском аборт и не является летальным фактором.

Клинические проявления СК

СК обычно клинически проявляется лишь после полового созревания и поэтому диагностируется относительно поздно. Тем не менее при внимательном подходе к ребенку на разных этапах полового созревания можно заподозрить СК, поскольку внешне такие пациенты имеют ряд характерных признаков (рис. 1). До начала полового развития удается отметить только отдельные характерные физические признаки, такие как длинные ноги, высокая талия, высо-

кий рост. К началу полового созревания формируются характерные пропорции тела: подростки часто оказываются выше сверстников, но в отличие от типичного евнухоидизма размах рук у них редко превышает длину тела, ноги заметно длиннее туловища. Кроме того, некоторые дети с данным синдромом могут испытывать трудности в учебе и выражении своих мыслей.

В некоторых руководствах указывается, что у пациентов с СК отмечается несколько сниженный объем яичек до периода полового созревания. Это утверждение является неверным, поскольку до периода полового созревания объем яичек у всех мальчиков небольшой – менее 1 см³.

В подростковом возрасте СК чаще всего проявляется увеличением грудных желез, хотя в некоторых случаях этот признак может и отсутствовать. Однако необходимо отметить, что у 60–75 % здоровых подростков пубертатного возраста также отмечается увеличение грудных желез – пубертатная гинекомастия, которая, однако, само-

стоятельно проходит в течение 2 лет, в то время как у пациентов с СК гинекомастия сохраняется на всю жизнь. Гинекомастия при СК двусторонняя и, как правило, безболезненная. Ранее считалось, что при данном заболевании существует высокий риск возникновения рака молочных желез, однако в исследовании, проведенном в Дании и включившем 696 человек с СК [5], это не было подтверждено.

Считается, что типичным проявлением СК является наличие маленьких плотных яичек. Данный признак патогномичен для данного заболевания, практически не встречается при других формах гипогонадизма, однако отмечается далеко не у всех пациентов с данным синдромом. Таким образом, отсутствие маленьких и плотных яичек не исключает наличия СК.

Раннее начало гормональной терапии позволяет избежать или значительно уменьшить проявления гинекомастии, поэтому начинать терапию половыми гормонами стоит сразу при установлении диагноза.

ГАЗЕТА РОССИЙСКОГО ВРАЧА

- Основана в 1861 г., возобновлена в 1994г.
- Распространяется по всей России
- Периодичность: еженедельно
- Тираж 15200 экземпляров

Тематика выпусков
приурочена к значимым
мероприятиям
в мире медицины

Медицинский Вестник

ООО «Издательский дом «Бионика»
Москва, 117420, ул. Профсоюзная, д. 57
тел.: (495)786-2557, 332-63-80
факс: (495) 332-03-90, mv@bionika.ru
www.medvestnik.ru



Если гинекомастия уже развилась, то, как правило, она имеет необратимый характер и в отличие от пубертатной или возрастной гинекомастии не поддается медикаментозному лечению. В случае возникновения у пациента дискомфорта, обусловленного гинекомастией, необходимо проведение хирургической операции.

В постпубертатном периоде наиболее частыми причинами обращения пациентов с СК к врачу являются бесплодие и нарушение половой функции. У 10 % мужчин с азооспермией обнаруживается СК.

Практически в 100 % случаев у пациентов с СК отмечается андрогенный дефицит той или иной степени выраженности. Андрогенный дефицит, как правило, развивается после наступления полового созревания, поэтому у 60 % больных половой член имеет нормальные размеры. Степень вирилизации больных сильно варьируется, но в большинстве случаев отмечается оволосение лобка по женскому типу, а также недостаточный рост волос на лице. После 25-летнего возраста примерно 70 % больных жалуются на ослабление полового влечения и потенции. Из-за сниженной продукции андрогенов часто развиваются остеопороз и мышечная слабость [6]. У трети больных имеется варикозное расширение вен голени с изъязвлениями [2]. Нередко наблюдаются ожирение,

нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет.

Заболевание может сопровождаться соматическими расстройствами. Некоторые больные предъявляют жалобы на слабость, боли в области сердца, в нижних конечностях, повышенную потливость, головные боли и головокружение. У пациентов отмечают деформации ушных раковин, алопецию, катаракту, дерматоглифические особенности, радикулярный синостоз, сколиоз, неврологические нарушения, пороки сердца, однако эти признаки не имеют диагностического значения. При мозаицизме (46, XY/47, XXY) клинические симптомы выражены слабо, и отдельные больные могут сохранять, хотя и сниженную, способность к оплодотворению.

