

© Коллектив авторов, 2006

С.В. Ярыгина, Ю.С. Сергеев, Н.П. Шабалов

АКТУАЛЬНОСТЬ И ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ПРАДЕРА—ВИЛЛИ

Кафедра детских болезней Военно – медицинской академии, Санкт – Петербург

Синдром Прадера—Вилли (СПВ) является наиболее частой причиной генетически обусловленного тяжело протекающего ожирения у детей старше 1 года жизни и у взрослых. Встречается с одинаковой частотой среди обоих полов, регистрируется у лиц разных национальностей и рас. Популяционная частота составляет от 1:10 000 до 1:15 000 [1—3]. Генетические аспекты возникновения СПВ к настоящему времени считаются достаточно изученными. Установлено 3 варианта нарушения функции участка PWS-AS (сегмент q11—13, ассоциированный с СПВ) в 15-й паре хромосом [1—3]. В возникновении СПВ всегда «виновата» хромосома отцовского происхождения. В 70% случаев заболевание возникает в результате делеции указанного участка в хромосоме 15 отцовской гаметы. У 20% больных СПВ развивается в результате полного отсутствия в клетках ребенка отцовской хромосомы 15 и замены ее дублированной (копированной) материнской хромосомой. Подобный феномен называется однородительской, в данном случае материнской дисомией [3]. В 5% случаев ответственной за возникновение патологии является функциональная дезактивация у плода структурно нормального участка PWS-AS отцовской хромосомы. Это происходит в результате его метилирования, т. е. присоединение к цитозинным основаниям групп-CH₃ [1]. Подобные изменения в аллельном участке хромосомы 15 материнского происхождения приводят к развитию фенотипически отличного заболевания — синдрома Энгельмана [2—4]. Таким образом, по современным представлениям СПВ относится к группе наследственных заболеваний, обусловленных геномным импринтингом [1, 3].

Клиническая диагностика СПВ на 1-м году жизни затруднительна в силу отсутствия специфической симптоматики при рождении и быстрой спонтанной ликвидации ранних признаков заболевания после первых месяцев жизни. К этим ранним проявлениям синдрома относятся вялое шевеление плода, слабость сосательного рефлекса вскоре после рождения, развитие мышечной гипотонии в первые месяцы жизни. В связи с нарушением акта сосания при отсутствии зондового питания у ребенка могут быстро развиваться дистрофия и другие дефицитные состояния. В связи с мышечной гипотонией страдает моторное развитие. Уже на 1-м году жизни могут выявляться различные дизморфии лица и конечностей, гипогонадизм и/или гипогенитализм. Наличие у ребенка первых месяцев жизни указанных симптомов

нередко приводит врача к ошибочной диагностике пре- и перинатального поражения ЦНС, инфекционного процесса, так как часты нарушения терморегуляции; различных вариантов наследственных миопатий, врожденного гипотиреоза и других болезней. В существенной степени диагностику СПВ на 1-м году жизни затрудняют спонтанное восстановление сосательного рефлекса в первые месяцы жизни и повышение мышечного тонуса. Вместе с тем, развитие дефицитных заболеваний и необоснованное лечение по поводу другой предполагаемой патологии могут сказаться на последующем онтогенезе ребенка, в частности, его интеллектуальном развитии. Этот факт, несомненно, определяет актуальность ранней диагностики СПВ.

В большинстве случаев клиническая диагностика СПВ осуществляется после годовалого возраста ребенка, когда развивается 2-я фаза заболевания, характеризующаяся появлением у больного постоянного чувства голода. У ребенка постепенно и стойко формируется поведение «постоянного поиска пищи». Быстро развивается и прогрессирует ожирение, замедляются процессы роста, появляются умеренные признаки нарушения интеллекта, в дальнейшем нарушаются сроки полового развития и порядок появления вторичных половых признаков. Часто присутствует дневная сонливость, нередко по типу нарколепсии, а также ночные апноэ [1, 4]. В этой связи больные СПВ на протяжении своей жизни подвержены синдрому внезапной смерти. В патогенезе развития 2-й фазы заболевания основную роль играет гипоталамическая дисфункция [1, 2, 4, 5], в том числе дефицит СТГ. Средняя окончательная длина тела без лечения СТГ у мальчиков составляет 155 см, у девочек — 147 см. Диагностика СПВ до развития 2-й фазы заболевания весьма актуальна. Она создает предпосылки для своевременного формирования у ребенка правильного поведения, в частности, пищевого. Коррекция дефицита СТГ, начатая до 18-месячного возраста ребенка, способствует формированию у него правильного телосложения, препятствует избыточному жиросложению, существенно улучшает развитие мышечной моторики [6]. Вместе с тем, в последнее время в литературе ведется полемика о целесообразности длительной терапии соматотропином при СПВ [7—9].

