

## Tendencje, zbiory danych, innowacje, praktyka w nauce

ПОД-СЕКЦИЯ 10. Педиатрия.

**Ризничук Марьяна Александровна**,  
к.м.н., ассистент кафедры педиатрии и медицинской генетики,  
Буковинского государственного медицинского университета (г.Черновцы)  
**Пишак Василий Павлович**  
д.м.н., проф. заведующий кафедрой медицинской биологии, генетики и  
фармацевтической ботаники Буковинского государственного медицинского  
университета (г.Черновцы)  
**Крецу Тамара Николаевна**  
заведующая эндокринологическим отделением обласной детской  
клинической больницы (г.Черновцы)

### КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ПРАДЕРА-ВИЛЛИ

**Ключевые слова/key words:** синдром Прадера-Вилли/Prader-Willi syndrome, дети/children, диагностика/ diagnostics.

Синдром Прадера-Вилли синдром (ОМИМ 176270) относится к болезням геномного импринтинга, и возникает вследствие экспрессии генов *SNRPN* (геномные координаты: 15:25,068,793-25223729) и *NECDIN* (NDN) (геномные координаты: 15:23,930,553-23932449). Экспрессия гена *SNRPN* возникает при родительской дисомии по хромосоме 15 и клинически проявляется изменениями в головном мозге и сердце. Ген *NECDIN* локализован в ядрах постмитотических нейронов в ЦНС при нейронной дифференциации. Экспрессия данного гена тех возникает при родительской дисомии по хромосоме 15 с высоким уровнем экспрессии в мозге и плаценте [3].

Около 70% больных, страдающих синдромом Прадера-Вилли имеют микроделеции 15q12 отцовского происхождения, в 28% выявляется материнская однородительская дисомия по хромосоме 15, а в 2% – дефекты процесса импринтинга или дефект в импринтинг центре, редкие хромосомные перестройки и генные мутации [4, С. 207].

Заподозрить синдром Прадера-Вилли можно еще внутриутробно при наличии сниженной активности движений плода; его аномальном положении; многоводии. Для уточнения диагноза необходимо провести генетическое исследование. При рождении у детей отмечается мышечная гипотония, снижение сосательного рефлекса, летаргия, апноэ, гипогонадизм. Признаками в раннем детстве являются: задержка физического развития (продолжаются трудности при кормлении); задержка интеллектуального развития; быстрая утомляемость (чрезмерная сонливость); косоглазие; сколиоз (часто не обнаруживается при рождении). Дети с данной патологией имеют повышенный уровень грелина в организме, что проявляется повышенным аппетитом, гиперфагией и в дальнейшем развитием ожирения. Клинико-диагностические критерии синдрома Прадера-Вилли были впервые предложены в 1993 году Holm et al. [2, С.399-400], пересмотрены и дополнены в 2001 году Gunay-Aygun Meral et al. на основе наблюдения за 300 пациентами с таким синдромом (табл.1) [1, С.95-96].

Для детей до 3-х лет необходимо набрать 5 баллов для установления диагноза (4 должны быть большими), для детей старше 3-х лет и взрослых необходимо

## Тенденции, наработки, инновации, практика в науке

Таблица 1

Клинико-диагностические критерии синдрома Прадера-Вилли(по Gunay-Aygun Meral et al., 2001)

Большие критерии:	Баллы
1. Центральная гипотония с угнетением сосательного рефлекса в неонатальном периоде и грудном возрасте, постепенно проходит с возрастом	1
2. Проблемы с вскармливанием в периоде новорожденности с применением специальных методов кормления, плохая прибавка в массе и задержка развития	1
3. Избыточное или быстрое увеличение массы (более 95 перцентиля) после 12 месяцев но до 6 лет; центральное ожирение	1
4. Характерные черты лица с долихоцефалией в раннем возрасте, узким лицом или малым бифронтальным размером, миндалевидными глазами, маленьким ртом с тонкой верхней губой, опущенные уголки губ (> 3 признаков обязательно)	1
5. Гипогонадизм с наличием следующей патологии в зависимости от возраста:	1
5.1. Гипоплазия гениталий (мальчики: гипоплазия мошонки, крипторхизм, маленький пенис и/или яички для возраста (< 5-й перцентили) девочки: отсутствие или тяжелая гипоплазия малых половых губ и/или клитора	
5.2. Позднее или неполное половое созревание, задержка пубертата при отсутствии вмешательства после 16 лет (мальчики: маленькие яички, уменьшение оволосения на лице и теле, отсутствие изменения голоса; девушки: аменорея/олигоменорея после 16 лет)	
6. Общая задержка развития у ребенка <6 лет, от легкой до умеренной умственной отсталости или проблемы с обучением у детей старшего возраста	1
7. Гиперфагия, безудержный аппетит	1
8. Делеция 15q11-13 на высоком разрешении (>650 полос) или другая цитогенетическая молекулярная аномалия хромосомного участка Прадера-Вилли, в том числе материнская дисомия	1
Малые критерии:	
1. Снижение движений плода или гипотония в периоде новорожденности, проходящей с возрастом	0,5
2. Проблемы поведения: истеричность, вспышки насилия, обсессивно-компульсивное поведение; склонность к спорам, оппозиционизм, жестокость, патологическая лживость, манипуляция окружающими, упрямство; негативизм, склонность к воровству (нужно 5 или более симптомов)	0,5
3. Нарушение сна и апноэ во время сна	0,5
4. Низкий рост по сравнению с ровесниками старше 15 лет (при отсутствии лечения гормоном роста)	0,5
5. Гипопигментация кожи и волос по сравнению с семьей, дерматиломания (skin picking)	0,5
6. Маленькие руки (<25-й перцентили) и/или ноги (<10-й перцентили) для данного возраста	0,5
7. Узкие кисти рук	0,5
8. Глазные аномалии (эзотропия, миопия)	0,5
9. Выделение вязкой слюны с образованием корок в уголках рта	0,5
10. Дефекты речи и артикуляции	0,5
11. Стрии на коже	0,5

