

Диагностика и лечение синдрома Прадера-Вилли. Обзор действующих международных консенсусов

Витебская А.В.*

Университетская детская клиническая больница Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова
(директор – профессор, д.м.н. Геппе Н.А.)

Проанализированы международные консенсусы специалистов и клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Прадера-Вилли (СПВ): Консенсус по диагностическим критериям СПВ (1993 г.); Консенсусы Американской ассоциации СПВ (Prader-Willi Syndrome Association (PWSA) – USA) по наблюдению пациентов с нарушением дыхания (2007 г.), остеопорозом (2008 г.), терапии гормоном роста при СПВ (2000 и 2009 гг.); Клинические рекомендации Американского общества эндокринологов по диагностике и терапии детского ожирения (2008 г.); Консенсус Второй встречи экспертов по комплексной помощи пациентам с СПВ, опубликованный в виде Рекомендаций по диагностике и лечению СПВ (2008 г.). Проведен исторический анализ и сравнение рекомендаций. Отсутствие российских клинических рекомендаций по терапии пациентов с СПВ делает необходимым подробное изучение вышеперечисленных документов.

Ключевые слова: синдром Прадера-Вилли, диагностика, лечение, консенсус, клинические рекомендации.

Diagnosis and treatments of Prader-Willi syndrome: a review of current consensuses

Vitebskaya A.V.*

University Children's Clinical Hospital of I.M. Sechenov's First Moscow State Medical University; Ul. Trubetskaya, dom 9, stroenie 2, Moscow, Russia, 119991

We analyzed international consensuses of experts and clinical recommendations on diagnosis and treatment of Prader-Willi syndrome (PWS): PWS consensus diagnostic criteria (1993); US PWS Association (PWSA-USA) consensus statements on evaluating of breathing abnormalities (2007), osteoporosis (2008), growth hormone treatment in PWS (2000 and 2009); Endocrine society clinical practice guideline on Prevention and treatment of pediatric obesity (2008); the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS Consensus published as Recommendations for the diagnosis and management of PWS (2008). Historical analysis and comparison of recommendations are presented in this review article. Absence of Russian clinical practice guidelines on PWS patients management makes necessary the detailed study of listed documents.

Keywords: Prader-Willi syndrome, diagnosis, therapy, consensus, clinical guidelines.

*Автор для переписки/Correspondence author – dr.vitebskaya@gmail.com

DOI: 10.14341/OMET201439-17

Введение

Синдром Прадера-Вилли (СПВ) – мультисистемное генетическое заболевание, развивающееся в результате недостаточной экспрессии унаследованных от отца импринтированных генов на хромосоме 15q11-q13 [1, 2]. Распространенность этого синдрома в мире составляет 1 на 50 000, а рождаемость – 1 на 30 000 [3].

Пациентам с СПВ на протяжении жизни требуется помощь врачей различных специальностей: клинического генетика, невролога, эндокринолога, ортопеда, оториноларинголога, психиатра, так как для каждого возраста характерны свои клинические проявления. В неонатальном периоде это тяжелая мышечная гипотония и проблемы с кормлением, которые в раннем детстве сменяются гиперфагией, в короткие сроки приводящей к морбидному ожирению. В период дет-

ства выявляется низкорослость, а в подростковом возрасте – гипогонадизм. Для СПВ также характерно нарушение дыхания, в частности, апноэ во сне. Кроме этого, все пациенты имеют сложности в обучении и серьезные поведенческие проблемы [4].

Основные принципы диагностики, лечения и адаптации пациентов с СПВ изложены в целом ряде клинических рекомендаций. Такое пристальное внимание к достаточно редкому заболеванию во многом обусловлено активностью Международной организации и Американской ассоциации СПВ (International Prader-Willi Syndrome Organization (IPWSO), Prader-Willi Syndrome Association (PWSA)), клинические советы которых регулярно публикуют рекомендации и консенсусы по наблюдению пациентов с нарушением дыхания [5], остеопорозом [6], применению при СПВ препаратов гормона роста (ГР) [7, 8]. Проблема ожи-

рения при СПВ рассматривается в Клинических рекомендациях Американского общества эндокринологов по диагностике и терапии ожирения у детей и подростков [9]. На Второй встрече экспертов по комплексной помощи пациентам с СПВ был разработан Консенсус, опубликованный позднее в качестве Рекомендаций по диагностике и лечению СПВ [3]. Отсутствие российских клинических рекомендаций по терапии пациентов с СПВ делает актуальным подробное изучение вышеперечисленных документов.

