

На правах рукописи

БОГОВА ЕЛЕНА АХСАРБЕКОВНА

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

(14.01.02 – Эндокринология)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор член-корр. РАН, д.м.н., профессор П.В. Глыбочко)

Научный руководитель:

Волеводз Наталья Никитична,

доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Петряйкина Елена Ефимовна,

доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

Маслова Ольга Ивановна,

доктор медицинских наук, профессор, заведующая психоневрологическим отделением ФГБНУ «Научный центр здоровья детей»

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 18 февраля 2015 г. в 14:00 на заседании Диссертационного совета Д 208.126.01 в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Автореферат разослан « » _____ 2014 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета

доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Синдром Прадера-Вилли (СПВ) является самой частой генетической причиной ожирения и представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему, требующую особого подхода и специальных знаний. Возникает синдром из-за недостаточной экспрессии наследуемых отцовских генов длинного плеча 15-й хромосомы (локусы 11-13) и встречается независимо от расовой или гендерной принадлежности, в среднем у 1 из 10 - 30 000 живых новорожденных [Emerick J.E., 2013].

Заболевание характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом и, помимо ожирения, включает в себя фенотипические особенности, задержку роста, психомоторного и умственного развития, гипогонадизм, апноэ во сне. 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 [Yearwood E.L., 2011]. 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 неизвестны, 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: дислипидемия, инсулинорезистентность, гипергликемии, нарушение дыхания во сне, которые недостаточно изучены у детей с СПВ [Lionti T., 2012].

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. Однако при обследовании взрослых пациентов с СПВ и больных со структурным поражением гипоталамуса (краниофарингиомой) было выявлено, что пациенты с СПВ отличаются от последних высоким содержанием единственно известного орексигенного периферического пептида – грелина [Goldstone A.P., 2005]. 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.

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.

Цель и задачи исследования

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

- У всех пациентов с СПВ старше 15 лет развивается избыточная масса тела и ожирение, в 23% случаев – морбидное.
- Ожирение при СПВ характеризуется более низким содержанием тощей массы и преобладанием жировой массы по сравнению с больными конституционально-экзогенным ожирением.
- У детей и подростков с СПВ отмечается гиперлептинемия и гипергрелинемия (как пре-, так и постпрандиально) при сравнении с пациентами с конституционально-экзогенным ожирением. Содержание нейротрофического фактора головного мозга значительно выше при СПВ, чем у детей с нормальным весом.
- Синдром обструктивного апноэ сна встречается в 60% случаев у детей с СПВ и ассоциирован со степенью ожирения.
- 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» (Москва, ноябрь 2012 г.); 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 2013 г.); на VIII Международной конференции, посвященной синдрому Прадера-Вилли (Кэмбридж, июль 2013 г.); 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 г.); на II Всероссийском конгрессе «Инновационные технологии в эндокринологии с участием стран СНГ» (Москва, май 2014г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 14 работ, из них 3 статьи в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания проведенных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, который включает 4 отечественных и 180 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 12 таблицами и 25 рисунками.

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]). 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, и их половое развитие 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 (рук. – член-корр. РАН, проф., В.А. Петеркова) ФГБУ “Эндокринологический научный центр”

Минздрава России (рук. - академик РАН, проф. И.И. Дедов) и включало в себя анализ жалоб и анамнестических данных, объективное обследование, антропометрию, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Молекулярно-генетические исследования

У всех пациентов с СПВ диагноз был подтвержден молекулярно-генетическими методами (рук. лаборатории эпигенетики - д.б.н., проф. Д.В. Залетаев, ФГБУ Медико-генетический научный центр (рук. – 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 напольных 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 – $SDS \text{ ИМТ} \geq 2$ [Cole T.J., 2000.; Speiser Ph. 2005].

Оценка стадии полового развития производилась 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 [НИИ, 2004].

