



© В.И. Гузева¹, Л.Б. Бессонова²,
К.А. Сеель¹

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»

Минздрава России;

²Детская городская больница № 4
Святой Ольги, Санкт-Петербург

Резюме. Синдром Прадера–Вилли — это генетическая аномалия, которая часто маскируется под диагнозами ДЦП, миопатия. Хотя при тщательном сборе анамнеза и внимательном осмотре больного, а главное компетентном генетическом обследовании диагноз не вызывает сомнений.

Ключевые слова: синдром Прадера–Вилли; трудности диагностики.

КЛИНИЧЕСКИЕ ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ПРАДЕРА–ВИЛЛИ

В статье представлены два клинических случая поздней диагностики синдрома Прадера–Вилли. В настоящее время в неврологическом сообществе дискутирует вопрос: каким образом трактовать диагноз ДЦП? Что это? Самостоятельное заболевание, имеющее различные формы, или набор синдромов при различном поражении ЦНС. С увеличением возможностей диагностики (появление высокопольной МРТ, увеличение количества методик и возможностей медико-генетического консультирования) происходит переоценка взглядов на данную проблему. С конца 80-х годов XX века значительно увеличилось количество новой описанной генетической патологии, нарушений обмена, пороков развития головного мозга, аномалий развития мозжечка и мальформации структур головного мозга. Картина клинических проявлений у данных групп больных укладывается в симптомокомплекс ДЦП. Уточнение этиопатогенеза возникновения заболевания имеет большое значение для решения вопроса о прогнозе течения, терапии и самое главное — прогнозе для родителей о возможности рождения у них здорового ребенка. Существует мнение о том, что каждая 60-я семья имеет измененный генотип при сохраненном фенотипе. Поэтому столь важным является настороженность невролога, тщательный сбор анамнеза и внимательный осмотр больного. Мы представляем вашему вниманию 2 случая поздней диагностики синдрома Прадера–Вилли, несмотря на то, что пациенты, о которых пойдет речь, находились под постоянным наблюдением неврологов, эндокринологов и генетиков.

Синдром Прадера–Вилли (СПВ) впервые описан швейцарскими педиатрами А. Prader и Н. Willi в 1956 г. Встречается у 1 на 25 000–10 000 новорожденных.

Синдром Прадера–Вилли вызывается делецией родительской копии импринтированных SNRPN гена малого ядерного рибонуклеопротеинового полипептида N и гена *pcd1n*, который находится рядом с кластерами мРНК: SNORD64, SNORD107, SNORD108 и двумя копиями SNORD109, 29 копией SNORD116 (HBI-85) и 48 копией SNORD115 (HBI-52). Они расположены на 15 хромосоме в регионе 15q11–13. Этот так называемый PWS/AS регион может быть потерян в результате действия одного из нескольких генетических механизмов, в большинстве случаев через мутации. Другие, менее распространенные механизмы включают: униотцовскую дисомию (uniparental disomy), случайные мутации, хромосомные транслокации и делеции гена.

Риск рождения больного ребенка в семье, где уже есть один больной потомок, зависит от генетического механизма, который вызвал расстройство. Вероятность рождения больного ребенка составляет менее 1 %, если у него наблюдается делеция гена или униотцовская дисомия, если же у ребенка мутация региона, для которого характерно явление импринтинга, то эта вероятность возрастает до 50 %, в случае появления хромосомных транслокаций, риск возникновения болезни у сле-

УДК: 616-056.7+ 616.831-009.11

дующего ребенка составляет 25%. Для диагностики всех известных механизмов возможно использование пренатального тестирования [1].

Минимальные диагностические признаки: мышечная гипотония, гипогонадизм, ожирение, умственная отсталость, маленькие кисти и стопы.

Клиническая характеристика: дети с синдромом Прадера–Вилли обычно рождаются доношенными с нерезко выраженной внутриутробной гипотрофией, предлежание в 10–40% ягодичное. Различают две фазы синдрома [2].

Сразу после рождения отмечают тяжелую мышечную гипотонию. Симптом настолько выражен, что дети не совершают спонтанных движений и даже не могут сосать. Их приходится кормить через зонд или из пипетки. Вследствие тяжелой мышечной гипотонии у них резко задерживается становление статических и локомоторных функций: они не держат голову, не сидят и т.д. Могут не вызываться или быть сниженными так называемые физиологические рефлексы новорожденных — Моро, шаговый, ползания по Бауэру и др. Также отмечают склонность к гипотермии. В эту фазу болезни других симптомов синдрома может и не быть. Это служит поводом для диагностики перинатальной энцефалопатии, миопатии различного генеза или другого неврологического заболевания.

