

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М.СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

БОГОВА ЕЛЕНА АХСАРБЕКОВНА

**КЛИНИЧЕСКИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ГОРМОНАЛЬНО-
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОЖИРЕНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ
ПРАДЕРА-ВИЛЛИ**

(14.01.02 – Эндокринология)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук Н.Н. Волеводз**

Москва – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава 1. Обзор литературы	10
Глава 2. Материалы и методы исследования	32
Глава 3. Результаты собственных исследований	39
3.1. Характеристика обследованной группы пациентов.....	39
3.1.1. Клинико-антропометрическая характеристика обследованных пациентов с синдромом Прадера-Вилли.....	39
3.1.2. Оценка секреции гормона роста и ростовых факторов у детей с синдромом Прадера-Вилли.....	45
3.2. Особенности ожирения и метаболических нарушений при синдроме Прадера-Вилли у детей.....	46
3.3. Нарушение дыхания во сне у детей с синдромом Прадера-Вилли...	56
3.4. Исследование орексигенных и анорексигенных пептидов у детей с синдромом Прадера-Вилли.....	61
3.4.1 Секреция грелина у детей с синдромом Прадера-Вилли.....	61
3.4.2 Содержание нейротрофического фактора головного мозга при синдроме Прадера-Вилли у детей.....	67
3.5. Оценка эффективности и безопасности терапии рекомбинантным гормоном роста у детей с синдромом Прадера-Вилли.....	71
3.6. Корреляции «генотип-фенотип».....	76
Глава 4. Заключение	79
Выводы	97
Практические рекомендации	99
Список сокращений и условных обозначений	100
Список литературы	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Синдром Прадера-Вилли (СПВ) является самой частой генетической причиной ожирения и представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему, требующую особого подхода и специальных знаний. Заболевание характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом и, помимо ожирения, включает в себя фенотипические особенности, задержку роста, психомоторного и умственного развития, гипогонадизм, нарушение дыхания во сне [53].

Наличие многообразия клинических проявлений и недостаточная осведомленность врачей о данном синдроме часто приводит к тому, что пациенты с СПВ получают неполное обследование и терапию.

Несмотря на то, что дети с СПВ в период новорожденности страдают выраженной мышечной гипотонией, снижением сосательного и глотательного рефлексов, плохо растут и развиваются, на втором году жизни они начинают прибавлять в весе с развитием ожирения и гиперфагии [180]. Гиперфагия с возрастом приобретает тяжелый характер и без строгого ограничения пищи ожирение становится морбидным с последующим развитием тяжелых осложнений. К настоящему времени причины такой гиперфагии не известны и изучаются различные патогенетические механизмы ее возникновения.

В настоящее время у детей с СПВ мало изучено значение биологически активных пептидов центрального (нейротрофический фактор головного мозга) и периферического происхождения (грелин, адипокины), которые действуют как на локальном уровне, так и системно.

Наиболее частыми причинами инвалидизации пациентов с СПВ являются осложнения ожирения: дислипидемии, инсулинорезистентность, гипергликемии, нарушение дыхания во сне, которые недостаточно изучены у детей с СПВ [109].

В последнее время во всем мире для коррекции ожирения, метаболических нарушений, дефицита роста при СПВ изучается возможность применения

рекомбинантного гормона роста (р-ГР). В России подобных исследований не проводилось, поэтому даже отдельные наблюдения и исследования на небольших выборках больных представляют огромный научно-практический интерес и могут служить основой для дальнейшего применения данной терапии.

Степень разработанности темы исследования

За рубежом проведено немало научно-исследовательских работ, посвященных СПВ. Однако остаются до конца не изученными патогенез заболевания, его молекулярно-генетические основы, особенности развития ожирения и нарушений пищевого поведения у пациентов с СПВ. Не определена роль гормональных нарушений, участвующих в развитии ожирения при данном синдроме.

Большинство ученых отводят гипоталамической дисфункции ведущую роль в патогенезе СПВ. В пользу этой теории говорит отсутствие чувства насыщения, наличие гипогонадотропного гипогонадизма, а также данные о структурных изменениях в головном мозге у пациентов с данной патологией. Так, Iughetti L. с соавт. при МР-исследовании головного мозга выявили структурные изменения у 67% пациентов с СПВ: в 49,4% случаев имела место гипоплазия гипофиза, в 6,6% - отсутствие свечения нейрогипофиза и у 11% пациентов отмечались микроструктурные изменения (увеличение размеров желудочка мозга, утончение мозолистого тела) [88]. В пользу гипоталамических нарушений при СПВ могут говорить также данные диффузной спектральной томографии, свидетельствующие о наличии повышенных интервалов между подаваемыми импульсами в белом веществе левой лобной области и левой дорсомедиальной области таламуса. При этом показатели фракционной анизотропии, отображающие количество и ориентацию проводящих путей белого вещества головного мозга, значительно снижены в области задней ножки внутренней капсулы при СПВ [179].

Однако при обследовании взрослых пациентов с СПВ и больных со структурным поражением гипоталамуса (краниофарингиомой) Goldstone A.P с соавт. показали, что пациенты с СПВ отличаются от последних высоким содержанием единственно известного орексигенного периферического пептида – грелина [62]. У пациентов с краниофарингиомой гипергрелинемия не выявлялась. Содержание грелина у взрослых пациентов с СПВ также повышено и по сравнению с больными с алиментарным ожирением. Однако данные по исследованию этого пептида в детской популяции СПВ противоречивы.

Исследования, посвященные изучению ожирения и его осложнений у детей с СПВ, носят разрозненный характер, а недостатком большинства работ является малая выборка пациентов.

Наqq А.М. с соавт. провели исследование метаболического профиля у 14 детей с СПВ и 14 больных алиментарным ожирением. У пациентов с СПВ были выявлены особенности в содержании тощакового инсулина, адипокинов (лептина, адипонектина), однако постпрандиальная секреция инсулина оценена не была. Недостатком работы явилось то, что большинство пациентов с СПВ получали терапию р-ГР на момент обследования [73].

Фенотипический и молекулярно-генетический анализ пациентов с СПВ был проведен Саженовой Е.А с соавт, однако не были исследованы клинические и гормонально-метаболические аспекты ожирения у этих пациентов [4].

В работе Diene G. с соавт. было выполнено комплексное клиническое и гормонально-метаболическое обследование детей с СПВ из 6 южных регионов Франции в возрасте от 2 месяцев до 18,5 лет. Однако в работу не были включены контрольные группы пациентов [43].

Таким образом, выполненный ряд работ, посвященных данной теме, выявил комплекс проблем и вопросов, требующих дальнейшего изучения. Наиболее серьезные работы по данной теме ведутся в крупных научных организациях и коллективах США, Германии, Великобритании, Нидерландов, Франции, Японии,

Кореи и ряда других стран. Ведущие научные сообщества (Международная ассоциация синдрома Прадера-Вилли, Американская организация по синдрому Прадера-Вилли (США), Британская организация по синдрому Прадера-Вилли (Великобритании)) проводят детальное изучение СПВ и разрабатывают практические рекомендации.

Анализ литературы показывает, что лишь в небольшом числе научных центров проводится комплексное обследование детей с СПВ, основанное на тесной интеграции клинико-антропометрических, гормонально-метаболических и молекулярно-генетических исследований.

Выполненная нами работа позволила объединить имеющийся клинический опыт, исследовать сложные механизмы пищевого поведения и особенности ожирения, метаболических нарушений при СПВ. Проведенное нами комплексное обследование позволило организовать ведущий центр по изучению СПВ в РФ и внедрить полученные нами данные в клиническую работу педиатрической службы.

Целью исследования явилось комплексное изучение клинических, гормонально-метаболических и молекулярно-генетических особенностей ожирения при синдроме Прадера-Вилли.

Задачи исследования:

1. Оценить антропометрические данные и их возрастную эволюцию у детей с СПВ.
2. Исследовать особенности композиционного состава тела (количество жира и тощей массы) у детей с СПВ в сравнении с больными конституционально-экзогенным ожирением.
3. Определить содержание лептина, грелина, адипонектина и нейротрофического фактора головного мозга при СПВ и конституционально-экзогенном ожирении.

4. Определить характер, частоту и особенности развития осложнений ожирения (артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, синдром апноэ во сне) при СПВ и конституционально-экзогенном ожирении.
5. Исследовать секрецию гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 у детей с СПВ, их взаимосвязь со степенью отставания в росте и определить эффективность и безопасность применения р-ГР.
6. Провести сравнительный корреляционный анализ взаимосвязи молекулярно-генетических вариантов СПВ с клиническими, гормональными и антропометрическими показателями.

Научная новизна

Впервые в России на когорте пациентов с генетически подтвержденным СПВ проведено комплексное клиническое, антропометрическое и гормонально-метаболическое обследование. Выявлены характерные особенности ожирения у детей и подростков с СПВ по сравнению с контрольной группой пациентов с конституционально-экзогенным ожирением (КЭО). Впервые в отечественной практике исследована секреция грелина, нейротрофического фактора головного мозга, а также изучено содержание адипокинов (лептина, адипонектина) в крови у пациентов с СПВ, и произведена сравнительная оценка этих показателей с результатами больных КЭО и здоровых детей. Подробно исследованы параметры дыхания во сне у пациентов с СПВ и оценен характер выявленных изменений. Впервые в России оценена эффективность и безопасность лечения р-ГР детей с СПВ.

Теоретическая и практическая значимость

Проведен глубокий анализ клинико-антропометрических показателей у детей и подростков с СПВ и выявлен ряд закономерностей в изменении весо-ростовых параметров и развитии ожирения у детей с СПВ, определены особенности композиционного состава. Получены данные об особенностях липидного,

углеводного обмена и содержания орексигенных и анорексигенных пептидов, участвующих в регуляции аппетита у детей и подростков с СПВ. Изучены возможные осложнения ожирения у детей и подростков с СПВ. Получены результаты, свидетельствующие об эффективности и безопасности терапии р-ГР у детей с СПВ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У всех пациентов с СПВ старше 15 развивается избыточная масса тела и ожирение, в 23% случаев – морбидное.
2. Ожирение при СПВ характеризуется более низким содержанием тощей массы и преобладанием жировой массы по сравнению с больными конституционально-экзогенным ожирением.
3. У детей и подростков с СПВ отмечается гиперлептинемия и гипергрелинемия (как пре-, так и постпрандиально) при сравнении с пациентами с конституционально-экзогенным ожирением. Содержание НФГМ значимо выше при СПВ, чем у детей с нормальным весом.
4. Синдром обструктивного апноэ сна встречается в 60% случаев у детей с СПВ и ассоциирован со степенью ожирения.
5. У большинства пациентов с СПВ выявляется СТГ-дефицит в сочетании с низконормальными значениями ИФР-1. У пациентов с СПВ на фоне терапии р-ГР отмечается улучшение ростовых показателей и композиционного состава тела при отсутствии побочных эффектов.

Апробация результатов

Основные результаты исследования по материалам диссертации были доложены на VI Городской научно-практической конференции «Эндокринологические аспекты в педиатрии» в (Москва, ноябрь, 2012г.); на VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, май 2012 г.); на Европейских конгрессах детских эндокринологов (ESPE) (Глазго, сентябрь 2011 г., Лейпциг,

сентябрь 2012 г., Милан, сентябрь 2013г.); на VIII Международной конференции, посвященной синдрому Прадера-Вилли (Кэмбридж, июль 2013г); на 57-м симпозиуме немецкой ассоциации эндокринологов (Дрезден, март 2014); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Трансляционные исследования в инновационном развитии здравоохранения», (Санкт-Петербург, май, 2014); на II Всероссийском конгрессе «Инновационные технологии в эндокринологии с участием стран СНГ» (Москва, май 2014). По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рецензируемых ВАК РФ.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Синдром Прадера-Вилли (СПВ) - это мультисистемное генетическое заболевание, возникающее при нарушении экспрессии участка длинного плеча 15-й хромосомы отцовского происхождения (локусы q11-13). Встречается синдром независимо от расовой или гендерной принадлежности у 1 из 10000 - 30000 живых новорожденных [26, 53, 180].

К основным и наиболее постоянным клиническим характеристикам СПВ относят тяжелую неонатальную гипотонию, гиперфагию с развитием морбидного ожирения, задержку роста, психомоторного развития, гипогонадизм, трудности в обучении, поведении, патологию дыхания во сне [26, 44, 82]. СПВ также характеризуется наличием фенотипических черт (маленькие кисти и ступни, долихоцефалия, страбизм, узкое височное расстояние, миндалевидные глаза, опущенные углы рта, гипопигментация кожи).

Впервые СПВ описан в 1956 году швейцарскими врачами (Прадер А., Лабхарт А. и Вилли Г.) на основании данных клинической характеристики 9 обследованных детей (гипотония при рождении, ненасытный аппетит, развитие ожирения с раннего возраста, маленькие размеры кистей и ступней, маленький рост, снижение интеллекта).

СПВ можно заподозрить еще пренатально по наличию сниженной двигательной активности плода. Часто такие дети занимают неправильное внутриутробное положение (наиболее распространенное - тазовое предлежание), в связи с чем требуется проведение родоразрешающих операций. Дети с СПВ обычно рождаются доношенными, нередко с незначительной внутриутробной гипотрофией.

У новорожденных и детей раннего возраста отмечается мышечная гипотония различной степени выраженности. Отмечается слабость крика,

рефлексов, в том числе сосательного и, соответственно, вялость сосания или полное его отсутствие, нередко с необходимостью установления назогастрального зонда или гастростомы. Из-за возникновения проблем с кормлением такие дети часто недополучают нужного количества питательных веществ и даже отстают в весе в раннем возрасте.

Клинико-антропометрическими характеристиками синдрома являются увеличенное соотношение окружности головы к окружности груди, узкая височная часть головы, долихоцефалия, миндалевидный разрез глаз, маленький рот с тонкой верхней губой, опущенные углы рта с обильным и густым слюноотделением, маленькие размеры кистей и стоп (акромикрия) с характерными прямыми боковыми и внутренними краями кистей и голеней. У новорожденных детей с СПВ также можно выявить признаки гипогонадизма (у девочек - гипоплазию малых половых губ и клитора, у мальчиков - гипоплазию полового члена и крипторхизм), температурную лабильность и более высокий порог болевой чувствительности.

У 90-100% детей с СПВ выявляется задержка психомоторного и речевого развития [26]. Они начинают сидеть самостоятельно в 11-12 месяцев, ползать в 15-16 месяцев, ходить в 24-27 месяцев и говорить в 38-39 месяцев. У пациентов с СПВ менее выражена болевая чувствительность по сравнению со здоровыми детьми.

Мышечная гипотония является почти универсальным и, не исключено, единственным клиническим признаком детей с СПВ раннего возраста [67]. Гипотония при СПВ центрального происхождения, и проведение нейромышечных исследований, включая биопсию мышц, не выявляет наличие патологии. Течение гипотонии не прогрессирующее, и, в среднем, после 8-11 месяцев жизни, начинает редуцироваться.

К 2-4 годам жизни мышечная гипотония может почти полностью исчезнуть. Дети становятся более сильными и активными, проявляют интерес к окружающей среде: они смеются, почти не плачут, редко болеют (из-за повышенного порога болевой, температурной чувствительности) и за ними легко ухаживать. Однако начинается второй характерный для синдрома период, сопровождающийся нарастанием весовых параметров, повышенной заинтересованностью в пище, *гиперфагией*, приводящей к морбидному ожирению.

Патологическая прибавка в весе начинается в среднем с 2-х лет жизни, сопровождается развитием постоянного чувства голода, полифагии и необходимостью постоянного контроля за доступностью пищевых продуктов и весовых параметров на протяжении всей жизни. Дети с СПВ очень любят сладости и другую высококалорийную пищу, которую они стараются достать любыми способами, прибегая к хитростям, обману, воровству пищевых продуктов или денег для покупки еды.

Обычно дети грудного и дошкольного возраста добродушны (с покладистым, легким характером) и ласковы, но около половины детей с СПВ к дошкольному возрасту становятся упрямыми с периодическими нарушениями поведения.

К школьному возрасту становятся заметными фенотипические особенности синдрома (страбизм, гипопигментация, сколиоз, гипоплазия зубной эмали, кариес зубов, аномалия прикуса), обращают на себя внимание проблемы с обучением, артикуляционно-речевые нарушения, низкая физическая активность, апноэ сна, менее выраженное чувствительное восприятие боли, гипотермия, обсессивно-компульсивные расстройства.

В 1993 году был принят и опубликован консенсус по диагностике СПВ [82]. Клинические признаки синдрома были разделены на 3 группы: большие критерии

(1 балл), малые критерии (1/2 балла) и дополнительные критерии. Наличие СПВ вероятно у детей до 3 лет при сумме баллов от 5 и больше (не меньше 4-х больших критериев), у детей старше 3 лет – при сумме баллов от 8 и больше (не менее 5 больших критериев) (таблица 1).

Таблица 1.
Консенсус диагностических критериев синдрома Прадера–Вилли
(адаптировано из Holm, V. A et al. Pediatrics, 1993; 91(2):398-402)

Большие критерии (каждый соответствует 1 баллу)	Малые критерии (каждый соответствует 0,5 балла)
<p>Гипотония в неонатальном и раннем детском возрасте, вялость сосания</p> <p>Проблемы при кормлении, отставание в развитии</p> <p>Избыточная или быстрая прибавка массы тела от 1 до 6 лет жизни</p> <p>Характерные фенотипические стигмы: долихоцефалия, узкая височная часть лица, миндалевидные глаза, маленький рот с тонкой верхней губой, опущенные углы губ, страбизм (наличие ≥ 3-х признаков)</p> <p>Гипогонадизм (гипоплазия гениталий, крипторхизм – у мальчиков, задержка полового созревания)</p> <p>Общая задержка развития у детей младше 6 лет; умственная отсталость легкой или средней степени тяжести, трудности в обучении у детей старшего возраста</p> <p>Гиперфагия, навязчивое отношение к еде.</p> <p>Делеция или материнская дисомия 15q11-13</p>	<p>Снижение двигательной активности плода, младенческая летаргия, слабый крик</p> <p>Характерные расстройства поведения – немотивированные вспышки гнева, обсессивно-компульсивные расстройства, упрямство, склонность к спорам, манипуляции, воровство, негативизм (>5 признаков), ковыряние кожи («skin picking»)</p> <p>Нарушение дыхания во сне</p> <p>Низкий рост</p> <p>Задержка роста к 15 годам</p> <p>Гипопигментация кожи – светлый цвет кожи и волос по сравнению с другими членами семьи</p> <p>Маленькие кисти (<25-й перцентили) и/или ступни (<10 перцентили)</p> <p>Узкие кисти рук с прямой ульнарной границей</p> <p>Сходящееся косоглазие, миопия</p> <p>Вязкая, густая слюна, с образованием корочек по углам рта</p> <p>Артикуляционные дефекты</p>

К дополнительным критериям, повышающим диагностику заболевания относятся: высокий порог болевой чувствительности, температурная нестабильность в раннем возрасте или нарушение температурной чувствительности у детей старшего возраста, менее выраженный рвотный рефлекс, наличие сколиоза/кифоза, преждевременного пубархе, остеопороза, способности собирать картинки-загадки («пазл»), нормальные показатели электромиографии.

В 2001 году Gunay-Aygun M. с соавт. выявили, что у 15 пациентов из 90 с генетически подтвержденным диагнозом СПВ не отмечалось наличие полного спектра необходимых диагностических критериев, в связи с чем в этом же году консенсус был пересмотрен и сформулированы «ключевые» составляющие синдрома при наличии которых рекомендовано проведение генетического анализа для подтверждения диагноза [67] (таблица 2).

Таблица 2.

Пересмотренные диагностические клинические критерии синдрома Прадера-Вилли (адаптировано из Gunay-Aygun et al., Pediatrics. 2001;108(5):92)

Возраст	Клинические признаки
С рождения до 2-х лет	Гипотония и вялость сосания
2-6 лет	Неонатальная гипотония и вялость сосания в анамнезе Задержка психомоторного и/или речевого развития
6-12 лет	Неонатальная гипотония и вялость сосания в анамнезе Задержка психомоторного и/или речевого развития Гиперфагия, ожирение
13 лет и старше	Умственная отсталость, обычно легкой степени тяжести Гиперфагия, ожирение, гипогонадизм, обсессивно-компульсивные расстройства, вспышки гнева

Несмотря на высокую чувствительность клинических критериев диагностики СПВ для подтверждения диагноза необходимо проведение генетического исследования 15-й пары хромосом.

СПВ является болезнью импринтинга. Геномный импринтинг – новое явление менделевского наследования, означающее негенную регуляцию моноаллельной экспрессии гомологичных генов в хромосомах в зависимости от отцовского или материнского происхождения, без каких-либо структурных изменений в нуклеотидной последовательности ДНК [2]. Специфический аллель, избирательно экспрессирующийся в зависимости от пола родителей (материнского или отцовского происхождения), называется импринтированным, а процесс регуляции экспрессии - импринтингом.

Гены, ассоциированные с СПВ (область длинного плеча 15 хромосомы, локусы 11-13) являются импринтированными и в норме экспрессируются только с отцовского аллеля. Гены такой же области 15 хромосомы, полученной от матери, в норме не активны и не экспрессируются. Считается, что «отключается» транскрипция генов благодаря метилированию цитозиновых оснований ДНК в период гаметогенеза.

СПВ возникает тогда, когда отсутствует экспрессия участка длинного плеча 15-й хромосомы (локусы q11-13), наследуемого от отца (аллель отцовского происхождения). Процессы импринтинга контролируются центром импринтинга, располагающимся в области 15-й хромосомы.

В большинстве случаев (65-75%) возникновение синдрома обусловлено делецией отцовской 15 хромосомы (q11-13) у ребенка. У 20-30% детей СПВ развивается в результате наследования обеих 15-х хромосом материнского происхождения - однородительская дисомия (ОРД). В 1-3% случаев встречаются

дефекты центра импринтинга и у 15% из них отмечается микроделеция центра импринтинга [26] (рисунок 1).

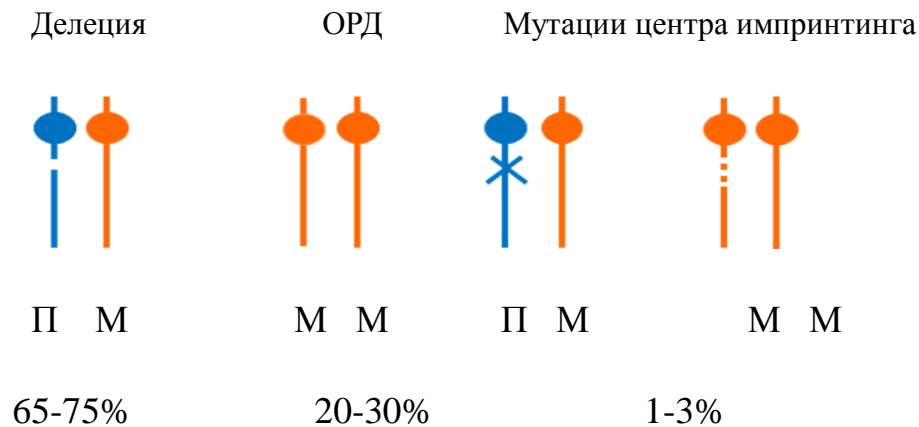


Рисунок 1. Генетические варианты СПВ (адаптировано из Cassidy SB et al, Genetics in Medicine 2012;14:10–26)

До настоящего времени не было выявлено единственного гена, ассоциированного с развитием СПВ. Несмотря на то, что SNRPN является самым сильным геном-кандидатом, СПВ все еще считается полигенным заболеванием, результатом нефункционирования нескольких генов (рисунок 2).

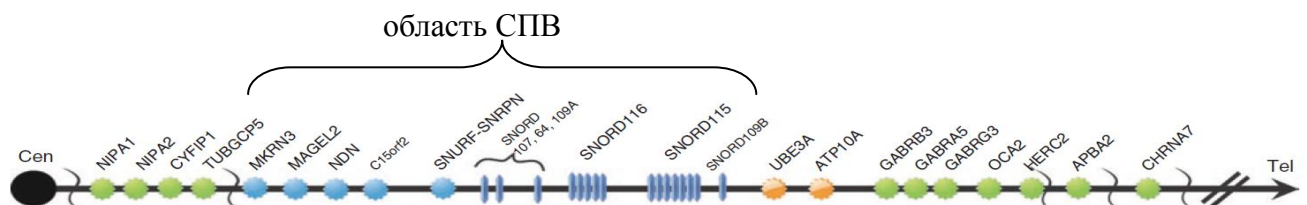


Рисунок 2. Структура хромосомы 15q11.2-13 (адаптировано из Cassidy S.V. et al. Genetics in Medicine 2012;14:10–26)

Большинство случаев СПВ возникает спорадически. При наличии у ребенка одного из двух наиболее частых генетических вариантов синдрома (делеция, ОРД) риск возникновения синдрома в семье очень низкий (менее 1%). При выявлении дефекта импринтинга риск возникновения СПВ в семье может увеличиваться до 50%. Когда делеция является результатом транслокации или структурных перестроек с вовлечением 15 хромосомы, риск повторных случаев СПВ может достигать 15% [26].

Так как основным регулятором экспрессии генов является метилирование специфических участков ДНК, этот механизм был применен для молекулярной диагностики наличия или отсутствия СПВ. Анализ аллельного метилирования промоторной области гена *SNRPN* методом метилспецифической полимеразной цепной реакции (метилспецифическое ДНК-метилирование) является высоко специфичным методом исследования, позволяющим подтвердить или исключить диагноз СПВ. Специфичность данного метода достигает 99% [26]. Если в результате проведения метилирования обнаруживается только материнский импринт - СПВ подтверждается, и рекомендуется проведение микросателлитного анализа для выяснения механизма генетического наследования. При отсутствии одного из наиболее частых генетических вариантов СПВ (делеция, ОРД) желательным является дальнейшее исследование для исключения микроделеции центра импринтинга. Цитогенетическое исследование кариотипа с высокой разрешающей способностью позволяет выявить около 60% хромосомных перестроек (инвертированные дупликации, инверсии, сбалансированные и несбалансированные транслокации 15q11-q13). При выявлении хромосомной аномалии у пациентов с СПВ необходимо обследование родителей для исключения носительства сбалансированных хромосомных перестроек [1].

Считается, что гипоталамическая дисфункция лежит в основе СПВ и связана с развитием множественных характерных нарушений синдрома, таких как гиперфагия, температурная, болевая дисрегуляция, эндокринопатии, включая дефицит ГР, гипогонадизм, гипотиреоз и надпочечниковую недостаточность.

Гиперфагия при СПВ характеризуется тяжелым и прогрессирующим течением. Пациенты с СПВ потребляют в 3-6 раз больше пищевых продуктов по сравнению со здоровыми и больными экзогенно-конституциональным ожирением и отдают предпочтения продуктам с высоким содержанием жиров и легкоусвояемых углеводов [59]. При СПВ возникают устойчивые obsessions,

связанные с поиском, накоплением и хранением пищи. Пациенты могут употреблять несъедобные продукты и воровать еду, и без строгого ограничения пищи ожирение при этом синдроме становится морбидным с последующим развитием тяжелых осложнений [118].

По данным Miller J.L. с соавт. нарушения пищевого поведения формируются не сразу. Он выделяет 7 стадий развития пищевого поведения [119]:

0 – снижение двигательной активности плода, низкий вес при рождении

1a - 0-9 месяцев жизни – гипотония, проблемы при кормлении

1b - 9-25 месяцев жизни – отсутствие проблем при кормлении, нормальный аппетит

2a - 2,1-4,5 лет жизни – прибавление веса без повышения аппетита или избыточно калорийного питания

2b - 4,5- 8 лет жизни – набор веса, сопровождающийся повышением аппетита, избыточным потреблением калорий

3 - 8 лет жизни и старше – гиперфагия, редко сопровождающаяся насыщением

4 - от 20 до 40-50 лет жизни – менее выраженная гиперфагия

К настоящему времени патогенетические аспекты развития гиперфагии при СПВ не известны и изучаются различные механизмы ее возникновения. Как известно, регуляция аппетита осуществляется под контролем сложной нейрогормональной системы, состоящей из центральных и периферических звеньев. Ключевым компонентом этой системы является гипоталамус.

Результаты функциональных нейровизуализационных исследований головного мозга показывают, что у пациентов с СПВ отмечается сниженная

сигнальная ответная реакция после приема пищи или введения глюкозы в области гипоталамуса, вентромедиальной префронтальной коры и гиперактивация лимбических и паралимбических областей, участвующих в инициации пищевого поведения [83, 84, 146].

В аркуатных ядрах гипоталамуса происходит интеграция нейрональных и гормональных сигналов с периферии и образование нейропептидов, участвующих в регуляции пищевого поведения и энергетического обмена.

Нейропептид У (НПУ) и агутин-связывающий белок (АгСБ) оказывают орексигенный эффект (стимулируют аппетит), а кокаин-амфетамин-регулирующий транскрипт (КАРТ) и проопиомеланокортин (ПОМК) – анорексигенный. НПУ, АгСБ и ПОМК формируют проопиомеланокортиновую систему (рисунок 3).