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

Пробы венозной крови брали не менее чем через 12 часов после последнего приема пищи. Исследования липидов крови (общего холестерина, липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ)), глюкозы, аланин-трансаминазы (АЛТ), аспартат-трансаминазы (АСТ) выполнялись на биохимическом анализаторе Architect 4000 (Abbott). В сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом определялся иммунореактивный инсулин (ИРИ) на анализаторе Cobas 6000 (Roche), инсулиноподобный фактор роста первого типа (ИФР-1) и гормон роста (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, НФГМ 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: $\text{SDS} = \text{фактический показатель} - \text{средний показатель для данного возраста/стандартное отклонение (SD) для данного возраста}$ [Lofqvist C, 2001].

Состояние углеводного обмена и секреции инсулина оценивалось 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 Matsuda 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 [Matsuda M., 1999]. Инсулинорезистентность диагностировали при значении индекса НОМА $>3,2$ [Keskin M., 2005] и Matsuda $<2,6$ [Петеркова В.А, 2011]. Диагноз дислипидемии устанавливали при содержании общего холестерина $\geq 5,2 \text{ ммоль/л}$, ЛПВП <1 , ЛПНП $\geq 3,4 \text{ ммоль/л}$, ТГ $\geq 1,1 \text{ ммоль/л}$ для детей от 0 до 9 лет и $\geq 1,5$ для детей от 10 до 19 лет [Kavey R.W., 2011].

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) с участием зав. отделением медицины сна ЦКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, доц., к.м.н. - М.Г. Полуэктова. Для оценки результатов полисомнографии использовались критерии Американской академии медицины сна 2007 года [Iber C., 2007].

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%].

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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, из них 93% были рождены маловесными, у 6,6% был низкий рост при рождении. В **раннем неонатальном периоде** у 100% пациентов с СПВ отмечалась выраженная мышечная гипотония, трудности при кормлении из-за слабости сосательного рефлекса с необходимостью зондового питания у 80% из них. У 85% детей с СПВ отмечалась задержка психомоторного развития. Катамнестическое 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 ÷ 1,4], в 1,5 года = =2,58 [1,93 ÷ 3,77], в 2 года= 2,38 [-1,16 ÷ 0,86], 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 1).

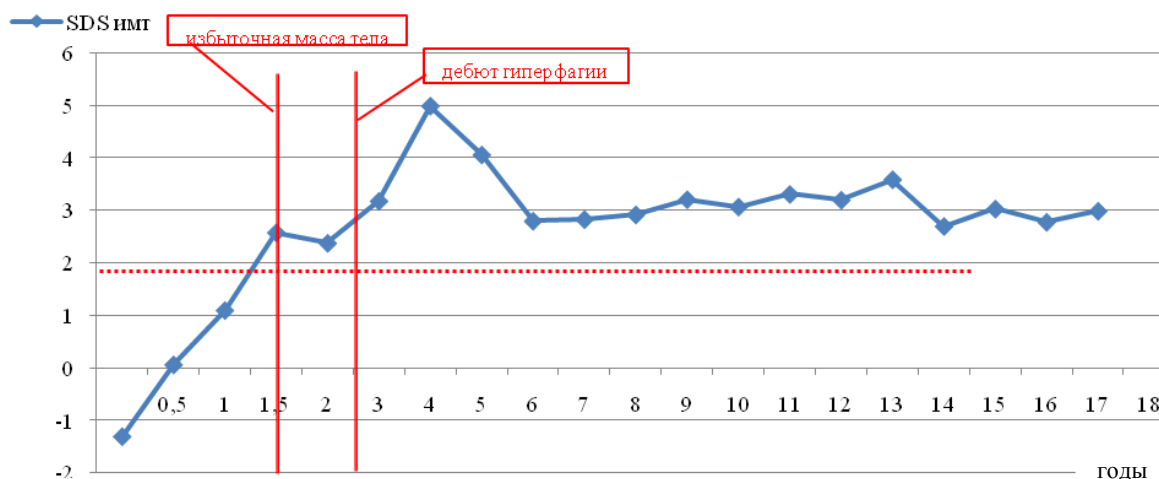


Рисунок 1. Динамика веса у детей с синдромом Прадера-Вилли по данным анамнеза

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

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

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 в более старшем возрасте – старше 13 лет у девочек, и 14 – у мальчиков (рисунок 2, 3).