Возможности ранней диагностики СПВ в существенной степени повышаются при использовании диагностических критериев M. Gunay-Aygun, S. Schwartz, S. Heeger

et al. [1, 10], в основе которых лежит балльная оценка присутствующих у больного больших и малых признаков.

К большим признакам (каждому присваивается 1 балл) относятся следующие:

- характерные лицевые симптомы (долихоцефалия с уменьшением битемпорального диаметра, миндалевидный разрез глаз, небольшой рот с опущенными вниз углами и тонкой верхней губой, страбизм);

- задержка нервно-психического развития до 6 лет, умеренное снижение интеллекта и проблемы обучения в школьном возрасте;

- проблемы при кормлении в первые месяцы жизни с последующей нормализацией сосания в течение грудного периода;

- изменения со стороны половой сферы (крипторхизм, гипоплазия мошонки или маленькие тестикулы у мальчиков; гипоплазия малых губ и клитора у девочек; нарушения полового созревания);

- мышечная гипотония центрального генеза в раннем детстве;

- прогрессирующее ожирение в возрасте от 1 года до 6 лет.

К малым признакам (каждому присваивается 0,5 балла) относятся следующие:

- снижение двигательной активности плода и инфантильная летаргия;

- нарушения рефракции;

- снижение пигментации кожи и волос в сравнении с родителями;

- следы «потертостей» кожных покровов (повреждение кожи обусловлено чрезмерным трением во время тщательного мытья в связи с «ритуальным» поведением, которое характерно для обсессивно-компульсивных расстройств, часто встречающихся при СПВ);

- поперечная ладонная складка;

- низкорослость к 15 годам с учетом длины тела других членов семьи;

- нарушения сна и апноэ во время сна;

- маленькие стопы и/или кисти;

- дефекты артикуляции и речи;

- густая, вязкая слюна;

- поведенческие нарушения.

СПВ должен быть заподозрен у детей до 3-летнего возраста при наличии не менее 5 баллов, а у детей старше 3 лет — 8 баллов, при условии присутствия 4 и более больших признаков.

Несмотря на высокую диагностическую чувствительность приведенной шкалы (около 90%), во всех случаях для подтверждения диагноза требуются кариотипирование и молекулярно-генетические исследования 15-й пары хромосом. Специфичность этих исследований достигает 100% [1]. Кроме того, от выявленного типа генетических нарушений зависит генетический прогноз потомства. Дети, страдающие СПВ, должны постоянно находиться под наблюдением педиатра, невролога, психотерапевта, эндокринолога и офтальмолога.

Приводим клинический пример ранней диагностики СПВ.

Ребенок С. родился 05.08.2005. Мальчик от молодых здоровых родителей, беременность I желанная. В последнем триместре отмечалось слабое шевеление плода. Роды на 39-й неделе в головном предлежании. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, масса тела 2900 г, длина 49 см. Закричал сразу, к груди приложен в родильном зале, взял грудь плохо. Период ранней адаптации протекал без осложнений, выписан домой на 5-й день жизни. Дома мама отмечала сонливость, вялость, плохое сосание, отсутствие весовой прибавки. В возрасте 3 недель ребенок был госпитализирован в инфекционное отделение детской больницы с подозрением на кишечную инфекцию в связи с имеющейся лихорадкой. В больнице состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, не сосал, отмечались мышечная гипотония, адинамия, сонливость, гипертермия. Кишечная инфекция была исключена, ребенок был переведен в соматическое отделение, где находился в течение 2 месяцев. Выписан с диагнозом: последствия тяжелого перинатального поражения ЦНС, бульбарный синдром; гипотрофия II степени; двусторонняя бронхопневмония. Дома после выписки ребенок не сосал, вскармливался молочной смесью, которую мама «вливала» в



а



б

Рис. 1. Внешний вид больного С. с СПВ в возрасте 5 месяцев: а — общая мышечная гипотония, треугольная форма рта с опущенными углами, микрогения, маленькие кисти рук, крипторхизм, гипоплазия мошонки; б — избыточное жиросотложение в дистальном отделе верхней конечности.