Вторая фаза болезни развивается через несколько недель, месяцев или к концу первого, началу второго года жизни. Гипотония уменьшается, развивается булимия: ребенок постоянно испытывает голод, активно ищет еду и, как следствие, у него развивается ожирение. Характерный вид имеет распределение подкожно-жировой клетчатки: больше всего ее на туловище и проксимальных отделах конечностей — бедрах, плечах. Стопы и кисти рук поэтому представляются диспропорционально маленькими. В эту фазу начинает обращать на себя внимание умственная отсталость — речь затруднена, словарный запас чрезвычайно мал [3].

Характерен гипогонадизм. Обычно у пациентов имеется также недостаточность секреции ФСГ и ЛГ, что может приводить к задержке полового созревания и недоразвитию половых желез. [4]

У мальчиков наблюдается гипоплазия полового члена, у девочек — гипоплазия больших и малых половых губ.

В дальнейшем характерно развитие сахарного диабета. В биохимическом анализе крови отклонений в содержании липидов, белков, аминокислот или ферментов не выявляют [3].

Своевременная диагностика и рациональное лечение значительно улучшают прогноз заболевания. Таким детям необходим в раннем возрасте массаж, ЛФК, мониторинг изменений костно-мышечных



Рис. 1. Мальчик О., 3 года 11 месяцев, синдром Прадера–Вилли

систем, коррекция питания и когнитивных отклонений, лечение эндокринологической патологии, хирургические вмешательства.

Клинические наблюдения пациентов с синдромом Прадера–Вилли.

Мальчик О., 3 года 11 месяцев (рис. 1), родился от второй беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания на сроке 15–16 недель, гестоза, многоводия. ОРВИ на 20-й неделе. На 27-й неделе, по данным УЗИ, плод не растет. Роды 2 (1 дочь, 14 лет, здорова) со стимуляцией на 37–38-й неделе. Масса при рождении 2250 г, длина тела 48 см. По шкале Апгар 7/8 баллов. Состояние тяжелое за счет неврологической симптоматики: крик слабый, диффузная мышечная гипотония, отсутствие сосательного рефлекса, брадикардия. На 6-е сутки переведен в ДГБ№ 1 с диагнозом задержка внутриутробного развития (ЗВУР) по диспластическому типу, синдром угнетения ЦНС, стигмы дизэмбриогенеза (низко расположенные ушные раковины, готическое небо, короткие глазные щели), двухсторонний крипторхизм. На КТ головного мозга признаки черепно-мозговой травмы, умеренный отек головного мозга. Врожденный порок сердца (ДМЖП), НК 0. Проводилась электронейромиограмма в возрасте 15 дней. Заключение: признаки выраженного снижения амплитуды вызванной активности с мышц нижних конечностей на фоне снижения функциональной возбудимости нейронов поясничного утолщения с двух сторон без признаков нарушения нервно-мышечного взаимодействия. Умеренное замедление скорости проведения импульса с нижних конечностей

может быть обусловлено задержкой миелинизации. Амплитуды произвольной активности с мышц верхних и нижних конечностей умеренно снижены, без достоверной асимметрии сторон. Признаков поражения нервов верхних конечностей, мотонейронов спинного мозга, первично-мышечного утолщения не выявлено. Данных за миопатию, спинальную амиотрофию не получено.

Выписан с диагнозом: гипоксически-травматическое поражение головного мозга. Вегетативная дисфункция. Псевдобульбарный синдром. ЗВУР по гипотрофическому типу.

В 4 месяца в ДГБ № 4 пациенту дано направление в медико-генетический центр (МГЦ).

Заключение МГЦ: резидуальная энцефалопатия с миопатическим компонентом.

В 2009 году поставлен диагноз детский церебральный паралич. Атонически-астатическая форма. Задержка психомоторного развития (ЗПМР).

В 2011 году оперирован по поводу правостороннего крипторхизма — полное низведение невозможно (короткий канатик), левое яичко в пахом канале, малых размеров.

Пациент консультирован генетиком по поводу задержки психомоторного развития, подозрения на синдром Прадера–Вилли, врожденную миопатию. Данные при лабораторном исследовании не подтвердились, рекомендовали повторный анализ.

Заключение эндокринолога: низкорослость смешенного генеза, крипторхизм.

В 2012 году рекомендовано обследование в Московском медико-генетическом центре (МГЦ). Первоначально в МГЦ последовал отказ в проведении медико-генетического обследования, мотивированный тем, что клинически ребенок не похож на больного с синдромом Прадера–Вилли, но родители настаивали на проведении обследования.

Заключение генетика: убедительных клинических данных за врожденную миопатию и показаний для ДНК-диагностики тех форм, ДНК-диагностика которых проводится, не найдено. Проведен анализ аллельного метилирования промоторной области гена *SNRPN* методом метил-специфической ПЦР. Результат: отсутствие неметилированного аллеля, что характерно для синдрома Прадера–Вилли.