Диагностика СПВ

Самый ранний Консенсус по диагностике СПВ датируется 1993 г. [4]. Среди современных документов тема диагностики наиболее полно изложена в Клинических рекомендациях по диагностике и лечению СПВ, разработанных по итогам Второй встречи экспертов [3]. Интересно, как поменялись взгляды ученых за 15 лет, разделяющие публикацию этих документов. Первый Консенсус был целиком посвящен выявлению клинических симптомов, характерных для СПВ, на разных этапах жизни [4]. Несмотря на то, что диагноз СПВ может быть легко заподозрен клинически, по мнению современных экспертов, молекулярно-генетическое исследование является обязательным [3].

СПВ развивается вследствие недостаточности экспрессии генов на наследуемой от отца хромосоме 15q11-q13. Гены-кандидаты для СПВ в этом регионе подвержены физиологическому импринтингу и молчат на хромосоме, унаследованной от матери [2]. В 75% случаев определяется делеция отцовской хромосомы 15q11-q13, дисомия единственной родительской (ДЕР) материнской аллели – в 24%, дефекты импринтинга (ДИ) – в 1%, транслокация отцовской хромосомы – в <1% случаев [10, 11].

Методы генетических исследований

Анализ метилирования ДНК – единственный метод, который может подтвердить или опровергнуть диагноз СПВ, и поэтому является методом выбора при первичной диагностике. Импринтинговые гены демонстрируют различное метилирование ДНК в зависимости от родительской принадлежности [1]. Если анализ показывает только материнскую последовательность, диагноз СПВ подтверждается.

С помощью метода флуоресцентной гибридизации in situ (Fluorescence in situ hybridization (FISH)) могут быть выявлены хромосомные транслокации и перестройки [12]. Однако при проведении FISH дефекты

материнской и отцовской аллелей неотличимы, поэтому необходим анализ метилирования, чтобы дифференцировать СПВ и синдром Ангельмана (развивается вследствие делеции того же участка материнской аллели).

Если результат анализа ДНК-метилирования подтверждает СПВ, следует провести исследование полиморфизма ДНК у пробанда и его родителей, чтобы отличить материнскую ДЕР от ДИ. Пациентам с ДИ требуются дальнейшие исследования для выявления делеции центра импринтинга. Если отец ребенка носитель такой делеции, риск заболевания у sibса составляет около 50%. В семьях с хромосомной транслокацией риск повтора достигает 10%, а в других случаях он такой же, как в остальной популяции [12].

По мнению экспертов [3], в будущем более широко будет применяться новый метод, метилирование-специфичная мультиплексная лигазозависимая амплификация (MS-MLPA), позволяющий подтвердить СПВ и отличить делецию от ДЕР и ДИ [13].

Особенности экспрессии генов, расположенных в регионе, ответственном за развитие СПВ, могут объяснить корреляции между фенотипом и генотипом. Например, гипопигментация наблюдается в первую очередь при делеции. Пациенты с ДЕР, по сравнению с пациентами с делециями, реже имеют типичные для СПВ черты лица, для них характерен больший риск психоза, более высокий балл вербального интеллекта и меньшие поведенческие нарушения [14].

Пренатальная диагностика

Пренатальная диагностика проводится редко, но теоретически СПВ можно заподозрить при уменьшении движений плода и многоводии [15]. Возможно генетическое исследование образцов, полученных из ворсин хориона при амниоцентезе [16]. FISH может выявить делеции, но в случае ДЕР или ДИ анализ метилирования ДНК будет затруднен из-за относительной гипометилизации ткани ворсин хориона. По мнению экспертов, внедрение в пренатальную диагностику СПВ сравнительной массовой геномной гибридизации позволит решить описанные проблемы [3].