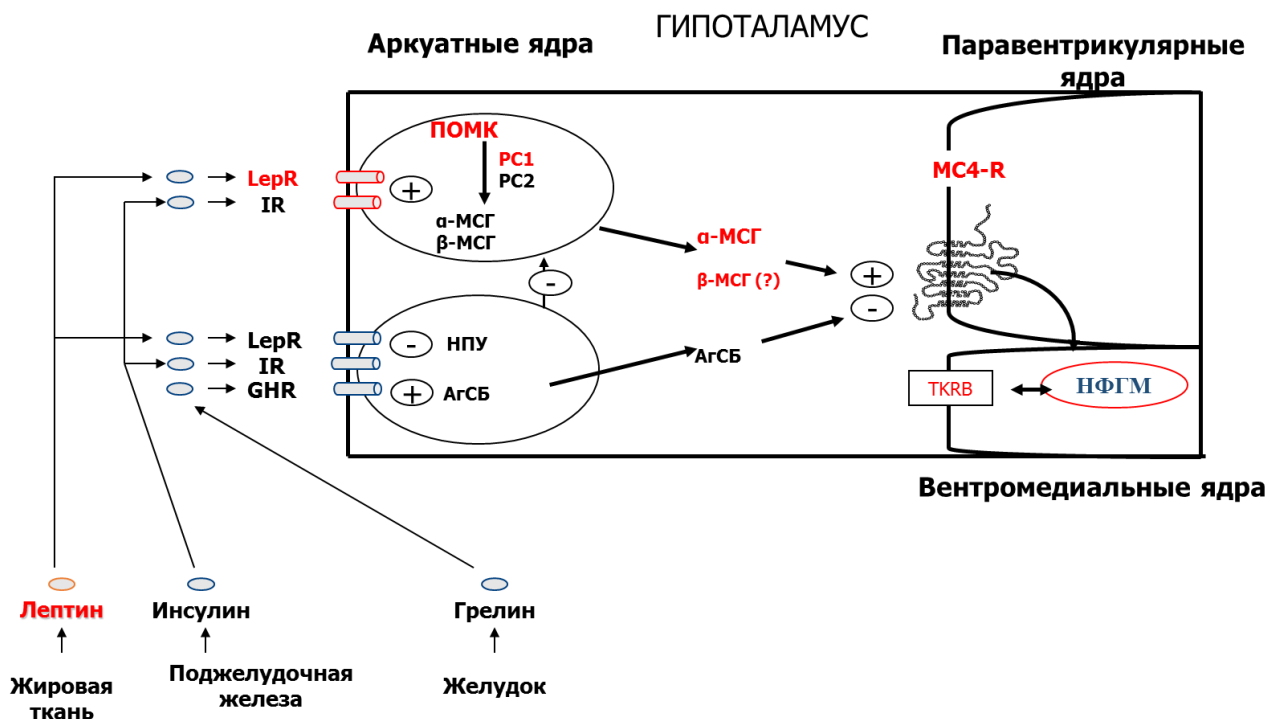


Рисунок 3. Схематическое изображение проопиомеланокортиновой системы (адаптировано из Mutch D.M et al. PLoS Genet. 2006;2(12):e188)

Из ПОМК образуются меланокортиновые пептиды, в частности альфа, бета и гамма меланоцит-стимулирующие гормоны (МСГ), воздействующие на меланокортиновые рецепторы (МС4R, МС3R) нейронов паравентрикулярных областей гипоталамуса, способствуя уменьшению аппетита и повышению энергетического обмена. НПУ/АгСБ оказывают антагонистическое действие на рецепторы МС3R и МС4R, способствуя повышению аппетита и снижению энергетического обмена [154].

Сигналы с периферии поступают в аркуатные ядра гипоталамуса и стимулируют синтез соответствующих орексигенных или анорексигенных нейропептидов [135].

В жировой ткани осуществляется секреция анорексигенного гормона лептина пропорционально содержанию жировой массы тела. Проникая через гемато-энцефалический барьер и связываясь с рецепторами гипоталамуса, особенно в аркуатных его ядрах, он способствует повышению активности ПОМК/КАРТ нейронов и подавлению активности нейронов НПУ/АгСБ и, таким образом, способствует снижению потребления пищи и повышению расхода энергии.

Дефицит лептина сопровождается ожирением, гиперфагией, гипергликемией, гиперинсулинемией, вызванной инсулинорезистентностью, гипотермией, нарушением гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, Т-клеточным иммунодефицитом и гипогонадотропным гипогонадизмом [135]. Однако у пациентов с ожирением выявляются высокие уровни лептина в крови, свидетельствующие о лептинорезистентности. Кроме того, была доказана неэффективность лечения лептином у пациентов с ожирением. На развитие лептинорезистентности могут оказывать влияние нарушение транспорта лептина в центральные структуры, либо редукция лептин-рецепторных сигналов в гипоталамических нейронах.

В β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы вырабатывается инсулин, который также, как и лептин, проникает через гемато-энцефалический барьер и способствует снижению содержания НПУ и повышению ПОМК, связываясь с рецепторами нейронов ПОМК/КАРТ и НПУ/АгСБ в аркуатных ядрах гипоталамуса [149]. Содержание тощакового инсулина пропорционально жировой массе тела. Снижение экспрессии инсулина или его рецепторов в головном мозге приводит к возникновению гиперфагии [101].

Желудочно-кишечный тракт оказывает важное влияние на систему, регулирующую аппетит, являясь источником множества различных пептидных гормонов [135]. Единственно известный периферический орексигенный гормон – грелин секретируется в основном в области дна желудка, а его рецепторы расположены в аркуатных ядрах гипоталамуса. Грелин оказывает свое сильное орексигенное действие через стимуляцию НПУ или АгСБ [80, 129, 130]. Хроническое центральное или периферическое введение грелина приводит к повышению потребления пищи и снижению энергетического обмена, способствуя прибавке веса [103].

За последние десятилетия у пациентов с СПВ были исследованы различные пептиды и гормоны, участвующие в регуляции пищевого поведения и энергетического обмена [16].

При исследовании анорексигенных гормонов желудочно-кишечного тракта у пациентов с СПВ не было выявлено отличий в содержании глюкагоноподобного пептида-1, холецистокинина. По результатам некоторых авторов обнаружены низкие уровни пептида УУ, однако большинство работ свидетельствуют об отсутствии патологии в его секреции и о дисрегуляции секреции грелина, нежели пептида УУ при этом синдроме [13]. Содержание орексигенного гормона грелина у взрослых пациентов с СПВ в 3-4 раза выше, чем у пациентов с ожирением [58, 62], но результаты его исследования у детей с СПВ носят противоречивый

характер [12, 34, 42, 71, 86, 157].

У пациентов с СПВ не выявляются низкие уровни лептина, а его содержание повышается у этих пациентов в пропорциональной зависимости от степени ожирения. Изменений в содержании других медиаторов лептино-меланокортинового пути, таких как НПУ, АгСБ, ПОМК, КАРТ, также не было обнаружено. Однако при исследовании относительно нового анорексигенного пептида, осуществляющего свое действие через лептино-меланокортиновый путь и играющего важную роль в регуляции энергетического гомеостаза - нейротрофического фактора головного мозга, у пациентов с СПВ было выявлено его низкое содержание [69, 178].

Этиопатогенез СПВ до сих пор остается до конца не изученным, а известные анорексигенные препараты оказываются неэффективными для лечения этих пациентов [60, 146].

Одним из характерных, описываемых в литературе, симптомов заболевания является **задержка роста**. В раннем возрасте дети с СПВ могут отставать в росте от сверстников, но выраженная задержка роста отмечается, как правило, в пре- и пубертатном периодах за счет сниженного ростового скачка. Показатели конечного роста взрослых пациентов с СПВ ниже среднепопуляционных значений на 2 стандартных отклонения [20, 75, 177] и соответствуют $159,0 \pm 5,3$ см для мужчин и $148 \pm 5,5$ см для женщин [64]. Кисти и ступни растут медленно, и их значения находятся, в основном, ниже 5-й перцентили к 10 годам. Средний размер обуви у мужчин составляет 22,3 см, у женщин – 20,3 см [20].

Ранние работы по изучению соматотропной функции гипофиза у детей с СПВ демонстрируют низкие уровни гормона роста (ГР) в ответ на стимуляцию по данным различных СТГ-стимуляционных проб. Однако, учитывая наличие низкого уровня ГР и при «простом» ожирении, не связанным с синдромом [99], не один год возникали сомнения в истинности дефицита ГР при данном синдроме.

В норме ГР синтезируется в передней доле гипофиза и, поступая через кровяное русло в печень, стимулирует образование инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), благодаря которому и осуществляется рост тканей, включая кости и мышцы. При истинном дефиците ГР уровень ИФР-1 обычно бывает очень низким и ассоциирован со снижением линейного роста.

По данным многочисленных исследований в пользу наличия истинного дефицита ГР при СПВ свидетельствуют следующие аргументы:

- задержка роста у 60-90% пациентов [17]
- низкий уровень ГР при проведении стимуляционных тестов (58-100%) [17, 44]
- низкий уровень ИФР-1 и ИФРСБ-3 почти в 100% случаев, в то время как, при «простом ожирении» эти показатели находятся в пределах нормы или повышены [160]
- выявление гипоплазии гипофиза при проведении МРТ головного мозга в 50-60 % случаев [88]
- наличие гипоталамического синдрома [155]

Результаты не менее 15 исследований с вовлечением более 300 детей с СПВ свидетельствуют о сниженной секреции ГР и ИФР-1 в крови у таких пациентов [17].

Разработка генно-инженерного метода получения рекомбинантного гормона роста (р-ГР) произвела настоящую революцию в лечении детей с различными формами низкорослости и в 2000 году FDA (Food and Drug Administration) одобрила **применение р-ГР при лечении детей с СПВ.**

К настоящему времени накоплен некоторый опыт лечения пациентов с СПВ р-ГР. Первоначальные исследования были сфокусированы на ростовом эффекте р-

ГР и свидетельствовали о значительном повышении скорости роста на фоне терапии. Однако они не были контролируемы и включали незначительное число больных. В связи с недостаточным изучением данного вопроса, в дальнейшем, ряд исследователей провели клинические работы по оценке эффективности ростостимулирующей терапии.

Стабильный *ростовой эффект* и улучшение параметров прогнозируемого конечного роста на фоне длительного применения р-ГР (2-5 лет) отмечались у большинства пациентов [23, 48].

Carrel A.L. и Festen D.A. с соавт. показали, что терапия р-ГР детей с СПВ до 1 года жизни (6-12мес) оказывает положительное влияние на антропометрические параметры, композиционный состава тела и на *моторное развитие* благодаря улучшению мышечной функции [22, 56]. У детей раннего возраста нормализация композиционного состава тела, улучшение функции мышечной системы на фоне терапии р-ГР приводит к положительной динамике моторного развития [47].

Параллельно с улучшением композиционного состава тела у детей с СПВ отмечены и *положительные эффекты влияния р-ГР на энергетический обмен* [23]. Значительное повышение основного обмена веществ, измеренного при помощи непрямой калориметрии, отмечалось и другими авторами [47, 74].

Есть работы, указывающие на *повышение физической силы* и ловкости детей с СПВ на фоне терапии р-ГР, в том числе и при использовании объективных методов измерения, включая бег на время, количество приседаний и поднятие тяжестей [123]. Через 12 месяцев терапии р-ГР регистрировалось увеличение скорости пробега, длины прыжков, количества приседаний по сравнению с контрольной группой пациентов. Достигнутые положительные эффекты сохранялись и по прошествии 48 месяцев после отмены терапии р-ГР [23]. При

долгосрочном лечении р-ГР у детей с СПВ также отмечалось увеличение содержания мышечной массы и ее функциональной активности [25].

Не менее важным для пациентов с СПВ является изучение влияния терапии р-ГР на дыхательную функцию. Установлено, что у больных с СПВ снижена жизненная емкость легких [123]. Данный феномен может быть обусловлен мышечной гипотонией, либо нарушением центральной регуляции. В настоящее время существует несколько исследований, в которых на фоне терапии р-ГР значительно улучшалась дыхательная функция за счет увеличения силы инспираторных и экспираторных мышц [123]. Myers S.E. с соавт. отметили значительное *улучшение дыхательной функции* у 20 детей с СПВ через 1 год терапии р-ГР, и достигнутый эффект сохранялся спустя 24 месяца после прекращения лечения [23, 123].

Значительное улучшение параметров минутной вентиляции легких, окклюзионного давления дыхательных путей, чувствительности к CO_2 отмечалось у 9 детей с СПВ на фоне 6-9 месячной терапии р-ГР [107]. В рандомизированном перекрестном исследовании отмечалось увеличение максимальной объемной скорости выдоха, скорости форсированного выдоха, жизненной емкости легких и снижение количества и продолжительности эпизодов апноэ после 6 месячной терапии р-ГР [74].

Родители и опекуны детей с СПВ нередко указывают на улучшение поведения на фоне терапии р-ГР. Eiholzer U. с соавт. сообщили о повышении концентрации внимания и активности при проведении неконтролируемого исследования на фоне терапии р-ГР [50]. Однако результаты контролируемого исследования Whitman B.Y. с соавт. не подтвердили положительного воздействия р-ГР на поведение у детей и подростков с СПВ [172].

В настоящее время существуют рекомендации, согласно которым доза р-ГР используемая для лечения пациентов с СПВ такая же, как и при лечении детей с СТГ-дефицитом и составляет 1 мг/м^2 или $0,033\text{ мг/кг/сут}$, но не более $2,7\text{ мг/сут}$ [61, 126].

При наличии ожирения у пациентов с СПВ, рекомендуется рассчитывать дозу р-ГР на площадь поверхности тела, чтобы снизить риск возникновения побочных эффектов от терапии [18].

Выраженный дозозависимый эффект терапии р-ГР при СПВ отмечается при оценке влияния р-ГР на композиционный состав тела и энергетический обмен. В контролируемом рандомизированном исследовании Carrel A.L. с соавт. разделили пациентов на 3 группы в зависимости от назначенной и получаемой в течение двух лет дозы р-ГР: $0,3$, 1 и $1,5\text{ мг/м}^2/\text{сут}$ соответственно. Улучшение композиционного состава тела и энергетического обмена отмечалось на фоне терапии р-ГР в дозе 1 и $1,5\text{ мг/м}^2/\text{сут}$, и отсутствовало у пациентов при использовании сниженной дозы р-ГР - $0,3\text{ мг/м}^2/\text{сут}$ [23]. Считается, что для улучшения композиционного состава тела и энергетического обмена требуется доза не менее $1,0\text{ мг/м}^2/\text{сут}$ [61].

До настоящего времени нет согласованного мнения по поводу возраста начала терапии р-ГР. Клинический опыт многих специалистов свидетельствует об эффективности терапии ГР, начиная с 2-3-х месяцев жизни [115]. В ходе указанных проведенных исследований не было выявлено осложнений терапии р-ГР, и многие эксперты рекомендуют начинать лечение р-ГР до момента развития ожирения, которое в основном появляется ко 2-му году жизни [40].

Показаниями для прекращения терапии р-ГР у пациентов с СПВ являются:
- неконтролируемое прогрессирующее ожирение

- ухудшение функции дыхания во сне несмотря на нормальные значения ИФР-1, проведенную адено- и тонзиллэктомию
- достижение конечного роста (с последующим решением вопроса о заместительной терапии р-ГР в метаболических дозах)
- отсутствие эффекта от терапии р-ГР (прирост скорости роста менее чем на 50% или менее 2 см в год на первом году лечения) [18,126]

При назначении р-ГР необходимо помнить о возможных **рисках терапии**.

1. У детей с СПВ встречается **апноэ** (остановка дыхания во сне), как центрального, так и обструктивного генеза [176].

Выраженное ожирение или присоединение интеркуррентных воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей могут усугубить обструктивное апноэ и даже привести к внезапной смерти [10].

Начиная с октября 2002, поступило несколько сообщений о внезапной смерти детей с СПВ (как на фоне терапии р-ГР, так и без), большинство которых было связано с возникновением апноэ сна, осложненным течением инфекционного поражения верхних дыхательных путей, гипертрофией аденоидов и/или небных миндалин, гиповентиляцией и аспирацией.

При анализе 64 смертельных случаев детей с СПВ в возрасте от 0 до 19 лет (42 мальчика, 22 девочки), 28 из которых находились на терапии р-ГР. М. Tauber и соав. выявили, что причиной смертности в большинстве случаев (61% детей) явились расстройства дыхания (дыхательная недостаточность, инфекционные поражения). У 75% пациентов, находящихся на терапии р-ГР, смертельные случаи возникли в течение первых 9 месяцев терапии [163].

Возможно, один из механизмов, приводящих к появлению расстройств дыхания в начале терапии р-ГР - это разрастание лимфатической ткани носоглоточной области [115, 163].

Учитывая выше сказанное, многими экспертами рекомендуется начинать терапию р-ГР при лечении СПВ с меньших доз (0,25-0,3 мг/м²/сут или 0,009-0,12 мг/кг/сут), повышая вводимую концентрацию в течение первых недель и месяцев терапии с последующим достижением стандартной заместительной дозы около 1 мг/м²/сут, избегая высокого уровня ИФР-1 [116].

Рекомендовано оценивать наличие и степень тяжести синдрома обструктивного апноэ сна («золотой стандарт» - полисомнография), а также состояние небных и носоглоточных миндалин как до, так и во время терапии р-ГР (особенно в первые 3-6 месяцев) [61].

2. У детей СПВ в 30-80 % случаев встречается **сколиоз**, который, скорее всего, обусловлен мышечной гипотонией и ожирением. Резкое ускорение темпов линейного роста (увеличение роста), ожидаемое во время терапии р-ГР, может неблагоприятно отразиться на состоянии опорно-двигательной системы. Было доказано, что терапия р-ГР не оказывает влияния на развитие сколиоза [116] и в настоящее время не является противопоказанием для лечения пациентов с СПВ [40]. Однако контролировать состояние опорно-двигательной системы на фоне терапии р-ГР все же желательно.

3. Известно, что терапия р-ГР способствует повышению уровня базального инсулина, развитию **инсулинорезистентности** и, таким образом, повышает и без того не низкий риск возникновения диабета у пациентов с СПВ [106, 183]. В связи с этим, рекомендовано систематическое исследование параметров углеводного обмена (контроль гликемии, стандартный глюкозо-толерантный

тест) как перед началом терапии, так и на фоне лечения р-ГР у пациентов с СПВ [40].

Противопоказаниями для назначения терапии р-ГР у пациентов с СПВ являются:

1. Выраженное ожирение (превышение веса на 200% и более от идеальной массы тела или значения ИМТ более 95 перцентили) в сочетании с осложнениями (апноэ сна, неалкогольная жировая болезнь печени или нарушение углеводного обмена).
2. Выраженное расстройство дыхания, наличие тяжелой степени апноэ

Рекомендовано оценивать наличие синдрома обструктивного апноэ сна («золотой стандарт» - полисомнография) и степень его тяжести, а также состояние ЛОР-органов как до, так и во время терапии р-ГР (особенно в первые 6 месяцев) [40].

Другими эндокринными нарушениями, характерными для СПВ, являются гипогонадизм, гипотиреоз, гипокортицизм.

У большинства пациентов с СПВ выявляется **гипогонадизм**, характеризующийся отсутствием или задержкой полового созревания, неполным его развитием. У 15-20% диагностируется преждевременное пубархе. Нарушение фертильности является одной из составляющих данного синдрома, однако описаны случаи возникновения беременности у девочек с этим синдромом [6, 143].

Гипогонадизм при СПВ долгое время считался центральным, обусловленным низкой секрецией гонадотропинов. Правильность данной точки зрения подтверждается эффективностью лечения больных фармацевтическими препаратами, приводящих к увеличению содержания лютеинизирующего гормона, тестостерона, нормализации сперматогенеза и появлению вторичных половых признаков. Современные данные свидетельствуют о смешанной природе

гипогонадизма и наличии как гипоталамического, так и первичного поражения гонад при СПВ [52, 81].

Исследование полового развития у 84 пациентов с СПВ (соотношение полов 1:1) в возрасте от 2 до 35 лет показало наличие следующих результатов [33]:

- крипторхизм – у 100% мальчиков, маленькие размеры яичек – 76%, гипоплазия мошонки в 69% случаев

- гипоплазия малых половых губ и/или клитора у 76% девочек, первичная аменорея 56%, в 44% случаев у пациенток старше 15 лет жизни может наблюдаться менархе

- преждевременное пубархе в 14% случаев у лиц обоего пола, преждевременное половое развитие у 3,6%

Гипотиреоз встречается у 25% пациентов СПВ и характеризуется нормальными значениями тиреотропного гормона и низким уровнем свободной фракции тироксина [43].

О наличии или отсутствии **надпочечниковой недостаточности** при СПВ в настоящее время имеются противоречивые данные и нет единого согласованного мнения на этот счет. de Lind van Wijngaarden R.F. с соавт., при проведении ночного теста с метирапоном, диагностировали надпочечниковую недостаточность у 60% детей с СПВ [37]. Хотя, по результатам дальнейших исследований с применением диагностических тестов с тетракозактидом и инсулином надпочечниковая недостаточность отмечалась гораздо реже (4,8 и 4% соответственно) [30, 31], а по данным Nyunt O. и Farholt S. и вовсе не выявлялась [55, 128]. Однако нельзя полностью исключить данную патологию при этом синдроме и диагностическое исследование функциональной активности надпочечников, особенно при

интеркуррентных заболеваниях и перед проведением оперативного вмешательства у пациентов с СПВ все же желательно.

Нарушение поведения

Основные психические расстройства, возникающие у больных СПВ являются обсессивно-компульсивными. У пациентов с СПВ отмечается повышенная тревожность, вспышки гнева, упрямство, самоповреждение в основном в виде подергиваний за кожу («skin-picking»). Планирование, строгое соблюдение намеченного плана действий важны для этих пациентов, спонтанность же, наоборот, вызывает у них повышенную стрессорную реакцию. С возрастом и увеличением ИМТ тяжесть нарушений поведения нарастает. Галлюцинации, паранойя и депрессивное состояние могут возникать примерно у 5-10% больных молодых людей с СПВ [152, 170].

Нейро-когнитивные расстройства

У пациентов с СПВ возникают трудности в усвоении учебного материала, в концентрации внимания. У большинства пациентов отмечаются невыраженные снижения интеллекта. Примерно у 40% пациентов показатели интеллектуального развития соответствуют низко-нормальным значениям, у 20% выявляется умственная отсталость средней степени тяжести. Средние показатели интеллектуального коэффициента (IQ) при СПВ соответствуют 60-70 баллам. Независимо от результатов интеллектуального тестирования большинство пациентов с СПВ испытывают трудности в обучении и демонстрации своих когнитивных возможностей [173]. Вербальные способности являются наиболее сильными сторонами интеллектуального развития у большинства детей с СПВ, несмотря на наличие артикуляционных проблем.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 126 детей и подростков: 60 пациентов с СПВ, 47 - с конституционально-экзогенным ожирением (КЭО) и 19 практически здоровых детей.

Медиана SDS ИМТ всех пациентов с СПВ (32 (52,5%) мальчика и 28 (45,9 %) девочек) в возрасте от 0,5 до 18,0 лет (медиана - 8,0 лет [4,0 ÷ 11,0]) составила 2,99 [1,88 ÷ 3,83]. Среди больных СПВ у 41 пациента имелось ожирение (SDS ИМТ 3,74 [2,94 ÷ 4,55]), у 8 детей - избыточная масса тела (SDS ИМТ 1,83 [1,66 ÷ 1,91]) и 11 детей имели нормальные весовые параметры (SDS ИМТ 0,14 [-1,13 ÷ 0,96]) (таблица 3).

Группа детей с КЭО состояла из 47 детей в возрасте от 5 до 13 лет, медиана возраста 10,0 лет [6,5÷12,0]), SDS ИМТ 3,3 [2,83÷3,87].

Группа практически здоровых детей – 19 человек в возрасте от 3 до 13 лет, медиана возраста 9,3 [5,3÷11,0] лет, SDS ИМТ 0,5 [-0,79÷1,19].

Все 3 группы при сравнительном анализе были сопоставимы по полу, возрасту и степени полового развития, которое соответствовало допубертатным значениям. Пациенты с сахарным диабетом (глюкоза плазмы венозной крови натощак ≥ 7 ммоль/л и/или через 2 часа после проведения ОГТТ ≥ 11 ммоль/л) не были включены в сравнительные исследования.

Методы исследования

Обследование пациентов проводилось в Институте детской эндокринологии (руководитель – член-корреспондент РАН, профессор, В.А. Петеркова) ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России (руководитель – академик РАН, проф. И.И. Дедов) и включало в себя анализ жалоб и анамнестических данных, объективное обследование, антропометрию, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Таблица 3.

Характеристика обследованных пациентов с синдромом Прадера-Вилли

	Нормальный вес	Избыток веса	Ожирение
Количество пациентов	n = 11	n = 8	n = 41
Возраст, годы	2,0 [1,2 ÷ 4,5]	7,5 [3,6 ÷ 14,95]	10,10 [6,5 ÷ 11,55]
Пол, м/д	5/6	3/5	25/16
Половое развитие			
Таннер 1	10 (90 %)	7 (88%)	36 (88%)
Таннер 2–3	1 (10 %)	0 (0%)	3 (7 %)
Таннер 4–5	0 (0 %)	1 (12%)	2 (5 %)
SDS роста	-1,15 [-2,55 ÷ -0,48]	-1,79 [-2,75 ÷ -0,34]	-0,58 [-1,46 ÷ 0,52]
ОТ, см	49,0 [36 ÷ 57,5]	75 [51 ÷ 88,0]	93,5 [82 ÷ 110]
ИМТ, кг/м²	17,14 [14,75 ÷ 18,05]	21,6 [19,1 ÷ 27]	33,1 [28,7 ÷ 38,58]
SDСИМТ	0,14 [-1,13 ÷ 0,96]	1,83 [1,66 ÷ 1,91]	3,74 [2,94 ÷ 4,55]

Молекулярно-генетические исследования

У всех пациентов с СПВ диагноз был подтвержден молекулярно-генетическими методами (руководитель лаборатории эпигенетики - д.б.н., проф. Д.В. Залетаев, ФГБУ Медико-генетический научный центр (руководитель – академик РАН, Е.К. Гинтер); исполнители: д.б.н., проф. М.В. Немцова, к.м.н. М.А. Ермакова). Исследование аллельспецифического метилирования промоторной области SNRPN методом метилспецифической полимеразной цепной реакции было проведено всем пациентам с СПВ и выявило отсутствие у пробандов неметилированного (отцовского) аллеля, что явилось генетическим

подтверждением СПВ. По результатам микросателлитного анализа локусов критического района хромосомы 15q11.2 (D15S11, D15S113, D15S128, D15S1021) определялось наличие делеции или однородительской материнской дисомии, что характерно для СПВ.

Оценка физического развития.

Рост пациентов измерялся с использованием механического ростомера Харпендена (Harpenden stadiometer, Holtain Ltd, Crymch, Dyfed, UK) с точностью до 0,1 см. Масса тела измерялась с помощью настольных электронных весов. Окружность талии (ОТ) измерялась в положении пациента стоя, с вытянутыми вдоль туловища руками; на середине расстояния между подреберьем и тазовой костью по срединно-подмышечной линии. Длина кистей измерялась как расстояние между запястьем (основание дистального эпифиза лучевой кости) и кончиком среднего пальца, а длина стоп - между самым выступающим краем пятки и кончиком самого длинного пальца.

Антропометрические параметры оценивались в коэффициентах стандартного отклонения (standard deviation score - SDS) от среднего, с применением популяционных данных базы KIGS. Для расчета SDS показателей роста, длины кистей и стоп использовались перцентильные таблицы, разработанные Tanner J.M., Whitehouse R.H (1966, 1976) и Gerver W.J.M. (2001), для SDS индекса массы тела – данные Cole T.J. (2000), с учетом пола и возраста пациентов. Индекс массы тела (ИМТ), рассчитывался по формуле: $ИМТ = \text{Вес (кг)} / \text{Рост (м)}^2$. Диагностическим критерием избыточного веса считалось значение $SDS \text{ ИМТ} > 1,5 < 2$; диагностическим критерием ожирения – $SDS \text{ ИМТ} \geq 2$ [28, 150].

Оценка стадии полового развития производилось согласно классификации Tanner J.M.(1962). Объем тестикул (мл) измерялся с помощью орхидометра Prader.

Измерение артериального давления.

Измерение АД проводилось в положении сидя не менее 3 раз после 15 минут отдыха. Диагноз артериальной гипертензии (АГ), согласно российским рекомендациям, устанавливали при уровне систолического артериального давления (САД) или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 95 перцентилей для данного возраста, пола и роста [125].

Гормональные и биохимические исследования проводились в лаборатории клинической биохимии (руководитель – А.В. Ильин) и в лаборатории гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ (руководитель – проф. Н.П. Гончаров).

Пробы венозной крови брали не менее чем через 12 часов после последнего приема пищи. Исследование липидов крови (общего холестерина, липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ)), глюкозы, аланинтрансферазы (АЛТ), аспартаттрансферазы (АСТ) выполнялось на биохимическом анализаторе Architect 4000 (Abbott). В сыворотке крови иммунохемотропным методом определялся иммунореактивный инсулин (ИРИ) - на анализаторе Cobas 6000 (Roche), ИФР-1 и ГР - на анализаторе Liaison (Dia Sorin). Иммуноферментным методом определяли содержание лептина, адипонектина. Содержание грелина, нейротрофического фактора головного мозга (НФГМ) определяли при помощи иммуноферментного анализа с помощью стандартных наборов (Phoenix Pharmaceuticals inc; R&D systems, соответственно) в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Исследование ИРИ и глюкозы в крови проводилось натощак, а также через 30, 60, 90 и 120 минут во время проведения орального глюкозо-толерантного теста с глюкозой (ОГТТ). ОГТТ проводился стандартно с установлением внутривенного катетера из расчета глюкозы 1,75 мг/кг (максимум 75 г сухого вещества), растворенной в 250 мл воды.

Содержание грелина, нейротрофического фактора головного мозга оценивали натощак и через 60 и 120 мин после приема пищи (завтрака). Пищевой

состав завтрака был идентичен для каждого пациента (всего 370 ккал, из них 50% - углеводы, 30% - жиры, 20% - белки). Забор крови для определения грелина производился в специально охлажденные пробирки, содержащие ингибитор протеаз – аprotинин (1 мг ЭДТА на 4 мл цельной крови), а хранение плазмы осуществлялось при температуре -70°C не более 1 месяца. Исследование содержания НФГМ проводилось в сыворотке крови.

Для оценки секреции ГР проводились классические стимуляционные пробы с клофелином и/или инсулином. Клофелин вводился per os в дозе $0,15 \text{ мг/м}^2$ поверхности тела. Пробы крови для определения ГР брали до и через 30, 60, 90, 120 мин после приема препарата. Инсулин короткого действия вводился внутривенно струйно из расчета $0,1 \text{ Ед/кг}$ массы тела. Забор крови для определения ГР производили через 15, 30, 45, 60, 90, 120 минут после введения инсулина. Проба считалась эффективной, при условии, если после введения инсулина концентрация глюкозы крови снижалась не менее чем на 50% от исходного уровня. Выброс ГР менее 10 нг/мл во всех точках измерения расценивался как недостаточность ГР.

Для ИФР-1 SDS рассчитывали по формуле: $\text{SDS} = \text{фактический показатель} - \text{средний показатель для данного возраста/стандартное отклонение (SD) для данного возраста}$ [112].

Состояние углеводного обмена и секреции инсулина оценивали по результатам ОГТТ. Нормальной считалась концентрация глюкозы в венозной плазме натощак $<6,1 \text{ ммоль/л}$; глюкозы венозной плазмы на 120 мин ОГТТ $<7,8 \text{ ммоль/л}$. Нарушение толерантности к глюкозе устанавливалось, если показатели гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой были $\geq 7,8 \text{ ммоль/л}$, но $<11,1 \text{ ммоль/л}$.

