

Синдром Прадера—Вилли

✎ Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков

НИИ питания РАМН

Ряд генетических синдромов сопровождается развитием морбидных форм ожирения уже в дошкольном возрасте. Резко выраженное ожирение у детей требует углубленного обследования и исключения генетических причин заболевания. В статье разбирается случай морбидного ожирения у подростка с синдромом Прадера—Вилли.

Ключевые слова: генетические синдромы, синдром Прадера—Вилли.

Никита Л., 16 лет, впервые поступил в отделение педиатрической диетологии клиники НИИ питания РАМН в мае 2008 г.

Анамнез жизни. Ребенок рожден от второй нормально протекавшей беременности, вторых срочных стремительных родов. Масса тела при рождении 2850 г, рост 49 см. Ранний неонатальный период протекал без патологии, из роддома выписан на 5-й день. Грудное вскармливание до 1 мес, после чего в связи с гипогалактией у матери переведен на адаптированную смесь. Профилактические прививки проводились по индивидуальному графику. Нервно-психическое развитие с отставанием. С 1,5 лет страдает бронхиальной астмой, с 5 лет — атопическим дерматитом. Лекарственная аллергия на пенициллины, церебролизин.

Наследственность отягощена по аллергической патологии (бронхиальная астма у деда по материнской линии, поллиноз и атопический дерматит у старшего брата), обменной патологии (ожирение, артериальная гипертензия и цирроз печени у бабушки по линии отца); ревматоидный артрит у бабушки по материнской линии.

Анамнез заболевания. В возрасте 2 нед отмечалось ухудшение общего состояния, которое проявлялось снижением аппетита, вялостью, угнетением рефлексов, а также снижением массы тела. Состояние было

первоначально расценено как экзогенная интоксикация (в квартире проводился ремонт). В возрасте 3 мес неврологом был впервые заподозрен **синдром Прадера—Вилли** (СПВ) на основании фенотипических признаков. С 10 мес у мальчика резко повысился аппетит, со слов мамы, отсутствовало чувство насыщения. Диагноз был подтвержден в возрасте 1 год 8 мес в ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова. С раннего возраста наблюдались избыточная прибавка в весе, малоподвижность, повышенный аппетит, склонность к постоянному поиску пищи. В 2000 и 2001 годах проводилась хирургическая коррекция крипторхизма. За последние 2 года отмечается резкая прибавка массы тела: в 2006 г. — 92 кг, в 2007 г. — 122 кг. Диету не соблюдает (контроль со стороны взрослых недостаточный), физическая активность низкая. Артериальное давление не контролирует. В 2007 г. госпитализировался в Тушинскую ДГКБ с диагнозом: экзогенно-конституциональное ожирение IV степени; синдром Прадера—Вилли; гипогонадотропный гипогонадизм; бронхиальная астма, межприступный период.

При поступлении предъявляет жалобы на повышенный аппетит, боли в спине и ногах, быструю утомляемость, одышку, плохую переносимость физической нагрузки. Состояние средней тяжести. Масса тела 154,6 кг, рост 163 см, индекс массы тела 58,3 кг/м² (99-й перцентиль), окружность

Контактная информация: Павловская Елена Вячеславовна, elena_pavlovsky@rambler.ru



Внешний вид пациента Л.

талии 160 см, окружность бедер 133 см. Обращают на себя внимание фенотипические особенности (рисунок): маленькие размеры кистей и стоп, узкая переносица, миндалевидная форма глаз.

Кожные покровы бледно-розовые, на животе и в подмышечных областях — багровые стрии, в нижней части передней брюшной стенки — гиперемия и уплотнение кожи. Кожа на голенях сухая, гиперемизированная, с явлениями атрофии. На сто-

пах, в межпальцевых промежутках — гиперемия кожи, пластинчатое шелушение. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. Выраженные отеки в нижней части передней брюшной стенки, на передней поверхности голеней. Опорно-двигательная система не изменена, тонус мышц снижен.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 20 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ясные, пульс удовлетворительных характеристик. Частота сердечных сокращений 100 в 1 мин, артериальное давление 128/70 мм рт. ст. Язык розовый, обложен желтым налетом, влажный. Зев не гиперемизирован. Живот увеличен в объеме за счет подкожной жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Пальпация паренхиматозных органов затруднена. Дизурии нет, моча желтая, прозрачная. Стул оформленный, окрашенный, до 3—4 раз в сутки. Половое развитие с отставанием.

Оценка по диагностическим критериям синдрома Прадера—Вилли (см. ниже) — 9 баллов (в том числе 7 больших критериев).