а



б



в

Рис. 2. Внешний вид больного С. с СПВ в возрасте 18 месяцев: а — долихоцефалия с уменьшенным битемпоральным диаметром, миндалевидный разрез глаз, треугольная форма рта с тонкой верхней губой и опущенными углами, микрогенения, низко расположенные и оттопыренные ушные раковины; б — сохраняющиеся крипторхизм и гипоплазия мошонки после курса хорионического гонадотропина; в — спонтанное повышение общего тонуса скелетной мускулатуры.

рот ребенку, питание удерживал, при глотании не поперхивался, срыгиваний не было. Отмечались субфебрильная температура тела, выраженная гипотония мышц, движения в конечностях неактивные, много спал, голодный громко не кричал.

При поступлении в клинику (27.12.04) возраст ребенка 4 месяца 22 дня (рис. 1). Длина тела 66 см (50-я перцентиль), масса 7140 г (25-я перцентиль). Состояние по заболеванию тяжелое. Фенотип ребенка оценен по приведенной выше шкале. Задержка психомоторного развития (1 балл): эмоционально беден, крик не модулирован, гуления, лепета нет, игрушками не интересуется, голову не удерживает, на бок не переворачивается. Отмечаются дизонтогенетические признаки: диспластическая форма черепа с уменьшением битемпорального размера, мягкий хрящ ушных раковин, треугольная форма рта с опущенными углами, прогнатия, микрогенения (1 балл), поперечная ладонная складка (0,5 балла), маленькие кисти рук (0,5 балла), крипторхизм, гипоплазия мошонки (1 балл). Черепно-мозговая иннервация: непостоянное сходящееся косоглазие, гипомимия, сосание отсутствует (1 балл), глотание не нарушено, подвижность мягкого нбца хорошая, девиации языка нет. Мышечный тонус резко снижен до атонии (1 балл), сухожильные рефлексы вызываются, низкие, рефлексы спинального автоматизма угасают, рефлекс Бабинского положительный, мышечных фибрилляций нет. Выявлена гипоталамическая дисфункция: нарушение терморегуляции (субфебрильная температура тела без признаков воспалительного процесса); нарушение сна — сонливость в дневное время (0,5 балла); тахикардия, тахипноэ, не зависящие от температуры тела; нарушение пищевого поведения, избыточное отложение жира в дистальных отделах конечностей. Комплексное клиническое обследование не выявило отклонений со стороны внутренних органов ребенка. Таким образом, суммарное количество баллов составило 6,5. Фенотипически диагноз СПВ оценен как очень вероятный. Проведено молекулярно-генетическое исследование ДНК ребенка (МГНЦ РАМН, г. Москва; лаборатория пренатальной диагностики наследственных болезней НИИ ИАГ им. Д.О. Отто РАМН, Санкт-Петербург) — выявлен метилированный участок PWS-AS сегмента q11—13 в хромосоме 15, что позволило верифицировать диагноз СПВ.

В клинике проведен курс левокарнитина, получал общий массаж. Вскармливался молочной смесью, вливаемой матерью в рот ребенку. К моменту выписки (25.01.05) состояние ребенка улучшилось. Стал брать игрушку, поворачиваться на бок, гулить, улыбаться, но сосание отсутствовало, сохранялась дневная сонливость. Был выписан с рекомендацией наблюдения педиатра, невролога, психотерапевта, эндокринолога и офтальмолога. По месту жительства проведен курс хорионического гонадотропина по поводу крипторхизма.