Для оценки инсулинорезистентности использовался индекс НОМА–IR (homeostasis model assessment), который определялся как $\text{Гл}_0 \times \text{ИРИ}_0 / 22,5$ и индекс чувствительности к инсулину (ISI), равный $10000 / \sqrt{(\text{ИРИ}_0 \times \text{Гл}_0 \times \text{ИРИ}_{\text{сред}} \times \text{Гл}_{\text{сред}})}$, где ИРИ_0 , Гл_0 —инсулин и глюкоза в плазме натощак; $\text{ИРИ}_{\text{сред}}$, $\text{Гл}_{\text{сред}}$ — средний

уровень инсулина и глюкозы на фоне ОГТТ [114]. Инсулинорезистентность диагностировали при значении индекса НОМА $>3,2$ [96] и Matsuda $<2,6$ [3].

Диагноз дислипидемии устанавливали при содержании общего холестерина $\geq 5,2$ ммоль/л, ЛПВП <1 , ЛПНП $\geq 3,4$ ммоль/л, ТГ $\geq 1,1$ ммоль/л для детей от 0 до 9 лет и $\geq 1,5$ для детей от 10 до 19 лет [92].

Инструментальные методы исследования включали определение композиционного состава тела методом рентгеновской денситометрии по протоколу «Total body» на аппарате Lunar Prodigy (зав. отделением функциональной диагностики ФГБУ ЭНЦ – Т.В. Солдатова; исполнители - к.м.н. Т.О. Чернова, к.м.н. Н.И. Сазонова) и полисомнографическое исследование по стандартной методике, рекомендованной Американской Ассоциацией медицины сна на полисомнографе Comet (Grass Technology, США). Исследование проводилось с участием зав. отделением медицины сна ЦКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, доц., к.м.н. М.Г. Полуэктова). Полисомнографическое исследование проводилось всю ночь во время физиологического сна ребенка и включало в себя проведение электроэнцефалографии, электрокардиографии, электромиографии, электроокулографии, измерение насыщения крови кислородом (сатурации) с помощью пульсоксиметра, регистрацию потока воздуха с использованием назального катетера и дыхательных движений при помощи торако-абдоминальных датчиков. Для оценки результатов полисомнографии использовались критерии Американской академии медицины сна 2007 года [87].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., USA, version 8.0).

Критерий Манна-Уитни использовался для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам, для сравнения более двух независимых выборок – ранговый анализ вариаций по методу Краскела-Уоллеса. Для сравнения выборок по качественным признакам использовался критерий хи-квадрат. Для анализа связи двух признаков использовался анализ ранговой корреляции по

Спирмену. Критический уровень значимости различий принимался равным 0,05. Результаты представлены в виде медиан и интерквартильных размахов [25%÷75%].

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Характеристика обследованной группы пациентов

3.1.1. Клинико-антропометрическая характеристика обследованных пациентов с синдромом Прадера-Вилли

Углубленное клинико-антропометрическое обследование было проведено у 60 пациентов с генетически подтвержденным диагнозом СПВ (32 мальчика, 28 девочек) в возрасте от 6 месяцев до 18 лет (медиана возраста 8,0 лет [4,0 ÷ 11,0]).

Исследование пренатальных данных анамнеза показало, что 75% матерей детей с СПВ отмечали снижение шевеления плода во время беременности. У 56% отмечалось тазовое предлежание плода перед родами и 44 % детей с СПВ были рождены при помощи кесарева сечения.

Весо-ростовые показатели пациентов при рождении при гестационном возрасте 39 [38÷40] недель составили: 2750 г [2500÷2950], что соответствует -1,31 [-2,09 ÷ -0,86] SDS и 50 см [48 ÷ 51], что соответствует 0,07 [-0,69 ÷ +1,01] SDS. У 25% новорожденных детей отмечалась задержка внутриутробного развития (ЗВУР), из них 93% - были рождены маловесными, у 6,6% - низкий рост при рождении. В раннем неонатальном периоде у 100% пациентов с СПВ отмечалась выраженная мышечная гипотония (рисунок 4), трудности при кормлении из-за слабости сосательного рефлекса и у 80% из них питание осуществлялось через зонд в первые дни жизни. У 85% детей с СПВ отмечалась задержка психомоторного развития.



Рисунок 4. Мышечная гипотония у девочки с синдромом Прадера-Вилли, 5 мес. жизни

Кадамнестическое изучение данных веса детей в зависимости от возраста показало, что SDS ИМТ в 6 месяцев составило 0,06 [-1,16 ÷ 0,86], в 1 год=1,1 [-0,3 ÷ 1,30], в 1,5 года=2,58 [1,93 ÷ 3,77], в 2 года=2,38 [0,96 ÷ 3,5], в 3 года=3,18 [2,06 ÷ 5,86], в 4 года=4,99 [2,44 ÷ 6,35], в 5 лет=4,06 [2,12 ÷ 5,25] (рисунок 5).

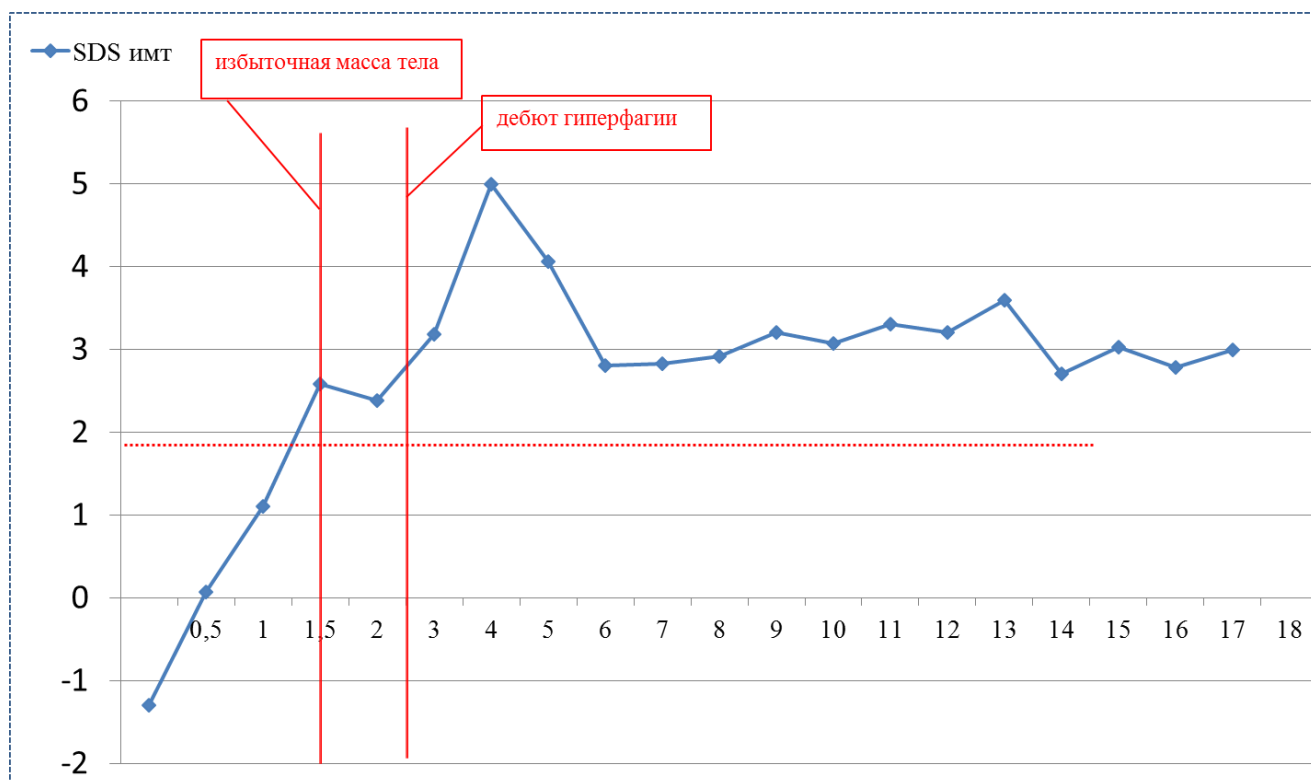


Рисунок 5. Динамика веса у детей с синдромом Прадера-Вилли по данным анамнеза

Медиана дебюта избыточной массы тела и повышения аппетита составила 1,5 года [1,2÷3,0] и 2,5 года [2,0÷3,0], соответственно. Медиана возраста установки диагноза СПВ соответствовала 4,0 годам [1,0÷8,0].

При проведении корреляционного анализа была выявлена значимая положительная связь между возрастом установки диагноза и SDS ИМТ ($r=0,35$, $p<0,05$).

Медиана SDS ИМТ всех обследуемых пациентов составила +2,99 [-1,88 ÷ +3,8]. Избыточная масса тела и ожирение отмечались у 81,6% пациентов: в 13,3%

(n=8) - избыточная масса тела, у 68,3% (n=41) - ожирение, при этом в 23,3% случаев (n=14) ожирение было морбидным (рисунок 6).



Рисунок 6. Морбидное ожирение у девочки с синдромом Прадера-Вилли, 5 лет жизни

У детей с СПВ в возрастной группе от 1,5 до 5 лет жизни избыточная масса тела и ожирение выявлялись в 69,2% случаев, от 5 до 10 лет – в 94,3%, от 10 до 15 лет – в 93,8% и в старшей возрастной группе (старше 15 лет жизни) не было ни одного пациента с нормальным весом (таблица 4).

Таблица 4.

Встречаемость избыточной массы и ожирения у пациентов с синдромом Прадера-Вилли

Возраст (годы)	SDS ИМТ >2	SDS ИМТ 1,5 - 2
0 - 1,5 (n=4)	0 %	0 %
1,5-5,0 (n=13)	53,8 % (n=7)	15,4 % (n=2)
5 - 9,9 (n=18)	77,7 % (n=14)	16,6 % (n=3)
10-15 (n=17)	88 % (n=15)	5,8 % (n=1)
15-18 (n=8)	88 % (n=7)	12 % (n=1)

Медиана роста всех пациентов составила -0,75 SDS [-2,07÷0,37]. Низкорослость (значения роста менее 2SDS) была выявлена у 23,3% (n=14) пациентов в возрасте 9,4 лет [4,5÷16,0]. Медиана роста пациентов с низкорослостью составила -2,5 SDS [-2,78÷-2,18]. При анализе анамнестических данных роста всех обследуемых детей с СПВ в зависимости от возраста, было выявлено, что тенденция к нарастанию дефицита роста отмечается у детей с СПВ старшего возраста – старше 13 лет у девочек, и 14 – у мальчиков (рисунок 7, 8).

У обследуемых нами пациентов отмечались характерные фенотипические особенности: у 73% - маленькие размеры кистей и ступней (менее 2 SD) – акромикрия, у 90,9% - узкое височное расстояние, у 84,09% - долихоцефалия, в 48,8 % случаев – страбизм (рисунок 9).

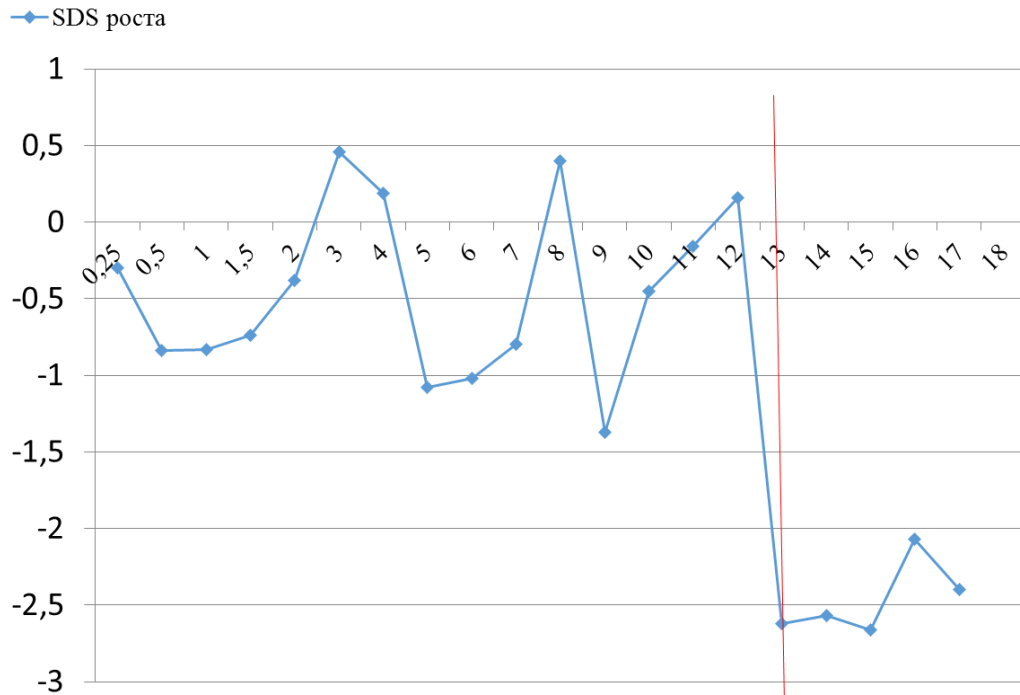


Рисунок 7. Динамика роста у девочек с синдромом Прадера-Вилли по данным анамнеза

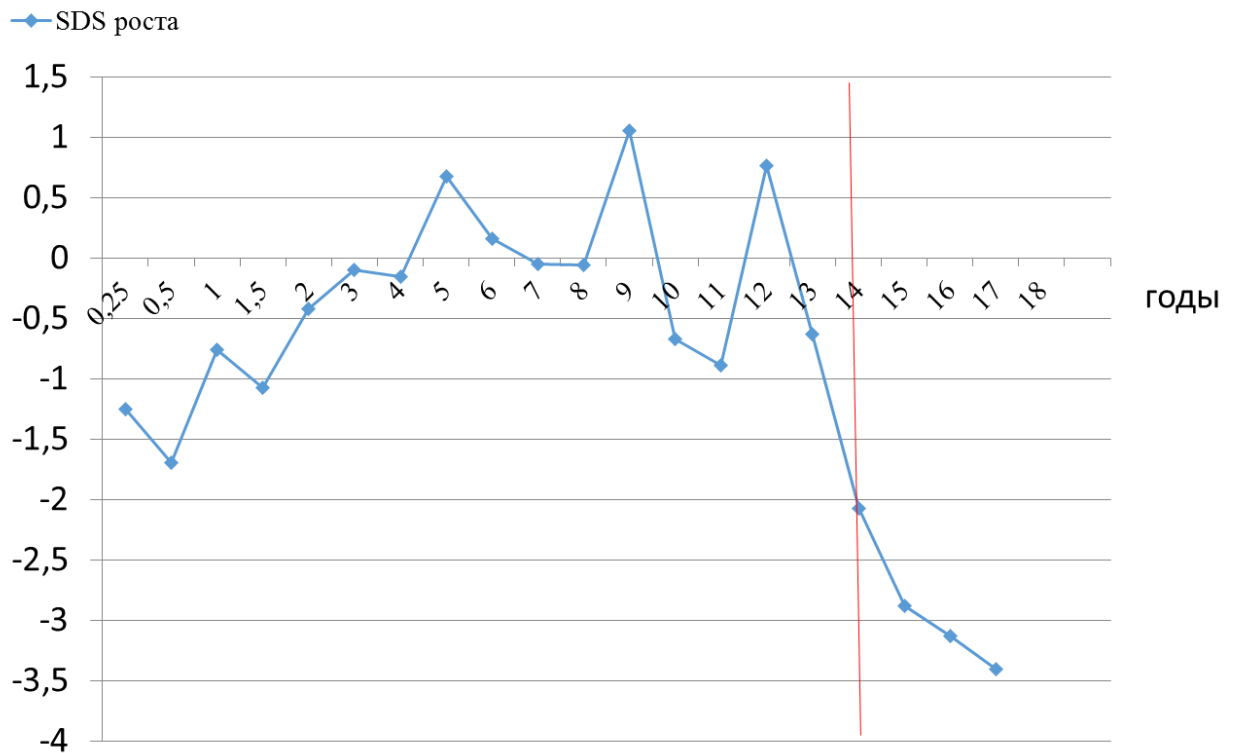


Рисунок 8. Динамика роста у мальчиков с синдромом Прадера-Вилли по данным анамнеза

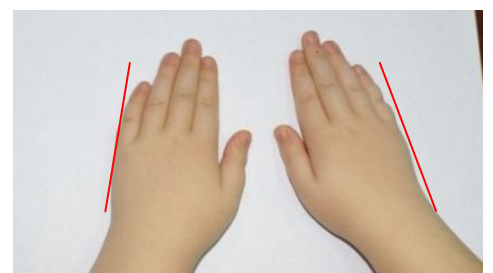


Рисунок 9. Антропометрические особенности у мальчика с синдромом Прадера-Вилли, 1г. 9 мес. (узкая височная часть черепа, долихоцефалия, маленький рот с тонкой верхней губой, акромикрия, прямые боковые и внутренние края кистей и голеней).

3.1.2. Оценка секреции гормона роста и ростовых факторов у детей с синдромом Прадера-Вилли

В результате проведения СТГ-стимуляционных проб (с клонидином и инсулином) 32 пациентам с СПВ (19 мальчиков, 13 девочек), в возрасте 10,3 лет [8,1 ÷ 13,9], у 93,75% из них пиковый выброс ГР составил менее 10 нг/мл (из них в 94,7% случаев - пиковый выброс менее 7 нг/л, 5,3% - пиковый выброс ГР от 7 до 10 нг/л), что подтверждает СТГ-дефицит. Медиана пикового выброса ГР составила 1,4 [0,8 ÷ 3,7] нг/мл.

У 95% из 60 обследованных пациентов выявлялись низконормальные значения ИФР-1: у 26% из них значения ИФР-1 соответствовали менее -2 SDS, у 69,09% - от -2 SD до 0 SD. Медиана ИФР-1 составила 94,0 нг/мл [55,3 ÷ 165,4], что соответствовало -1,3 SDS [-1,98 ÷ 0,37].

Таким образом, в обследуемой когорте пациентов с СПВ у большинства детей (81,6%) выявлено наличие избыточной массы тела и ожирения, в 23,3 % случаев ожирение было морбидным. Нарастание избыточной массы тела выявлялось у детей с СПВ, начиная с 1,5 лет жизни и прогрессировало с возрастом. При этом до 1,5 лет жизни у детей с СПВ отмечались нормальные весовые параметры, а у 25% новорожденных выявлена ЗВУР в основном за счет низкого веса при рождении. Мышечная неонатальная гипотония с вялостью сосания и возникающими трудностями при кормлении отмечались у всех пациентов с СПВ в раннем возрасте. Снижение ростовых показателей у детей с СПВ становится заметным, в основном, в более старшем возрасте (старше 13 лет у девочек и 14 лет у мальчиков). При проведении СТГ-стимуляционных проб у большинства детей (93,75%) выявлен СТГ-дефицит, а у 95% из обследованных пациентов имелись низконормальные значения ИФР-1.

3.2. Особенности ожирения и метаболических нарушений при синдроме Прадера-Вилли у детей

Ожирение при СПВ является ведущим компонентом в симптомокомплексе этого заболевания и основной причиной инвалидизации пациентов.

Как известно, ожирение сопровождается целым рядом метаболических нарушений: гипертонией, гипергликемией, инсулинорезистентностью, дислипидемией, стеатогепатитом. По данным ряда авторов эти изменения могут возникать достаточно рано, еще в препубертатном периоде [102, 174].

Одной из задач настоящей работы стало изучение особенностей ожирения среди детей с СПВ, а также анализ различий в метаболических параметрах между больными с СПВ с ожирением и без ожирения, и между больными с СПВ и пациентами с конституционально-экзогенным ожирением (КЭО).

Дислипидемия у пациентов с СПВ была выявлена в 55 % случаев (n=33). Из них у 51,5% было повышено содержание ЛПНП, гипертриглицеридемия отмечалась у 36,3%, а снижение ЛПВП у 33,3% больных СПВ (рисунок 10).

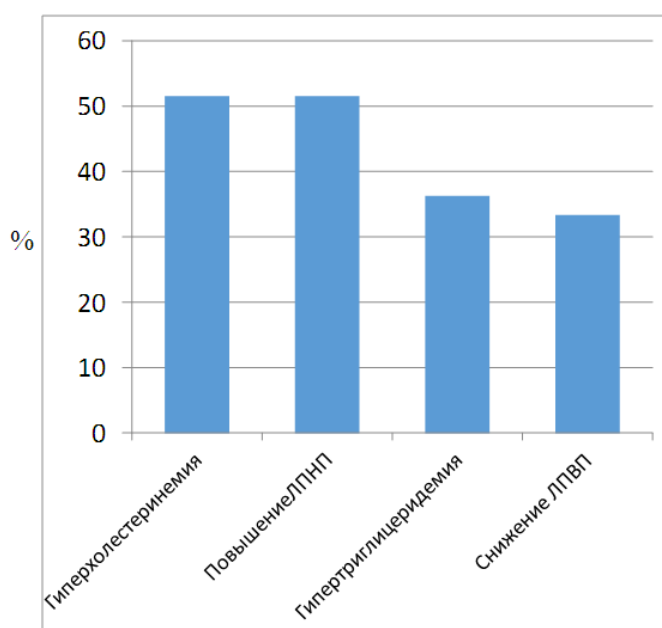


Рисунок 10. Частота (%) дислипидемий у детей с синдромом Прадера-Вилли

У 90,9% пациентов с СПВ с патологией липидного статуса отмечалась избыточная масса тела и ожирение, а у 9% из них весовые параметры соответствовали нормальным показателям.

Нарушение углеводного обмена было выявлено в 13,2 % случаев (n=8). У 6,6% из них отмечалось нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), а нарушение гликемии натощак (НГН) и сахарный диабет (СД) 2 типа выявлялись с одинаковой частотой в 3,3%. У всех пациентов с патологией углеводного обмена отмечалась избыточная масса тела и ожирение, и у 50% из них наследственность по данным анамнеза была отягощена по СД 2 типа. Среди 86,6 % больных СПВ без нарушений гликемии избыточная масса и ожирение отмечались в 70,4 % случаев, а отягощенная наследственность имела у 25% детей (рисунок 11).

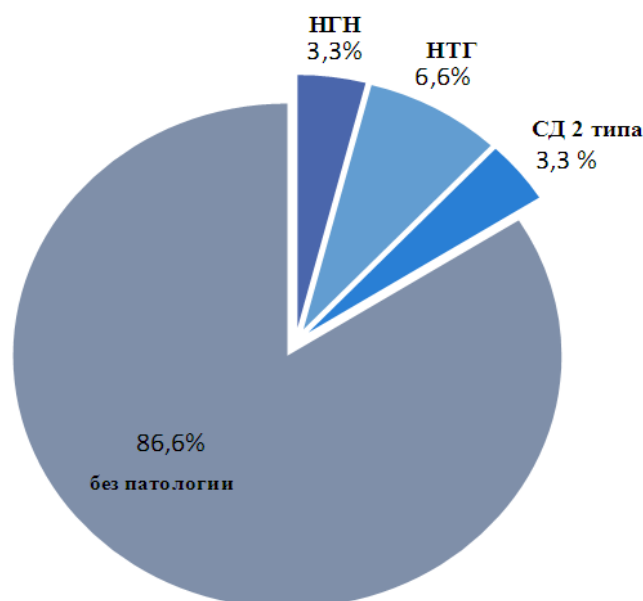


Рисунок 11. Частота (%) нарушений углеводного обмена у детей с синдромом Прадера-Вилли

Для более детального изучения особенностей ожирения при СПВ было обследовано 92 пациента (58 девочек, 34 мальчика) в возрасте от 5 до 13 лет (10,0 [6,5÷12,0]). Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия у них ожирения.

В первую группу включены 36 детей с СПВ с ожирением (СПВож) (24 девочки, 12 мальчиков), в возрасте 10,10 лет [6,5 ÷ 11,25], SDS ИМТ 3,47 [2,99 ÷ 4,55]. Вторую группу составили 9 детей с СПВ без ожирения (СПВб/о), в возрасте 9,5 лет [3,7 ÷ 11,5], SDS ИМТ 1,2 [0,57 ÷ 1,4]. Пациентами третьей группы были 47 детей (30 девочек, 17 мальчиков) с КЭО, в возрасте 10,0 лет [6,5 ÷ 12,0], SDS ИМТ 3,3 [2,83 ÷ 3,87]. Клинические данные пациентов отображены в таблице 5.

Таблица 5.

Клинико-антропометрическая характеристика пациентов с синдромом Прадера-Вилли с ожирением, без ожирения и больных конституционально-экзогенным ожирением

	СПВ ож (n=36)	СПВ б/о (n=9)	КЭО (n=47)	p
Возраст (годы)	10,10 [6,5 ÷ 11,25]	9,5 [3,7 ÷ 11,5]	10,0 [6,5 ÷ 12,0]	>0,05
Мальчики/девочки	24/12	4/5	30/17	>0,05
Половое развитие (Таннер)	1	1	1	>0,05
Отягощенная наследственность по СД	34%	38%	44%	>0,05
ИМТ (кг/м ²)	32,8 [28,76 ÷ 38,58]	18,39 [17,37 ÷ 24,0]	29,4 [27,25 ÷ 34,7]	p ¹⁻² , p ²⁻³ <0,01
SDS ИМТ	3,47 [2,99 ÷ 4,55]	1,2 [0,57 ÷ 1,4]	3,3 [2,83 ÷ 3,87]	p ¹⁻² , p ²⁻³ <0,01
SDSроста	-0,3 [-1,31 ÷ 0,62]	-1,32[-2,75÷-0,74]	1,31 [0,69 ÷ 2,29]	p ¹⁻³ , p ²⁻³ <0,01
ОТ (см)	93,0 [81,0 ÷ 107,0]	66,0 [57,5 ÷ 80,0]	97,0 [91,0 ÷ 107,0]	p ¹⁻² , p ²⁻³ <0,01
САД (мм.рт.ст.)	110,0 [95,0 ÷ 120,0]	90,0 [90,0 ÷ 100,0]	110,0[100,0÷ 115,0]	p ¹⁻² , p ²⁻³ <0,05
ДАД (мм.рт.ст.)	70,0 [60 ÷ 80]	60,0 [54,0 ÷ 60,0]	70,0 [60,0 ÷ 70,0]	p ¹⁻² , p ²⁻³ <0,05

Пациенты 3-х групп были сопоставимы по возрасту и полу. Половое развитие всех детей соответствовало допубертатным значениям (Таннер 1). Отягощенная наследственность по сахарному диабету 2 типа статистически не отличалась между больными 3-х групп (p>0,05). Пациенты с сахарным диабетом (глюкоза плазмы венозной крови натощак ≥7 ммоль/л и/или через 2 часа после проведения ОГТТ ≥11 ммоль/л) не были включены в сравнительное исследование.

ИМТ и SDS ИМТ у пациентов с СПВож и КЭО были аналогичны. Значения ОТ не отличались между группами СПВож и КЭО ($p>0,05$). У пациентов с СПВб/о показатели ИМТ, SDS ИМТ и ОТ были ниже, чем у детей обеих групп с ожирением. Анализ параметров физического развития показал, что пациенты с СПВ как с ожирением ($-0,3 [-1,31 \div 0,62]$), так и без него ($\text{SDS}_{\text{роста}}=-1,32[-2,75 \div -0,74]$) были значимо ниже пациентов с КЭО ($\text{SDS}_{\text{роста}}=+1,31 [0,69 \div 2,29]$) ($p<0,01$), при этом рост детей с СПВож и СПВб/о статистически достоверно не отличался ($p>0,05$) (таблица 5).

Денситометрическое исследование композиционного состава тела пациентов показало, что процентное содержание жировой массы у пациентов с СПВ с ожирением было значимо выше, чем у пациентов с КЭО ($53,65 [50,15 \div 57,3]$; $46,65 [41,3 \div 50,2]\%$, $p=0,00025$ соответственно), а тощей массы - ниже ($46,35 [42,7 \div 49,85]$ и $53,35 [49,8 \div 58,7]\%$, $p=0,00025$ соответственно) (рисунок 12).

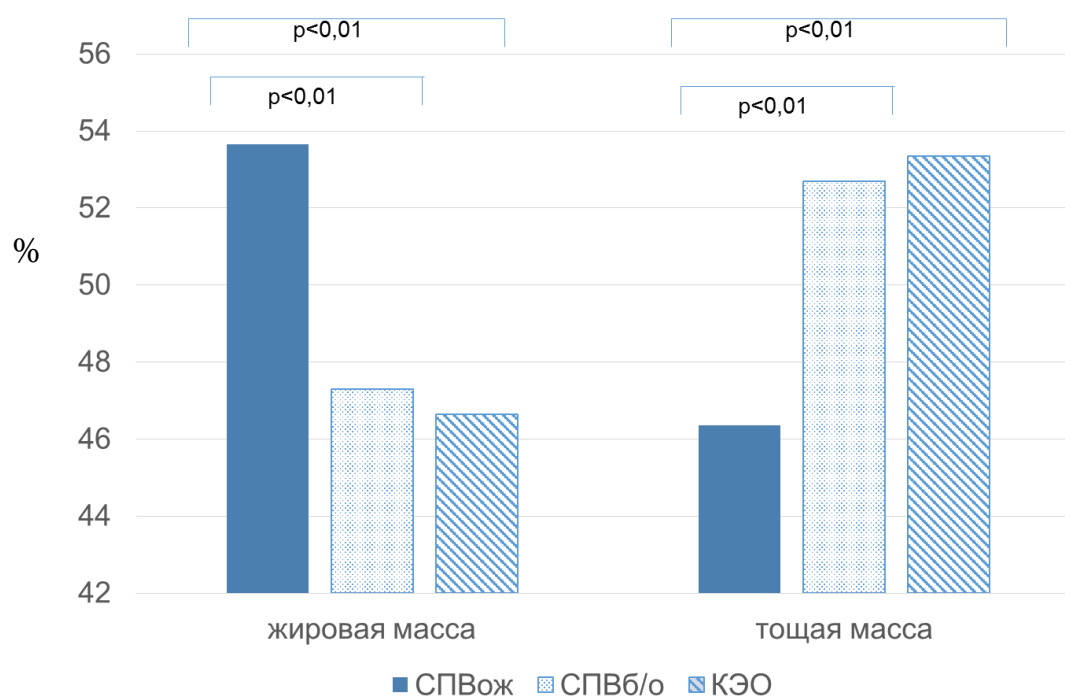


Рисунок 12. Композиционный состав тела пациентов с синдромом Прадера-Вилли с ожирением, без ожирения и детей с конституционально-экзогенным ожирением

Процентное содержание жировой массы у детей с СПВож было значительно выше по сравнению с пациентами с СПВб/о (53,65 [50,15 ÷ 57,3]; 47,3 [40,65 ÷ 48,0]%, $p=0,058$, соответственно), а в последнем случае не отличалось от такового у детей с КЭО (47,3 [40,65 ÷ 48,0]; 46,65 [41,3 ÷ 50,2]%, $p>0,05$) (рисунок 12).