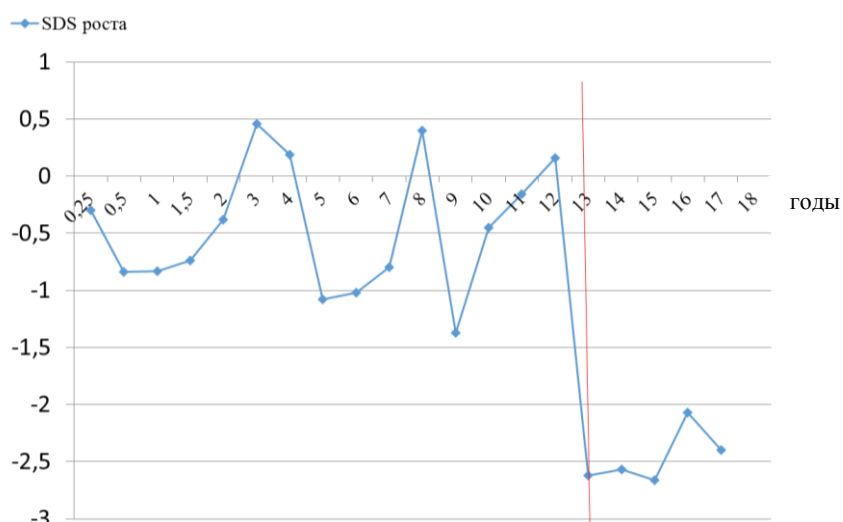


Рисунок 2. Динамика роста у девочек с синдромом Прадера-Вилли по данным анамнеза

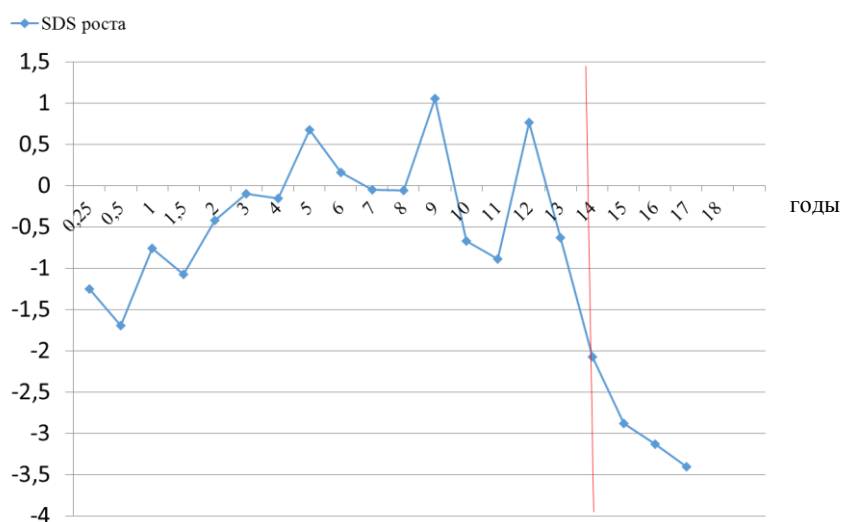


Рисунок 3. Динамика роста у мальчиков с синдромом Прадера-Вилли по данным анамнеза

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.

Оценка секреции ГР и ростовых факторов у детей с СПВ

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, у 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 инсулиноподобного фактора роста-1 (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 [-1,98÷0,37] SDS.