У пациентов с СК существует повышенный риск развития опухолей из зародышевых клеток. Эти опухоли встречаются преимущественно у больных в возрасте 15–30 лет. Гистологически они представляют собой терато- и хорионкарциномы. Причина более частого развития таких опухолей остается неясной. Обсуждаются роль миграции переродившихся зародышевых клеток, а также нарушения числа хромосом [4].

У некоторых пациентов с СК снижен интеллект и ограничены вербальные и познавательные способности. Они плохо успевают в школе и не могут до-

стичь профессиональных успехов (Propping, 1989; Ratcliffe S., 1994; Rovet, 1995). Физические и психологические особенности приводят к отчуждению таких больных от сверстников. С этим, возможно, связано проявление у отдельных больных криминальных наклонностей. Высокая степень анеуплоидии половых хромосом (48, XXXY и т. п.) ассоциируется с явной умственной отсталостью.

Около 15 % пациентов с СК (полные и мозаичные формы) страдают олигофренией, обычно в степени легкой дебильности, что тоже не может считаться постоянным диагностическим критерием синдрома. При более глубоком нарушении интеллекта отмечают аутизм, мнительность, склонность к алкоголизму, асоциальное поведение (Лазюк Г.И., 1991).

СК и возможность получения потомства

Ранее считалось, что пациенты с СК бесплодны и способности к размножению у них нет. В настоящее время данная концепция пересмотрена в связи с внедрением методов экстракорпорального оплодотворения и появлением данных о возможности присутствия зародышевых клеток в яичках больных СК. Это определило попытки применения метода искусственного оплодотворения с за-

Таблица 2. Наиболее характерные клинические проявления СК

Органы и системы	Клинические проявления
Мочеполовая система	Гипоплазия яичек. Нарушение половой функции (снижение либидо, эректильная дисфункция, расстройства оргазма, уменьшение объема эякулята). Бесплодие (снижение фертильности эякулята, вплоть до азооспермии). Лобковое оволосение по женскому типу
Вегетососудистые нарушения	Чувство жара ("приливы"). Колебания уровня артериального давления. Кардиалгии. Головокружение. Чувство нехватки воздуха
Психоэмоциональные расстройства	Повышенная раздражительность. Быстрая утомляемость. Снижение памяти и внимания. Депрессивные состояния. Агрессивность, часто обусловленная неуверенностью в себе. Снижение общего самочувствия, работоспособности, творческой продуктивности
Костно-мышечная система	Высокий рост. Длинные ноги. Недостаточное развитие мышечной массы. Снижение плотности костной ткани
Эндокринные нарушения	Абдоминальное ожирение. Увеличение грудных желез. Слабый рост волос на лице, туловище, конечностях. Низкий рост волос на лбу. Нарушение толерантности к углеводам
Кожа	Дряблая, атоничная кожа

Таблица 3. Виды обследований, необходимых для постановки диагноза СК, и их результаты

Вид обследования	Результаты
Кариотип	46 XY
Гормональное обследование	Уровни ЛГ, ФСГ повышены во всех случаях. Уровень общего ТС чаще снижен (в некоторых случаях нормальный за счет повышения уровня ГСПС)

бором генетического материала непосредственно из яичка. В отдельных случаях сперматозоиды действительно были получены путем биопсии яичка, причем даже у пациентов с азооспермией. Полученные таким образом сперматозоиды были использованы для оплодотворения яйцеклеток, что привело к получению потомства. При этом описано рождение здоровых детей, зачатых таким образом [8, 10]. Для исключения рождения детей с СК в случае получения тестикулярных генетических клеток необходимо исследовать их на наличие гаплоидного набора хромосом: потомство будет здоровым, если клетки содержат гаплоидный набор – 23 X или 23 Y, или диплоидный набор 24 X; если клетки содержат диплоидный набор 24 XY – потомство будет с СК.

Диагностика

Считается, что заподозрить СК обычно позволяет сочетание типичных клинических признаков, таких как очень маленький объем яичек (2–4 см³) и их плотная консистенция, что отличает этот синдром от вторичной атрофии яичек, при которой они имеют более мягкую консистенцию. Однако далеко не все врачи, к которым обращаются данные пациенты, проводят андрологическое обследование с определением объема яичек, поэтому при ориентации на данный признак, у большей части пациентов диагноз не будет установлен.