Постнатальная диагностика

Для СПВ характерна вариабельность симптомов на протяжении жизни. Клинические проявления зависят от возраста пациента (табл. 1). В Консенсусе Второй встречи экспертов по СПВ [3] и в Клинических рекомендациях по лечению ожирения у детей [9] вы-

Таблица 1

Показания для проведения молекулярно-генетического исследования [3]	
Возраст обследования	Симптомы, достаточные для назначения срочного исследования
От рождения до 2 лет	гипотония с нарушением сосания
2–6 лет	гипотония с нарушением сосания в анамнезе общая задержка развития задержка роста и/или ускоренная прибавка массы тела
6–12 лет	гипотония с нарушением сосания в анамнезе (гипотония часто персистирует) общая задержка развития избыточное питание (гиперфагия, одержимость пищей) с центральным ожирением, если не контролируются
От 13 лет до взрослого возраста	когнитивные нарушения, обычно легкое отставание умственного развития избыточное питание (гиперфагия, одержимость пищей) с центральным ожирением, если не контролируются гипоталамический гипогонадизм и/или типичные поведенческие проблемы (в том числе приступы гнева и обсессивно-компульсивные расстройства)

сказывается единое мнение, что генетическое исследование не стоит проводить каждому ребенку с ожирением и проблемами в обучении, но снижение скорости роста, специфические дисморфичные черты и неонатальная гипотония в анамнезе — показания для обследования. Назначение генетического исследования должно также рассматриваться у подростков и взрослых с поведенческими и психологическими проблемами в сочетании с ожирением и незавершенным половым созреванием. Однако следует отметить, что при отсутствии одного из кардинальных проявлений СПВ в раннем возрасте (мышечная гипотония, нарушение сосания и глотания, крипторхизм у мальчиков) высока вероятность отрицательного результата генетического исследования [17].

Основные клинические проявления СПВ и методы их лечения

Мышечная гипотония и проблемы с кормлением

В период новорожденности и раннего детства мышечная гипотония является наиболее тяжелым симптомом. Из-за тяжелой гипотонии и плохого сосания, приводящих к нарушению глотания и снижению массы тела, новорожденным с СПВ часто назначается кормление через зонд на протяжении более чем двух месяцев. К настоящему моменту нет единого мнения по оптимальному режиму питания, и остается неясным, является ли обязательным кормление через зонд или оно должно применяться только в том случае, когда интенсивное и постоянное кормление недостаточно [3].

Мышечная гипотония и уменьшенная мышечная масса при СПВ приводят к задержке психомоторного развития. Гипотония мышц уменьшается с возрастом, но не исчезает совсем. В связи с этим физические упражнения должны стать неотъемлемой частью ежедневной жизни. По мнению экспертов, они более эффективны в комбинации с терапией ГР [3]. В период детства для преодоления нарушений артикуляции и задержки развития также важно логопедическое лечение [18].

Гиперфагия, ожирение и их осложнения

В течении СПВ раньше выделяли два этапа: проблемное кормление с частым нарушением глотания и гиперфагия, приводящая к ожирению. Результаты исследований последних лет предполагают более сложное прогрессирование, ведущее к четырем основным фазам питания. В первую фазу у ребенка выражена мышечная гипотония и нет избытка массы тела. Подфаза 1а включает проблемы при кормлении с нарушением глотания или без него. В подфазу 1б ребенок растет параллельно ростовой кривой в рамках нормальных значений. Во вторую фазу набор массы тела прогрессирует. Это обычно происходит в период от 1,5 до 3 лет. В подфазу 2а масса тела ребенка увеличивается так, что пересекает одну, две или более центилей. На этом этапе калорийность пищи еще не меняется. В подфазу 2б у ребенка повышается потребление пищи, и он приобретает избыток массы тела или ожирение. Интерес к еде аномально повышен, но еще может

быть достигнуто насыщение. Начало третьей фазы весьма вариабельно, она может развиваться как в ранние сроки — 3 года, так и в поздние — 15 лет. Для нее характерны агрессивный поиск пищи, отсутствие насыщения, более раннее возвращение голода, что приводит к укорочению промежутков между приемами пищи. При свободном доступе к продуктам пациенты съедают примерно в три раза больше, чем их сверстники без СПВ. В четвертую фазу у пациента может сохраняться повышенный аппетит, но он не столь агрессивен и ненасытен. По мнению экспертов, эта фаза развивается лишь у части пациентов во взрослом возрасте. Не все пациенты с СПВ обязательно проходят все эти этапы, развитие которых может быть нарушено благодаря применению ГР [19].