Дислипидемия с одинаковой частотой определялась во всех трех группах, даже у пациентов с СПВб/о (рисунок 13, таблица 6). Однако содержание ТГ у пациентов с СПВб/о все же было ниже (0,65 [0,5 ÷ 0,8] ммоль/л), чем при СПВож (0,9 [0,7 ÷ 1,2] ммоль/л, $p=0,045$) и при КЭО (0,95 [0,71 ÷ 1,10] ммоль/л, $p=0,048$).

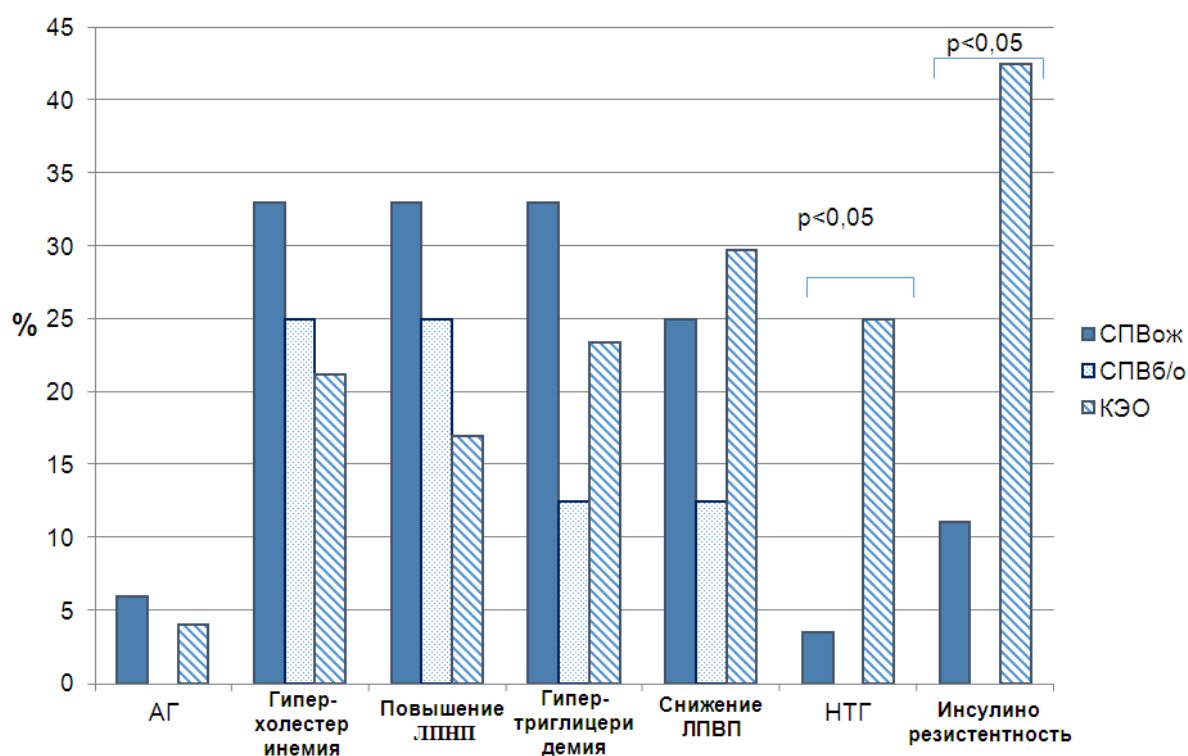


Рисунок 13. Встречаемость (%) гипертензии, дислипидемий, нарушения толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности у пациентов с синдромом Прадера-Вилли с ожирением, без ожирения и у больных с конституционально-экзогенным ожирением

У пациентов с СПВож концентрация лептина была почти в 2 раза выше, чем у детей с КЭО ($p=0,016$) и больных с СПВб/о ($p=0,0027$). Содержание лептина у пациентов с СПВб/о и КЭО было практически одинаковым (29,3 [25,1 ÷ 33,7]; 40,4 [30,4 ÷ 58,50] нг/мл, $p>0,05$) (таблица 6).

Таблица 6.

Исследование липидного профиля, АЛТ, АСТ, ИФР-1, лептина, адипонектина у пациентов с синдромом Прадера-Вилли с ожирением, без ожирения и больных конституционально-экзогенным ожирением

	СПВ ож (n=36)	СПВ б/о (n=9)	КЭО (n=47)	p
Холестерин общ (ммоль/л)	4,8 [4,1 ÷ 5,3]	4,65 [4,1 ÷ 5,45]	4,6 [3,8 ÷ 5,1]	p>0,05
ЛПНП (ммоль/л)	3,15 [2,3 ÷ 3,7]	3,15 [2,49 ÷ 4,0]	2,9 [2,2 ÷ 3,2]	p>0,05
ЛПВП (ммоль/л)	1,24 [0,93 ÷ 1,5]	1,18 [1,0 ÷ 1,7]	1,1 [0,9 ÷ 1,3]	p>0,05
ТГ (ммоль/л)	0,9 [0,7 ÷ 1,2]	0,65 [0,5 ÷ 0,8]	0,95 [0,71 ÷ 1,10]	p ¹⁻² , p ²⁻³ <0,05
Дислипидемия	61,1 %	37,5%	40,4%	p>0,05
АЛТ (Ед/л)	20,55 [17,9 ÷ 29,4]	15,5 [10,6 ÷ 17,0]	22,0 [17,9 ÷ 25,9]	p ¹⁻² , p ²⁻³ <0,05
↑АЛТ	8,3%	0%	6%	p>0,05
АСТ (Ед/л)	27,0 [23,9 ÷ 30,90]	21,49 [19,45 ÷ 24,5]	25,95 [23,0 ÷ 30,65]	p ²⁻³ <0,05
↑АСТ	2,7%	0%	2,1%	p>0,05
ИФР-1 (нг/мл)	100,25 [66,5 ÷ 165,8]	102,5 [55,5 ÷ 192,4]	238,2 [175,8 ÷ 329,6]	p ¹⁻³ , p ²⁻³ <0,05
SDS ИФР-1	-1,3 [-2,6 ÷ -0,9]	-1,55 [-2,4 ÷ -1,22]	-0,05 [-0,65 ÷ 0,95]	p ¹⁻³ , p ²⁻³ <0,01
Лептин нг/мл	79,3 [48,4 ÷ 118,80]	29,3 [25,1 ÷ 33,7]	40,4 [30,4 ÷ 58,50]	p ¹⁻² <0,05, p ¹⁻³ <0,01
Адипонектин (мкг/мл)	11,66 [9,6 ÷ 14,88]	15,2 [12,3 ÷ 17,37]	10,98 [7,22 ÷ 14,28]	p ¹⁻² , p ²⁻³ <0,01

Базальные значения глюкозы соответствовали норме у пациентов всех трех групп, но у пациентов с СПВ, независимо от наличия или отсутствия ожирения, они были ниже (4,4 [4,0 ÷ 4,7]; 4,2 [3,8 ÷ 4,6] ммоль/л, соответственно), чем у детей с КЭО (4,8 [4,6 ÷ 5,05] ммоль/л, p<0,01) (рисунок 14).

Базальные значения ИРИ у пациентов с СПВ как с ожирением (7,8 [4,2 ÷ 14,1] мкЕд/л), так и без него (6,4 [3,5 ÷ 8,5] мкЕд/л) были статистически значимо ниже, чем у детей с КЭО (15,0 [10,0 ÷ 24,7] мкЕд/л, p<0,01), но при СПВ они не зависели от наличия ожирения (p>0,05). Аналогичные результаты были получены и при сравнении постпрандиальных значений ИРИ у пациентов с СПВ и КЭО на фоне ОГТТ (на 30, 60, 120 мин) (рисунок 15).

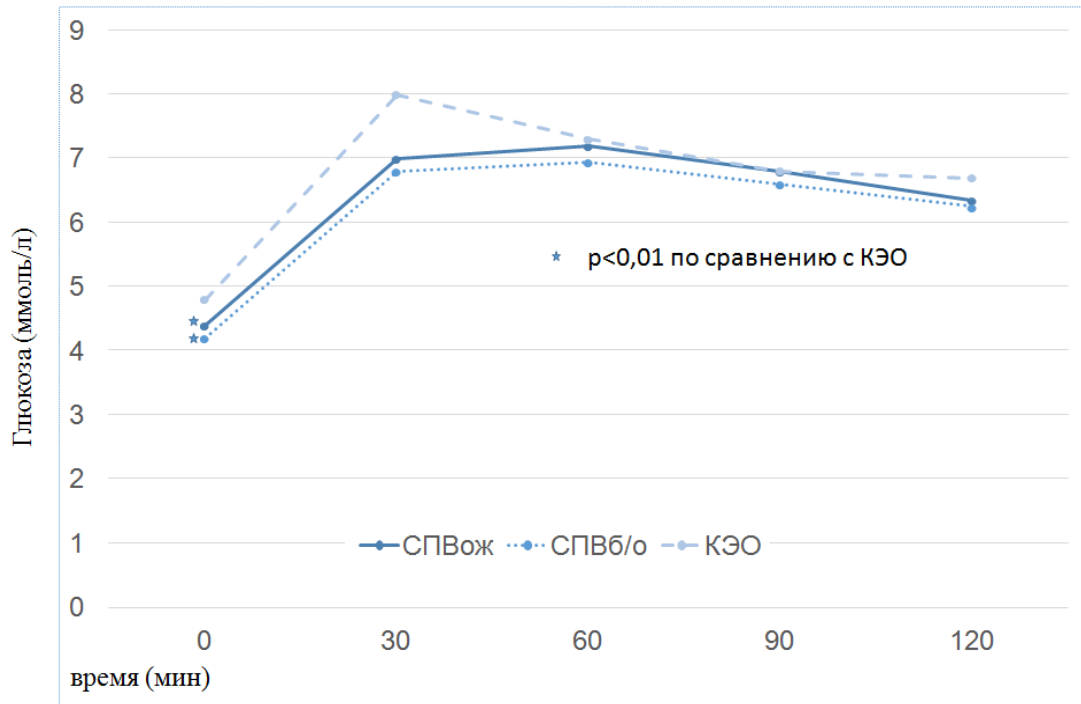


Рисунок 14. Гликемия при ОГТТ у пациентов с синдромом Прадера-Вилли с ожирением, без ожирения и у детей с конституционально-экзогенным ожирением

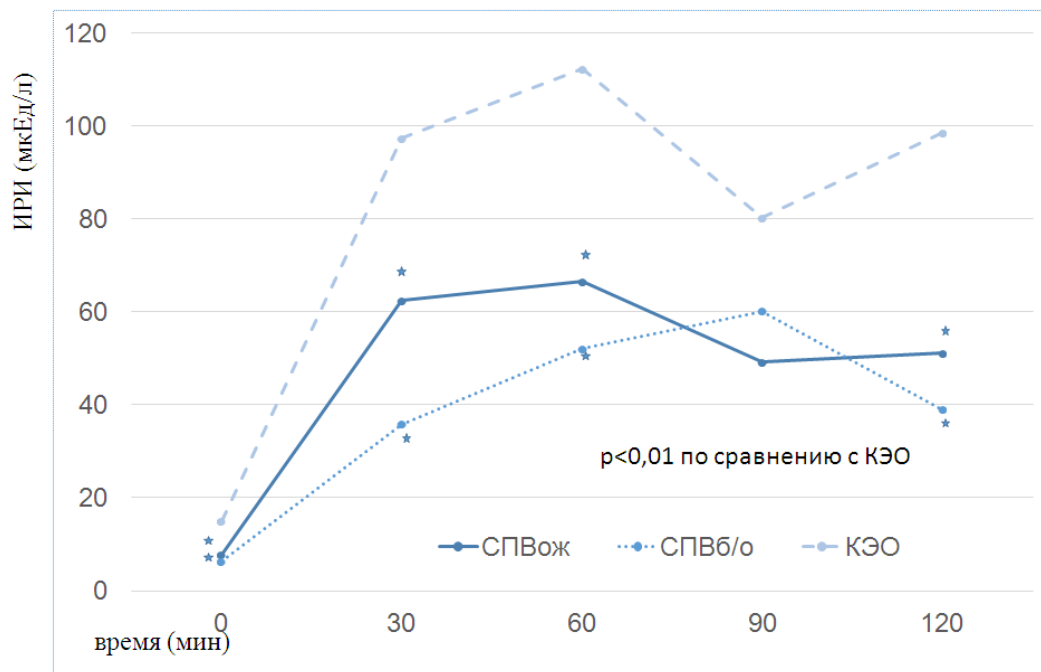


Рисунок 15. Секреция ИРИ при ОГТТ у пациентов с синдромом Прадера-Вилли с ожирением, без ожирения и у детей с конституционально-экзогенным ожирением

Проведение ОГТТ показало, что в группе пациентов с СПВ с ожирением НТГ было выявлено всего у 3,5% детей, что значительно ниже ($p=0,039$), чем у пациентов с КЭО (25%). У пациентов с СПВб/о нарушение толерантности к глюкозе не выявлялось (рисунок 13).

Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR ($N<3,2$), включающий базальные значения ИРИ и глюкозы, был ниже у пациентов с СПВ с ожирением, чем у пациентов с КЭО ($1,44[0,9\div 2,64]$; $3,01[2,19\div 5,3]$, соответственно, $p<0,01$), а индекс ISI Matsuda ($N>2,6$), рассчитанный на фоне проведения ОГТТ – выше ($5,0[3,72\div 8,1]$; $2,66[1,6\div 3,96]$, $p<0,01$) (рисунок 16).

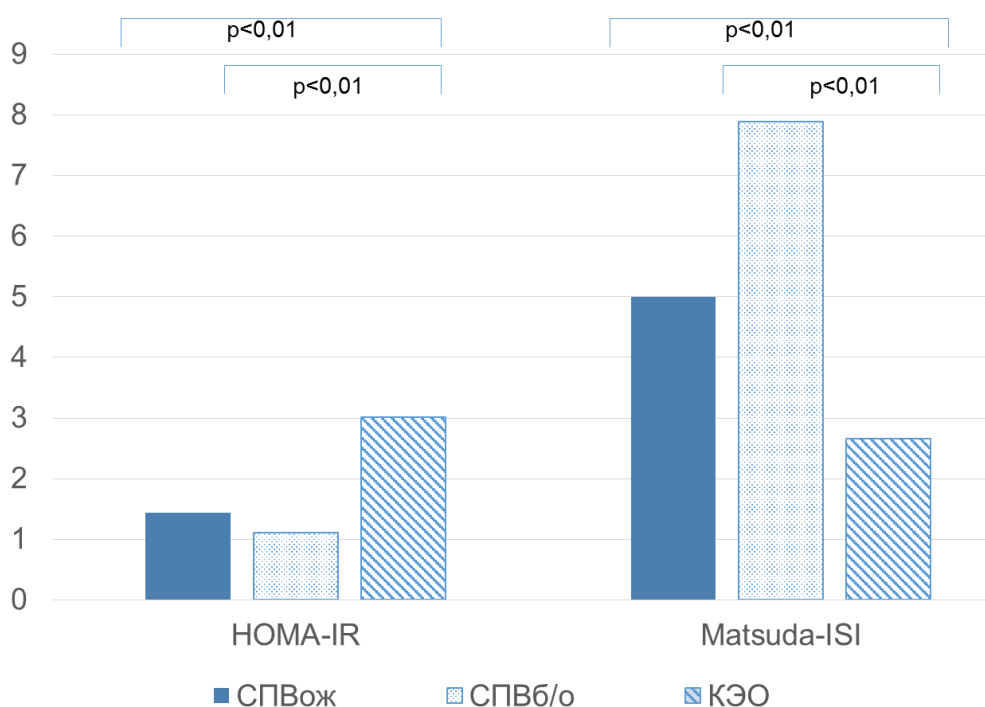


Рисунок 16. Индексы инсулинорезистентности у пациентов с синдромом Прадера-Вилли с ожирением, без ожирения и детей с конституционально-экзогенным ожирением

У детей с СПВб/о по сравнению с детьми с КЭО также отмечались более низкие показатели НОМА-IR ($1,11[0,6\div 1,74]$; $3,01[2,19\div 5,3]$ соответственно, $p<0,01$) и более высокие значения ISI Matsuda ($7,89[5,41\div 9,8]$; $2,66[1,6\div 3,96]$, $p<0,01$). Достоверных различий в индексах инсулинорезистентности между

пациентами с СПВ с ожирением и без него выявлено не было, что говорит о более выраженной чувствительности к инсулину при СПВ, независимо от наличия ожирения (рисунок 16).

Частота инсулинорезистентности хотя бы по одному из вышеописанных индексов у пациентов с СПВож была значимо ниже, чем у детей с КЭО (11,1% и 42,5% соответственно, $p=0,013$) и отсутствовала у пациентов с СПВ без ожирения (рисунок 13).

Ни у одного пациента с СПВб/о не было выявлено АГ. Встречаемость АГ у пациентов с СПВож составляла 6% и достоверно не отличалась от аналогичного параметра у детей с ожирением (4%). При этом у пациентов с СПВб/о патологических цифр АД зафиксировано не было (рисунок 13).

У пациентов с СПВ без ожирения абсолютные показатели АЛТ были ниже, чем у пациентов с ожирением (СПВ, КЭО) ($p<0,05$). Повышенные уровни печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) встречались среди пациентов с СПВож и детей с КЭО с одинаковой частотой ($p>0,05$) и отсутствовали у пациентов с СПВб/о (таблица 6).

Разницы в содержании адипонектина между группами пациентов с СПВож и пациентами с КЭО выявлено не было (11,66 [9,6÷14,88] и 10,98 [7,22 ÷ 14,28] мкг/мл, $p>0,05$ соответственно). Концентрация адипонектина в крови у пациентов с СПВб/о (15,2 [12,3 ÷ 17,37]) мкг/мл была значимо выше, чем в группе пациентов с СПВож ($p=0,033$) и больными с КЭО ($p=0,038$) (таблица 6).

Таким образом, у пациентов с СПВ с ожирением были выявлены характерные особенности композиционного состава тела (процентное содержание жировой массы у детей с СПВ выше, тощей – ниже по сравнению с детьми с КЭО) и метаболического профиля (высокое содержание лептина, относительно низкие базальные значения глюкозы, инсулина, постпрандиальной секреции инсулина, лучшие показатели индексов чувствительности к инсулину) по сравнению с больными контрольной группы с КЭО.

У детей с СПВ без ожирения отмечался более благополучный метаболический профиль по сравнению с пациентами с СПВ с ожирением и больными с КЭО: более низкие цифры АД, уровня лептина, АЛТ, ТГ и более высокое содержание адипонектина. Ни у одного из пациентов с СПВб/о не было выявлено инсулинорезистентности, гипертонии, нарушений гликемии, повышения концентрации печеночных трансаминаз.

3.3. Нарушение дыхания во сне у детей с синдромом Прадера-Вилли

Расстройства дыхания во сне возникают в результате нарушения проходимости дыхательных путей (синдром обструктивного апноэ сна), а также вследствие центральной респираторной дисрегуляции (синдром центрального апноэ сна) [168].

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) характеризуется наличием повторяющихся коллапсов и обструкций верхних дыхательных путей, приводящих к возникновению полной (апноэ) либо частичной остановки (гипопноэ) дыхания, и развитию острой гипоксии или гиперкапнии. Обструктивные апноэ и гипопноэ часто сопровождаются усилением дыхательных движений, способствуют пробуждению ребенка. Для синдрома центрального апноэ сна (СЦАС) характерно прекращение как воздушного потока, так и дыхательных движений.

Ожирение в сочетании с мышечной гипотонией (особенно мускулатуры дыхательных путей), а также дисрегуляция ЦНС при СПВ могут являться факторами риска расстройств дыхания во сне у пациентов с этим синдромом [144].

Задачей исследования стало изучение характера и распространенности расстройств дыхания во сне у больных с СПВ.

«Золотым стандартом» диагностики расстройств дыхания во сне является полисомнография. Для оценки характера апноэ и гипопноэ применяется индекс дыхательных расстройств и индекс десатурации. Индекс дыхательных расстройств (ИДР) - среднее число всех обструктивных респираторных эпизодов (апноэ/гипопноэ) за час сна. Апноэ легкой степени тяжести устанавливается при ИДР равным от 1 до 5, средней от 5 до 10, тяжелой – при ИДР ≥ 10 в час [153]. Индекс десатурации (ИД) - среднее число эпизодов апноэ/гипопноэ за час сна со снижением насыщения крови кислородом более чем на 3% от исходной.

Для изучения характера и распространенности расстройств дыхания во сне при СПВ полисомнографическое исследование было проведено 27 пациентам с СПВ (16 мальчиков, 11 девочек) в возрасте 8,5 лет [5,2÷13,0].

СОАС был выявлен у 16 больных (59,2%) с СПВ: у 7 из них (25,9%) - легкой, у шестерых (22,2%) - средней, у троих (11,1%) - тяжелой степени тяжести (рисунок 17). Избыточная масса тела, ожирение наблюдались у всех больных (100%) с СОАС и у 7 пациентов из 11 (63,6%) с нормальными показателями дыхания во сне ($p=0,3$). SDS ИМТ пациентов с СПВ без патологии дыхательных расстройств составило 1,88 [0,57÷3,0], а SDS ИМТ больных с СПВ с выявленным СОАС – 3,66 [2,6÷4,57] ($p=0,003$).

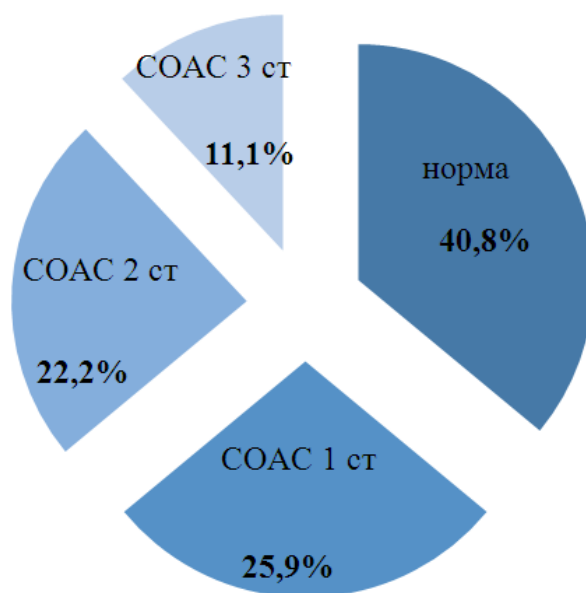


Рисунок 17. Встречаемость (%) синдрома обструктивного апноэ сна у детей с синдромом Прадера-Вилли

СЦАС отмечался только у одного пациента с СПВ в возрасте 12 месяцев, SDS ИМТ=-2,8. Параметры дыхания во сне соответствовали апноэ легкой степени тяжести (ИДР=4,9). Однако при повторном проведении полисомнографии в 1,5 года жизни данных за наличие СЦАС выявлено не было и характеристики дыхания во сне соответствовали нормативным значениям (ИДР=0,2).

При проведении корреляционного анализа было выявлено наличие статистически значимой положительной связи между индексом дыхательных расстройств (ИДР) и SDS ИМТ ($r=0,46$, $p<0,05$). Положительная корреляционная связь выявлялась также между SDS ИМТ и индексом десатураций (ИД) ($r=0,54$, $p<0,05$).

С целью выявления особенностей нарушений дыхания во сне для больных СПВ с ожирением была подобрана контрольная группа больных с конституционально-экзогенным ожирением (КЭО). Так как развитию СОАС может способствовать гипертрофия лимфоидного глоточного кольца (Stephen H, 2012), то у детей двух групп была проведена оценка состояния носоглоточной и небных миндалин (таблица 7).

Таблица 7.

Клиническая характеристика и состояние небных и носоглоточных миндалин исследуемых пациентов с синдромом Прадера-Вилли и конституционально-экзогенным ожирением

	СПВ (n=23)	КЭО (n=8)	p
Возраст (лет)	9,9 [6,9 ÷ 13,9]	9,15 [6,85 ÷ 13,0]	p=0,98
Мальчики/девочки	14/9	3/5	p=0,4
Половое развитие (по Таннеру)	1	1	p>0,05
SDS ИМТ	3,16 [2,2 ÷ 4,53]	2,9 [2,79 ÷ 3,4]	p=0,7
Гипертрофия небных миндалин	30,4% (n=7)	25% (n=2)	p=0,73
Аденоидит	52,1% (n=12)	62,5% (n=5)	p=0,36

Несмотря на одинаковую степень ожирения, аналогичную встречаемость аденоидита и гипертрофии небных миндалин у пациентов с СПВ и больных с КЭО, статистически значимых различий в распространенности и характере

нарушений дыхания во сне между двумя группами выявлено не было (таблица 8). СОАС выявлялся у 58,8% пациентов с СПВ и в 50% случаев среди больных КЭО ($p=0,64$).

Однако, у больных с СПВ отмечалось нарушение архитектуры сна, в частности, укорочение латенции фазы быстрого сна при сравнении с пациентами с КЭО (81,75 мин [63,0 ÷ 143,25] и 160,5 мин [125,75 ÷ 205,50] соответственно, $p=0,01$) (таблица 8).

Таблица 8.

Параметры дыхания во сне у детей с синдромом Прадера-Вилли и конституционально-экзогенным ожирением по результатам полисомнографии

	СПВ (n=23)	КЭО (n=8)	p
Обструктивные апноэ (эпиз/час)	0,8 [0,15 ÷ 4,09]	1,53 [0,13 ÷ 4,86]	$p=0,25$
Центральные апноэ (эпиз/час)	0,46 [0 ÷ 0,15]	0,12 [0 ÷ 0,67]	$p=0,25$
Общее время сна (ОВС) (мин)	452,5 [391,0 ÷ 479,4]	449,15 [422,3 ÷ 476,0]	$p=0,85$
%ОВС в 1 стадию	2,8 [1,8 ÷ 3,8]	1,85 [0,9 ÷ 4,3]	$p=0,53$
%ОВС во 2-ю стадию	56,4 [52,3 ÷ 62,6]	58,25 [54,9 ÷ 63,25]	$p=0,84$
%ОВС в 3-ю стадию	17,15 [12,5 ÷ 23,6]	21,55 [18,05 ÷ 27,35]	$p=0,26$
%ОВС в стадию фазы быстрого сна (ФБС)	19,10 [15,1 ÷ 24,0]	17,1 [14,75 ÷ 19,2]	$p=0,21$
Латенция ФБС (мин)	81,75 [63,0 ÷ 143,25]	160,5 [125,75 ÷ 205,50]	$p=0,01$
Продолжительность ФБС (мин)	85,5 [67,75 ÷ 104,0]	72,35 [63,5 ÷ 85,25]	$p=0,31$
Эффективность сна (%)	86,9 [80,95 ÷ 90,25]	90,2 [88,1 ÷ 92,05]	$p=0,26$
ИДР	3,5 [0,6 ÷ 9,2]	1,7 [0,3 ÷ 8,1]	$p=0,61$
ИД	5,35 [1,45 ÷ 11,0]	2,8 [0,95 ÷ 17,55]	$p=0,74$
Средняя сатурация (%)	96,2 [95,4 ÷ 97,1]	96,45 [94,8 ÷ 96,7]	$p=0,45$

Таким образом, можно заключить, что у больных СПВ часто встречается СОАС. Наличие этого расстройства ассоциировано с большей степенью ожирения. У больных с СПВ снижена латенция ФБС, что может отражать наличие центральной дисрегуляции механизмов цикла сна-бодрствования. Скрининговое проведение полисомнографии является необходимым для ранней диагностики и лечения расстройств дыхания во сне у пациентов с СПВ, особенно при наличии ожирения.

3.4. Исследование орексигенных и анорексигенных пептидов у детей с синдромом Прадера-Вилли

3.4.1 Секреция грелина у детей с синдромом Прадера-Вилли

Грелин является единственным известным периферическим орексигенным пептидом, который приводит к повышенному потреблению пищи и снижению утилизации жира как у животных, так и у людей [27, 72, 130]. Он в основном секретируется эндокринными клетками фундальных желез желудка [36, 97]. Уровни циркулирующего грелина повышаются незадолго до каждого приема пищи, и снижаются после еды или после введения глюкозы [8, 35].

Мы исследовали содержание грелина у 42 пациентов (14 мальчиков, 28 девочек) в возрасте от 1,5 до 15 лет (медиана - 9,8 лет [6,5 ÷ 12,0]), из них 17 детей (6 мальчиков, 11 девочек) были с СПВ (SDS ИМТ=3,6 [2,99÷4,57]) в возрасте 9,9 лет [6,5÷13,9]; 15 пациентов (4 мальчика, 11 девочек) с конституционально-экзогенным ожирением (КЭО), в возрасте 9,8 лет [6,5 ÷ 12,0] (SDS ИМТ=3,3 [2,76 ÷ 3,62]) и 10 практически здоровых детей (4 мальчика, 6 девочек) с нормальным весом (SDS ИМТ 0,75 [-0,69 ÷ 1,27], в возрасте 9,7 лет [7,05 ÷ 10,7]). Данные представлены в таблице 9.

Пациенты с СПВ и дети контрольных групп были сопоставимы по возрасту и полу. Половое развитие всех детей соответствовало допубертатным значениям (Таннер 1). Пациенты с сахарным диабетом (глюкоза плазмы венозной крови <7 ммоль/л, через 2 часа после проведения ОГТТ <11 ммоль/л) не были включены в исследование.

Анализ параметров физического развития детей показал, что пациенты с СПВ (SDS_{роста}= -0,02[-1,29÷-0,49]) были значимо ниже пациентов с КЭО (SDS_{роста}=+1,74[1,06÷2,65], p<0,01) и не отличались от здоровых детей (SDS_{роста}=0,9 [-1,5÷1,2], p>0,05) (таблица 9).

Таблица 9.

Уровни грелина, ИФР-1 и инсулина у детей с синдромом Прадера-Вилли, с конституционально-экзогенным ожирением и здоровых детей

Параметры	СПВ (n=17)	КЭО (n=15)	Здоровые (n=10)	p
Возраст (годы)	9,9 [6,5 ÷ 13,9]	9,8 [6,5 ÷ 12,0]	9,7 [7,05 ÷ 10,7]	p>0,05
Мальчики/девочки	6/11	4/11	4/6	p>0,05
Половое развитие (по Таннеру)	1	1	1	p>0,05
SDS ИМТ	3,6 [2,99 ÷ 4,57]	3,3 [2,76 ÷ 3,62]	0,75 [-0,69 ÷ 1,27]	p ¹⁻³ <0,01, p ²⁻³ <0,01
SDS роста	-0,02 [-1,29 ÷ -0,49]	1,74 [1,06 ÷ 2,65]	0,9 [-1,5 ÷ 1,2]	p ¹⁻² <0,01, p ²⁻³ <0,01
Грелин (нг/мл)	1,0 [0,5 ÷ 1,0]	0,23 [0,13 ÷ 0,30]	0,23 [0,11 ÷ 0,45]	p ¹⁻² <0,01, p ¹⁻³ <0,01
ИФР-1 (нг/мл)	84,5 [52,7 ÷ 173,3]	238,2 [221,9 ÷ 323,8]	165,9 [142,2 ÷ 232,15]	p ¹⁻² <0,01, p ¹⁻³ <0,05
Глюкоза (ммоль/л)	4,2 [3,9 ÷ 4,5]	4,9 [4,1 ÷ 5,2]	4,0 [3,73 ÷ 5,2]	p ¹⁻² <0,01
ИРИ (мкЕд/мл)	7,8 [4,2 ÷ 14,1]	15,0 [10,0 ÷ 24,7]	5,4 [2,7 ÷ 9,59]	p ¹⁻² <0,05, p ²⁻³ <0,01
НОМА-IR	1,5 [1,04 ÷ 2,64]	2,85 [2,47 ÷ 4,15]	1,1 [0,43 ÷ 2,3]	p ¹⁻² <0,05

Значения SDS ИМТ у пациентов с СПВ (3,6 [2,99 ÷ 4,57]) были значимо выше по сравнению со здоровыми детьми (SDS ИМТ=0,75 [-0,69 ÷ 1,27], p<0,01) и не отличались от аналогичных показателей у больных с КЭО (3,3 [2,76 ÷ 3,62], p>0,05).