Данные лабораторно-инструментального обследования. Биохимический анализ крови: глюкоза 5,0 ммоль/л, общий холестерин 3,41 ммоль/л, триглицериды 1,06 ммоль/л, общий билирубин 14,1 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 27 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза 32 ЕД/л. Глюкозотолерантный тест: гликемия натощак — 5,7 ммоль/л, через 120 мин — 6,0 ммоль/л.

Содержание гормонов в плазме: инсулин 14,3 мкМЕ/л, тестостерон 1,1 нг/мл, лютеинизирующий гормон <0,7 мМЕ/л, фолликулостимулирующий гормон <0,05 мМЕ/л.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и почек отмечаются признаки панкреатита и жирового гепатоза. УЗИ щитовидной железы и надпочечников без особенностей. УЗИ яичек: яички определяются в паховых каналах в виде гипоэхогенных структур с чет-

ким контуром без дифференцировки слов, их объем составляет 0,8 и 0,72 мл.

Эхокардиография: структуры сердца сформированы правильно. Полости сердца расширены. Проплапс митрального клапана с регургитацией II степени. Эксцентрическая гипертрофия обоих желудочков. Нарушена функция сокращения и расслабления миокарда.

Рентгенография кистей и лучезапястных суставов: костный возраст соответствует 15,5–16 годам. Рентгенография шейного и поясничного отделов позвоночника: выпрямление шейного лордоза. Тела шейных позвонков, дужки и суставные отростки не изменены. Снимок поясничного лордоза в боковой проекции сделать не удастся из-за ожирения. В прямой проекции тела, дужки и суставные отростки позвонков представляются неизмененными.

Оценка состава тела (биоимпедансный анализ):

- основной обмен — 1881 ккал;
- жировая масса — 77,3 кг (повышена);
- тощая масса — 73,4 кг (повышена);
- активная клеточная масса — 40,0 кг (повышена);
- доля активной клеточной массы — 54,6% (снижена);
- общая масса жидкости — 53,7 кг (повышена);
- отношение окружности талии и бедер — 1,2 (повышено);
- классификация по проценту жировой массы — 51,3% (ожирение).

Консультация кардиолога: хроническое легочное сердце; хроническая сердечная недостаточность (III функциональный класс).

Консультация невролога: органическое поражение центральной нервной системы на фоне дизэнцефально-церебрастенического синдрома; задержка психического и физического развития.

Консультация психотерапевта: умственная отсталость легкая с нарушениями поведения и эмоциональной неустойчивос-

тью в подростковом возрасте на фоне генетической патологии; гиперфагия.

Проводилось **лечение**: диета № 8 индивидуальная, верапамил, изосорбида мононитрат, триметазидин, спиронолактон, хофитол, аллохол, липоевая кислота, флувоксамин, пиритинол, хлорпротиксен. Лечебная физкультура не проводилась из-за низкой толерантности к физической нагрузке.

Заключительный **клинический диагноз**: синдром Прадера–Вилли; ожирение III степени, морбидное; гипогонадотропный гипогонадизм; жировой гепатоз; дискинезия желчевыводящих путей; вторичные изменения поджелудочной железы; хроническое легочное сердце, хроническая сердечная недостаточность (III функциональный класс); органическое поражение центральной нервной системы на фоне дизэнцефально-церебрастенического синдрома; задержка психического и физического развития; бронхиальная астма; микоз кожи стоп.

За время пребывания в отделении состояние пациента улучшилось. Уменьшились проявления сердечной недостаточности, купированы отеки на передней брюшной стенке, уменьшилась тахикардия. В целом отмечается положительная динамика в виде уменьшения массы тела на 10,8 кг (масса тела при выписке 143,8 кг, индекс массы тела 54,9 кг/м²).

Диагностика и лечение синдрома Прадера–Вилли

Синдром Прадера–Вилли встречается с частотой 1 : 10000–1 : 15000 родов. Большинство (около 70%) случаев СПВ обусловлено микроделацией длинного плеча 15-й хромосомы (15q11–q13). Остальные случаи связаны с унипарентальной дисомией — в данном случае с наследованием обеих 15-х хромосом от матери.