## Tendencje, zbiory danych, innowacje, praktyka w nauce

Дополнительные критерии
1. Высокий болевой порог
2. Высокий порог к рвоте
3. Нестабильность температуры в раннем возрасте или изменения температурной чувствительности у детей старшего возраста и взрослых
4. Сколиоз и/или кифоз
5. Раннее половое созревание
6. Остеопороз
7. Необычное мастерство в складывании пазлов
8. Нормальные показатели нервно-мышечной проводимости

8 баллов (5 баллов должны быть большими). Дополнительные критерии могут присутствовать и не исключают диагноза.

Для того, чтобы определить группы детей, которым необходимо проводить ДНК диагностику, были предложены группы риска детей в различные возрастные периоды (табл. 2).

Умирают такие пациенты от осложнений сахарного диабета, который развивается на фоне ожирения и сердечной недостаточности. Для детей с данным синдромом рекомендуются ежедневные инъекции рекомбинантного гормона роста в дозе 1 мг/м<sup>2</sup> для стимуляции роста, снижение жировой прослойки, повышения силы дыхательных мышц, повышение плотности костей.

Представляем вашему вниманию случай поздней диагностики синдрома Прадера-Вилли. Мальчик К. 16 лет. Родился от первой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в первом триместре.

Роды первые, со стимуляцией на 37–38-й неделе. Масса при рождении 2600 г, длина тела – 49 см. По шкале Апгар – 8/9 баллов. Состояние при рождении средней тяжести, за счет неврологической симптоматики: крик слабый, диффузная мышечная гипотония, сосательный рефлекс сохранен. Стигмы дизэмбриогенеза (готическое небо, низко расположенные ушные раковины). Выставлен диагноз: гипоксически-ишемическое поражение мозга II степени, правосторонний истинный крипторхизм. В месячном возрасте перенес Острое респираторное заболевание, которое усложнилось трахеобронхитом с дыхательной недостаточностью II ст. Анемия I ст. До 14 лет находился под наблюдением невропатолога с диагнозом: Когнитивная задержка психоречевого развития на фоне микроцефалии, а также окулиста с диагнозом подвывих хрусталика правого глаза, миопия средней степени левого глаза.

В 13 лет родители обратились к эндокринологу по поводу задержки роста и полового развития ребенка. При осмотре мальчик гиперстенического телосложения с маленькими кистями и стопами, микроцефалия, лицо узкое с миндалевидными глазами. Кожа светлая с наличием стрий на боковых поверхностях живота. Рост – 136 см (-3 SD), масса тела – 43,5 кг, индекс массы тела = 23,5 (норма). Наблюдается правосторонний крипторхизм. Половое развитие: F1, P1, Ax1, G1 (I стадия полового развития), индекс маскулинизации (ИМ) (F1, Ax1, P2, OЯ2, ДП5) = 1,8, что соответствует возрасту 10 лет). Щитовидная железа увеличена IB степени, при пальпации мягко-эластической консистенции. Наблюдается мышечная гипотония. При проведении

## Тенденции, наработки, инновации, практика в науке

Таблица 2

Группа детей, подлежащих ДНК диагностике  
(по Gunay-Aygun Meral et al., 2001)