Препрандиальное исследование

Исследование грелина показало, что базальная его концентрация была статистически значимо выше у детей с СПВ (1,0 [0,5 ÷ 1,0] нг/мл) по сравнению с больными с КЭО (0,23 [0,13 ÷ 0,30] нг/мл, p<0,01) и здоровыми детьми (0,23 [0,11 ÷ 0,45] нг/мл, p<0,01) (таблица 9).

Уровни ИФР-1 были значимо ниже у больных с СПВ (84,5 [52,7÷173,3] нг/мл) по сравнению с пациентами с КЭО (238,2 [221,9÷323,8] нг/мл, $p < 0,01$) и здоровыми детьми (165,9 [142,2÷232,15] нг/мл, $p < 0,05$).

У пациентов с СПВ концентрация глюкозы крови натощак была ниже (4,2 [3,9÷4,5] ммоль/л), чем у больных с КЭО (4,9 [4,1÷5,2] ммоль/л, $p < 0,01$) и не отличалась от здоровых детей (4,0 [3,73÷5,2] ммоль/л, $p > 0,05$). Базальные значения ИРИ у пациентов с СПВ (7,8 [4,2÷14,1] мкЕд/мл) также были значимо ниже, чем у больных с КЭО (15,0 [10,0÷24,7] мкЕд/мл, $p < 0,01$) и не отличались от показателей здоровых детей (5,4 [2,7÷9,59] мкЕд/мл, $p > 0,05$). У детей с СПВ отмечались более низкие значения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR по сравнению с больными с КЭО (1,5 [1,04÷2,64]; 2,85 [2,47÷4,15] мкЕд/мл, соответственно, $p < 0,05$). Индекс НОМА-IR у пациентов с СПВ и здоровых детей был аналогичен (1,5 [1,04÷2,64]; 1,1 [0,43÷2,3] мкЕд/мл соответственно, $p > 0,05$).

При анализе результатов препрандиального исследования грелина у детей более младшей возрастной группы (≤ 5 лет жизни), состоящей из 5 пациентов с СПВ (2 мальчика, 3 девочки) и 5 больных с КЭО (3 мальчика, 2 девочки) в возрасте 4,0 [2,85÷4,9] и 4,39 [4,39÷4,4] лет (SDS ИМТ=4,9 [3,75÷5,99] и 4,5 [4,0-5,0], соответственно), статистически значимых различий в содержании грелина выявлено не было (0,26 [0,02÷0,75]; 0,24 [0,21÷0,27] нг/мл, $p > 0,05$).

Однако у 2 из 5 детей с СПВ младшего возраста значения грелина в крови превышали максимальные показатели уровней грелина у детей с КЭО ($> 0,5$ нг/мл). Интересно отметить, что самые высокие показатели грелина (1 нг/мл) среди детей раннего возраста были отмечены у ребенка с СПВ в возрасте 5 лет с выраженной гиперфагией и морбидным ожирением (SDS ИМТ=6).

Уровни ИФР-1 были значимо ниже у пациентов младшего возраста с СПВ (54,65 [49,7÷102,8] нг/мл), чем у больных с КЭО (317,05 [272,3÷361,8], нг/мл $p < 0,05$). Значения ИРИ не отличались между группами СПВ (7,15 [3,4÷8,4] мкЕд/мл) и КЭО (10,0 [5,5÷14,5] мкЕд/мл, $p > 0,05$), тогда как содержание глюкозы

было значимо ниже у детей с СПВ по сравнению с больными с КЭО (3,41 [3,31÷3,55]; 4,1 [4,1÷4,1] мкЕд/мл, $p < 0,01$ соответственно).

Постпрандиальное исследование

Исследование грелина на фоне приема пищи показало, что значения грелина на 60 и 120 мин у пациентов с СПВ были статистически значимо выше по сравнению с больными с КЭО (0,75 [0,4÷1,0]; 0,18 [0,11÷0,31], $p < 0,01$ и 0,5 [0,4÷1,0]; 0,14 [0,11÷0,28] нг/мл, соответственно, $p < 0,01$) и здоровыми детьми (0,75 [0,4÷1,0]; 0,17 [0,13÷0,35], $p < 0,01$ и 0,5 [0,4÷1,0]; 0,16 [0,13÷0,28] нг/мл, $p < 0,01$, соответственно) (рисунок 18).

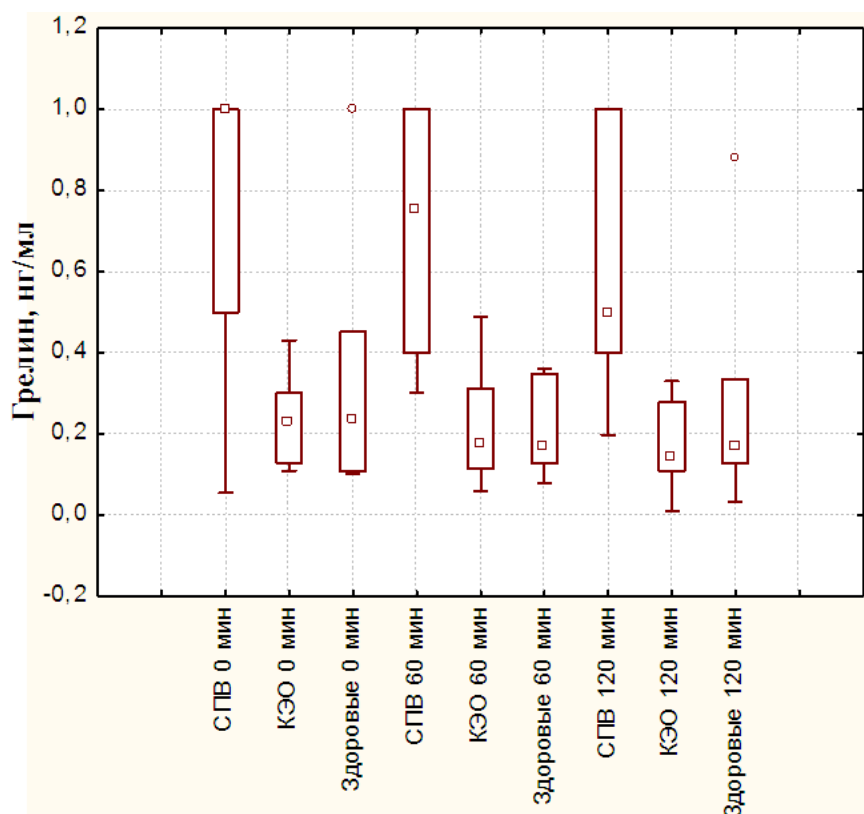


Рисунок 18. Пре- и постпрандиальная концентрация грелина у детей с синдромом Прадера-Вилли, с конституционально-экзогенным ожирением и здоровых детей.

При проведении ОГТТ содержание грелина было также выше у детей с СПВ по сравнению с больными с КЭО как натощак (1,0 [0,8÷1,0]; 0,35 [0,15÷0,40] нг/мл, $p < 0,01$), так и на 60 и 120 мин (0,80 [0,60÷1,0]; 0,17 [0,12÷0,33], $p < 0,05$ и

0,75 [0,59÷0,90]; 0,19 [0,11÷0,27] нг/мл, $p < 0,05$) (рисунок 19). Здоровым детям ОГТТ не проводился по этическим соображениям.

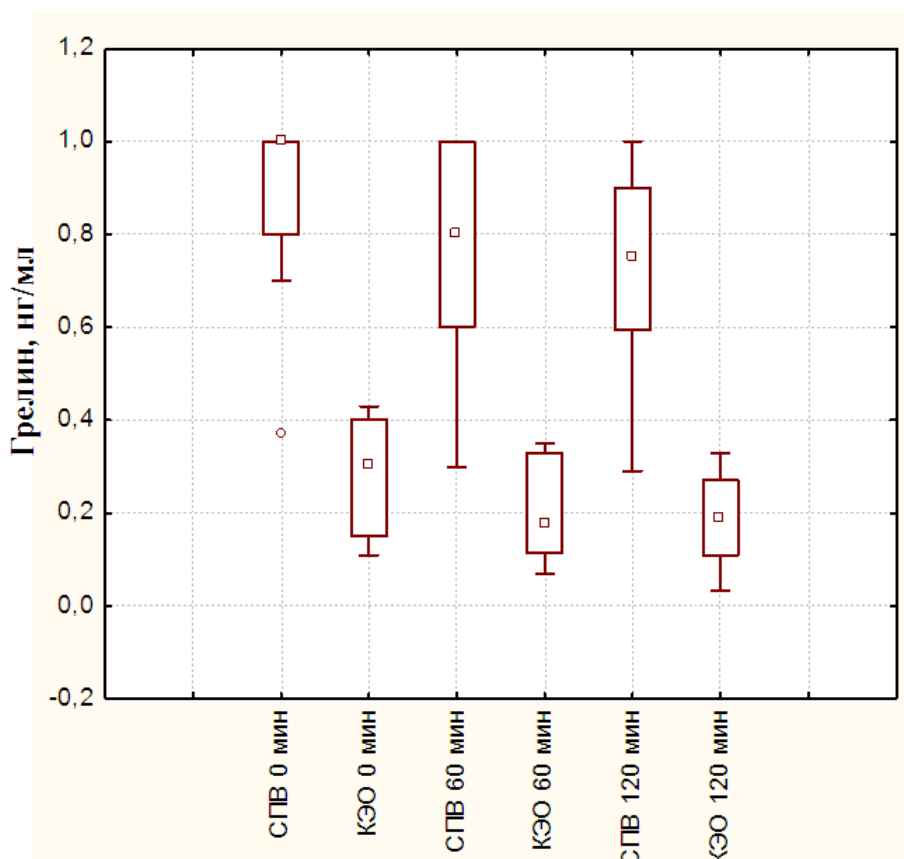


Рисунок 19. Пре- и постпрандиальная концентрация грелина у больных с синдромом Прадера-Вилли, с конституционально-экзогенным ожирением при проведении ОГТТ

Не было выявлено статистически достоверных различий между содержанием грелина на 0, 60 и 120 минутах на фоне стимуляции пищевой нагрузкой и ОГТТ у пациентов с СПВ (1,0 [0,5÷1,0]; 0,75 [0,4÷1,0]; 0,5 [0,4÷1,0] и 1,0 [0,8÷1,0]; 0,85 [0,6÷1,0]; 0,8 [0,62÷0,9] нг/мл, $p > 0,05$) и больных с КЭО (0,23 [0,13÷0,39]; 0,23 [0,09÷0,33]; 0,26 [0,1÷0,3] и 0,22 [0,13÷0,4]; 0,17 [0,12÷0,33]; 0,19 [0,1÷0,27] нг/мл, $p > 0,05$, соответственно).

Таким образом, у пациентов с СПВ выявлена гипергрелинемия, чем возможно объясняется один из механизмов развития гиперфагии и ожирения. При этом у

детей с СПВ более младшего возраста не получено разницы в содержании этого орексигенного гормона.

Механизмы, способствующие поддержанию высоких цифр «гормона голода» пока точно не известны. Необходимы дальнейшие более глубокие и обширные исследования этого вопроса.

3.4.2 Содержание нейротрофического фактора головного мозга при синдроме Прадера-Вилли у детей

Нейротрофический фактор головного мозга (НФГМ) является фактором роста нервной ткани белковой природы и участвует в развитии, дифференцировке нейронов и в их функциональной активности [122, 164]. НФГМ и его рецептор тропомиозинкиназа В (trkB) широко экспрессируются в вентромедиальных и аркуатных ядрах гипоталамуса, в нейронах мезолимбической дофаминергической системы и опосредованно, через лептин-меланокортиновый путь, участвуют в регуляции энергетического обмена и пищевого поведения [29, 132, 138, 159], способствуя снижению аппетита [178] (рисунок 3). Основным «пулом» и источником его секреции является ЦНС, откуда он попадает в кровь, проникая через гемато-энцефалический барьер, и депонируется в тромбоцитах [178]. Концентрация НФГМ в сыворотке крови соответствует его содержанию в ЦНС [91, 131].

Экспрессия НФГМ и trkB очень чувствительна и зависит от энергетического статуса. Пищевая депривация приводит к снижению транскрипции НФГМ в вентромедиальных ядрах [167, 178], а введение глюкозы (как периферическое так и центральное) вызывает быстрое (в течение 30 мин) повышение содержания м-РНК НФГМ и TrkB в вентромедиальных гипоталамических областях [167]. Низкое содержание НФГМ сопровождается гиперфагией и ожирением как у животных, так и у людей [70, 95, 124, 140, 182].

Мы исследовали содержание НФГМ в сыворотке крови у детей с СПВ (n=29), с КЭО (n=27) и здоровых детей (n=14). Пациенты с СПВ и дети контрольных групп были сопоставимы по возрасту и полу. Значения SDS ИМТ у пациентов с СПВ и больных с КЭО были аналогичны. Пациенты с сахарным диабетом (глюкоза плазмы венозной крови натощак ≥ 7 ммоль/л и/или через 2 часа после проведения ОГТТ ≥ 11 ммоль/л) не были включены в сравнительные

исследования. Половое развитие всех детей соответствовало допубертатным значениям (таблица 10).

Таблица 10.

Концентрация нейротрофического фактора головного мозга у детей с синдромом Прадера-Вилли, конституционально-экзогенным ожирением и здоровых детей

Параметры	СПВ (n=29)	КЭО (n=27)	Здоровые (n=14)	p
Возраст (годы)	10,3 [6,5 ÷ 11,6]	9,0 [6,0÷12,0]	8,9 [5,3 ÷ 10,5]	p>0,05
Мальчики/девочки	20/9	16/11	12/2	p>0,05
Половое развитие (по Таннеру)	1	1	1	p>0,05
SDS ИМТ	3,25 [2,98÷4,53]	3,35 [2,83-3,91]	0,52 [-0,79 ÷ 1,35]	p ¹⁻³ <0,01, p ²⁻³ <0,01
НФГМ 0 мин (нг/мл)	20,72 [15,77÷24,8]	18,49 [12,99÷24,45]	14,16 [10,87÷19,34]	p ¹⁻³ <0,05, p ¹⁻² >0,05
Тромбоциты (*10⁹/л)	285,5[249,0÷ 341,0]	285,0 [267,0 ÷ 324,0]	291,0 [250,0 ÷ 307,0]	p>0,05

Препрандиальное исследование

Базальная концентрация НФГМ в крови у детей с СПВ и КЭО была аналогичной (20,72 [15,77÷24,8]; 18,49 [12,99÷24,45] нг/мл, p=0,56) и статистически значимо более высокой у пациентов с СПВ по сравнению со здоровыми детьми (20,72 [15,77÷24,8]; 14,16 [10,87÷19,34] нг/мл, p=0,024).

Исследование НФГМ после приема пищи не выявило статистически значимых различий в уровнях НФГМ между пациентами с СПВ и больными с КЭО на 60 и 120 мин (22,1 [12,11÷30,27]; 18,02 [12,97÷25,32], $p=0,65$ и 24,63 [15,68÷27,75]; 16,06 [12,3÷22,42] нг/мл соответственно, $p=0,16$), тогда как достоверность различий в содержании НФГМ у детей с СПВ и здоровых детей продолжала сохраняться (22,1 [12,11÷30,27]; 13,25[10,37÷16,02], $p=0,04$ и 24,63 [15,68÷27,75]; 13,44 [11,28÷17,4] нг/мл соответственно, $p=0,03$) (рисунок 20).

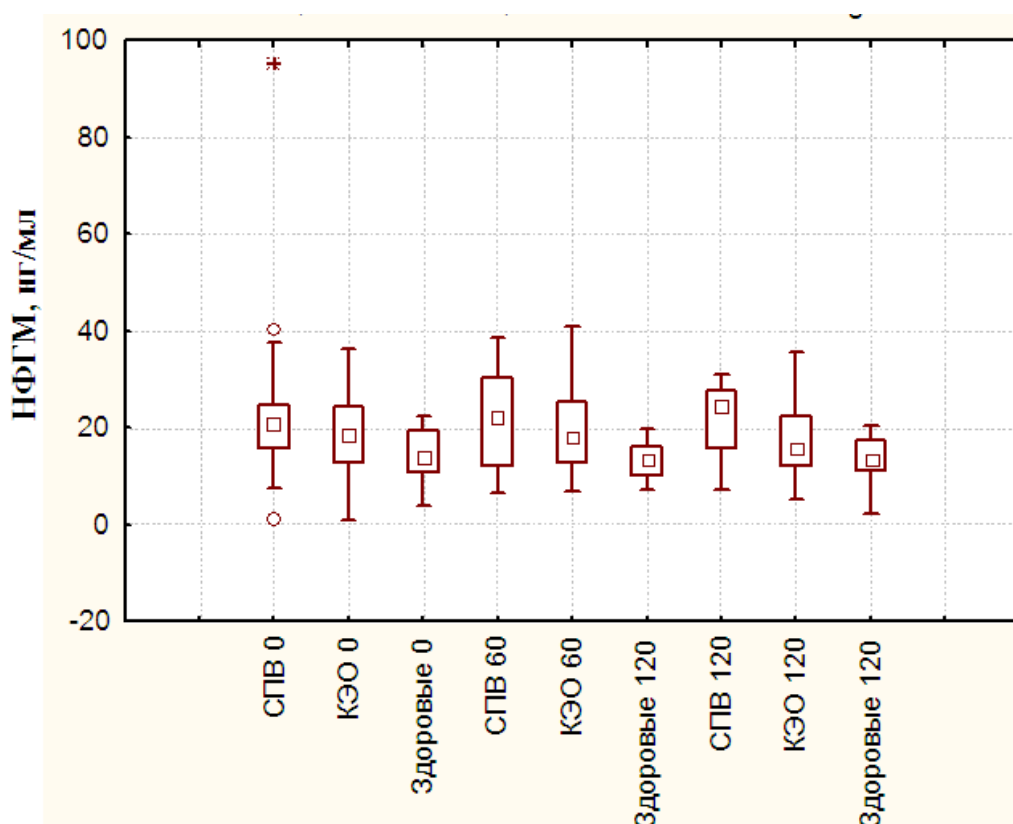


Рисунок 20. Содержание нейротрофического фактора в крови у больных с синдромом Прадера-Вилли, детей с конституционально-экзогенным ожирением и здоровых детей

Однако при проведении коррекции по SDS ИМТ при помощи расчета частного коэффициента корреляции у нас получились не достоверные связи и различия в содержании НФГМ у пациентов с СПВ и здоровых детей были нивелированы (таблица 11).

Таблица 11.

Расчет частного коэффициента корреляции в содержании нейротрофического фактора головного мозга у пациентов с синдромом Прадера-Вилли и здоровых детей под контролем SDS ИМТ.

	СПВ (n=29)	Здоровые дети (n=27)	коэф-т корреляции	p	частный коэф-т корреляции	p
НФГМ 0 мин	20,72[15,77÷24,8]	14,16[10,87÷19,34]	-0,77	p=0,001	-0,21	p=0,16
НФГМ 60 мин	22,1[12,11÷30,27]	13,25[10,37÷16,02]	-0,76	p=0,002	-0,38	p=0,14
НФГМ 120 мин	24,63[15,68÷27,75]	13,44 [11,28÷17,4]	-0,80	p=0,002	-0,43	p=0,06

Не исключено, что ожирение при СПВ вносит вклад в нарастание содержания НФГМ у этих пациентов. Однако, что первично в патогенезе гиперсекреции НФГМ при СПВ по сравнению со здоровыми детьми - ожирение или влияние самого синдрома, остается не изученным.

3.5. Оценка эффективности и безопасности терапии рекомбинантным гормоном роста у детей с синдромом Прадера-Вилли

Одной из задач нашей работы являлось исследование секреции ГР и оценка эффективности и безопасности лечения р-ГР. Терапия р-ГР была назначена 6 пациентам с СПВ с диагностированным СТГ-дефицитом в возрасте 9,2 лет [7,8 ÷ 13,4] в дозе 0,033 мг/кг/сут, которую они получали в течение 12 месяцев. Для сравнительной оценки эффективности терапии была подобрана контрольная группа из 6 детей, соответствовавших пациентам, получающим р-ГР по полу, возрасту, весо-ростовым параметрам.

На фоне терапии р-ГР у пациентов с СПВ отмечалась тенденция к улучшению ростовых показателей (SDS роста увеличился с -1,7 до -0,9, при $p=0,17$), снижению SDS ИМТ (с 2,99 [2,2 ÷ 3,39] до 2,25 [1,32 ÷ 3,25]) и процента жировой ткани (с 52,14 [49,9 ÷ 55,8] до 48,8 [39,35 ÷ 53,3] %, $p=0,28$), увеличению тощей массы (47,9 [44,2 ÷ 50,1] до 51,2 [46,7 ÷ 60,65]%, $p=0,28$), однако, данные изменения были статистически не значимы, возможно, из-за маленькой выборки больных (рисунок 21, 22, 23, 24).

Содержание ИФР-1 (123,15 [48,3÷219,9]; 406,3 [343,3÷429,20], $p=0,04$), а также SDSифр-1 (-0,9 [-1,18÷0,65]; 3,6 [2,11÷4,25], соответственно, $p=0,01$) на фоне терапии р-ГР возросло.

Отмечалась статистически незначимая тенденция снижения общего холестерина (4,9 [4,5÷5,3]; 4,65 [3,87÷5,0], $p=0,42$), за счет фракции ЛПНП (3,65 [2,5÷4,0]; 2,85 [2,1÷3,5], соответственно, $p=0,42$) (рисунок 25).

За аналогичный период (12 месяцев) у детей контрольной группы была отмечена отрицательная динамика показателей роста (SDSроста снизился с -1,87 до -2,5, $p=0,039$). Выявлялось нарастание SDS ИМТ с 2,7 до 3,6 ($p=0,049$) и

процентного содержания жировой ткани с 50,1 до 55,8% ($p=0,04$). Уровни ЛПНП увеличились с 2,8 до 3,5 ммоль/л ($p=0,05$).

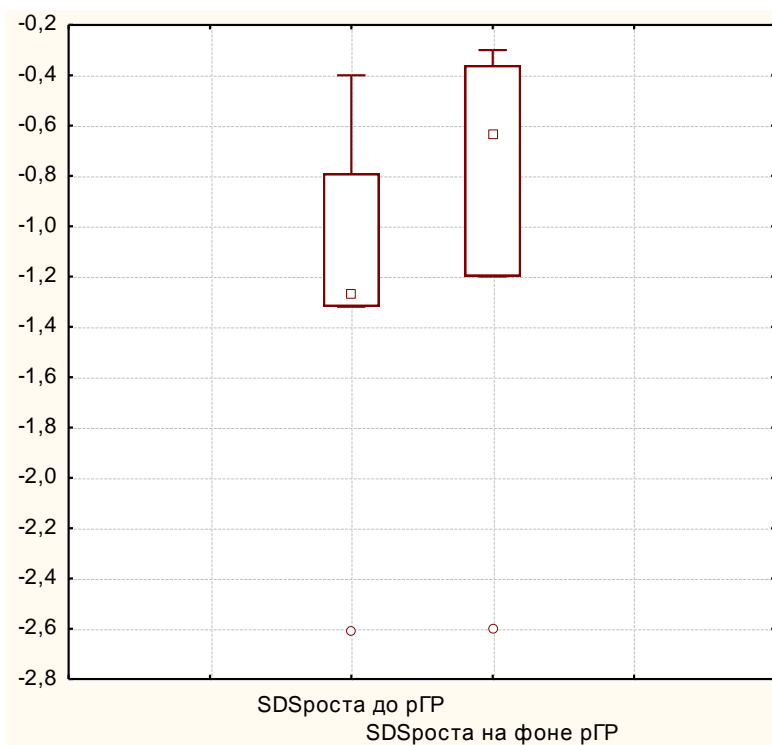


Рисунок 21. SDS роста на фоне терапии р-ГР у пациентов с синдромом Прадера-Вилли

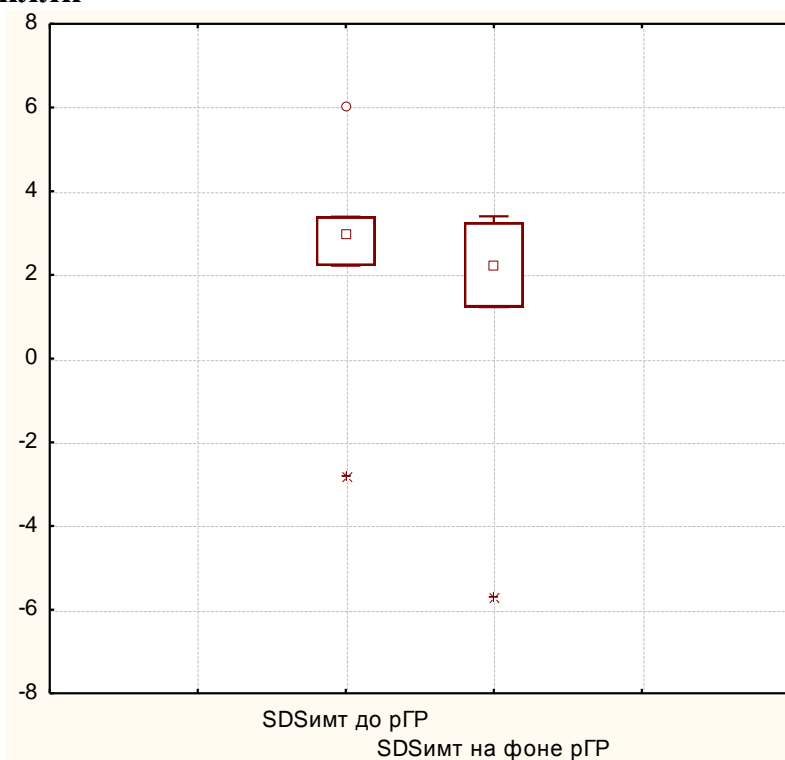


Рисунок 22. SDS ИМТ на фоне терапии р-ГР у пациентов с синдромом Прадера-Вилли

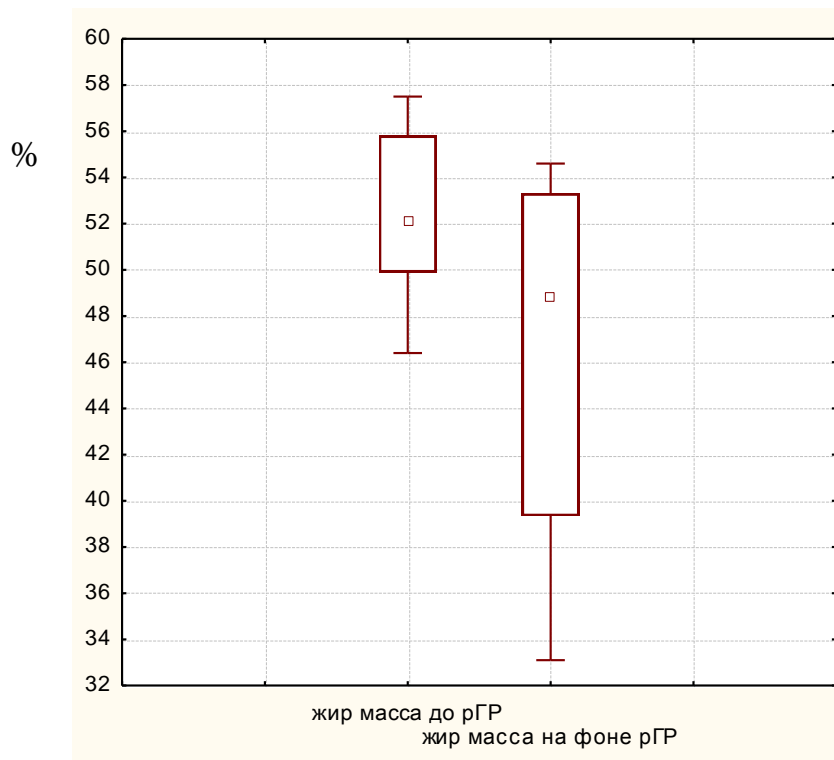


Рисунок 23. Содержание жировой массы тела на фоне терапии р-ГР у пациентов с синдромом Прадера-Вилли

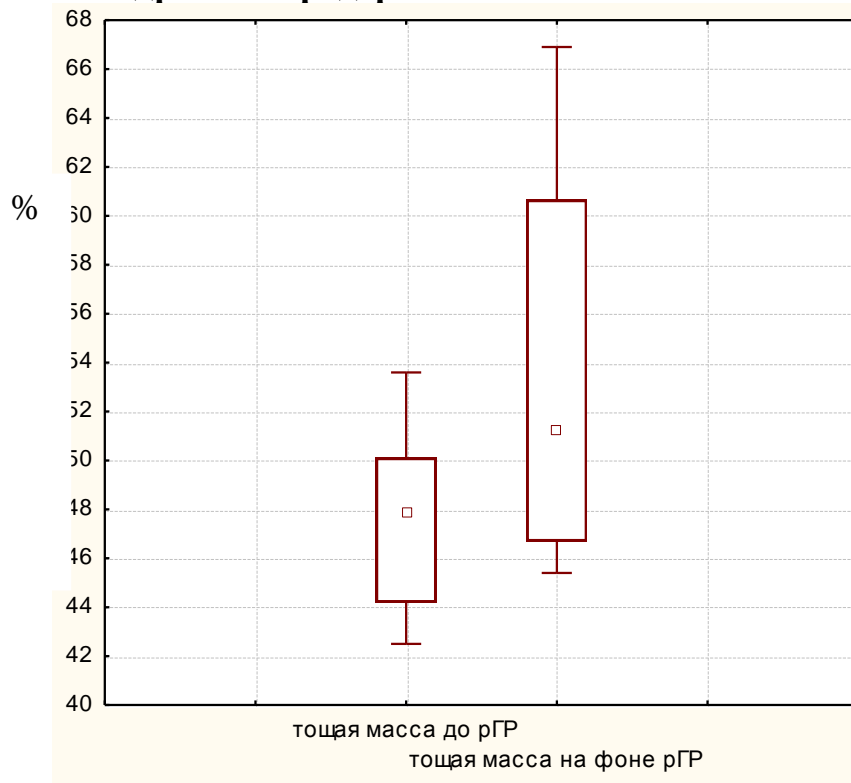


Рисунок 24. Содержание тощей массы на фоне терапии р-ГР у пациентов с синдромом Прадера-Вилли

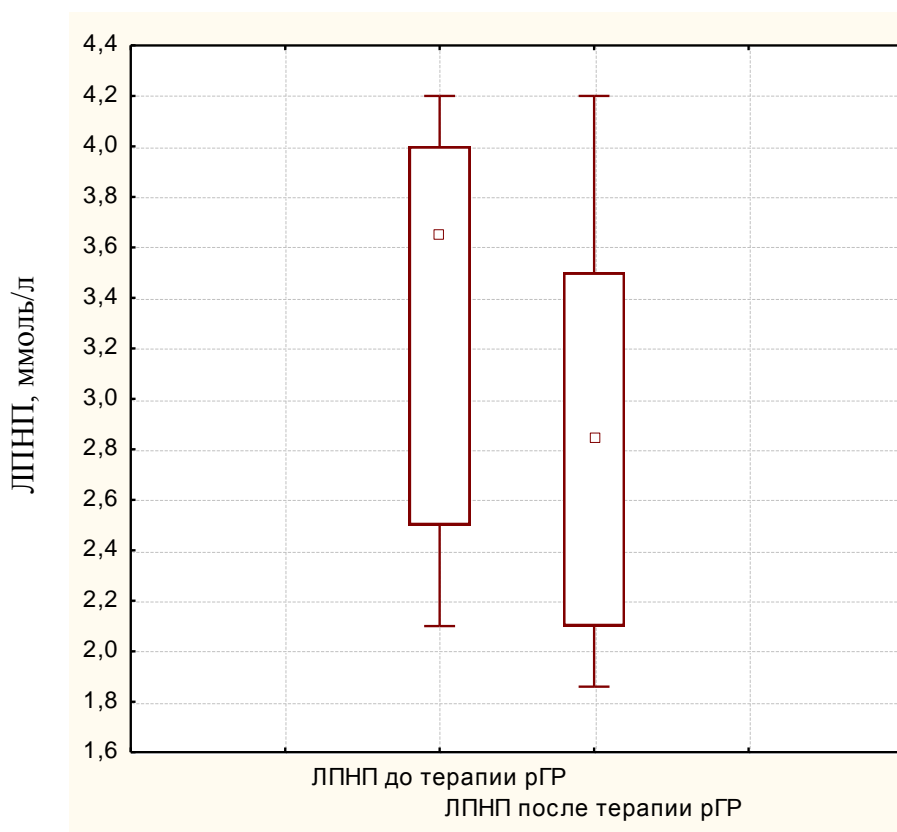


Рисунок 25. Содержание холестерина на фоне терапии р-ГР у пациентов с синдромом Прадера-Вилли

На протяжении всего курса терапии р-ГР не было выявлено побочных эффектов, потребовавших отмены препарата. Уровни НВА1С (5,6 [5,6÷6,1]; 5,45[5,1÷5,8], $p=0,28$), базальной глюкозы (4,5 [4,4÷4,9]; 4,75[4,05÷5,0], соответственно, $p=0,91$) не изменились, тогда как содержание инсулина натощак значительно повысилось (4,05 [1,1÷6,6]; 13,35 [9,75÷19,7], соответственно, $p=0,019$) при лечении р-ГР. Ни у одного пациента с СПВ не развилось нарушение толерантности к глюкозе, не было выявлено инсулинорезистентности при проведении ОГТТ. Лечение р-ГР не привело к значимым изменениям ИДР во сне (1,25 [0,3÷3,8]; 2,3 [2,3÷3,4], соответственно, $p=0,42$) и ИД (3,3 [1,4÷10,0]; 13,35[9,75÷19,7], соответственно, $p=0,79$) по результатам полисомнографии.