Мальчик Б., 5 лет. (рис. 2), родился от первой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания на 8–9, 28 неделях. По данным УЗИ на 33 недели — многоводие. Ягодичное предлежание. Роды на 40 неделе, плановое кесарево сечение. Тугое обвитие пуповины вокруг шеи. Масса тела при рождении 2480 г, рост 47 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Состояние после рождения средней степени тяжести, крик слабый, неохотный. Мышечная гипотония,

гипорефлексия. Тургор тканей снижен, подкожно-жировой слой истончен. Сигмы дизэмбриогенеза (готическое небо, низко расположенные ушные раковины). Сосательный рефлекс сохранен. В возрасте 5 дней поступает в ДГБ № 4 Санкт-Петербурга с диагнозом хроническая внутриутробная гипоксия. ЗВУР по диспластическому типу. Дисплазия тазобедренных суставов. Гипоксически-ишемическое поражение нервной системы II ст., двухсторонний крипторхизм. Неоднократно давались направления в МГЦ по поводу подозрения на синдром Прадера–Вилли.

Консультация в МГЦ — кариотип 46XY нормальный.

Повторная консультация: данных за наследственный синдром нет.

2008 год, данные электронейромиографии: признаков органического поражения мотонейронов спинного мозга и данных за миопатию не получено.

Пациенту поставлен диагноз: детский церебральный паралич. Атонически-астатическая форма. Задержка психомоторного развития. Задержка психоречевого развития. Двухсторонний крипторхизм. Рекомендовано МРТ головного мозга.

В октябре 2009 года производилось низведение правого яичка. Осмотр эндокринологом: гипогонадизм, задержка роста, синдром Прадера–Вилли?

В январе 2010 года проведен молекулярно-цитогенетический анализ.

Результат: FISH-исследование, *ishdel (15)(g 11-g11.3) (d15 SIO-) (D15 S11-) (SNRPN-) GABRB3-).*



Рис. 2. Мальчик Б., 5 лет, синдром Прадера–Вилли

Заключение: молекулярно-цитогенетический анализ проведен на лимфоцитах периферической крови пациента с использованием локус-специфических ДНК-зондов. Подтверждено наличие делеции g11–13 15 хромосомы, что соответствует диагнозу синдром Прадера–Вилли.

Данными клиническими примерами мы хотели подчеркнуть трудности диагностики синдрома Прадера–Вилли. В обоих случаях дети наблюдались эндокринологом и неврологом, исключались эндокринологическая и неврологическая патология. Генетики проявили формальный подход к диагностике заболевания.

Выявление синдрома Прадера–Вилли у пациентов не является основанием для наблюдения только эндокринологом. По мере роста и развития ребенка необходим контроль и других специалистов, в том числе неврологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонов Р.Г. Редкие болезни в педиатрии. Дифференциально-диагностические алгоритмы. — «ГЭОТАР-Медиа», Москва, 2007. — С. 46–47.

2. Все про гены. Генетические заболевания. // Синдром Прадера–Вилли. — (www.vse-pro-geny.com).
3. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е.С., Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. — «Практика», 1996. — С. 228.
4. Тейлор Р.Б. Трудный Диагноз. Том 2. — М.: «Медицина». — 1992. — С. 338.

CLINICAL DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS OF A SYNDROME OF PRADER–WILLI

Guzeva V.I., Bessonova L.B., Seel K.A.

◆ **Resume.** Prader–Willi's syndrome is a genetic anomaly which often masks under cerebral spastic infantile paralysis and myopathy diagnoses. Though at careful collecting the anamnesis, attentive survey of the patient and competent genetic inspection the diagnosis usually doesn't raise doubts.

◆ **Key words:** Prader–Willi's syndrome; clinical manifestations; difficulties of diagnostics.

◆ Информация об авторах

Гузева Валентина Ивановна — д.м.н., профессор, главный внештатный детский невролог МЗ России, заведующая кафедрой нервных болезней. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: viktoryra@mail.ru.

Бессонова Любовь Борисовна — врач высшей категории, заслуженный врач РФ, заведующая неврологическим отделением. ДГБ № 4 Святой Ольги. 194156, Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, д. 2. E-mail: lyuba-bessonova@mail.ru.

Сеель Кристина Артуровна — студентка 6 курса. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: kristina_seel@list.ru.

Guzeva Valentina Ivanovna — Dr Med Sci., Professor, Head of Department of nervous diseases, Chief non-staff children's neurologist of MZ. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: viktoryra@mail.ru.

Bessonova Lyubov Borisovna — MD, Head, Neurologic Dept. Children city hospital #4 named after Saint Olga. 2, Zemledelcheskaya St., St. Petersburg, 194156, Russia. E-mail: lyuba-bessonova@mail.ru.

Seel Kristina Arturovna — Student 6 year. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: kristina_seel@list.ru.