В соответствии с Консенсусом Второй встречи экспертов [3], терапия ожирения при СПВ должна включать контроль пищевого окружения, раннее внедрение хорошо сбалансированной низкокалорийной диеты, регулярные физические упражнения, ограничение доступа к продуктам питания и деньгам, соблюдение пациентом правовых и этических норм, психологическое консультирование больного и его семьи. Чтобы попытаться предотвратить ожирение, необходимо уже в раннем возрасте ребенка обсуждать с его родителями неотвратимость гиперфагии. [3].

В двух консенсусах [3, 9] подчеркивается, что известные фармакологические анорексические препараты неэффективны при СПВ. Кроме этого, согласно Консенсусу по лечению ожирения у детей [9], диагноз СПВ является противопоказанием для проведения хирургического лечения ожирения. В Консенсусе Второй встречи экспертов [3] это объясняется тем, что рестриктивная бариатрическая хирургия, например бандаж желудка или шунтирование, не обеспечивают уменьшения гиперфагии. Наряду с единичными сообщениями о хороших результатах подобных операций, известны случаи с тяжелыми осложнениями вследствие развившейся малабсорбции [20]. Остается неясным, могут ли изменения в пищевом окружении внести вклад в исходы хирургического лечения [3].

Особенности терапии осложнений ожирения при СПВ также недостаточно изучены [3]. Сахарный диабет 2 типа (СД2) развивается примерно у 25% взрослых с СПВ в возрасте 20 лет [21]. В Консенсусе экспертов подчеркивается целесообразность достижения компенсации диабета благодаря снижению массы тела и увеличению физических нагрузок с применением фармакологических препаратов, используемых при СД2 с ожирением [3].

По результатам исследований композиции тела увеличение жировой и снижение мышечной массы при СПВ наблюдается независимо от возраста [22]. Доказано, что повышение физической активности и внедрение программ физических упражнений позволяют достигать успехов в улучшении композиции тела при СПВ [23].

Артериальная гипертензия поражает до 38% взрослых с СПВ, но нетипична для детей [24]. Убедительные данные по преимуществам конкретных препаратов отсутствуют [3].

Наиболее частые причины смерти пациентов с ожирением при СПВ – сердечно-сосудистая недостаточность, обструктивное или центральное апноэ, септицемия из-за кожных инфекций и пневмонии [25]. Пациентам с тяжелым ожирением необходимы консультации кардиолога и пульмонолога. Обсуждается возможность использования вспомогательных дыхательных средств и связанный с этим риск гиповентиляции с возвратной или хронической гипоксией [3].

Особое внимание следует обратить на довольно высокий риск удушья из-за быстрого потребления пищи, риск некроза и разрыва желудка от переедания, особенно у пациентов, которые временно остались без присмотра [25].

Еще одна проблема – недостаточная продукция слюны при СПВ. Эксперты рекомендуют применение специальной зубной пасты, ополаскивателя для полости рта и жевательной резинки без сахара. Кроме этого, лица с СПВ менее чувствительны к жажде и более подвержены дегидратации при высокой температуре. В связи с этим их необходимо обучать регулярному питью, что способствует профилактике проблем с зубами [3].

При анализе перечисленных консенсусов обращает на себя внимание отсутствие конкретных рекомендаций по ограничению калорийности пищи при СПВ. Согласно отдельным публикациям PWSA [26], калорийность диеты для снижения массы тела при СПВ должна составлять 800-900 калорий, что значительно ниже стандартно рекомендуемой гипокалорийной диеты. В работах других авторов говорится о диете калорийностью 1000–1500 калорий [27].