Таким образом, у пациентов с СПВ на фоне терапии р-ГР отмечается улучшение весо-ростовых параметров, композиционного состава тела и липидного профиля по сравнению с больными СПВ без лечения препаратами ГР. Побочных эффектов терапии р-ГР у пациентов с СПВ выявлено не было.

3.6. Корреляции «генотип-фенотип»

Для изучения особенностей ожирения в зависимости от молекулярно-генетического варианта синдрома (делеция, однородительская материнская дисомия) у 33 пациентов с СПВ был проведен микросателлитный анализ локусов критического района хромосомы 15q11.2 (D15S11, D15S113, D15S128, D15S1021).

Делеция района отцовской хромосомы 15q11-q13 была обнаружена у 75,7%, а однородительская материнская дисомия у 24,3 % обследованных пациентов. Группу пациентов с делецией составили 25 детей с СПВ (14 мальчиков, 11 девочек), в возрасте 8,3 лет [7,1÷13,5], SDS ИМТ 2,29 [1,37 ÷ 3,28]. Во вторую группу с однородительской материнской дисомией вошли 18 пациентов СПВ (11 мальчиков, 7 девочек) в возрасте 8,2 лет [7,8 ÷ 13,0], SDS ИМТ=3,8 [2,24 ÷ 3,83].

Для проведения более достоверной сравнительной оценки параметров ожирения пациенты с СПВ были скорректированы по SDS ИМТ и возрасту. Половое развитие всех детей соответствовало допубертатным значениям (Таннер1). Результаты обследованных групп пациентов приведены в таблице 12.

В первую группу были включены 13 детей (8 мальчиков, 5 девочек) с СПВ с делецией (СПVdel), в возрасте 10,2 лет [8,1 ÷ 15,4], SDS ИМТ 3,39 [3,16 ÷ 3,5]. Вторую группу составили 10 детей (6 мальчиков, 5 девочек) с СПВ с однородительской дисомией (СПVорд), в возрасте 9,2 лет [7,8 ÷ 13,0], SDS ИМТ 3,5 [2,24 ÷ 3,83]. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, SDS ИМТ. Анализ параметров физического развития показал, что ростовые параметры пациентов с СПВ с делецией ($SDS_{роста} = -0,58$ [-1,13 ÷ -0,07]) и с дисомией ($SDS_{роста} = -0,79$ [-2,0 ÷ -0,58]) были аналогичны ($p=0,5$). Ни у одного пациента с СПВ в обследуемых группах не было выявлено АГ.

Денситометрическое исследование композиционного состава тела пациентов показало, что процентное содержание жировой (57,35 [54,9 ÷ 58,05]; 51,85 [48,75 ÷ 54,8]%, $p=0,11$, соответственно) и тощей массы (42,65 [41,95÷45,1] и 48,15 [45,2 ÷

51,25]%, $p=0,11$, соответственно) у пациентов с СПVdel не отличалось от такового у детей с СПVорд.

Таблица 12.

Клиническая и гормонально-метаболическая характеристика пациентов с СПВ с делецией и однородительской дисомией

	СПVdel	СПVорд	p
мальчики/девочки	8/5	6/5	$P=0,69$
возраст (годы)	10,2 [8,1 ÷ 15,4]	9,2 [7,8 ÷ 13,0]	$p=0,87$
SDS ИМТ	3,39 [3,16 ÷ 3,5]	3,5 [2,24 ÷ 3,83]	$P=0,91$
SDSроста	-0,58 [-1,13 ÷ -0,07]	-0,79 [-2,0 ÷ -0,58]	0,5
САД (мм.рт.ст.)	105,0 [100,0 ÷ 120,0]	107,5 [95,0 ÷ 115,0]	$p=0,7$
ДАД (мм.рт.ст.)	70,0 [60,0 ÷ 80,0]	65,0 [55,0 ÷ 70,0]	$p=0,5$
холестерин общ (ммоль/л)	4,9 [4,3 ÷ 4,9]	5,3 [5,3 ÷ 5,6]	$p=0,47$
ЛПНП (ммоль/л)	2,5 [2,2 ÷ 2,97]	3,75 [3,6 ÷ 4,15]	$p=0,14$
ЛПВП (ммоль/л)	1,47 [1,1 ÷ 1,6]	1,28 [1,15 ÷ 1,45]	$p=0,8$
триглицериды (ммоль/л)	0,8 [0,8 ÷ 0,9]	0,9 [0,6 ÷ 1,1]	$p=1,0$
АЛТ (Ед/л)	24,5 [15,0 ÷ 25,0]	18,3 [18,1 ÷ 29,4]	$p=0,9$
АСТ (Ед/л)	22,0 [21,0 ÷ 30,9]	25,7 [25,1 ÷ 27,9]	$p=0,91$
ИФР-1 (нг/мл)	165,9 [161,4 ÷ 180,8]	90,3 [84,9 ÷ 219,9]	$p=0,75$
лептин (нг/мл)	79,2 [43,05 ÷ 109,25]	73,2 [56,9 ÷ 79,3]	$p=0,62$
адипонектин (мкг/мл)	16,98 [7,26 ÷ 18,08]	13,37 [11,23 ÷ 16,9]	$p=0,9$
ИРИ (мкЕд/л)	14,1 [6,4 ÷ 14,3]	6,60 [3,3 ÷ 10,5]	$p=0,94$
глюкоза (ммоль/л)	4,7 [4,3 ÷ 5,2]	4,7 [4,6 ÷ 4,9]	$p=0,9$
НОМА-IR	4,23 [3,35 ÷ 5,31]	1,44 [0,75 ÷ 2,05]	$p=0,34$
ИДР	3,8 [2,3 ÷ 11,3]	5,8 [1,5 ÷ 9,2]	$p=0,88$
ИД	5,8 [1,5 ÷ 12,9]	6,7 [3,2 ÷ 9,1]	$p=0,88$

Различий в содержании холестерина, глюкозы, инсулина и НОМА-IR между пациентами с СПVdel и детей с СПVорд выявлено не было ($p>0,05$) (таблица 12). Сахарный диабет не выявлялся у пациентов в исследуемых группах, а нарушение толерантности к глюкозе было диагностировано у 1 пациента с СПVdel и ни у одного из группы СПVорд ($p=0,69$). Уровни печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) не отличались между двумя группами ($p>0,05$).

Разницы в содержании лептина и адипонектина между пациентами с СПVdel и СПVорд выявлено не было (79,2 [43,05 ÷ 109,25]; 73,2 [56,9 ÷ 79,3] мкг/мл, $p=0,62$ и 16,98 [7,26 ÷ 18,08] и 13,37[11,23 ÷ 16,9] мкг/мл, $p=0,9$ соответственно).

По результатам проведения полисомнографии параметры апноэ (ИДР и ИД) достоверно не отличались между детьми с СПVdel и СПVорд ($p>0,05$) (таблица 12).

Таким образом, в результате проведения сравнительного обследования пациентов с СПVdel и СПVорд по клинико-гормональным и метаболическим характеристикам различий между двумя группами пациентов выявлено не было.

Глава 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПВ – это комплексное генетическое заболевание, являющееся самой распространенной формой тяжелого наследственного ожирения. Синдром характеризуется мышечной гипотонией, гиперфагией, ожирением, задержкой психомоторного развития, роста, гипогонадизмом, сниженным интеллектом, нарушением сна. Одним из главных и жизнеугрожающих составляющих синдрома является ожирение, его изучению и посвящена основная часть работы.

По данным литературы встречаемость ожирения при СПВ различна и составляет от 12 до 71% [43]. Согласно данным международной базы KIGS, включавшей в себя 1135 детей с СПВ (медиана возраста 6,7 лет), у 45% из них отмечалось ожирение [161]. Итальянская группа исследователей выявила наличие избыточной массы тела у 21%, а ожирения – у 40% из 233 обследованных детей и подростков с СПВ в возрасте от 0 до 18 лет [65]. В работе Diene G., включавшей в себя 142 ребенка с СПВ, у 40% из них отмечалось ожирение в возрасте 9,4 лет [43].

Впервые в Российской Федерации проведено полное клинико-гормональное обследование пациентов с СПВ. В исследование включено 60 детей и подростков с генетически подтвержденным диагнозом СПВ. При обследовании детей и подростков с СПВ избыточная масса тела определялась у 13,3%, ожирение выявлялось у 68,3% пациентов, и в 23,3% случаев ожирение было морбидным. Медиана возраста установки диагноза у наших больных СПВ соответствовала 4,0 годам [1,0÷8,0].

В нашей работе была выявлена прямая корреляционная зависимость между возрастом установки диагноза СПВ и SDS ИМТ пациентов, что говорит о том, что более раннее выявление синдрома ассоциировано с меньшими весовыми параметрами больных СПВ. Другими исследователями было отмечено, что раннее

введение диетических рекомендаций приводит к более благоприятным последствиям СПВ [53, 120], а назначение диетотерапии в 14 месяцев жизни (медиана) с суточной калорийностью 10 ккал/см длины тела приводит к нормализации ИМТ к 10 годам у всех пациентов с этим синдромом. Интересно, что родители детей с СПВ, соблюдающих диетические рекомендации с раннего возраста, редко сообщали о наличии у них гиперфагии, что говорит о положительном влиянии диетотерапии на пищевое поведение [53].

Согласно Miller J.L. с соавт. диета с содержанием углеводов не более 45% от суточной калорийности оказывает благоприятный эффект на композиционный состав тела и утилизацию жира [120]. Соблюдение ежедневной физической активности также важно при СПВ и связано с улучшением состава тела и энергетического обмена пациентов [142].

Избыточный набор веса у обследованных нами пациентов отмечался не с рождения. Весовые параметры большинства новорожденных детей с СПВ соответствовали нормальным значениям, а у четверти пациентов (25%) отмечалась ЗВУР, в основном за счет низкого веса при рождении. Diene G. с соавт. выявили ЗВУР у 30% [43], а Dudley O. у 37% новорожденных детей с СПВ [45].

При рождении у всех детей с СПВ диагностировалась выраженная мышечная гипотония, сопровождавшаяся слабостью сосательного рефлекса согласно данным анамнеза и осмотра наших пациентов. Считается, что мышечная гипотония является причиной низкой двигательной фетальной активности и неправильного предлежания пациентов с СПВ. Действительно, большинство опрошенных нами матерей детей с СПВ (75%) отмечали снижение шевеления плода во время беременности и 56% больных СПВ находились в тазовом предлежании перед родами. Эти результаты совпадают с данными Whittington J.E. с соавт. [174].

Патологическая прибавка веса в нашей работе выявлялась у детей с СПВ, начиная с 1,5 лет, а повышение аппетита – с 2,5 лет жизни. Развитие избыточной массы тела после 1 года жизни может объясняться уменьшением мышечной гипотонии, улучшением сосательного и глотательного рефлексов, и, как следствие, питания, в связи с нивелированием трудностей при кормлении.

Избыточный прирост массы тела у обследованных нами детей прогрессировал с возрастом. У детей с СПВ в возрастной группе от 1,5 до 5 лет жизни избыточная масса тела и ожирение выявлялись в 69% случаев, от 5 до 10 лет – в 94%, от 10 до 15 лет – в 94 % и в старшей возрастной группе (старше 15 лет жизни) - у 100% пациентов (у 88% из них отмечалось ожирение, у 12% - избыточная масса тела). По данным Diene G. с соавт. встречаемость ожирения при СПВ также возрастала по мере взросления пациентов: не определялась до 2 лет жизни, а к 15-20 годам отмечалась у 68% больных с СПВ [43].

Одной из задач настоящей работы стало изучение особенностей ожирения среди детей с СПВ, а также анализ различий в метаболических параметрах между больными с СПВ с ожирением и без ожирения, и между больными с СПВ и пациентами с конституционально-экзогенным ожирением (КЭО).

У обследованных нами детей и подростков с СПВ был выявлен отличный от экзогенно-конституционального ожирения композиционный состав тела с преобладанием жирового компонента и низким содержанием тощей массы. По данным рентгеноденситометрии, несмотря на одинаковую степень ожирения, процентное содержание жировой массы у пациентов с СПВ оказалось значимо выше, чем у пациентов с КЭО.

Рядом авторов выявлено нарушение композиционного состава тела у детей с СПВ и нормальным весом уже в возрасте до 4-х лет жизни [15, 49]. Скорее всего, тощая масса при СПВ снижена за счет мышечного компонента, чем может объясняться гипотония и сниженный расход энергии ($22,4 \pm 3,4$ ккал/м²/час по

сравнению с $43,6 \pm 3,2$ ккал/м²/час) у этих пациентов [17]. Такая особенность композиционного состава тела также может быть обусловлена характерным для данного синдрома дефицитом ГР [17]. Расход энергии на 40-70% ниже у пациентов с СПВ не получающих лечение р-ГР по сравнению с больными СПВ, находящихся на терапии р-ГР [79].

Дислипидемия определялась у 55% из всех обследованных нами детей и подростков с СПВ, что несколько ниже встречаемости дислипидемии (73%) при СПВ по данным других исследователей [38]. При проведении сравнительного анализа дислипидемия определялась с одинаковой частотой у обследованных нами пациентов с КЭО и детей с СПВ с ожирением и без. Отсутствие различий в содержании липидов между пациентами с СПВ и больными КЭО описывается и другими исследователями [14, 73]. Однако есть работы, указывающие на более тяжелое состояние липидного профиля у детей и подростков с СПВ при сравнении с больными КЭО. Например, швейцарские исследователи выявили более высокое содержание ЛПНП и низкие значения ЛПВП у пациентов с СПВ по сравнению с больными КЭО [102].

Важную роль в регуляции жирового обмена играют гормоны, секретирующиеся в жировой ткани (адипокины). Исследование адипокина лептина в крови у наших пациентов показало значимо более высокую его концентрацию у детей с СПВ по сравнению с больными КЭО с аналогичными весовыми параметрами. Лептин участвует в регуляции пищевого поведения и энергетического обмена путем снижения приема пищи и повышения расхода энергии. Высокие уровни лептина при СПВ по сравнению с «простым ожирением» могут объясняться повышенным содержанием жировой ткани у пациентов с СПВ, так как считается, что концентрация лептина повышается прямо пропорционально количеству жировой ткани, а при ожирении возникает лептинорезистентность с последующим нарушением обратной связи между гиперлептинемией и повышенным аппетитом [5]. Рецепторы лептина

экспрессируются во многих тканях, включая сердечно-сосудистую систему и показано, что гиперлептинемия может оказывать независимое влияние на развитие процессов атерогенеза и сердечно-сосудистых заболеваний [134].

Исследование показателей углеводного обмена у наших детей и подростков с СПВ показало, что НТГ было выявлено у 6,6 %, а СД 2 типа - у 3,3 % обследованных нами детей с СПВ, что согласовывается с данными других исследователей. Так, в работе Diene G. у 4% детей было диагностировано НТГ [43], а встречаемость СД 2 типа в педиатрической популяции СПВ составляет от 0 до 3,6% [19, 100].

При сравнении показателей углеводного обмена наших детей с СПВ с больными КЭО нами были выявлены следующие особенности. Базальное содержание глюкозы и ИРИ в крови у детей с СПВ было значимо ниже, чем у пациентов с КЭО (4,4 [4,0÷4,7]; 4,8 [4,6÷5,05] ммоль/л, $p < 0,01$ и 7,8 [4,2÷14,1] мкЕд/л; 15,0 [10,0÷24,7] мкЕд/л, $p < 0,01$ соответственно). Постпрандиальные уровни ИРИ на 30, 60 и 120 мин также были статистически значимо ниже, а НТГ встречалось реже у детей с СПВ по сравнению с больными КЭО.

Для оценки инсулинорезистентности мы использовали индексы НОМА и индекс ISI Matsuda. Согласно исследованиям C.Yeckel с соавт. индекс ISI Matsuda коррелирует с показателями инсулиновой чувствительности при применении гиперинсулинемического эугликемического клэмпса ($r=0.78$, $p < 0.0005$) [181]. Индекс НОМА-IR ($N < 3,2$) был значимо ниже, а ISI Matsuda ($N > 2,6$) выше у обследованных нами пациентов с СПВ по сравнению с больными КЭО, что говорит о том, что ожирение у детей с СПВ сопровождается более низкой секрецией инсулина и инсулинорезистентностью. Таким образом, нами было показано, что пациенты с СПВ, даже при наличии ожирения, имеют более благоприятные метаболические показатели углеводного обмена и инсулинорезистентности, чем пациенты с экзогенно-конституциональным

ожирением. Аналогичные данные описываются и другими исследователями [100, 73]. Объясняется это в литературе двумя ключевыми механизмами: преобладанием подкожного ожирения над висцеральным (в отличие от больных с экзогенно-конституциональным ожирением) [73, 100, 158] и наличием дефицита ГР у больных с СПВ [106].

Наиболее изученным адипокином, оказывающим влияние на состояние углеводного обмена, является адипонектин. Известно, что адипонектин повышает чувствительность к инсулину и обладает антидиабетическим, противовоспалительным и антиатерогенным действием. Низкий уровень адипонектина является независимым предиктором развития нарушений углеводного и липидного обмена, и сердечно-сосудистой патологии [3]. Концентрация адипонектина в крови у обследованных нами пациентов с СПВ без ожирения была статистически значимо выше по сравнению с двумя другими группами с ожирением. Однако, несмотря на более благоприятные параметры углеводного обмена и чувствительности к инсулину у пациентов с СПВ по сравнению с больными с КЭО, различий в концентрации адипонектина между этими группами обнаружено не было. Отсутствие такой разницы может говорить о том, что адипонектинемия не является главным этиопатогенетическим предиктором сохранной чувствительности к инсулину у пациентов с СПВ.

Достоверных различий в распространенности АГ, содержании печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) между детьми с СПВ и больными КЭО получено не было, что согласуется с данными других исследователей [14, 73]. У детей с СПВ без ожирения отмечался более благополучный метаболический профиль, чем у больных с СПВ и наличием ожирения: более низкие значения АД, лептина, ИРИ, АЛТ, ТГ, более высокое содержание адипонектина. Ни у одного пациента с СПВб/о не выявлялась АГ, инсулинорезистентность, нарушение гликемии, повышение концентрации печеночных трансаминаз. Таким образом, ожирение

при СПВ оказывает неблагоприятное влияние на метаболический статус этих пациентов.

Развитие гиперфагии при СПВ усугубляет патологическую прибавку веса пациентов с этим синдромом. Нарастание аппетита с развитием постоянного чувства голода и obsessions, связанных с едой, достигает пика, в среднем, к 8 годам [79], способствуя развитию прогрессирующего тяжелого ожирения.

Несмотря на то, что результаты функциональных исследований головного мозга свидетельствуют о нарушении процессов насыщения, они не предоставляют никакой информации по поводу вовлеченных в нарушение пищевого поведения биохимических механизмов. Причины компульсивного пищевого поведения при СПВ в настоящее время остаются плохо изученными, а разгадка тайны гиперфагии при СПВ могла бы сыграть большую роль в понимании регуляции пищевого поведения в целом.

В настоящее время при СПВ активно изучается содержание различных пептидов, участвующих в регуляции пищевого поведения. Мы исследовали секрецию единственного известного периферического орексигенного гормона - грелина в крови у детей и подростков с СПВ и выявили повышенное его содержание (пре- и постпрандиальное) по сравнению с больными КЭО и здоровыми детьми. Грелин был впервые обнаружен как эндогенный лиганд рецептора GHS-R, стимулирующего секрецию ГР [97]. Благодаря рецептор-опосредованному действию грелин в ацелированном состоянии оказывает сильное ГР-релизинговое действие [98]. Впоследствии было обнаружено, что ключевой ролью грелина является усиление пищевого поведения и поддержание положительного энергетического баланса [35]. Синтезируется он в основном в желудочно-кишечном тракте, в меньшей степени - в поджелудочной железе, гипофизе, гонадах и гипоталамусе [169]. Проникая в аркуатные ядра гипоталамуса, он оказывает свое сильное орексигенное действие через

стимуляцию экспрессии нейропептида У и агути-связывающего белка [66, 130] и подавление проопиомеланокортиновой нейрональной активности [46]. На секрецию грелина также оказывает влияние вегетативная нервная система, в особенности, парасимпатическая [85]. Грелин оказывает влияние на функцию гонад, вовлечен в регуляцию углеводного и жирового обмена [175]. В адипоцитах он оказывает антилиполитическое действие, стимулируя захват глюкозы и отложение жира [133].

Высокое содержание грелина отмечается при голодании, нервной анорексии, булемии, кахексии - состояниях, характеризующихся нарушением пищевого поведения и низким энергетическим статусом [9]. В то же время, при повышении энергетического гомеостаза (развитие ожирения, гипергликемии, инсулинорезистентности) определяются низкие значения грелина [9].

Изучение этого орексигенного гормона при СПВ представляет собой большой интерес, так как причина булемии больных с этим синдромом до настоящего времени не известна. Для оценки секреции грелина и его влияния на аппетит многие исследователи изучали его пре- и постпрандиальное содержание как в ходе проведения ОГТТ, так и на пробе с пищевой нагрузкой. Интересным является исследование уровней грелина в различных возрастных группах пациентов с СПВ, так как развитию булемии и морбидного ожирения у этих пациентов предшествует период задержки физического развития в раннем возрасте, а гиперфагия прогрессирует с возрастом.

В результате проведенной нами работы у детей с СПВ старше 5 лет была выявлена пре- и постпрандиальная гипергрелинемия, что соответствует возрасту развития выраженной гиперфагии и ожирения при этом синдроме [34, 54, 72]. Медиана значений грелина у детей младшего возраста с СПВ и с КЭО была аналогичной. Отсутствие различий в содержании грелина у детей младшего возраста с СПВ и КЭО описываются и другими исследователями [21, 54, 60, 72].

Базальные уровни грелина были значимо выше у детей старшего возраста с СПВ по сравнению с больными с КЭО и здоровыми детьми. Аналогичные результаты получены многими исследователями [34, 42, 129, 162]. Choe Y.H. с соавт. считают, что одним из объяснений препрандиальной гипергрелинемии при СПВ может являться гиперплазия клеток, секретирующих грелин, так как было выявлено, что в теле и дне желудка у пациентов с СПВ содержание этих клеток в 2–3 выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,018$) [27].

Постпрандиальные значения грелина, как после приема пищи, так и глюкозы, несмотря на снижение на 60 и 120 мин, также оставались высокими по сравнению с контрольными группами (КЭО, здоровые дети). Возможно, в этом заключается причина того, что у этих больных не возникает чувства сытости после приема пищи [137].

Гипергрелинемия может быть частично объяснена менее выраженной инсулинорезистентностью и более низкой секрецией инсулина при СПВ [62, 73, 130], так как известно, что внутривенное введение инсулина приводит к снижению уровня грелина [129, 184], а при низком содержании глюкозы и инсулина повышается секреция грелина [110].

В нашей работе было выявлено, что у пациентов с СПВ старше 5 лет отмечается тенденция к более низкой секреции инсулина, и менее выраженной инсулинорезистентности, чем при КЭО. Состояние более сохранной чувствительности клеток к инсулину при СПВ может быть объяснено особенностями композиционного состава тела этих пациентов (преимущественное подкожное, нежели висцеральное отложение жира) [63, 94]. Считается, что чувствительность к инсулину, нежели инсулин сам по себе, оказывают более важное влияние на регуляцию содержания грелина [93]. Выявлено, что тощаковый уровень грелина отрицательно коррелирует с НОМА-IR

[136], а глюкагоноподобный пептид-1, стимулятор инсулиновой секреции, приводит к снижению секреции грелина у людей [68].

Не исключено, что гипергрелинемия в свою очередь тоже может являться причиной особенных механизмов регуляции углеводного обмена у этих пациентов [166]. Salehi A. и Tong J. с соавт. показали, что грелин оказывает ингибирующее действие на секрецию инсулина [141, 165]. Было выявлено, что грелин снижает глюкозо-индуцированное высвобождение инсулина из островковых клеток поджелудочной железы, а в жировой и мышечной ткани потенцирует инсулин-стимулированный захват глюкозы, улучшая чувствительность клеток к инсулину [77].

Наличие гипергрелинемии и низкого уровня ГР и ИФР-1 может объясняться возникновением частичной центральной рецепторной (GHS-R1) резистентности к действию грелина, так как известно, что ГР-релизинговое действие опосредовано рецептором GHS-R1.

Вопрос о снижении уровня грелина с целью редукции гиперфагии и ожирения в настоящее время до сих пор остается «открытым», и разные исследователи предлагают различные пути его решения. К сожалению, фармакологическое снижение содержания грелина при помощи соматостатина у взрослых пациентов и подростков с СПВ [39, 157] не оказало влияния на аппетит и весовые параметры пациентов. Однако недавно было выявлено положительное влияние терапии аналогом глюкагоноподобного пептида-1 на снижение веса и аппетита на фоне подавления секреции грелина при этом синдроме [145].

Если грелин является «гормоном голода», то НФГМ, наоборот, оказывает важную роль в регуляции процессов насыщения. Для изучения роли НФГМ в развитии гиперфагии мы провели исследование этого фактора в крови у пациентов с СПВ, больных с КЭО и здоровых детей. Считается, что нейротрофический фактор головного мозга (НФГМ) оказывает свое действие

через лептин-меланокортиновый путь и играет важную роль в регуляции энергетического гомеостаза [178]. Экспрессия м-РНК НФГМ в гипоталамусе повышается после принятия пищи по сравнению с экспрессией натошак у здоровых мышей [178], а снижение содержания НФГМ в области вентромедиальных ядер гипоталамуса (ключевой центр насыщения) приводит к развитию гиперфагии и ожирения [167]. У гетерозиготных «ноккаутных мышей» возникает гиперфагия и ожирение, нивелирующиеся после введения НФГМ [95].

Однако в результате нашего исследования, у детей с СПВ не было выявлено отличий в уровнях НФГМ по сравнению со здоровыми детьми и пациентами с КЭО.

Содержание НФГМ у детей с СПВ по данным литературы было изучено только в одной работе и выявлена более низкая концентрация этого пептида в крови по сравнению с контрольной группой больных с «простым ожирением» и здоровых детей [69]. Сниженные концентрации НФГМ у пациентов с СПВ могут свидетельствовать о недостаточной центральной продукции НФГМ и являться потенциальной причиной нарушения насыщения и возникновения морбидного ожирения при СПВ.