Иногда диагноз устанавливают у больных, обращающихся по поводу бесплодия. Учитывая частоту СК, а также то, что практически все пациенты с данным синдромом сталкиваются в своей жизни с проблемой бесплодия, мы считаем, что всем пациентам в выраженных нарушениях сперматогенеза необходимо определять кариотип для исключения или подтверждения СК. Практически у всех больных с кариотипом 47, XXУ выявляется азооспермия. Сперматозоиды при этом удается наблюдать крайне редко, в литературе описаны (например, Terzoli и соавт., 1992) и исключительно редкие случаи спонтанного отцовства.

В биоптатах тестикул при СК отмечают значительное снижение числа половых клеток: отдельные сперматогонии обнаруживаются лишь в единичных ка-

нальцах (Ronel R. и соавт., 2000; Kitamura M. и соавт., 2000). К пубертатному периоду наблюдается усиленная пролиферация интерстициальных клеток, обнаруживаются дегенерация и гиалинизация семенных канальцев (Кирпатовский И.Д., Голубева И.В., 1992; Курило Л.Ф., 1996).

Ранее для постановки диагноза “синдром Клайнфельтера” использовали простой и доступный метод – выявление телец Барра в соскобе щеки. Однако, поскольку этот метод часто дает ошибочные результаты и не заменяет обязательного в таких случаях хромосомного анализа, считаем, что он имеет лишь историческое значение.

Только анализ, проведенный на лимфоцитах, может доказать наличие СК по присутствию дополнительной Y хромосомы (рис. 2). Иногда при хромосомном анализе обнаруживается нормальный мужской кариотип, однако отмечается мозаицизм при проведении кариотипирования на кожных фибробластах или биоптатах яичка.

Более чем у 80 % больных с кариотипом 47, XXУ отмечается первичный гипогонадизм, т. е. сниженная секреция ТС в яичках, при повышенных уровнях гонадотропинов ЛГ и ФСГ. При этом содержание ЛГ и ФСГ превышает норму в несколько раз. Особенно высоким бывает уровень ФСГ. Нередко повышение уровней гонадотропинов при нормальном содержании общего ТС является первым лабораторным признаком СК, поэтому у всех мужчин с резко повышенными их уровнями необходимо исключить данный синдром.

Уровень эстрадиола при СК в среднем выше, чем у здоровых мужчин, что скорее всего объясняется избыточным количеством жировой ткани и повышением в ней активности ароматазы, в результате чего усиливается процесс ароматизации ТС в эстрогены. Одновременное повышение концентрации глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в сыворотке еще больше снижает содержание биологически активного свободного ТС. В гормональных показателях у пациентов с СК могут наблюдаться некоторые вариации (рис. 3), однако во всех случаях наблюдается значительное повышение уровня ФСГ, что является наиболее точным гормональным маркером СК.

Рис. 1. Синдром Клайнфельтера

а) пациент 27 лет



Примечание. Обращает внимание наличие гинекомастии, абдоминального ожирения, “высокая талия”, гипоплазии яичек и лобковое оволосение по женскому типу.

а) пациент К. 21 года



Примечание. Обращает внимание высокая талия, скудное лобковое оволосение по женскому типу, гинекомастия, гипоплазия яичек.

Лечение

Поскольку более чем у 80 % пациентов с СК имеется гипогонадизм, они нуждаются в пожизненной заместительной терапии препаратами ТС. Заместительную терапию следует начинать как можно раньше, чтобы предотвратить появление симптомов и последствий андрогенной недостаточности. Гормональная терапия обычно не приводит к исчезновению гинекомастии. Если это состояние беспокоит больного, можно прибегнуть к мастэктомии, выполняемой опытным специалистом в клинике пластической хирургии.

Как показано, в частности, Nielsen J. и соавт. (1988), ранняя заместительная терапия ТС не только снимает такие симптомы, как анемия, остеопороз, мышечная слабость и нарушение половой функции, но и способствует социальной адаптации больных и их интеграции в общественную жизнь [7]. При СК лучше использовать препараты ТС длительного действия. Ранее в нашей стране было зарегистрировано два андрогенных препарата с относительно длительным действием – Сустанон-250 и Омнадрен-250, инъекции которых необходимо делать 2–3 раза в месяц. Эти препараты являются смесью четырех эфиров ТС – ТС капроната, изокапроната, пропионата и фенилпропионата, которые характеризуются разной фармакокинетикой. ТС пропионат начинает действовать быстро, однако к концу первого дня его действие практически прекращается; фенилпропионат и изокапронат начинают действовать примерно через сутки, их действие продолжается до 2 недель, а самый длительно действующий – капронат, его действие может продолжаться до 3–4 недель. Существенным недостатком этих препаратов являются колебания концентрации ТС в крови от супра- до субфизиологических показателей, что ощущается некоторыми больными. Кроме того, супрафизиологические подъемы содержания ТС в некоторых случаях ведут к повышению гематокрита, что требует не только контроля за состоянием крови, но иногда и отмены препарата.