Задержка роста и особенности терапии ГР при СПВ

Впервые Консенсус по терапии ГР при СПВ был принят в 2000 г., что было связано с одобрением Американским Управлением по продуктам и лекарственным препаратам (Food and Drug Administration (FDA)) применения препаратов ГР при СПВ. Консенсус был разработан Клиническим комитетом PWSA с учетом имевшихся на тот момент результатов исследований [8]. В опубликованном в 2008 г. Консенсусе Второй встречи экспертов по СПВ теме ГР также уделяется большое внимание. А наиболее современным является принятый в 2009 г. Консенсус PWSA «Терапия гормоном роста при синдроме Прадера-Вилли» [7]. Интересно также отметить, что в Клинических рекомендациях Американской эндокринологической ассоциации «Предотвращение и терапия ожирения у детей» 2008 г. [9] ГР представлен как препарат для лечения ожирения при СПВ. Рассмотрение этих документов позволяет проследить эволюцию взглядов на терапию ГР лиц с СПВ.

Согласно Консенсусу PWSA 2000 г. [8], наиболее ранние исследования дефицита ГР при СПВ были опубликованы в 1970-е гг., но интерпретация результатов была осложнена, так как к этому моменту уже было известно об ассоциации ожирения с низким уровнем ГР [28]. Позднее появились данные о снижении уровня инсулиноподобного ростового фактора 1 (ИРФ-1) при СПВ [29], что отличалось от нормальных значений

этого показателя при ожирении [30]. Более того, были продемонстрированы различные уровни ответа ГР на секретологию при СПВ и ожирении [31]. Все это дало возможность говорить об истинном дефиците ГР при СПВ. Согласно современным данным, при СПВ наблюдается снижение спонтанной и стимулированной секреции ГР – у 70% детей с СПВ пик ГР в ходе стимуляционного теста составляет менее 10 мкг/л [32].

Во всех вышеперечисленных консенсусах [3, 7, 8] проведение стимуляционных тестов для выявления дефицита ГР считается необязательным. Однако высказывается мнение, что исследование статуса ГР может оказаться полезным для наблюдения различных эффектов терапии в зависимости от уровня секреции ГР [3]. Целью терапии ГР у детей с СПВ является не только увеличение роста, но и улучшение композиции тела, повышение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [3, 7, 8]. В рандомизированных контролируемых исследованиях наблюдалось увеличение роста, скорости роста и снижение процента туловищного жира в течение первого года терапии ГР, за которым следовала стабилизация в течение второго года. В течение третьего и четвертого года терапия ГР продолжала оказывать положительное влияние на композицию тела, если доза не уменьшалась. Независимо от дозы ГР продолжала нарастать МПКТ, а улучшения в силе и ловкости, наблюдавшиеся первые два года терапии, сохранялись [33].

Средний спонтанный рост взрослого мужчины с СПВ составляет 159 см, а женщины – 149 см [34], что соответствует примерно –2 SDS (standard deviation score, число стандартных отклонений от среднего). Сообщения о конечном росте пациентов с СПВ, получавших ГР, весьма ограничены. В двух различных исследованиях с терапией ГР в течение 8,4 и 7,9 лет средний конечный рост был соответственно –1,0 SDS и –0,3 SDS [35, 36].

В Консенсусе PWSA 2009 г. подчеркивается важность информирования родителей, что ГР – лишь один из инструментов терапии для их ребенка, который следует применять совместно с соответствующим питанием и физической активностью. Риски и преимущества терапии ГР следует подробно обсуждать до принятия решения о лечении [7].