Повторно находился в клинике через 1 год (16.02.—03.03.06) в возрасте 18 месяцев (рис. 2). При объективном исследовании: длина тела 85 см (75-я перцентиль), масса 12 кг (50-я перцентиль). Сумма 4 подкожно-жировых складок 31,7 мм (75-я перцентиль), процент жира в организме 21,1; тощая масса тела 9,5 кг. Ребенок эмоционален, присутствует поздний лепет, игры и манипуляции соответствуют возрасту. В моторном развитии задержка выражена больше: не ползает, не садится, сидит неуверенно, пытается вставать с поддержкой. Умеренная гипотония мышц. Пирамидных нарушений не выявлено, фонация, жевание, глотание не нарушены. Отмечается гиперфагия, но мама строго контролирует питание ребенка. Сохраняются гипоплазия мошонки, крипторхизм при нормальных уровнях тестостерона (0,04 нг/мл), фолликулостимулирующего гормона (0,9 мМе/мл) и нулевым значении лютеинизирующего гормона. Исследование уровней СТГ до и после стимуляции клонидином [11] выявило его дефицит. Базовый уровень СТГ составил 1,11 нг/мл, пиковый — 4,84 нг/мл. Костный возраст соответствует календарному. Комплексное клиническое обследование отклонений со стороны внутренних органов не выявило.

Особенностью данного случая является ранняя клиническая диагностика и молекулярно-генетическая верификация СПВ. Прослежена возрастная динамика течения СПВ.

Выработан следующий алгоритм ведения ребенка:

- 1) наблюдение педиатра, невролога, психотерапевта, эндокринолога и офтальмолога по месту жительства;
- 2) проведение курса соматотропина из расчета 0,24 мг/кг массы тела еженедельно в течение 1 года;
- 3) повторная госпитализация в возрасте 2—3 лет для

оперативного лечения крипторхизма; планируется предварительное проведение полисомнографии с целью выявления ночных апноэ, свидетельствующих о риске развития внезапной смерти; тщательный мониторинг функции дыхательной системы во время операции и в раннем послеоперационном периоде;

4) решение вопроса о проведении повторного курса соматотропина в дошкольном и школьном возрасте с целью обеспечения адекватной окончательной длины тела.

Таким образом, ранняя, в 1-й фазе развития клини-

ческой картины диагностика СПВ весьма актуальна. Возможности ее возрастают при использовании балльной шкалы M. Gunay-Aygun, S. Schwartz, S. Heeger et al. Ранняя терапия соматотропином позволяет существенно корректировать фенотип больных СПВ, повторный курс на последующих этапах развития обеспечивает адекватные окончательные размеры тела. Диагноз СПВ требует абсолютно специфической верификации, которая осуществляется генетическими методами исследования образца крови.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 6/2006, приложение № 16.

© Коллектив авторов, 2006

Е.М. Камалтынова¹, О.А. Салюкова², О.С. Фегорова¹, С.Л. Вовк²,
Е.Л. Тимошина¹, Л.М. Огородова¹

СЛУЧАЙ ДЕЛЕЦИИ ДЛИННОГО ПЛЕЧА ХРОМОСОМЫ 18 У РЕБЕНКА 2 МЕСЯЦЕВ

¹ ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, ² ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН, г. Томск, РФ

Хромосомная патология занимает одно из ведущих мест в структуре причин формирования множественных пороков развития, неврологических расстройств, злокачественных новообразований, а также смертности в раннем периоде жизни. По данным цитогенетических исследований, распространенность хромосомного дисбаланса в материале ранних спонтанных абортусов достигает 70% [1]. В популяции новорожденных у 0,6—1,0% ежегодно диагностируется хромосомная патология, причиной которой нередко являются структурные перестройки в результате разрывов глицерофосфатных связей в одной или нескольких хромосомах [2].