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

Для изучения особенностей ожирения и метаболических нарушений у детей с СПВ 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 первую группу включены 36 детей с СПВ с ожирением (СПВож) (24 девочки, 12 мальчиков), в возрасте 10,10 [6,5 ÷ 11,25] лет, SDS ИМТ 3,47 [2,99 ÷ 4,55]. Вторую группу составили 9 детей с СПВ без ожирения (СПВб/о), в возрасте 9,5 [3,7 ÷ 11,5] лет, SDS ИМТ 1,2 [0,57 ÷ 1,4]. Пациентами третьей группы были 47 детей (30 девочек, 17 мальчиков) с КЭО, в возрасте 10,0 [6,5 ÷ 12,0] лет, SDS ИМТ 3,3 [2,83 ÷ 3,87]. ИМТ и SDS ИМТ у пациентов с СПВож и КЭО были аналогичны. Значения объема талии не отличались между группами СПВож и КЭО ($p>0,05$). Пациенты с СПВ как с ожирением (-0,3 [-1,31 ÷ 0,62]), так и без него ($SDS_{\text{роста}}=-1,32[-2,75\div-0,74]$) были значимо ниже пациентов с КЭО ($SDS_{\text{роста}}=+1,31 [0,69 \div 2,29]$) ($p<0,01$), при этом рост детей с СПВож и СПВб/о статистически достоверно не отличался ($p>0,05$).

Денситометрическое исследование 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 ÷ 57,3]; 46,65 [41,3 ÷ 50,2]%, $p<0,01$ соответственно), а тощей массы - ниже (46,35[42,7÷49,85] и 53,35[49,8÷58,7]%, $p<0,01$ соответственно) (рисунок 4).

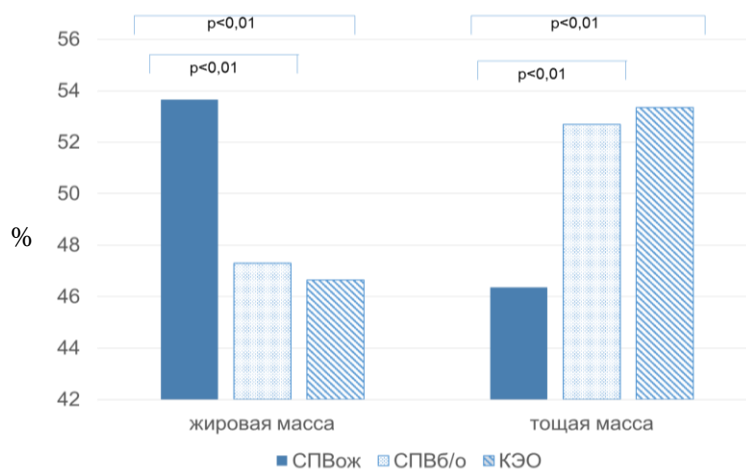


Рисунок 4. Композиционный состав тела пациентов с синдромом Прадера-Вилли с ожирением, без ожирения и детей с конституционально-экзогенным ожирением

Процентное содержание жировой массы у детей с СПВож было значимо 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 4).

Дислипидемия с одинаковой частотой определялась во всех трех группах, даже у пациентов с СПВб/о. 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, $p=0,048$) (таблица 1, рисунок 5).

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 1).

Таблица 1.

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]	$p^{1-2}, p^{2-3} < 0,01$

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 1).

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 1).

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 5).

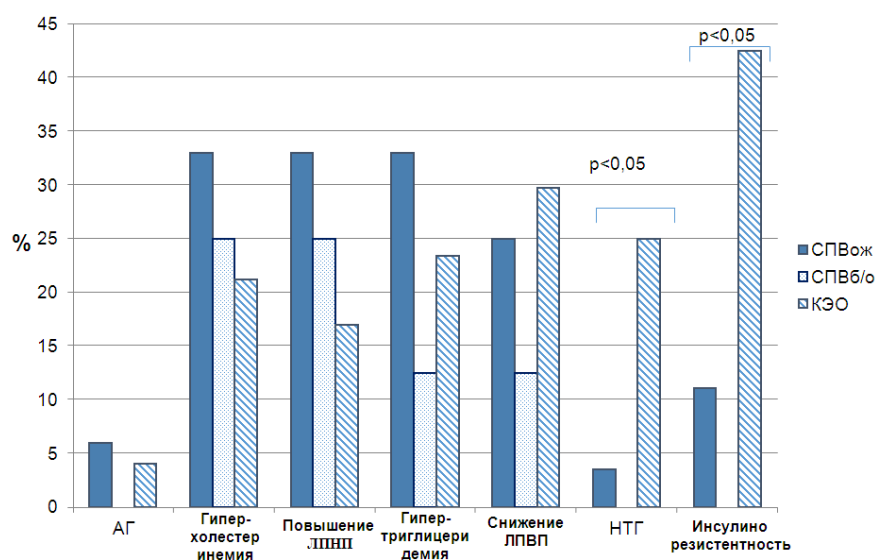


Рисунок 5. Встречаемость(%) гипертензии, дислипидемий, нарушения толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности у пациентов с синдромом Прадера-Вилли с ожирением, без ожирения и у больных с конституционально-экзогенным ожирением

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

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 6).