Дефект в энергетическом гомеостазе может заключаться в снижении транспорта лептина в ЦНС, в дефекте лептинового рецептора, MC4-R или в экспрессии НФГМ. НФГМ действует через рецептор TrkB, который отвечает за развитие, дифференцировку и выживание нейронов, особенно в развитии эмбриональной нервной системы и постнатальной нервной пластичности. Таким образом, дефект рецепции TrkB при СПВ может быть потенциально связан со сложным нейроповеденческим фенотипом, наблюдаемом при этом синдроме, включая снижение интеллекта, дефицит внимания, речевые проблемы, обсессивно-компульсивные расстройства, повышенный болевой порог чувствительности.

Однако в работе Han J.C. с соавт. у пациентов с СПВ (n=13), в отличие от нашего исследования, не было исследовано содержание тромбоцитов (известно, что НФГМ хранится в тромбоцитах крови), а большинство пациентов с СПВ находились на терапии р-ГР (влияние р-ГР на секрецию НФГМ не изучено). В настоящее время в зарубежной и отечественной литературе данных о влиянии НФГМ на развитие гиперфагии при СПВ недостаточно, в связи с чем требуются дальнейшие исследования на большой когорте пациентов с этим синдромом для изучения наличия или отсутствия влияния НФГМ на развитие гиперфагии при СПВ [69].

Расстройства дыхания во сне отнесены к малым диагностическим признакам синдрома [82] и выявляются у 44-100% пациентов с СПВ детского возраста [117]. Тогда как у здоровых детей и подростков нарушения дыхания во сне отмечаются в 2-6% случаев [144, 168]. У пациентов с СПВ встречается апноэ как центрального, так и обструктивного генеза, однако частота встречаемости нарушений дыхания во сне при этом синдроме, по данным разных авторов, различна.

В нашем исследовании нарушения дыхания во сне выявлялись у 59,2% детей и подростков с СПВ и были представлены СОАС: у 25,9% - легкой степени, у 22,2% - средней, в 11,1% случаев - СОАС тяжелой степени тяжести. Аналогичная встречаемость СОАС при СПВ в детском возрасте была выявлена в работе Manni R. и соавт., которые провели полисомнографическое исследование 8 детей с СПВ и составила 62,5% . Однако по характеру тяжести преобладали расстройства дыхания обструктивного генеза средней степени тяжести (40%), затем – легкой (40%), СОАС тяжелой степени не выявлялся ни у одного из пациентов [113].

С другой стороны, согласно Sedki и соавт., проанализировавших данные 14 работ с использованием полисомнографического обследования детей и подростков

с СПВ, встречаемость СОАС составила 79,91%. В 53,07% случаев был диагностирован СОАС легкой степени, в 22,35% - средней степени и у 24,58% - СОАС тяжелой степени [144].

Однако есть работы, свидетельствующие о невысокой встречаемости нарушений дыхания во сне при СПВ. Так, Kaplan J. с соавт. выявили апноэ средней степени тяжести только у одного из 5 детей и взрослых пациентов с СПВ, несмотря на наличие морбидного ожирения у всех обследуемых [90]. Helbing-Zwanenburg B. с соавт. не выявили ни одного случая апноэ из 13 обследуемых пациентов с СПВ [76]. В работе Hertz при обследовании 24 взрослых и детей с СПВ, несмотря на высокий процент встречаемости морбидного ожирения, только у 3-х из них отмечалось нарушение дыхания во сне тяжелой степени тяжести [78].

СЦАС более часто встречается у детей грудного возраста и у пациентов с центральной надпочечниковой недостаточностью [117]. По результатам некоторых исследований снижение гормона орексина при СПВ может способствовать развитию центральной дисрегуляции дыхания во сне у пациентов с СПВ [11]. В нашем исследовании СЦАС был выявлен только у одного пациента с СПВ раннего возраста с последующей редукцией через 6 месяцев жизни. Мы предполагаем, что в данном случае расстройства дыхания во сне могут быть проявлением другого состояния, а именно – незрелости дыхательного центра, что встречается у недоношенных детей раннего возраста. В нашем случае у больного в анамнезе имелся диагноз "Перинатальное поражение центральной нервной системы". Возможно, что по мере взросления произошло «созревание» хеморецепторов зон ствола мозга и центральные апноэ прекратились. По результатам нашего исследования число наблюдений центрального апноэ мало, чтобы обсуждать причинно-следственную связь СПВ и СЦАС.

Однако согласно некоторым исследованиям встречаемость СЦАС при СПВ высока [57, 105]. Livingston F.R. с соавт. выявили значимо высокий индекс

центрального апноэ сна у 10 пациентов с СПВ по сравнению с контрольной группой больных [111]. В исследовании Festen D.A. с соавт. высокий ИДР в основном за счет центральных апноэ был выявлен у 53 детей препубертатного возраста (5,4 лет [2,1÷7,2]) с СПВ [57].

В нашем исследовании не было выявлено статистически значимых различий в параметрах дыхания во сне между детьми с СПВ и пациентами контрольной группы с КЭО. Хотя, есть работы, свидетельствующие о более тяжелых нарушениях дыхания во сне у пациентов при СПВ по сравнению с больными с обычным ожирением. По данным Joо E.Y. с соавт., у детей с СПВ выявлялся значимо более высокий ИДР, а длительность 3 и 4 фазы сна значительно была менее продолжительна по сравнению с контрольной группой пациентов с КЭО [89].

Несмотря на аналогичное общее время сна между двумя сравниваемыми группами, у детей с СПВ в нашем исследовании латенция фазы быстрого сна (ФБС) была значимо короче, чем у пациентов с КЭО. Эти результаты говорят о том, что фаза быстрого сна (ФБС) у больных СПВ начинается раньше, чем у детей с КЭО. Снижение латенции ФБС при СПВ было выявлено и другими исследователями [89, 105].

Такая дисрегуляция ФБС может быть следствием нарушения циркадного ритма у пациентов с СПВ или нарушения основных механизмов сна-бодрствования. Укорочение латенции к ФБС отмечается при нарколепсии у детей и подростков с обсессивно-компульсивными расстройствами, как известно, характерными для пациентов с СПВ [153], а также может быть следствием первичной гиперсомнолентности, близкой к нарколепсии. Действительно, повышенная дневная сонливость нередко описывается при СПВ [11]. Наконец, такая дисрегуляция ФБС может быть следствием нарушения терморегуляции, наблюдаемой при СПВ, указывая на гипоталамическую природу нарушения

архитектоники сна [11]. Несколько ученых склоняются к мысли о наличии гипоталамической дисрегуляции, лежащей в основе укорочения латенции к ФБС, нежели нарколепсии [11].

Дефицит ГР в сочетании с низконормальными значениями ИФР-1 выявлялся у большинства обследованных нами пациентов с СПВ, что согласуется с данными многочисленных исследований во всем мире [43, 161].

Результаты лечения р-ГР наших детей с СПВ свидетельствуют о положительном влиянии препарата на весо-ростовые параметры, композиционный состав тела (уменьшение жировой массы), липидный статус пациентов в отличие от контрольной группы больных СПВ, не получавших лечение р-ГР.

По результатам международного исследования роста (KIGS), опубликованного в 2007 году, в течение первого года терапии у 652 детей с СПВ (368 мальчиков, 284 девочек медиана возраста начала лечения 5,5 лет) скорость роста увеличилась с 5,1 см/год (-1,4 SDS) до 10,4 см/год (+4,0 SDS), а показатели роста возросли с -2,2 до -1,2 SDS. Спустя 8,4 года терапии р-ГР, у 33 пациентов из этой группы (21 мальчик и 12 девочек), конечный рост составил -1 SDS [161]. Также в этой большой многонациональной когорте было отмечено положительное влияние р-ГР и на весовые параметры, так SDS ИМТ в течение первого года терапии снизился с +1,7 до +1,3, и к пубертатному возрасту составил +1,3 SDS [161]. В этом же году исследователи из США представили результаты длительного лечения р-ГР в течение 7,9 лет у 21 пациентов с СПВ (13 мальчиков, 8 девочек), конечный рост которых составил -0,3 SDS [7].

На фоне терапии р-ГР в нашем исследовании отмечалась тенденция к улучшению композиционного состава тела детей с СПВ в сторону уменьшения жировой массы и увеличению «тощей». При проведении контролируемого

рандомизированного 5-летнего исследования у маленьких пациентов с СПВ (возраст от 3 до 7 лет), Lindgren с соавт. доказали положительное влияние р-ГР на весо-ростовые параметры и композиционный состав тела [108]. Проведение рентгеновской денситометрии на фоне терапии р-ГР в ряде работ показало уменьшение жировой массы и увеличение мышечного компонента тощей массы [24, 51, 104,123]. Аналогичный результат положительного влияния на композицию тела отмечался и при лечении р-ГР детей с СПВ до 2-х лет жизни [47, 171].

В нашей работе отмечалась тенденция к положительному действию р-ГР на состояние липидного статуса пациентов с СПВ, в частности к снижению содержания общего холестерина и ЛПНП. Согласно L'Allemand на фоне терапии р-ГР у больных СПВ произошла нормализация показателей липидов крови [102]. Улучшение показателей липидов крови отмечается по данным многих исследователей [108, 161] и объясняется усилением липолиза жировой ткани в печени, подавлением активности липопротеинлипазы и соответственно уменьшением содержания жирных кислот в адипоцитах. Кроме того, ГР оказывает влияние на экспрессию рецепторов ЛПНП и увеличивает синтез и секрецию ЛПВП.

Положительное влияние терапии рекомбинантным р-ГР на композиционный состав является даже более благоприятным эффектом для пациентов с этим синдромом, нежели влияние улучшение их ростовых показателей. Терапия р-ГР, особенно при назначении в более раннем возрасте, приводит к улучшению ростовых, антропометрических параметров (длина кистей, стоп) композиционного состава тела (уменьшение жировой массы и увеличение мышечной), повышению физической силы, энергетической активности, что может предотвратить развитие ожирения (при условии соблюдения диеты) и повышать качество их жизни. Есть данные, свидетельствующие о положительном влиянии р-ГР на психомоторное, речевое и даже интеллектуальное развитие у этих пациентов [139, 148].

Терапия р-ГР у пациентов с СПВ в нашей работе не привела к значимым изменениям уровней НВА1С, в отличие от ИРИ, содержание которого значимо увеличилось на фоне 12-ти месячного лечения (4,05 [1,1÷6,6]; 13,35 [9,75 ÷ 19,7], соответственно, $p=0,019$), что согласовывается с данными других работ. Индекс НОМА увеличился с 0,9 [0,2÷1,4] до 2,77, однако повышение не имело статистической достоверности ($p=0,06$). Несмотря на то, что в нашем исследовании лечение р-ГР не привело к развитию инсулинорезистентности и нарушению гликемии, по данным других работ терапия пациентов р-ГР может способствовать развитию патологии углеводного обмена при СПВ. Так, в работе Zipf W.B. с соавт. описывается возникновение инсулинорезистентности у пациентов с СПВ при лечении р-ГР [183]. На фоне заместительной терапии р-ГР у 19 препубертатных детей в течение 2 лет Lindgren A.C. с соавт. показали увеличение уровня инсулина [106], а Crino A. с соавт. выявили увеличение концентрации инсулина и глюкозы, ухудшение параметров инсулинорезистентности (повышение НОМА) спустя $2,7\pm 1,3$ года терапии р-ГР в дозе $0,22\pm 0,03$ мг/кг/нед у 16 препубертатных детей с СПВ [32].

Некоторыми исследователями было сообщено о том, что лечение р-ГР может приводить к ухудшению или развитию апноэ сна у детей с СПВ. Так, Miller с соавт. показали, что у 32% детей с СПВ через 6 недель терапии р-ГР было отмечено ухудшение параметров дыхания во сне [121]. При исследовании 145 детей с СПВ на фоне терапии р-ГР у 4-х из них развился СОАС [151]. При проведении полисомнографического обследования девочки, находящейся на терапии р-ГР в течение 3-х лет, Nixon и соавт. отметили развитие СОАС спустя 6 месяцев терапии и редукцию нарушений дыхания во сне на фоне отмены лечения [127].

В нашей работе терапия р-ГР не привела к значимым изменениям значений ИДР во сне (1,25 [0,3÷3,8]; 2,3 [2,3÷3,4], соответственно, $p=0,42$) и ИД (3,3 [1,4÷10,0]; 13,35[9,75÷19,7], соответственно, $p=0,79$) по результатам

полисомнографии. Эти результаты согласовываются с данными других исследователей [57, 89].

Мы не выявили клинических, гормонально-метаболических различий, связанных с генетическими аспектами синдрома между пациентами с СПВ с наличием делеции или ОРД. Отсутствие различий в гормональном и метаболическом профиле у пациентов с наиболее частыми генетическими вариантами СПВ описывается и в других работах [14, 156].

В параметрах дыхания во сне также различий между 2-мя группами детей с СПВ с разными генотипами отличий выявлено не было. Аналогичные результаты описываются и другими исследователями [105].

ВЫВОДЫ

1. Синдром Прадера-Вилли в 75,7% случаев обусловлен делецией района 15q11-q13 отцовской хромосомы и в 24,3% - однородительской материнской дисомией.
2. Развитие ожирения при СПВ имеет свои особенности: при рождении выявляется дефицит массы тела, с 1,5 лет появляется избыточная масса тела, с 2,5 лет – гиперфагия, прогрессирует ожирение и к 15 годам у 100% детей диагностируется ожирение, в 23,3 % – морбидное.
3. Ожирение при СПВ характеризуется более низким содержанием тощей массы и преобладанием жировой массы по сравнению с больными КЭО. Несмотря на одинаковую степень ожирения содержание лептина и грелина (как пре-, так и постпрандиально) у детей с СПВ значимо выше, чем у пациентов с конституционально-экзогенным ожирением. Уровень адипонектина снижается по мере прогрессирования ожирения. Содержание НФГМ значимо выше при СПВ по сравнению со здоровыми детьми.
4. Нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность встречаются значимо реже у детей с СПВ, чем у пациентов с конституционально-экзогенным ожирением.
5. Задержка роста формируется к 13-14 годам у детей с СПВ и отсутствует при конституционально-экзогенном ожирении. Секреция ГР (в среднем – 1,7 нг/мл на стимуляции) у детей с СПВ значимо снижена и эквивалентна диагнозу соматотропная недостаточность. Лечение р-ГР сопровождается ускорением темпов роста, снижением жировой и увеличением мышечной массы без побочных эффектов.
6. Синдром обструктивного апноэ сна имеет место у 60% детей с СПВ и ассоциирован со степенью ожирения.

7. Не выявлено корреляционных взаимосвязей между антропометрическими, гормональными и метаболическими показателями и характером молекулярно-генетических повреждений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендован контроль пищевого поведения с раннего возраста, включающий ограничение доступности пищевых продуктов, устранение условий, побуждающих ребенка с СПВ думать о еде и осуществление рутинных мероприятий, обеспечивающих эффективный контроль веса тела, в том числе соблюдение двигательной активности.
2. Необходимо динамическое наблюдение за состоянием углеводного, жирового обмена у пациентов с СПВ.
3. Скрининговое проведение полисомнографии является необходимым для ранней диагностики и лечения расстройств дыхания во сне у пациентов с СПВ, особенно при наличии ожирения.
4. Детям и подросткам с СПВ целесообразно рекомендовать терапию р-ГР для улучшения клинико-гормональных и метаболических показателей пациентов (улучшение весо-ростовых параметров, уменьшение жировой ткани и увеличение тощей массы тела, улучшение липидного профиля) после проведения полисомнографии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АгСБ - агути-связывающий белок

АД – артериальное давление

АЛТ - аланинтрансфераза

АСТ - аспартаттрансфераза

ГР – гормон роста

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

ИМТ – индекс массы тела

ИРИ - иммунореактивный инсулин

ИФР-1 - инсулиноподобный фактор роста типа 1

КАРТ - кокаин-амфетамин-регулирующий транскрипт

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСГ - меланоцит-стимулирующие гормоны

НГН – нарушение гликемии натощак

НПУ - нейропептид У

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

НФГМ - нейротрофический фактор головного мозга

ОГТТ - оральная глюкозо-толерантная проба с глюкозой

ОРД – однородительская дисомия

ОТ – окружность талии

ПОМК - проопиомеланокортин

ПЦР- полимеразно-цепная реакция

р-ГР - рекомбинантный гормон роста

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СПВ - синдром Прадера-Вилли

СТГ- соматотропный гормон

ТГ - триглицериды

ЦИ – центр импринтинга

del – делеция

SDS - standard deviation score

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ермакова М.А. Характеристика молекулярно-генетических причин возникновения синдромов Прадера-Вилли и Энжельмена: автореферат дисс. канд. биол. наук – Москва, 2010.
2. Пендина А.А., Ефимова, О.А., Кузнецова, Т.В., Баранов, В.С. Болезни геномного импринтинга// Ж. акушерства и жен. болезней. – 2007.- Т.56-№1.- С. 73-80.
3. Петеркова В.А., Косыгина А.В., Васюкова О.В. Адипонектин сыворотки крови при ожирении у детей и подростков// Проблемы эндокринологии. - 2011. – №6. – С.9-14.
4. Саженова Е.А., Лебедев И.Н., Назаренко С.А., Назаренко Л.П., Филимонова М.Н., Корягина О.Ю., Напалкова О.В., Масленников А.Б. Гено-фенотипические корреляции у пациентов с клинической картиной синдрома Прадера-Вилли/Сибирский медицинский университет (Томск), НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (Томск)// Медицинская генетика. – 2006. - №1. – С.24-30.
5. Ahima R.S., Saper C.B., Flier J.S., Elmquist J.K. Leptin regulation of neuroendocrine systems // Front Neuroendocrinol. – 2000. – Vol.21. - №3. – P.263-307.
6. Akefeldt A., Tornhage C. J, Gillberg C. A woman with Prader-Willi syndrome gives birth to a healthy baby girl// Dev. Med Child Neurol. - 1999. – Vol.41. - №11. – P.789–790
7. Angulo M., Castro-Magana M., Lamerson M., Arguello R., Accacha S., Khan A. Final adult height in children with Prader-Willi syndrome with and without human growth hormone treatment// Am J Med Genet A. – 2007. - №143. – P.1456–1461.

8. Ariyasu H., Takaya K., Tagami T., Ogawa Y., Hosoda K., Akamizu T., Suda M., Koh T., Natsui K., Toyooka S., Shirakami G., Usui T., Shimatsu A., Doi K., Hosoda H., Kojima M., Kangawa K., Nakao K. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2001. – Vol.86. - №10. – P.4753–4758.
9. Atalayer D., Gibson C., Konopacka A., Geliebter A. Ghrelin and eating disorders// *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2013. -№40. – P.70-82.
10. Bakker B., Maneatis T., Lippe B. Sudden death in Prader-Willi syndrome: brief review of five additional cases. Concerning the article by U. Eiholzer et al. Deaths in children with Prader-Willi syndrome. A contribution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with PWS (*Horm Res* 2005;63:33–39)// *Horm Res.* – 2007. – Vol. 67. - №4. – P.203–204
11. Barbera J., Voloh I., Berall G., Shapiro C.M. Sleep abnormalities and Prader–Willi syndrome// Cambridge University Press. – 2010. – P.405-415
12. Bizzarri C., Rigamonti A.E., Giannone G., Berardinelli R., Cella S.G., Cappa M., Müller E.E. Maintenance of a normal meal-induced decrease in plasma ghrelin levels in children with Prader-Willi syndrome// *Horm Metab Res.* - 2004. – Vol.36. - №3. – P.164-169.
13. Bizzarri C., Rigamonti A.E., Luce A., Cappa M., Cella S.G., Berini J, Sartorio A., Muller E.E., Salvatoni A. Children with Prader–Willi syndrome exhibit more evident meal-induced responses in plasma ghrelin and peptide YY levels than obese and lean children// *Eur J Endocrinol.* – 2010. - №162. – P.499–505. doi: 10.1530/EJE-09-1033

14. Brambilla P, Crinò A, Bedogni G, Bosio L, Cappa M, Corrias A, Delvecchio M, Di Candia S, Gargantini L, Grechi E, Iughetti L, Mussa A, Ragusa L, Sacco M, Salvatoni A, Chiumello G, Grugni G Metabolic syndrome in children with Prader-Willi syndrome: the effect of obesity. Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED)// *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2011. – Vol.21. - №4. – P.269-276.
15. Brambilla P, Bosio L, Manzoni P, Pietrobelli A, Beccaria L, Chiumello G. Peculiar body composition in patients with Prader–Labhart–Willi syndrome// *American Journal of Clinical Nutrition* . – 1997. – Vol.65. - №5. – P.1369–1374.
16. Bueno Díez M., Caixàs-Pedragós A. Prader-Willi syndrome and hyperphagia: a challenge to investigate// *Endocrinol Nutr.* – 2014. - Vol.61. - №3. – P.121-122.
17. Burman P., Ritzen E.M., Lindgren A.C. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH// *Endocr Rev.* - 2001. - №22. – P.787–799.
18. But W.M., Huen K.F., Lee C.Y., Lam Y.Y., Tse W.Y., Yu An C.M. Update on the Indications of Growth Hormone Treatment under Hospital Authority in Hong Kong// *HK J Paediatr (New Series)*. – 2012. - №17. – P.208-216.
19. Butler J.V., Whittington J.E., Holland A.J., Boer H., Clarke D., Webb T. Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome: a population-based study// *Dev Med Child Neurol.* – 2002. - №44. – P.248–255.
20. Butler M.G., Meaney F.G. Standards for Selected Anthropometric Measurements in Prader-Willi Syndrome// *Pediatrics.* – 1991. – Vol.88. - №4. – P.853-860.

21. Butler M.G., Bittel D.C., Talebizadeh Z. Plasma peptide YY and ghrelin levels in infants and children with Prader-Willi syndrome// *J Pediatr Endocrinol Metab.* – 2004. – Vol.17. - №9. – P.1177-1184.
22. Carrel A.L., Moerchen V., Myers S.E., Bekx M.T., Whitman B.Y., Allen D.B. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome// *J Pediatr.* – 2004. - №145. – P.744–749.
23. Carrel A.L., Myers S.E., Whitman B.Y., Allen D.B. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study// *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2002. – Vol.87. - №4. – P.1581–1585.
24. Carrel A.L., Myers S.E., Whitman B.Y., Allen D.B. Prader-Willi syndrome: the effect of growth hormone on childhood body composition// *The Endocrinologist.* – 2000. – Vol.10. - №4. – P.3S–49S.
25. Carrel A.L., Myers S.E., Whitman B.Y., Eickhoff J., Allen D.B. Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with prader-willi syndrome// *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2010. – Vol.95. - №3. – P.1131-1136.
26. Cassidy S.B., Schwartz S., Miller J.L., Driscoll D.J. Prader-Willi syndrome// *Genetics in Medicine.* – 2012. - №14. – P.10–26.
27. Choe Y.H., Song S.Y., Paik K.H., Oh Y.J., Chu S.H., Yeo S.H., Kwon E.K., Kim E.M., Rha M.Y., Jin D.K. Increased density of ghrelin-expressing cells in the gastric fundus and body in Prader-Willi syndrome// *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2005. – Vol.90. - №9. – P.5441-5445.
28. Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M., Dietz W.H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey// *BMJ.* – 2000. - №320. – P.1240-1243.

29. Cone, R.D. et al. The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis// *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2001. – Vol.25. - №5. – P.63–67.
30. Connell N.A., Paterson W.F., Wallace A.M., Donaldson M.D. Adrenal function and mortality in children and adolescents with Prader-Willi syndrome attending a single centre from 1991-2009// *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2010. – Vol.73. - №5. – P.686-688.
31. Corrias A., Grugni G., Crinò A., Di Candia S., Chiabotto P., Cogliardi A., Chiumello G., De Medici C., Spera S., Gargantini L., Iughetti L., Luce A., Mariani B., Ragusa L., Salvatoni A., Andrulli S., Mussa A., Beccaria L. Assessment of central adrenal insufficiency in children and adolescents with Prader-Willi syndrome// *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2012. – Vol.76. -№6.–P.843-50.
32. Crinò A, Di Giorgio G, Manco M, Grugni G, Maggioni A. Effects of growth hormone therapy on glucose metabolism and insulin sensitivity indices in prepubertal children with Prader-Willi syndrome// *Horm Res.* - 2007. – Vol.68. - №2. – P.83-90.
33. Crino A., Schiaffini R., Ciampalini P., Spera S., Beccaria L., Benzi F., Bosio L., Corrias A., Gargantini L., Salvatoni A., Tonini G., Trifiro G., Livieri C. Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome// *Eur J Pediatr.* 2003. – Vol. 162. – P.327–333.
34. Cummings D.E., Clement K., Purnell J.Q., Vaisse C., Foster K.E., Frayo R.S., Schwartz M.W., Basdevant A, Weigle D.S. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome// *Nature Medicine.* – 2002. – Vol.8. – P.643–644.
35. Cummings D.E., Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS: A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans// *Diabetes.* – 2001. – Vol.50. - №8. – P.1714–1719.

36. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans// *Endocrinology*. - 2000. – Vol.141. - №11. – P.4255–4261.
37. de Lind van Wijngaarden R.F., Otten B.J., Festen D.A., Joosten K.F., de Jong F.H., Sweep F.C., Hokken-Koelega A.C. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome// *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol.93. – P.1649–54.
38. de Lind van Wijngaarden RF, Cianflone K, Gao Y, Leunissen RW, Hokken-Koelega AC Cardiovascular and metabolic risk profile and acylation-stimulating protein levels in children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment// *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol.95. -№4.–P.1758-66.
39. De W.K., Ishkanian, S.L., Bogarin, R., Miranda, C.A., Ghatei, M.A., Bloom, S.R., Pacaud, D., Chanoine, J.P. Long-acting octreotide treatment causes a sustained decrease in ghrelin concentrations but does not affect weight, behaviour and appetite in subjects with Prader-Willi syndrome// *Eur. J. Endocrinol*, 2008. – Vol.159. - №4. – P.381-388.
40. Deal C.L., Tony M., Höybye C., Allen DB, Tauber M., Christiansen J.S. The 2011 GH in PWS Clinical Care Guidelines Workshop Participants Growth Hormone Research Society Workshop Summary: Consensus Guidelines for Recombinant Human Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome// *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol.98. - №6. – P.E1072-1087.
41. Del Parigi A., Tscho P. M., Heiman M.L., Salbe A.D., Vozarova B., Sell S.M., Bunt J.C.,Tataranni P.A. High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in Prader–Willi syndrome// *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002. – Vol. 87. – P.5461–5464.

42. Delparigi A, Tschop M., Heiman M.L., Salbe A.D., Vozarova B., Sell S.M., Bunt J.C., Tataranni P.A. High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome// *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002. Vol. 87. - №12. – P. 5461–5464.
43. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H, Tauber M. French Reference Centre for PWS Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome - data from 142 children of the French database// *Horm Res Paediatr.* – 2010. – Vol.74. – P.121–128.
44. Dong Kyu Jin M.D. Systematic review of the clinical and genetic aspects of Prader-Willi syndrome// *Korean J Pediatr.* – 2012. – Vol.54. - №2. – P.55-63.
45. Dudley O., Muscatelli F. Clinical evidence of intrauterine disturbance in Prader-Willi syndrome, a genetically imprinted neurodevelopmental disorder// *Early Hum Dev.* – 2007. – Vol. 83. – P.471–478.
46. Egecioglu E., Stenstrom B., Pinnock, S.B., Tung, L.Y., Dornonville, d.l.C., Lindqvist, A., Hakanson, R., Syversen, U., Chen, D., Dickson, S.L. Hypothalamic gene expression following ghrelin therapy to gastrectomized rodents// *Regul. Pept.* – 2008. – Vol.146. – P.176-182.
47. Eiholzer U, L'Allemand D, Schlumpf M, Rousson V, Gasser T, Fusch C. Growth hormone and body composition in children younger than 2 years with Prader-Willi syndrome// *The Journal of Pediatrics.* – 2004. – Vol.144. №6. – P.753–758.
48. Eiholzer U, L'Allemand D. Growth hormone normalises height, prediction of final height and hand length in children with Prader-Willi syndrome after 4 years of therapy// *Hormone Research.* – 2000. – Vol.53. - №4. – P. 185-192.

49. Eiholzer U., Blum W.F., Molinari L. Body fat determined by skin-fold measurements is elevated despite underweight in infants with Prader-Labhart-Willi syndrome// *J Pediatr.* – 1999. – Vol.134. – P. 222-225.
50. Eiholzer U., Gisin R., Weinmann C., Kriemler S., Steinert H., Torresani T., Zachmann M., Prader A. Treatment with human growth hormone in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome reduces body fat and increases muscle mass and physical performance// *Eur J Pediatr.* – 1998. – Vol.157. - №5. – P.368-77.
51. Eiholzer U., L'Allemand D, Inge van der Sluis, Steinert H., Gasser T., Kenneth E. Body composition abnormalities in children with Prader-Willi syndrome and long-term effects of growth hormone therapy// *Horm Res.* -2000. – Vol.53. – P.200-206.
52. Eldar-Geva T., Hirsch H. J., Benarroch F., Rubinstein O., Gross-Tsur V. Hypogonadism in females with Prader-Willi syndrome from infancy to adulthood: variable combinations of a primary gonadal defect and hypothalamic dysfunction// *European Journal of Endocrinology.* – 2010. – Vol.162. - №2. – P.377– 384.
53. Emerick J.E., Vogt K.S. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome// *Int J Pediatr Endocrinol.*- 2013. - Vol.1. – P.14.
54. Erdie-Lalena C.R., Holm V.A., Kelly P.C., Frayo R.S., Cummings D.E. Ghrelin levels in young children with Prader-Willi syndrome// *J. Pediatr.* – 2006. – Vol.149. - №2. – P. 199-204.
55. Farholt S., Sode-Carlsen R., Christiansen J.S., Ostergaard JR, Hoybye C. Normal cortisol response to high-dose synacthen and insulin tolerance test in children and adults with Prader-Willi syndrome// *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol.96. - №1. – P.E173-180.