Возраст	Клинические особенности
От рождения и до 2-х лет	1. Гипотония с нарушением сосания
2-6 лет	1. Гипотония с нарушением сосания 2. Общая задержка развития
6-12 лет	1. Гипотония с нарушением сосания (гипотония часто сохраняется) 2. Общая задержка развития 3. Чрезмерное употребление пищи (гиперфагия; безудержный аппетит) с центральным ожирением
старше 13 лет	1. Когнитивные нарушения; как правило, легкая умственная отсталость 2. Чрезмерное употребление пищи (гиперфагия; безудержный аппетит) с центральным ожирением 3. Гипогонадотропный гипогонадизм и/или типичные проблемы поведения (в том числе истерики и обсессивно-компульсивные особенности)

лабораторных исследований получены следующие результаты: общий анализ крови и биохимический – в норме. В общем анализе мочи обнаружены следы глюкозы, белок +, проба Сулковича ++. Проведен глюкозо-толерантный тест: I проба – глюкоза 5,7 ммоль/л, II проба – 7,4 ммоль/л, III проба – 8,2 ммоль/л (нарушение толерантности к глюкозе). При исследовании уровня гормонов получены следующие результаты: С-пептид 1,6 нг/мл (норма – 0,8–4,2 нг/мл), пролактин – 27 нг/мл (норма 2–22 нг/мл), ФСГ – 4,8 мЕд/мл (норма 5,0–20 мЕд/мл), тестостерон – 0,9 нг/мл (норма 2,0–6,9 нг/мл), ЛГ – 0,3 мЕд/мл (3–17 мЕд/мл), ТТГ – 4,8 мкМЕ/мл (норма 0,27–4,2 мкМЕ/мл). Из результатов видны отчетливые признаки гипогонадотропного гипогонадизма и субклинического гипотиреоза. Также были проведены инструментальные методы исследования, такие как ультразвуковое исследование (УЗД) надпочечников, яичек, щитовидной железы. УЗД надпочечников: правый 10x9 мм, левый – 13x9 мм, структурно не измененные. УЗД яичек: правое (в канале) – 1,72x0,63x0,63 мм, левое (в мошонке) – 1,72x0,84x0,93 мм, экзогенно и структурно не измененные. Заключение: правосторонний крипторхизм, гипоплазия обеих яичек. УЗД щитовидной железы: суммарный объем 27,8 мм<sup>3</sup> (норма 4,2–9,8 мм<sup>3</sup>). Эхоструктура неоднородная, мелкие и средние эхо (-) сигналы в умеренном количестве.

Костный возраст пациента не отставал от паспортного (по данным рентгенографии кистей рук). Данные электронейромиографии: признаков органического поражения мотонейронов спинного мозга и данных за миопатию не получено.

Показатели М-эхо и электроэнцефалографии – без патологии.

Выписан с диагнозом: прогрессирующий кератоконус IV ст., OD – высокая миопия, астигматизм (0,01), OS – миопия средней степени, астигматизм (0,6). Синдром Прадера-Вилли? Гипогонадотропный гипогонадизм. Правосторонний истинный крипторхизм. Субклинический гипотиреоз. Низм смешанного генеза.

## Tendencje, zbiory danych, innowacje, praktyka w nauce

Нарушение толерантности к глюкозе. Органическое расстройство с когнитивными нарушениями и тревожно-фобическим состоянием.

Пациенту дано направление на консультацию генетика в ОХМАДЕТ. В ноябре 2011 г. проведен молекулярно-цитогенетический анализ. Результат: FISH-исследование, 46 XY, ishdel (15) (q11-q11.3) (SNRPN-). Заключение: молекулярно-цитогенетический анализ проведен на лимфоцитах периферической крови пациента с использованием локус-специфических ДНК-зондов. Подтверждено наличие делеции 15q11-q13, что соответствует диагнозу синдром Прадера-Вилли.

Заключение. Данный клинический пример указывает на трудности диагностики синдрома Прадера-Вилли, клиника которого была нетипична и нераспознана своевременно. В этом случае ребенок состоял на учете у невролога и не был своевременно направлен к эндокринологу вследствие отсутствия ожирения.

### Литература

1. Gunay-Aygun M. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria / M. Gunay-Aygun, S. Schwartz, S. Heeger [et al.] // *Pediatrics*. - 2001. - V.108, N5. - P.92-97.
2. Holm V.A. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria / V.A. Holm, S.B. Cassidy, M.G. Butler [et al.] // *Pediatrics*. - 1993. - V.91, N2. - P. 398-402.
3. OMIM (<http://omim.org/entry/176270>). PRADER-WILLI SYNDROME; PWS.
4. Болезни геномного импринтинга / А.А.Пелкина, О.А.Ефимова, Т.В.Кузнецова, В.С.Баранов // *Ж. акуш. и женских болезней*. - 2007. - T.LVI, №1. - С. 207-211.