Синдром терминальной делеции длинного плеча хромосомы 18, впервые описанный в 1964 г. de Grouchy, обусловлен подобными структурными поломками. Клинический фенотип, ассоциированный с хромосомной аномалией 18q-, описан Lejeune в 1966 г. [3]. Он характеризуется широким варьированием диагностических признаков в зависимости от генного состава утраченного фрагмента хромосомы [4]. Возможная совокупность симптомов включает множественные стигмы дизэмбриогенеза, краниофациальный дисморфизм, задержку физического развития, аномалии зрительного анализатора, половых органов, а также разнообразную психоневрологическую патологию, эпилептоидные проявления и глубокую умственную отсталость [3, 5—9]. В связи с недостатком аутопсийного материала характеристика поражения ЦНС при синдроме de Grouchy длительное время базировалась на клинических данных. Впоследствии ряд авторов продемонстрировали результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга при обследовании пациентов с синдромом 18q-. Наиболее специфичными чертами для данной патологии оказались признаки де-

миелинизации и дефектного синтеза основного миелинового белка белого вещества ЦНС, а также недифференцированность границы между белым и серым веществом паренхимы головного мозга [5, 10—11]. В настоящее время не установлен ген, делеция которого вызывает нарушения миелинизации, однако обсуждается роль расположенного в дистальном участке 18q- и экспрессирующегося в олигодендроцитах ЦНС гена-кандидата MBP (myelin basic protein) [3].

Настоящая публикация иллюстрирует клинический случай синдрома de Grouchy у ребенка 2 месяцев.

Пациент К. госпитализирован в отделение клинической иммунологии и аллергологии областной детской больницы г. Томск с диагнозом: перинатальное пораже-

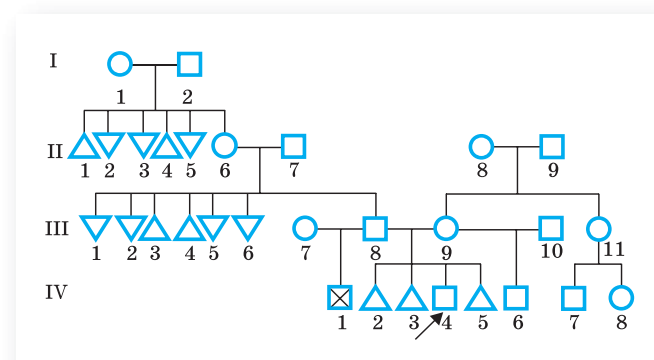


Рис. 1. Родословная семьи пробанда.

□ лицо мужского пола, ○ лицо женского пола, △ самопроизвольный аборт, ■ мертворождение; стрелкой обозначен пробанд.

С.В. Ярыгина
Литература

1. Daniel J. Wattendorf, Maximilian Muenke. // *American Family Physician*. – 2005. – Vol. 72, N5. – P. 827 - 830.
2. Казанцева Л.З., Новиков П.В., Семячкина Ф.Н. и др. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 1999. – N4. – С. 40 - 44.
3. Назаренко С.А., Саженова Е.Ф. Однородительские дисомии и болезни геномного импринтинга / Под ред. В.П.Пузырева. – Томск: Печатная мануфактура, 2004. – 37 с.
4. Муртазаев М.С., Кемп Б., Кампхаузен Х.А.К. и др. // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 1993. - Т. 93, Вып.3. – С. 93 - 96.
5. Dimario F.J., Bureson J.A. // *J. Pediatric Neurology*. – 2002. – Vol. 26, N2. – P. 130-133.
6. Carrel A.L., Moerchen V., Myers S.E. et al. // *J. Pediatrics*. – 2004. – Vol. 145, Is.6. – P. 744 -749.
7. Grugni G., Livieri C., Corrias A., Santorio A., Crino A. // *J.Endocrinol. Invest*. – 2005. – Vol. 28, N6. – P. 554 - 557.
8. Riedl S., Blumel P., Zwianer K. et al. // *Acta Paediatrica*. – 2005. – Vol. 94, N7. – P. 974 - 977.
9. Nagai T., Obata K., Tonoki H., et al. // *American J. of Medical Genetics. Part A*. – 2005. – Vol. 136A, Iss.1. – P. 45 - 48.
10. Gunay-Aygun M., Schwartz S., Heeger S., et al. // *Pediatrics*. – 2001. – Vol. 108, N5. – P. e92.
11. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков / Лисс В.Л., Нагорная И.И., Николаева Л.В. и др. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 538с.