В 2005 г. для больных с андрогенной недостаточностью стал доступен новый препарат ТС с по-настоящему длительным действием – тестостерона ундеканат (Небидо) в виде масляного раствора,

который во всем мире признан препаратом выбора для проведения длительной заместительной гормональной терапии гипогонадизма любого генеза, в т. ч. при СК. Небидо – препарат-депо с замедленным высвобождением действующего вещества; инъекции делают 1 раз в 3 месяца, т. е. всего 4 раза в год. Такой режим терапии является значительным преимуществом 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 длительно поддерживает уровень ТС в сыворотке крови на физиологическом уровне, что позволяет надежно и эффективно ликвидировать и предотвращать симптомы недостаточности ТС. Он значительно лучше переносится пациента-

ми, чем ранее известные препараты для внутримышечного введения, поскольку после инъекции Небидо уровень ТС в течение 12 недель поддерживается в физиологических пределах без патологических повышений и снижений. Важным преимуществом препарата является и быстрое наступление эффекта. После введения Небидо, тестостерона ундеканат, постепенно высвобождается из депо и расщепляется эстеразами сыворотки крови на ТС и ундеканат. Повышение уровня ТС в сыворотке крови до физиологических значений по сравнению с исходным отмечается уже на следующий день после инъекции.

Клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность использования Небидо. В результате его применения отмечено достоверное уве-

Рис. 2. Кариотип пациента с синдромом Клайнфельтера

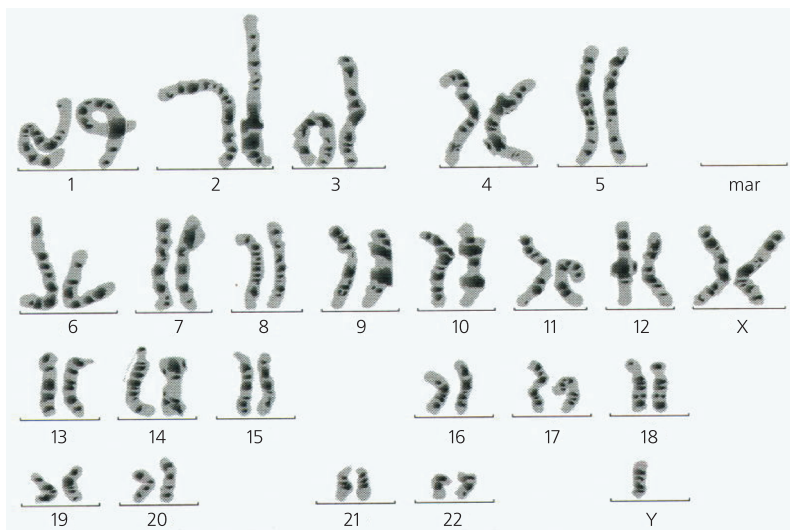
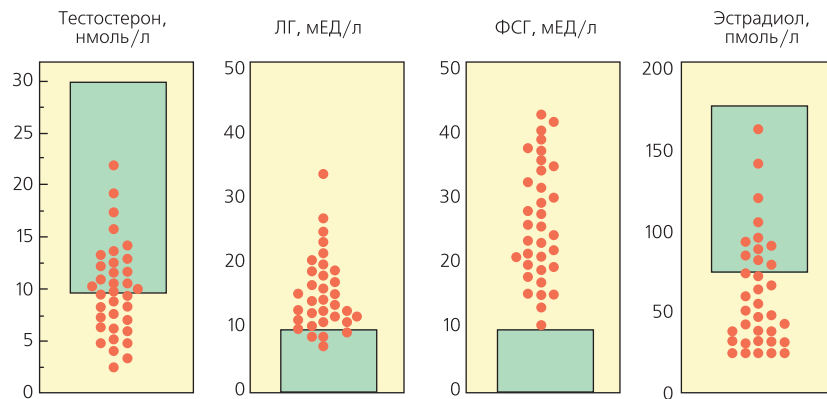


Рис. 3. Гормональные показатели у пациентов с синдромом Клайнфельтера (n = 35, границы нормальных показателей гормонов прямоугольные)



лишение мышечной массы и силы, снижение количества жировой ткани, повышение сексуального влечения и улучшение эректильной функции [3, 9]. Кроме того, Небидо положительно влияет на липидный спектр: при длительной терапии отмечается снижение уровня общего холестерина, а также холестерина липопротеидов низкой плотности.