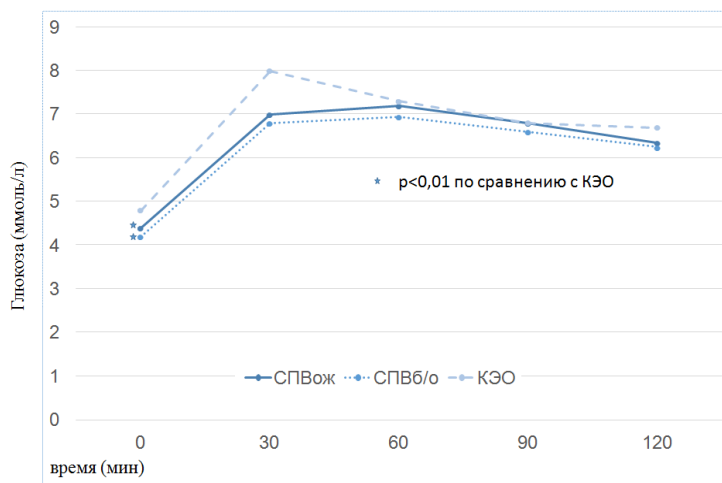


Рисунок 6. Гликемия при ОГТТ у пациентов с синдромом Прадера-Вилли с ожирением, без ожирения и у детей с конституционально-экзогенным ожирением

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 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 7).

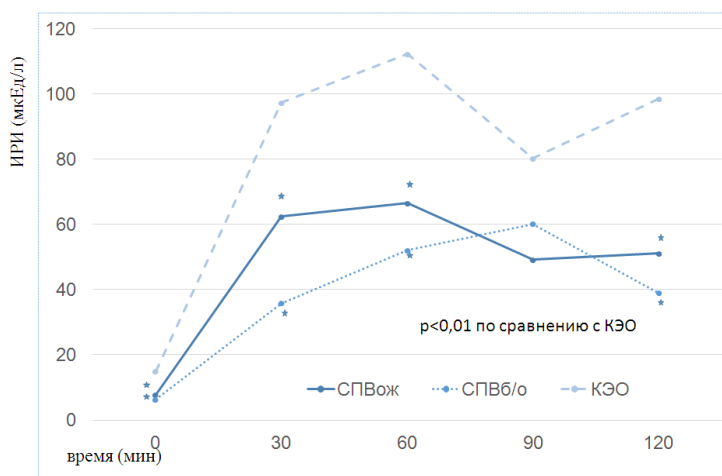


Рисунок 7. Секретия ИРИ при ОГТТ у пациентов с синдромом Прадера-Вилли с ожирением, без ожирения и у детей с конституционально-экзогенным ожирением

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÷2,64]; 3,01[2,19÷5,3], соответственно, $p < 0,01$), а индекс ISI Matsuda ($N > 2,6$), рассчитанный на фоне проведения ОГТТ – выше (5,0 [3,72÷8,1]; 2,66 [1,6÷3,96], $p < 0,01$) (рисунок 8). У детей с СПВб/о по сравнению с детьми с КЭО также отмечались более низкие показатели НОМА-IR (1,11 [0,6÷1,74]; 3,01 [2,19÷5,3] соответственно, $p < 0,01$) и более высокие значения ISI Matsuda (7,89 [5,41÷9,8]; 2,66 [1,6÷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 8).