Клинические проявления

Малая подвижность плода и/или патологическое положение плода в родах могут

Диагностические критерии синдрома Прадера—Вилли (Holm V.A. et al., 1993)

Большие критерии (каждый соответствует 1 баллу)	Малые критерии (каждый соответствует 0,5 балла)
Общая гипотония с угнетением сосательного рефлекса в неонатальном периоде и грудном возрасте, постепенно купирующаяся самостоятельно.	Малая подвижность плода, младенческая летаргия, слабый крик.
Нарушения питания в раннем возрасте, требующие специальных манипуляций и приводящие к задержке развития.	Истеричность, упрямство, ригидность, вспышки немотивированного гнева, обсессивно-компульсивные нарушения, воровство, патологическая лживость, негативизм (>5 признаков).
Избыточная или быстрая прибавка массы тела в возрасте 1–6 лет, центральное ожирение.	Нарушения сна или ночные апноэ.
Характерные изменения лица: долихоцефалия, узкое лицо, миндалевидные глаза, маленький рот, тонкая верхняя губа, опущенные углы губ (>3 признаков).	Низкий рост.
Гипогонадизм.	Гипопигментация кожи.
Гипоплазия гениталий.	Маленькие руки и/или ноги.
Задержка полового созревания.	Узкие кисти рук.
Общая задержка развития, легкая или умеренная умственная отсталость, неспособность к обучению.	Сходящееся косоглазие, миопия.
Гиперфагия, навязчивое отношение к еде.	Вязкая слюна.
Делеция 15q11–13 или материнская дисомия.	Нарушения речи.

быть пренатальными проявлениями гипотонии, связанной с СПВ. В неонатальном периоде может выявляться гипогонадизм (в виде гипоплазии мошонки и крипторхизма у мальчиков). Для новорожденных с СПВ характерны слабый сосательный рефлекс и трудности при вскармливании, что может приводить к задержке развития.

Гиперфагия и поведение, направленное на поиск пищи, появляются в возрасте 1–6 лет. Патология гипоталамуса при СПВ приводит к отсутствию чувства сытости, что в сочетании со снижением расхода калорий вследствие мышечной гипотонии и недостаточной активности вызывает развитие ожирения. Отложение жира наблюдается преимущественно на туловище и проксимальных отделах конечностей. Уровень грелина (гормон, вызывающий чувство голода) в плазме повышен у пациентов с СПВ независимо от массы тела.

Фенотипические проявления СПВ включают узкое лицо, долихоцефалию, миндалевидный разрез глаз, низко расположенные ушные раковины и микроакрию

(небольшие размеры кистей и стоп), у 50% детей отмечается гипопигментация кожи. Может наблюдаться задержка роста и дефицит гормона роста. Проявления гипогонадизма включают малый размер гениталий, неполное или позднее половое созревание.

Всегда отмечается задержка моторного развития с поздним формированием навыков, различной степени речевая и когнитивная задержка. Обычными являются нарушения поведения в виде истеричности, упрямства, обсессивно-компульсивных проявлений и ригидности мышления. У 5–10% пациентов возникают психические заболевания (психозы, биполярные расстройства, обсессивно-компульсивные нарушения). Специфическими характеристиками СПВ являются высокий болевой порог, повышенная вязкость слюны и высокий порог к рвоте.

Диагностика

Обследование для исключения синдрома Прадера—Вилли необходимо детям с

ожирением, задержкой психического развития, мышечной гипотонией, гиперфагией и нарушениями пищевого поведения, имевшим в анамнезе нарушения питания и слабый сосательный рефлекс.

Классические диагностические критерии СПВ представлены в таблице. В настоящее время количество критериев увеличено с целью ранней диагностики и коррекции. Диагноз вероятен у детей до 3 лет при сумме баллов >5 (включая 3 больших критерия), у детей старше 3 лет — при сумме баллов >8 (в том числе 4 больших критерия). Несмотря на высокую чувствительность данной шкалы (около 90%), во всех случаях для подтверждения диагноза СПВ требуются кариотипирование и молекулярно-генетическое исследование 15-й пары хромосом. Специфичность этих методов достигает 100%.

Лечение

Пациенты с СПВ нуждаются в наблюдении и терапии по следующим направлениям:

- лечение мышечной гипотонии и проблем вскармливания в раннем возрасте;
- выявление и коррекция гипогонадизма или гипопитуитаризма;
- лечение ожирения;
- мониторинг сколиоза;
- коррекция поведенческих расстройств.

Нарушение циркуляции желчных кислот у пациентов с СПВ приводит к дефициту жирорастворимых витаминов, что вызывает необходимость их дополнительного назначения. При значительном отставании в росте показана терапия препаратами гормона роста, которая позволяет увеличить мышечную массу, ликвидировать остеопению, нормализует вторичные половые признаки, но у некоторых пациентов вызывает резкие отклонения в поведении.

Пациентам с СПВ может потребоваться хирургическое лечение крипторхизма, сколиоза, обструктивного апноэ сна. Из-за

низкой болевой чувствительности и неспособности к рвоте у данных пациентов затруднена диагностика холецистита, аппендицита и другой острой патологии брюшной полости.