В первом Консенсусе по применению ГР при СПВ предполагалось, что на фоне терапии ГР возможны нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, эпифизеолиз головки бедра, внутричерепная гипертензия, онкологические заболевания [8]. В новых консенсусах перечень осложнений включает искривление позвоночника, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, нарушение дыхания [3, 7]. Изменение списка возможных осложнений терапии ГР было вызвано публикацией в 2002 г. нескольких сообщений о неожиданных смертях детей с СПВ, получавших ГР. Большинство из них было связано с осложненным течением респираторных инфекций, ночным апноэ, гипертрофией аденоидов или миндалин, гиповентиляцией, аспирацией и ожирением. При анализе этих случаев выяснилось, что высокий риск смерти существует в течение первых

Таблица 2

Контроль терапии ГР [3]	
До начала терапии ГР	<ul style="list-style-type: none"> • Генетическое подтверждение СПВ • Исследование уровней ИРФ-1 и, если возможно, статуса ГР • Изучение и корректировка питания; исследование композиции тела (DEXA), если возможно • Жизненно необходим строгий контроль пищевого окружения, особенно у детей с ожирением • Полное клиническое обследование, включающее исследования дыхания и сна, если возможно. Если присутствуют дыхательные нарушения во сне, храп, увеличение миндалин или аденоидов, то оториноларингологическое обследование и полисомнография обязательны • ОГТТ, особенно если ребенок с ожирением и/или старше 2 лет и семейный анамнез отягощен по сахарному диабету • Инструктаж семьи по терапии ГР, включая преимущества, риски лечения и важность тщательного мониторинга • Исследование сколиоза, в том числе рентгенография • Исследование гипотиреоза (ТТГ, свТ4, св.Т3) и при необходимости назначение заместительной терапии
На фоне терапии ГР	<ul style="list-style-type: none"> • Регулярное клиническое обследование: рост, масса тела, ИМТ, композиция тела, половое развитие, сколиоз, ИРФ-1 и побочные эффекты каждые 3-6 месяцев • ОГТТ, если в прошлом было нарушение толерантности к глюкозе, есть ожирение или семейный анамнез отягощен по сахарному диабету • Оториноларингологическое исследование и полисомнография в идеале в течение первых 6 месяцев • При появлении или ухудшении дыхательных нарушений во сне, храпа, увеличении миндалин или аденоидов – оториноларингологическое обследование, полисомнография и исследование уровня ИРФ-1 обязательны • Рентгенографическое +/- ортопедическое обследование при подозрении или жалобах на сколиоз • Регулярное исследование костного возраста, в частности в период полового созревания • Мониторинг гипотиреоза
Прекращение терапии ГР	<ul style="list-style-type: none"> • Неконтролируемое прогрессирование ожирения • Продолжающееся ухудшение гликемического контроля, несмотря на контроль массы тела, диабетические препараты и нормальный уровень ИРФ-1 • Продолжающееся ухудшение дыхательных нарушений во сне, несмотря на контроль массы тела, тонзилэктомию, аденоидотомию и нормальный уровень ИРФ-1 • Достижение конечного роста

9 месяцев терапии ГР [25]. По этой причине в современных консенсусах [3, 7] предлагается начинать терапию ГР с низких доз, например, 0,25–0,3 мг/м²/сут или 0,009–0,012 мг/кг/сут, с увеличением в течение первых недель или месяцев до достижения стандартной дозы заместительной терапии ГР около 1,0 мг/м²/сут или 0,035 мг/кг/сут. В это время необходимо наблюдать за клиническими проявлениями (табл. 2) и избегать высоких уровней ИРФ-1 [3].

Оптимальные сроки начала терапии ГР обсуждаются. Назначение ГР до 2-летнего возраста имеет положительное влияние на физическое и моторное развитие [7]. При более раннем начале терапии в 6–12 месяцев получено улучшение показателей моторного развития, мышечной силы, окружности головы и, возможно, когнитивной функции [37]. Интересно, что назначение ГР в столь ранние сроки сталкивается с проблемами даже в США, где, в отличие от стран Европы, задержка роста является необходимым условием для начала терапии ГР у детей с СПВ [3].

Недавние исследования выявили, что взрослые с СПВ также имеют преимущества от заместительной терапии ГР: улучшение композиции тела, МПКТ и увеличение количества выполняемых физических упражнений [38]. У взрослых с СПВ обычно выявляется персистенция дефицита ГР (70% частичная, 30% тяжелая) [39]. Несмотря на это, после достижения конечного роста в большинстве стран требуется прекращение лечения ГР для повторного исследования ГР. Однако при прерывании терапии необходимо учитывать, что композиция тела может быстро ухудшаться [3, 7]. Терапию обычно начинают с 0,2 мг/сут и увеличивают по 0,2 мг, пока уровень ИРФ-1 не достигнет нормальных значений [7].