Небидо хорошо переносится: побочные эффекты (диарея, головная боль, боли в суставах, потливость, акне, боли в груди) встречаются редко. Рекомендованный интервал между инъекциями в ходе клинических исследований не соблюдали лишь 2 % пациентов. Местные реакции в виде покраснения, уплотнения, чувства давления после инъекции отмечены у 8 из 90 пациентов (в 9 случаях на 733 инъекции).

По нашему мнению, Небидо является высокоэффективным средством лечения пациентов с СК.

Побочные эффекты андрогенотерапии

Лечение андрогенами при СК является заместительной терапией, которая обеспечивает нормальный физиологи-

ческий уровень ТС, поэтому при правильно подобранной дозе никаких побочных эффектов от проводимой терапии быть не может.

При превышении дозы возможно развитие следующих побочных эффектов, связанных с передозировкой андрогенов:

- полицитемия;
- резкое усиление полового влечения;
- приапизм;
- задержка жидкости, отеки;
- акне, себорея, облысение.

Мониторинг пациентов с синдромом Клайнфельтера, находящихся на заместительной андрогенотерапии

Мониторинг пациентов с СК должен осуществляться не реже 1 раза в 6–12 месяцев и включать следующие методы обследования:

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- гормональный анализ крови, включающий определение уровней ТС и ЛГ (наличие повышенного уровня ЛГ на фоне андрогенотерапии свидетельствует о недостаточной дозе вводимого

го андрогенного препарата). Гормональный анализ должен проводиться за 1–2 дня до планируемой инъекции андрогенного препарата;

- денситометрия (для пациентов, у которых на момент постановки диагноза были диагностированы остеопения или остеопороз).

Заключение

С развитием современной фармакологии и появлением эффективных и безопасных андрогенных препаратов, казалось бы, трудностей с лечением любых форм гипогонадизма быть не должно. Однако СК, являясь одной из наиболее распространенных врожденных эндокринных патологий, до сих пор относится к числу самых частых заболеваний, остающихся без правильной диагностики и лечения. В связи с этим крайне актуальным является вопрос своевременной диагностики данного заболевания, нередко имеющего множество “клинических масок”. Учитывая столь высокую распространенность данной патологии, мы считаем, что всем мужчинам после 20 лет необходимо проводить гормональный скрининг, включающий определение ЛГ, ФСГ и ТС.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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;17:363–68.
2. Breit R. Lower leg ulcers in Klinefelter's syndrome. In: Bandmann H.J., Breit R. (eds) *Klinefelter's syndrome*. Springer: Berlin, Heidelberg, New York 1984:71–79.
3. Bresink J, Elliesen J. Expert Report on the Clinical Documentation of Nebido®. *Clinical expert report No. A18149*. 22 October 2003; data on file.
4. Gohji K, Goto A, Takenaka A, et al. Extragonadal germ cell tumor in the retrovesical region associated with Klinefelter's syndrome: a case report and review of the literature. *J Urol* 1989;141(1):133–36.
5. Hasle H, Mellempgaard A, Nielsen J, et al. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer* 1995;71(2):416–20.
6. Horowitz M, Wishart JM, O'Loughlin PD, et al. Osteoporosis and Klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol* 1992;36:113–18.
7. Nielsen J, Pelsen B, Sornensen K. Follow-up of 30 Klinefelter males treated with testosterone. *Clin Genet* 1988;33:262–69.
8. Reubinoff BE, Abeliovich D, Werner M, et al. A birth in non-mosaic Klinefelter's syndrome after testicular fine needle aspiration, intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 1998;13:1887–92.
9. Rouskova D. Study to investigate the efficacy and safety of testosterone undecanoate vs. testosterone enanthate after i. m. injection in hypogonadal men. 15 Jan 2002 – data on file.
10. Staessen C, Coonen E, Van Assche E, et al. Preimplantation diagnosis for X and Y normality in embryos from three Klinefelter patients. *Hum Reprod* 1996;11:1650–53.