У пациентов с СПВ имеется гиперфагия и снижение скорости основного обмена. Большинство программ коррекции ожирения у этих пациентов неэффективны. **Питание** должно быть основано на следующих принципах:

- в дошкольном возрасте не рекомендуются постоянные строгие ограничения в питании, чтобы обеспечить процессы роста и развития, а также миелинизации нервных волокон;
- в младшем школьном возрасте показано назначение гипокалорийной сбалансированной диеты (1000 калорий в сутки с добавлением витаминов и кальция) под контролем диетолога;
- ограничение доступности пищи дома и в школе (в том числе использование запирающихся шкафов и холодильников, маленьких тарелок).

Для пациентов с СПВ характерна мышечная гипотония, что приводит к необходимости дополнительных **физических упражнений** и физиотерапии для развития моторных навыков, укрепления скелетной мускулатуры и профилактики сколиоза. Поощрение физической активности дома и в школе играет важную роль в коррекции массы тела.

В настоящее время не существует эффективных лекарственных препаратов для коррекции гиперфагии, поэтому уменьшение поступления калорий и доступности пищи — единственная доступная стратегия для предотвращения или ограничения набора массы тела при СПВ. Для детей с СПВ характерно постоянное стремление к поиску пищи и ее употреблению. Они могут выпрашивать и прятать пищу, просить пищу у посторонних и есть без чувства насыщения. Родители и члены семьи должны знать

об этих особенностях и обеспечивать правильное питание и достаточную активность ребенка. Поддержка родителей и воспитателей, контроль размера порций и доступности пищи, планирование длительного ухода — важнейшие аспекты лечения данной группы пациентов.

Рекомендуемая литература

- Казанцева Л.З., Новиков П.В., Семякина А.Н. Синдром Прадера—Вилли у детей: новое в этиологии, патогенезе и лечении // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 1999. № 4. С.40—44.
- Петеркова В.А., Васюкова О.В. Редкие формы ожирения // Леч. врач. 2008. № 3. С. 29—33.

Ярыгина С.В., Сергеев Ю.С., Шабалов Н.П. Актуальность и возможности ранней диагностики синдрома Прадера—Вилли // Педиатрия. 2006. № 6. С.117—120.

Chen C., Visootsak J., Dills S. Prader—Willi syndrome: an update and review for the primary pediatrician // Clin. Pediatr. (Phila). 2007. V. 46. № 7. P. 580—591.

Gunay-Aygun M., Schwartz S., Heeger S. The changing purpose of Prader—Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria // Pediatrics. 2001. V. 108. № 5. P. E92.

Hassink S.G. A Clinical Guide to Pediatric Weight Management and Obesity. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Holm V.A., Cassidy S.B., Butler M.G. Prader—Willi syndrome: consensus diagnostic criteria // Pediatrics. 1993. V. 91. № 2. P. 398—402.

Prader—Willi Syndrome

E.V. Pavlovskaya, T.V. Strokova, and A.G. Surkov

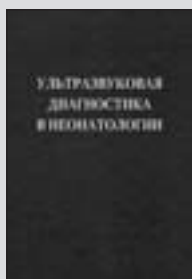
Many of genetic syndromes are accompanied by development of morbid forms of obesity even at preschool age. Sharply expressed obesity demands the profound investigation and excluding of the genetic reasons of disease in children. The case severe obesity in adolescent with Prader—Willi syndrome is detailed in the article.

Key words: genetic syndromes, Prader—Willi syndrome.

Книги Издательского холдинга “Атмосфера”

Ультразвуковая диагностика в неонатологии

Монография / Под ред. Дворяковского И.В., Яцык Г.В.



В монографии представлены возможности метода ультразвуковой диагностики для оценки состояния головного мозга, органов эндокринной, пищеварительной, мочевыделительной, опорно-двигательной систем и сердца в неонатологии. Описана нормальная ультразвуковая анатомия различных органов и систем, варианты развития и основные признаки патологических состояний, характерных для новорожденных и детей первого года жизни. Отдельная глава посвящена применению эхографии при острой хирургической патологии у новорожденных. Благодаря высокому уровню ультразвуковых технологий в настоящее время ультразвуковая диагностика стала основным методом визуализации в неонатологии, позволяющим своевременно выявлять различные патологические состояния и оказывать необходимую помощь ребенку. 168 с., ил.

Для специалистов ультразвуковой диагностики, врачей-педиатров, неонатологов.

Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (499) 973-14-16.