56. Festen D.A., de Lind van Wijngaarden R., van Eekelen M., Otten B.J., Wit J.M., Duivenvoorden H.J., Hokken-Koelega A.C. Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome// Clin Endocrinol (Oxf). – 2008. – Vol. 69. – P. 443-51.
57. Festen D.A., de Weerd A.W., van den Bossche R.A., Joosten K., Hoeve H., Hokken-Koelega A.C. Sleep-related breathing disorders in prepubertal children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment// J Clin Endocrinol Metab. – 2006. – Vol.91. - №12. – P.4911–15.
58. Gimenez-Palop O., Gimenez-Perez G., Mauricio D., Gonzalez-Clemente J.M., Potau N., Berlanga E., Trallero R., Laferrère B., Caixàs A. A lesser postprandial suppression of plasma ghrelin in Prader-Willi syndrome is associated with low fasting and a blunted postprandial PYY response// Clin Endocrinol Oxf. – 2007. – Vol.66. - №2. – P.198–204.
59. Goldstone A.P. Prader–Willi syndrome: advances in its genetics, pathophysiology and treatment// Trends Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol.15. – P.12–20
60. Goldstone A.P., Holland A.J., Butler J.V., Whittington J.E. Appetite hormones and the transition to hyperphagia in children with Prader-Willi syndrome// Int J Obes.(Lond). – 2012. – Vol.36. - №12. – P.1564-70.
61. Goldstone A.P., Holland A.J., Hauffa B.P., Hokken-Koelega A.C., Tauber M.; speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome// J Clin Ednocrinol Metab. – 2008. –Vol.93.–P.4183-4197.
62. Goldstone A.P., Patterson M., Kalingag N., Ghatei M.A., Brynes A.E.,

Bloom S.R., Grossman A.B., Korbonits M. Fasting and postprandial hyperghrelinemia in Prader-Willi syndrome is partially explained by hypoinsulinemia, and is not due to peptide YY3-36 deficiency or seen in hypothalamic obesity due to craniopharyngioma// *J Clin Endocrinol Metab.* - 2005. – Vol.90. - №5.–P.2681-90.

63. Goldstone AP, Thomas EL, Brynes AE, Bell JD, Frost G, Saeed N, Hajnal JV, Howard JK, Holland A, Bloom SR Visceral adipose tissue and metabolic complications of obesity are reduced in Prader-Willi syndrome female adults: evidence for novel influences on body fat distribution// *J Clin Endocrinol Metab.* – 2001. – Vol.86. - №9. – P.4330–4338.

64. Greenswag L.R. Adults with Prader-Willi syndrome: A survey of 232 cases// *Dev Med Child Neurol.* – 1987. – Vol.29. – P.145-152.

65. Grugni G., Crino A., Bosio L., Corrias A., Cuttini M., De Toni T., Di Battista E., Franzese A., Gargantini L., Greggio N., Iughetti L., Livieri C., Naselli A., Pagano C., Pozzan G., Ragusa L., Salvatoni A., Trifiro G., Beccaria L., Bellizzi M., Bellone J., Brunani A., Cappa M., Caselli G., Cerioni V., Delvecchio M., Giardino D., Ianni F., Memo L., Pilotta A., Pomara C., Radetti G., Sacco M., Sanzari A., Sartorio A., Tonini G., Vettor R., Zaglia F., Chiumello G. The Italian National Survey for Prader-Willi Syndrome: an epidemiologic study// *Am J Med Genet A.* – 2008. – Vol.146. – P.861–872.

66. Guan HZ, Li QC, Jiang ZY. Ghrelin acts on rat dorsal vagal complex to stimulate feeding via arcuate neuropeptide Y/agouti-related peptide neurons activation// *Sheng Li Xue Bao.* – 2010. – Vol.62. - №4. – P.357–64.

67. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O' Riordan M A, Cassidy SB. The changing purpose of Prader–Willi syndrome clinical diagnosis criteria and proposed revised criteria// *Pediatrics.* – 2001. – Vol.108. - №5. – P.:E92.

68. Hagemann D, Holst JJ, Gethmann A, Banasch M, Schmidt W.E., Meier JJ.

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) suppresses ghrelin levels in humans via increased insulin secretion// Regul Pept. – 2007. – Vol.143. –P.64–68.

69. Han J.C., Muehlbauer M.J., Cui H.N., Newgard C.B., Haqq A.M. Lower brain-derived neurotrophic factor in patients with prader-willi syndrome compared to obese and lean control subjects// J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – Vol.95. - №7. – P.3532-6.

70. Han, J.C. et al. Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome// N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol.359. – P. 918–927

71. Haqq A.M., Farooqi I.S., O’Rahilly S., Stadler D.D., Rosenfeld R.G., Pratt K.L., LaFranchi S.H., Purnell J.Q. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader–Willi syndrome// Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2003. – Vol.88. – P.174–178.

72. Haqq A.M., Grambow S.C., Muehlbauer M., Newgard C.B., Svetkey L.P., Carrel A.L., Yanovski J.A., Purnell J.Q., Freemark M. Ghrelin concentrations in Prader-Willi syndrome (PWS) infants and children: changes during development// Clinical Endocrinology. – 2008. – Vol.69. - №6. – P.911-20.

73. Haqq A.M., Muehlbauer M.J., Newgard C.B., Grambow S., Freemark M: The metabolic phenotype of Prader-Willi syndrome (PWS) in childhood: heightened insulin sensitivity relative to body mass index// J Clinic Endocrinol and metab. – 2011. – Vol. 96. - №1. – P.225–232

74. Haqq A.M., Stadler D.D., Jackson R.H., Rosenfeld R.G., Purnell J.Q., LaFranchi S.H. Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome// J Clin Endocrinol Metab. – 2003. – Vol.88. - №5. – P.2206-12.

75. Hauffa B.P., Schlippe G., Roos M., Gillessen-Kaesbach G., Gasser T. Spontaneous growth in German children and adolescents with genetically confirmed Prader-Willi syndrome// *Acta Paediatr.* – 2000. – Vol.89. – P.1302-1311.
76. Helbing-Zwanenburg B., Kamphuisen H.A., Mourtazaev M.S. The origin of excessive daytime sleepiness in the Prader-Willi syndrome// *J Intellect Disabil Res.* – 1993. – Vol.37. - №6. – P.533–41.
77. Heppner K.M., Tong J., Kirchner H., Nass R., Tschöp M.H. The ghrelin O-acyltransferase-ghrelin system: a novel regulator of glucose metabolism// *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.*- 2011. – Vol.18. - №1. – P.50-5.
78. Hertz G., Cataletto M., Feinsilver S.H., Angulo M. Sleep and breathing patterns in patients with Prader-Willi syndrome (PWS): effects of age and gender// *Sleep.* – 1993. – Vol.16. - №4. – P.366–71.
79. Heymsfield S.B., Avena N.M., Baier L., Brantley P., Bray G.A., Burnett L.C., Butler M.G., Driscoll D.J., Egli D., Elmquist J., Forster J.L., Goldstone A.P., Gourash L.M., Greenway F.L., Han J.C., Kane J.G., Leibel R.L., Loos R.J., Scheimann A.O., Roth C.L., Seeley R.J., Sheffield V., Tauber M., Vaisse C., Wang L., Waterland R.A., Wevrick R., Yanovski J.A., Zinn A.R. Hyperphagia: current concepts and future directions proceedings of the 2nd international conference on hyperphagia// *Obesity (Silver Spring).*- 2014. – Vol.22. - № 1. – P.S1-S17.
80. Hillman J.B., Tong J., Tschop M. Ghrelin biology and its role in weight-related disorders// *Discov Med.* – 2011. – Vol.11. - №61. – P.521-528.
81. Hirsch H. J, Eldar-Geva T., Benarroch F., Rubinstein O., Gross-Tsur V., Primary testicular dysfunction is a major contributor to abnormal pubertal development in males with Prader-Willi syndrome// *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2009. – Vol.94. - №7. – P.2262–2268.

82. Holm V. A. Cassidy S.B., Butler M.G., Hanchett J.M., Greenswag L.R., Whitman B.Y., Greenberg F. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria//Pediatrics. – 1993. – Vol.91. - №2. – P.398-402.
83. Holsen L.M., Zarcocne J.R., Brooks W.M., Butler M.G., Thompson T.I., Ahluwalia J.S., Nollen N.L., Savage C.R. Neural mechanisms underlying hyperphagia in Prader–Willi syndrome// Obesity. – 2006. – Vol.14. - №6. – P.1028–1037.
84. Holsen L.M., Zarcocne J.R., Chambers R., Butler M.G., Bittel DC, Brooks WM, Thompson T.I., Savage C.R. Genetic subtype differences in neural circuitry of food motivation in Prader–Willi syndrome// Int J Obes (Lond). – 2009. – Vol.33. - №2. – P.273–283
85. Holst B, Schwartz TW. Constitutive ghrelin receptor activity as a signaling set-point in appetite regulation// Trends Pharmacol Sci. – 2004. – Vol.25. - №3. – P.113–7.
86. Hoybye C., Barkeling B., Espelund U., Petersson M, Thoren M. Peptides associated with hyperphagia in adults with Prader–Willi syndrome before and during GH treatment// Growth Hormone & IGF Research. – 2003. – Vol.13. – P. 322–327.
87. Iber C., Ancoli-Israel S., Chesson A., Quan S.F. for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st ed.: Westchester, Illinois/American Academy of Sleep Medicine. – 2007.
88. Iughetti L., Bosio L., Corrias A., Gargantini L., Ragusa L., Livieri C., Predieri B., Bruzzi P., Caselli G, Grugni.G. Pituitary height and neuroradiological alterations in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome// Eur J Pediatr. – 2008. – Vol.167. - №6. – P.701–702.

89. Joo E.Y., Hong S.B., Sohn Y.B., Kwak M.J., Kim S.J., Choi Y.O., Kim S.W., Paik K.H., Jin D.K. Plasma adiponectin level and sleep structures in children with Prader-Willi syndrome// *J Sleep. Res.* – 2010. – Vol.19. – P.248-54.
90. Kaplan J., Fredrickson P.A., Richardson J.W. Sleep and breathing in patients with the Prader-Willi syndrome// *Mayo Clin Proc.* – 1991. – Vol.66. - №11. – P.1124–6.
91. Karege F., Schwald M., Cisse M. Postnatal developmental profile of brain derived neurotrophic factor in rat brain and platelets// *Neurosci Lett.* – 2002. – Vol.328. – P.261– 264.
92. Kavey R.W., Simons-Morton D.G., de Jesus J.M., ed. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report// *Pediatrics.* – 2011. – Vol.128. - №5Ю – P. 213-256.
93. Kempa A., Krzyzanowska-Swiniarska B., Miazgowski T., Pilarska K. Not insulin but insulin sensitivity, leptin, and cortisol are major factors regulating serum acylated ghrelin level in healthy women// *J Endocrinol Invest.* – 2007. – Vol.30. - №8. – P.659–665.
94. Kennedy L., Bittel D.C., Kibiryeveva N., Kalra S.P., Torto R., Butler M.G. Circulating adiponectin levels, body composition and obesity related variables in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects// *Int J Obes.* – 2006. – Vol. 30. – P.382–387.
95. Kernie, S.G. et al. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice// *EMBO J.* – 2000. – Vol.19. – P.1290–1300 .
96. Keskin M., Kurtoglu S., Kendirci M., Atabek M.E., Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents// *Pediatrics.* – 2005. – Vol.115. - №4. – P.500-503.

97. Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach// *Nature* 1999. – Vol.402. – P.656–60.
98. Kojima M., Kangawa K. Ghrelin: Structure and function of ghrelin// *Results Probl Cell Differ.* - 2008. – Vol.46. – P.89–115.
99. Kokkoris P., Pi-Sunyer F.X. Obesity and endocrine disease// *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* – 2003. – Vol. 32. - №4. – P.895–914.
100. Krochik A.G., Ozuna B., Torrado M., Chertkoff L., Mazza C. Characterization of alterations in carbohydrate metabolism in children with Prader-Willi syndrome// *J Pediat Endocrinol & metab: JPEM.* – 2006. - Vol 19. - №7. – P.911–918.
101. Kuliczowska-Plaksej J., Milewicz A., Jakubowska J. Neuroendocrine control of metabolism// *Gynecol Endocrinol.* – 2012. – Vol.28. - №1. – P.27–32.
102. L'Allemand D., Eiholzer U., Schlumpf M., Steinert H., Riesen W. Cardiovascular risk factors improve during 3 years of growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome// *European Journal of Pediatrics.* -2000. – Vol.159. – P.835–842.
103. Lancha A., Frühbeck G., Gómez-Ambrosi J. Peripheral signaling involved in energy homeostasis control// *Nutrition Research Reviews.* -2012. – Vol.25. - №2. – P.223-248.
104. Lee P.D. Effects of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome// *Growth Horm IGF Res.* – 2000. – P.75-79.
105. Lin H.Y., Lin S.P., Lin C.C. et al. Polysomnographic characteristics in patients with Prader-Willi syndrome// *Pediatr Pulmonol.* – 2007. – Vol.42. - №10. – P.881–7.

106. Lindgren A.C., Hagenas L., Ritzen E.M. in collaboration with the Swedish National Growth Hormone Advisory Group. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome: effects on glucose and insulin homeostasis// *Horm Res.* – 1999. – Vol.51. – P.157-161.
107. Lindgren A.C., Hellstrom L.G., Ritzen E.M., Milerad J. Growth hormone treatment increases CO₂ response, ventilation and central inspiratory drive in children with Prader-Willi syndrome// *European Journal of Pediatrics.* – 1999. – Vol.158. - №11. – P.936–940.
108. Lindgren A.C., Ritzen E.M. Five years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. Swedish National Growth Hormone Advisory Group// *Acta Paediatrica Supplement.* – 1999. – Vol.88. - №433. – P.109–111.
109. Lioni T., Reid S.M., Rowell M.M. Prader-Willi syndrome in Victoria: mortality and causes of death// *J Paediatr Child Health.* – 2012. – Vol.48. - №6. – P.506-11.
110. Litwack, G., Tadhg Begley, Anthony Means, Bert O'Malley, Lynn Riddiford, and J. Armen Tashjian. *Vitamins and Hormones: Ghrelin*// *Vitamins and Hormones.* Oxford, UK, Elsevier Press. – 2008.
111. Livingston F.R., Arens R., Bailey S.L., Keens T.G., Ward S.L. Hypercapnic arousal responses in Prader-Willi syndrome. *Chest.* – 1995. – Vol.108. - №6. – P.1627-31.
112. Löfqvist C., Andersson E., Geland L., Rosberg S., Blum W.F., Albertsson Wikland K. Reference values for IGF-I throughout childhood and adolescence: a model that accounts simultaneously for the effect of gender, age, and puberty// *JCEM.* – 2001. – Vol.86. - №12. – P.5870-5876.
113. Manni R., Politini L., Nobili L. et al. Hypersomnia in the Prader-Willi

syndrome: clinical-electrophysiological features and underlying factors// Clin Neurophysiol. 2001. – Vol.112. - №5. – P.800–5.

114. Matsuda M., DeFronzo R.A. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp// Diabetes Care. – 1999. – Vol.22. – P.1462–1470.

115. McCandless S.E. Committee on Genetics. Clinical report—health supervision for children with Prader-Willi syndrome// Pediatrics 2011. – Vol.127. – P.195–204.

116. Merlin G. Butler, Phillip D. K. Lee, and Barbara Y. Whitman Management of Prader-Willi Syndrome (Third Edition)//Springer Science Business Media, Inc., New York. - 2006 .

117. Miller J, Wagner M. Prader-Willi syndrome and sleep-disordered breathing// Pediatr Ann. – 2013. – Vol.42. - №10. – P.200-204.

118. Miller J.L., James G.A., Goldstone A.P., Couch J.A., He A.G., Driscoll D.J., Liu Y. Enhanced activation of reward mediating prefrontal regions in response to food stimuli in Prader–Willi syndrome// J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2007. – Vol.78. - №6. – P.615–619.

119. Miller J.L., Lynn C.H., Driscoll D.C., Goldstone A.P., Gold J.A., Kimonis V, Dykens E., Butler M.G., Shuster J.J., Driscoll D.J. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome// Am J Med Genet A. – 2011. – Vol.155A. -№5.–P.1040-9.

120. Miller J.L., Lynn CH, Shuster J, Driscoll DJ: A reduced-energy intake, well balanced diet improves weight control in children with Prader-Willi syndrome//J Hum Nutr Diet. – 2013. – Vol. 26. - №.1. – P.2–9.

121. Miller J., Silverstein J., Shuster J., Driscoll D.J., Wagner M. Short-Term Effects of Growth Hormone on Sleep Abnormalities in Prader-Willi Syndrome// J

Clin Endocrinol Metab. – 2006. – Vol.91. - №2. – P.413-7.

122. Mowla S.J., Farhadi H.F., Pareek S., Atwal J.K., Morris S.J., Seidah N.G., Murphy R.A. Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor// J Biol Chem 2001. – Vol.276. – P.12660–12666.

123. Myers S.E., Carrel A.L., Whitman B.Y., Allen D.B. Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome// Journal of Pediatrics. – 2000. – Vol.137. - №1. – P.42–49.

124. Nakazato M., Hashimoto K., Shimizu E., Kumakiri C., Koizumi H., Okamura N., Mitsumori M., Komatsu N., Iyo M. Decreased levels of serum brain derived neurotrophic factor in female patients with eating disorders// Biol. Psychiatry. – 2003. – Vol.54. – P.485–490.

125. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents// Pediatrics. – 2004. – Vol.114. – P.555-576.

126. National Institute for Health & Clinical Excellence Guideline. Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. - 2010.

127. Nixon G.M., Rodda C.P., Davey M.J. Longitudinal association between growth hormone therapy and obstructive sleep apnea in a child with Prader-Willi syndrome// J Clin Endocrinol Metab. – 2011. – Vol.96. - №1. – P.29-33.

128. Nyunt O., Cotterill A.M., Archbold S.M., Wu J.Y., Leong G.M., Verge C.F, Crock P.A., Ambler G.R., Hofman P., Harris M. Normal cortisol response on low-

dose synacthen (1 microg) test in children with Prader Willi syndrome// J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – Vol.95. - №12. – P.:E464-467.

129. Paik K.H., Jin D.K., Song S.Y., Lee J.E., Ko S.H., Song S.M., Kim J.S., Oh Y.J., Kim S.W., Lee S.H., Kim S.H., Kwon E.K., Choe Y.H. Correlation between fasting plasma ghrelin levels and age, body mass index (BMI), BMI percentiles, and 24-hour plasma ghrelin profiles in Prader-Willi syndrome// J Clin Endocrinol Metab. – 2004. – Vol.89. – P.3885–3889.

130. Paik K.H., Lee M.K., Jin D.K., Kang H.W., Lee K.H., Kim A.H., Kim C., Lee J.E., Oh Y.J., Kim S., Han S.J., Kwon E.K., Choe Y.H. Marked suppression of ghrelin concentration by insulin in Prader-Willi syndrome// Journal of Korean Medical Science. – 2007. – Vol.22. - №2. – P.177-82.

131. Pan W., Banks W.A., Fasold M.B., Bluth J., Kastin A.J. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier// Neuropharmacology. – 1998. – Vol.37. – P.1553–1561.

132. Patapoutian, A., Reichardt, L.F. Trk receptors: mediators of neurotrophin action// Curr. Opin. Neurobiol. – 2001. – vol.11. – P. 272–280.

133. Patel AD, Stanley SA, Murphy KG, Frost GS, Gardiner JV, Kent AS, White NE, Ghatei MA, Bloom SR Ghrelin stimulates insulin-induced glucose uptake in adipocytes// Regulatory Peptides. – 2006. – Vol.134. - №1. – P.17-22.

134. Patel S.B., Reams G.P., Spear R.M. Freeman RH, Villarreal D. et al. Leptin: linking obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease// Curr Hypertens Rep. - 2008. – Vol. 10. - №2. – P.131-137.

135. Perry B, Wang Y. Appetite regulation and weight control: the role of gut hormones// Nutr Diabetes. – 2012. – Vol.2. – P.26.

136. Purnell J.Q., Weigle D.S., Breen P., Cummings D.E.. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein

cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans// *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol.88. – P.5747–5752.

137. Purcell L., Sze L., Loughnan G., Smith E., Herzog H., Sainsbury A., Steinbeck K., Campbell L.V., Viardot A. In adults with Prader–Willi syndrome, elevated ghrelin levels are more consistent with hyperphagia than high PYY and GLP-1 levels// *Neuropeptides.* – 2011. – Vol.45. - №4. – P.301–7.

138. Reichardt, L.F. Neurotrophin-regulated signalling pathways// *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B: Biol. Sci.* – 2006. – Vol.361. – P.1545–1564 .

139. Reus L., Pelzer B.J., Otten B.J., Siemensma E.P., van Alfen-van der Velden J.A., Festen D.A., Hokken-Koelega A.C., Nijhuis-van der Sanden MW. Growth hormone combined with child-specific motor training improves motor development in infants with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial// *Res Dev Disabil.* – 2013. – Vol.34. - №10. – P.3092-3103.

140. Rios, M. et al. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity// *Mol. Endocrinol.* – 2001. – Vol.15. – P.1748–1757.

141. Salehi A., Dornonville de la Cour C., Håkanson R., Lundquist I. Effects of ghrelin on insulin and glucagon secretion: a study of isolated pancreatic islets and intact mice// *Regul Pept.* – 2004. – Vol.118. - №3. –P.143-50.

142. Schlumpf M., Eiholzer U., Gygax M., Schmid S., van der Sluis I., l'Allemand D. A daily comprehensive muscle training programme increases lean mass and spontaneous activity in children with Prader-Willi syndrome after 6 months// *J Pediat Endocrinol & metab: JPEM.* – 2006. –Vol. 19. - №1. – P.65–74.

143. Schulze A., Mogensen H., Hamborg-Petersen B., Græm N., Ostergaard J. R., Brondum-Nielsen K. Fertility in Prader- Willi syndrome: a case report with

Angelman syndrome in the offspring// *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. – 2001. – Vol. 90. - №4. – P.455–459 .

144. Sedky K., Bennett D.S., Pumariega A. Prader Willi syndrome and obstructive sleep apnea: co-occurrence in the pediatric population// *J Clin Sleep Med*. – 2014. – Vol.10. - №4. – P.403-9.

145. Senda M., Ogawa S., Nako K., Okamura M., Sakamoto T., Ito S. The glucagon-like peptide-1 analog liraglutide suppresses ghrelin and controls diabetes in a patient with Prader-Willi syndrome// *Endocr J*. 2012. – Vol.59. - №10. – P.889-94.

146. Shapira N.A., Lessig M.C., He A.G., James G.A., Driscoll D.J., Liu Y. Satiety dysfunction in Prader–Willi syndrome demonstrated by fMRI// *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2005. – Vol.76. - №2. – P.260–262.

147. Shapira, N.A., Lessig, M.C., Lewis, M.H., Goodman, W.K., Driscoll, D.J. Effects of topiramate in adults with Prader–Willi syndrome// *Am. J. Ment. Retard*. – 2004. – Vol.109. – P. 301–309.

148. Siemensma E.P., Tummers-de Lind van Wijngaarden R.F., Festen D.A., Troeman Z.C., van Alfen-van der Velden A.A., Otten B.J., Rotteveel J., Odink R.J., Bindels-de Heus G.C., van Leeuwen M., Haring D.A., Oostdijk W., Bocca G., Mieke Houdijk E.C., van Trotsenburg A.S., Hoorweg-Nijman J.J., van Wieringen H., Vreuls R.C., Jira P.E., Schroor E.J., van Pinxteren-Nagler E., Willem Pilon J., Lunshof L.B., Hokken-Koelega A.C. Beneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study// *J Clin Endocrinol Metab*. – 2012. – Vol.97. - №7. – P.2307-14.

149. Sobrino Crespo C., Perianes Cachero A., Puebla Jiménez L., Barrios V., Arilla Ferreiro E. Peptides and Food Intake// *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2014. – Vol.24. - №5. – P.58.
150. Speiser Ph.W., Rudolf M.C., Anhalt H., Camacho-Hubner C., Chiarelli F., Eliakim A., Freemark M., Gruters A., HersHKovitz E., Iughetti L., Krude H., Latzer Y., Lustig R.H., Pescovitz O.H., Pinhas-Hamiel O., Rogol A.D., Shalitin S., Sultan C., Stein D., Vardi P., Werther G.A., Zadik Z., Zuckerman-Levin N., Hochberg Z. Obesity Consensus Working Group. Consensus statement: Childhood Obesity// *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol.90. - №3. – P.1871-1887.
151. Stafler P., Wallis P. Prader-Willi syndrome: who can have growth hormone?// *Arch Dis Child.* – 2008. – Vol.93. - №4. – P.341- 345
152. Steinhausen H. C., Eiholzer U., Hauffa B. P., Malin Z. Behavioural and emotional disturbances in people with Prader-Willi syndrome// *Journal of Intellectual Disability Research.* - 2004 – Vol.48. - №1. – P.47–52.
153. Stephen H. Sheldon, Meir H. Kryger, Ferber R., Gozal D. Principles and practice of Pediatric sleep medicine// 2nd ed. Philadelphia: Elsevier. – 2014.
154. Suzuki K., Jayasena C. N., Bloom S.R. Obesity and appetite control// Hindawi Publishing Corporation *Experimental Diabetes Research.* – 2012.
155. Swaab D.F. Prader-Willi syndrome and the hypothalamus// *Acta Paediatr.* – 1997. - №423. – P. 50-54.
156. Talebizadeh Z., Butler M.G. Insulin resistance and obesity-related factors in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects// *Clin Genet.* – 2005. – Vol.67. - №3. – P.230-9.

157. Tan T.M., Vanderpump M., Khoo B., Patterson M., Ghatei M.A., Goldstone A.P. Somatostatin infusion lowers plasma ghrelin without reducing appetite in adults with Prader–Willi syndrome// *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2004. – Vol.89. – P.4162–4165.
158. Tanaka Y., Abe Y., Oto Y., Itabashi H., Shiraishi M., Yoshino A., Obata K., Murakami N., Nagai T. Characterization of fat distribution in Prader-Willi syndrome: relationships with adipocytokines and influence of growth hormone treatment// *Am J Med Genet A*. – 2013. – Vol.161. - №1. – P.27-33.
159. Tapia-Arancibia L., Rage F., Givalois L., Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function// *Front Neuroendocrinol*. – 2004. – Vol.25. – P.77–107.
160. Tauber M. Prader-Willi syndrome: Update on treatment by growth hormone *Hôpital des Enfants*. Toulouse. France// *An Esp Pediatr*. – 2002. – Vol. 56. – P.12-16.
161. Tauber M. Effects of growth hormone treatment in children presenting with Prader-Willi syndrome: the KIGS experience. In: Ranke M.B., Price DA, Reiter EO, eds. *Growth hormone therapy in Pediatrics—20 years of KIGS// Basel/Karger*. – 2007. – P. 377–387.
162. Tauber M., Conte A.F., Moulin P., Molinas C., Delagnes V., Salles J.P. Hyperghrelinemia is a common feature of Prader-Willi syndrome and pituitary stalk interruption: a pathophysiological hypothesis// *Horm Res*. 2004. – Vol.62. - №1. – P.49-54.
163. Tauber M., Diene G., Molinas C., Hebert M. A review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS)// *Am J Med Genet A*. – 2008. – Vol.46. – P. 881–887.

164. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity// *Science*. – 1995. – Vol.270. – P.593–598.
165. Tong J., Prigeon R.L., Davis H.W., Bidlingmaier M., Kahn S.E., Cummings D.E., Tschöp M.H., D'Alessio D. Ghrelin suppresses glucosestimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans// *Diabetes*. – 2010. – Vol.59. - №9. – P.2145-51
166. Ukkola O. Ghrelin and metabolic disorders// *Curr. Protein Pept. Sci.* – 2009. – Vol.10. - №1. – P.2–7.
167. Unger, T.J. et al. Selective deletion of Bdnf in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus of adult mice results in hyperphagic behavior and obesity//*J. Neurosci.* – 2007. – Vol.27. – P.14265–14274.
168. Urquhart D. Investigation and management of childhood sleep apnoea// *Hippokratia*. – 2013. – Vol.17. - №3. – P.196-202.
169. van der Lely A.J., Tschop M., Heiman M.L., Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin// *Endocr Rev.* – 2004. – Vol.25. – P.426–457.
170. Vogels A., De Hert M., Descheemaeker M. J. et al. Psychotic disorders in Prader-Willi syndrome// *American Journal of Medical Genetics*. -2004. – Vol.127. - №3. – P:238–243.
171. Whitman B., Carrel A., Bekx T., Weber C., Allen D., Myers S. Growth hormone improves body composition and motor development in infants with Prader-Willi syndrome after six months// *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. – 2004. – Vol.17. - №4. – P.591–600.
172. Whitman BY, Myers S, Carrel A, Allen D. The behavioral impact of growth hormone treatment for children and adolescents with Prader-Willi

syndrome: a 2-year, controlled study// *Pediatrics*. – 2002. – Vol.109. - №2. – P.E35.

173. Whittington J., Holland A., Webb T., et al. Cognitive abilities and genotype in a population-based sample of people with Prader-Willi syndrome// *J Intellect Disabil Res*. – 2004. – Vol.48. – P.172.

174. Whittington J.E., Holland A.J. *Prader-Willi Syndrome: Development and Manifestations*//Cambridge University Press, Cambridge. – 2004.

175. Wiedmer P., Nogueiras R., Broglio F., D'Alessio D., Tschop M.H. Ghrelin, obesity and diabetes// *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. -2007. – Vol.3. - №10. – P.705–12.

176. Williams K., Scheimann A., Sutton V., Hayslett E., Glaze D.G. Sleepiness and sleep disordered breathing in Prader-Willi syndrome: relationship to genotype, growth hormone therapy, and body composition// *J Clin Sleep Med*. – 2008. – Vol.4. - №2. – P.111–118.

177. Wollmann H.A., Schultz U., Grauer M.L., Ranke M.B. Reference values for height and weight in Prader-Willi syndrome based on 315 patients// *Eur J Pediatr*. – 1998. – Vol.157. – P.634-642.

178. Xu B., Goulding E.H., Zang K., Cepoi D., Cone R.D., Jones K.R., Tecott L.H., Reichardt L.F. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor// *Nat Neurosci*. – 2003. – Vol.6. – P.736–742.

179. Yamada K., Matsuzawa H., Uchiyama M., Kwee I.L., Nakada T. Brain developmental abnormalities in Prader-Willi syndrome detected by diffusion tensor imaging// *Pediatrics*. – 2006. – Vol.118. - №2. – P.442-8.

180. Yearwood E.L., Mc Culloch M.R., Tucker M.L., Riley J.B. Care of the patient with Prader-Willi syndrome// *Medsurg Nursing: The Journal of Adult Health*. – 2011. – Vol.20. - №3. – P.113-22.
181. Yeckel C.W., Weiss R., Dziura J., Taksali Sara E., Dufour Sylvie, Burgert Tania S., William V. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents// *J Clin Endocrinol Metab*. – 2004. – Vol. 89. – P.1096-1101.
182. Yeo G.S. et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay// *Nat. Neurosci*. – 2004. – Vol.7. – P.1187–1189.
183. Zipf W.B. Glucose homeostasis in Prader-Willi syndrome and potential implications of growth hormone therapy// *Acta Paediatr* 1999. – Vol.88. - № 433. – P.115-117.
184. Zou C.C., Liang L., Zhao Z.Y. Factors associated with fasting plasma ghrelin levels in children and adolescents// *World Journal of Gastroenterology*. – 2008. – Vol.14. - №5. – P.790–794.