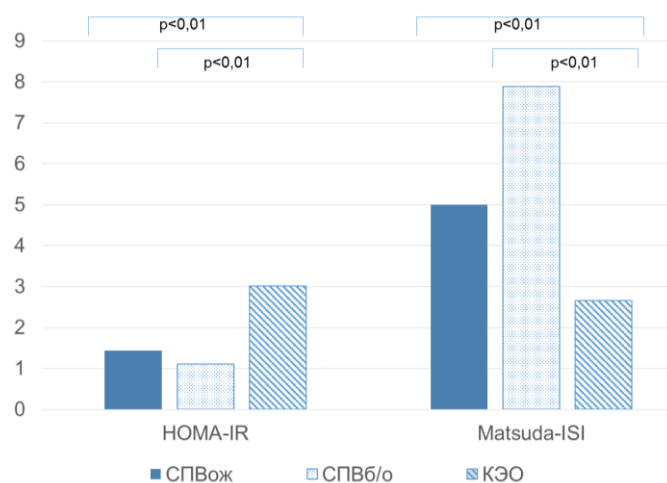


Рисунок 8. Индексы инсулинорезистентности у пациентов с синдромом Прадера-Вилли с ожирением, без ожирения и детей с конституционально-экзогенным ожирением

Нарушение дыхания во сне у детей с синдромом Прадера-Вилли

Расстройства дыхания во сне у пациентов с СПВ отнесены к числу малых диагностических признаков СПВ. У детей 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, а работ с проведением полисомнографии («золотой стандарт» диагностики расстройств дыхания во сне) у пациентов с СПВ немного. Для изучения характера и распространенности расстройств дыхания во сне при СПВ было проведено полисомнографическое исследование 27 пациентам с СПВ (16 мальчиков, 11 девочек) в возрасте 8,5 лет [5,2÷13,0].

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) был выявлен у 16 больных (59,2%): у 7 из них (25,9%) - легкой, у шестерых (22,2%) - средней, у троих (11,1%) - тяжелой степени тяжести. 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.

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 пациентов с СПВ с ожирением была подобрана контрольная группа больных с КЭО (таблица 2).

Не было выявлено статистически значимых различий в распространенности и характере нарушений дыхания во сне между пациентами с СПВ и КЭО (таблица 3).

Таблица 2.
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

Таблица 3.

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-ю 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-й стадии	17,15 [12,5 ÷ 23,6]	21,55 [18,05 ÷ 27,35]	p=0,26
%ОВС 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

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

Исследование орексигенного пептида – грелина у детей с синдромом Прадера-Вилли

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

Базальное содержание грелина было 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, $p<0,01$). Постпрандиальные уровни 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 9).

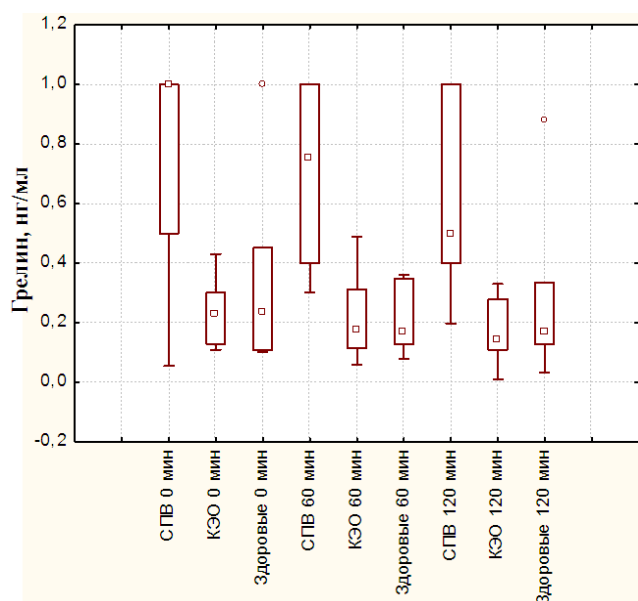


Рисунок 9. Пре- и постпрандиальная концентрация грелина у детей с синдромом Прадера-Вилли, с конституционально-экзогенным ожирением и здоровых детей

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

Содержание нейротрофического фактора головного мозга у детей с синдромом Прадера-Вилли

Нейротрофический фактор головного мозга (НФГМ), его рецептор тропомиозинкиназа В (trkB) участвуют в регуляции энергетического обмена и пищевого поведения [Reichardt, 2006], способствуя снижению аппетита. Основным «пулом» и источником его секреции является ЦНС, откуда он попадает в кровь, проникая через гемато-энцефалический барьер, и депонируется в тромбоцитах [Xu В, 2003]. Концентрация НФГМ в сыворотке крови соответствует его содержанию в ЦНС [Karege F, 2002].

Мы исследовали содержание НФГМ в сыворотке крови у детей с СПВ (n=29), с КЭО (n=27) и здоровых детей (n=14) (таблица 4). 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).

Таблица 4.

Концентрация нейротрофического фактора головного мозга у детей с синдромом Прадера-Вилли, с 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 (*10 ⁹ /л)	285,5[249,0÷341,0]	285,0 [267,0 ÷324,0]	291,0 [250,0 ÷ 307,0]	p>0,05

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 10).

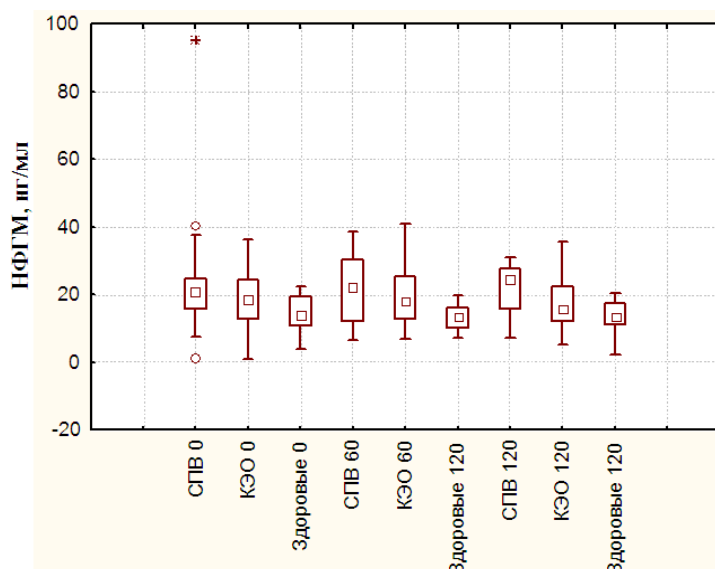


Рисунок 10. Содержание нейротрофического фактора в крови у больных с синдромом Прадера-Вилли, детей с конституционально-экзогенным ожирением и здоровых детей

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.

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

Терапию р-ГР в дозе 0,033 мг/кг/сут получали 6 пациентов с СПВ с диагностированным СТГ-дефицитом в возрасте 9,2 [7,8 ÷ 13,4] лет в течение 12 месяцев. Для сравнительной оценки эффективности терапии была подобрана контрольная группа по полу, возрасту, весо-ростовым параметрам из 6 детей с СПВ, не получающим р-ГР.

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. Содержание ИФР-1 (123,15 [48,3÷219,9]; 406,3 [343,3÷429,20], $p=0,04$), а также SDS ИФР-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, $p=0,42$).

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 ($p=0,05$). На протяжении всего курса терапии р-ГР не было выявлено побочных эффектов, потребовавших отмены препарата.

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.

В сравнительное исследование параметров ожирения были включены пациенты с СПВ сопоставимые по SDS ИМТ, возрасту и полу. 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].

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Bogova E., Volevodz N., Peterkova V. Normal physical, intellectual and sexual development in patient with Prader-Willi syndrome// Hormone Research in Paediatrics Abstracts 50th Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, Glasgow, United Kingdom. - 2011. – Vol.76 (suppl.2). - P. 186.
2. Богова Е.А., Волеводз Н.Н., Косыгина А.В. Эндокринно-метаболические нарушения у пациентов с синдромом Прадера-Вилли// VI Всероссийский конгресс эндокринологов. Сборник тезисов, Москва. - 2012г. – С. 531.
3. Bogova E., Volevodz N., Bakanova T., Scheglova O. The metabolic parameters of insulin sensitivity relative to Body Mass Index (BMI) in Prader-Willi patients in Russian population// Hormone Research in Paediatrics, Abstracts 51th Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, Leipzig, Germany. - 2012. – vol.78 (suppl 1). – P. 182-183.

4. Богова Е.А., Волеводз Н.Н., Полуэктов М.Г. Расстройства дыхания во сне при синдроме Прадера-Вилли// VIII Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы сомнологии» памяти академика РАЕН проф. Я.И. Левина. Сборник материалов, Москва. - 2012. – С. 18.
5. Богова Е.А., Волеводз Н.Н., Петеркова В.А, Полуэктов М.Г. Новые возможности в лечении детей с синдромом Прадера-Вилли: оценка эффективности и безопасности проводимой терапии// Первая всероссийская научная конференция молодых ученых-медиков «Инновационные технологии в медицине XXI века», Москва. – 2012. –С.143-144.
6. Богова Е.А., Волеводз Н.Н., Новиков П.В., Семячкина А.Н. Антропометрические и гормональные проявления синдрома Прадера-Вилли у детей// Материалы VI городской научно-практической конференции «Эндокринологические аспекты в педиатрии», Москва. – 2012. - С.12.
7. Bogova E., Volevodz N., Peterkova V. Is increased insulin sensitivity in Prader-Willi syndrome due to hyperghrelinemia? // 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology, Milan, Italy. - 2013. – P. 100 (P1-d2-327).
8. Bogova E., Volevodz N., Kalinchenko N., Peterkova V. The brain-derived neurotrophic factor postprandial secretion is increased in patients with Prader-Willi syndrome compared to obese and lean control subjects// 8th International Prader-Willi Syndrome Organisation Conference, Cambridge. - 2013. - P. 149-150.
9. Богова Е.А., Волеводз Н.Н. Синдром Прадера-Вилли: новые возможности в лечении детей// Проблемы эндокринологии, Москва. - 2013. – Т.59. - №4. – С.33-40.
10. Волеводз Н. Н., Богова Е.А., Немцова М. В., Ермакова М. А., Чернова Т. О., Сазонова Н.И. Особенности ожирения и метаболических нарушений при синдроме Прадера-Вилли у детей// Проблемы эндокринологии, Москва. - 2014. – Т.60. - №1. – С.24-31.
11. Богова Е.А. Клинико-гормональные аспекты синдрома Прадера-Вилли// Вопросы детского ожирения: материалы X всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской диabetологии и эндокринологии», Санкт-Петербург. - 2014. – С. 3-16.
12. Богова Е.А., Волеводз Н.Н. Клинические и гормонально-метаболические особенности ожирения у детей с синдромом Прадера-Вилли// II Всероссийский конгресс «Инновационные технологии в эндокринологии с участием стран СНГ» сборник тезисов, Москва. - 2014.

13. Богова Е.А., Волеводз Н.Н., Ильин А.В., Петеркова В.А. Гипергрелинемия при синдроме Прадера-Вилли// Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т.60. – С.30-37.
14. Bogova E., Volevodz N., Peterkova V. Profiles of obesity in Prader-Willi syndrome// Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2014. - №122. - LB14.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ** – артериальная гипертония
- АД** – артериальное давление
- АЛТ** - аланин-трансаминаза
- АСТ** - аспартат-трансаминаза
- ГР** – гормон роста
- ДАД** – диастолическое артериальное давление
- ИМТ** – индекс массы тела
- ИРИ** - иммунореактивный инсулин
- ИФР-1** - инсулиноподобный фактор роста типа 1
- ЛПВП** - липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП** – липопротеиды низкой плотности
- НТГ** – нарушение толерантности к глюкозе
- НФГМ** - нейротрофический фактор головного мозга
- ОГТТ** - оральная глюкозо-толерантная проба с глюкозой
- ОРД** – однородительская дисомия
- ОТ** – окружность талии
- р-ГР** - рекомбинантный гормон роста
- САД** – систолическое артериальное давление
- СПВ** - синдром Прадера-Вилли
- СТГ** - соматотропный гормон
- ТГ** - триглицериды
- del** – делеция
- SDS** - standard deviation score