Для лиц с СПВ также характерен гипотиреоз [3]. Он может быть первичным или вторичным [40]. Требуется периодический скрининг тиреоидных гормонов (табл. 2).

Дыхательные расстройства, связанные со сном

Для СПВ характерны нарушения дыхания, ассоциированные со сном. Различают центральное и обструктивное апноэ. Центральное апноэ развивается при первичном поражении механизма центрального контроля дыхания. Причиной синдрома обструктивного апноэ во сне может быть ожирение, густая слюна, кифосколиоз, гипертрофия аденоидов и миндалин в сочетании с узкими верхними дыхательными путями. Дополнительным отягощающим фактором является гипотония дыхательных мышц. Дети с СПВ без ожирения имеют преимущественно центральное апноэ, однако при избытке массы тела у половины из них появляются признаки обструктивного апноэ [41]. Это может приводить к таким осложнениям, как системная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания и легочное сердце. Для СПВ также типичен избыточный сон в дневное время, который считается первичным нарушением. Однако нельзя исключить, что, нарушая сон ночью, апноэ вызывает сонливость в дневное время [3].

Влияние терапии ГР на дыхательные расстройства при СПВ изучалось в пяти проспективных исследованиях [22, 41, 42, 43, 44]. Было продемонстрировано улучшение вентиляции и уменьшение окклюзии дыхательных путей в течение 6–9 месяцев терапии ГР [42], а также улучшение работы мышц, участвующих во вдохе и выдохе, за 12 месяцев терапии ГР по сравнению с контролем [44]. У большинства участников этих исследований было выявлено снижение индекса апноэ/гипопноэ на фоне терапии ГР [22, 41, 43]. Однако у отдельных пациентов было отмечено выраженное нарастание обструктивного апноэ во время инфекций верхних дыхательных путей [41], ассоциированное с увеличением аденоидов/миндалин или высокими уровнями ИРФ-1 [43]. Если терапия ГР продолжалась, то при повторной полисомнографии после выздоровления обструктивное апноэ исчезало [41].

В свете этих находок Клиническим комитетом PWSA в 2007 г. был разработан Консенсус по наблюдению за нарушениями дыхания, связанными со сном, при СПВ [5]. Терапия ГР была расценена как фактор риска нарушения дыхания, наряду с детским возрастом, тяжелой мышечной гипотонией, узкими дыхательными путями, морбидным ожирением и предшествующими нарушениями дыхания. Было выдвинуто предположение, что ГР увеличивает рост лимфоидной ткани в дыхательных путях, что отягощает уже имеющиеся гиповентиляцию и обструкцию. Для профилактики осложнений всем пациентам с СПВ было рекомендовано проводить полисомнографию перед началом и во время терапии ГР (см. табл. 2), перед хирургическими вмешательствами и анестезией, связанной с медицинскими процедурами [5].

Искривление позвоночника и остеопороз

Сколиоз наблюдается у 30–70% детей с СПВ независимо от пола [21]. По мнению экспертов [3], контроль массы тела – жизненно необходимый фактор для его предотвращения и лечения. Из-за высокой частоты сколиоза перед началом терапии ГР необходимо проведение рентгенографии позвоночника, а при наличии деформаций – консультация ортопеда (см. табл. 2). Доказано, что прогрессирование сколиоза на фоне терапии ГР – проявление обычного течения заболевания, и в большинстве случаев не является побочным эффектом [45].

Показания для ортопедического и хирургического лечения при этом осложнении СПВ такие же, как при идиопатическом сколиозе: тяжелый сколиоз-кифоз с ранним началом у подростков с близкими к закрытию зонами роста. Осложнения сколиоза при СПВ более частые и тяжелые, чем при идиопатическом сколиозе – высокий риск параплегии (20%) и инфекционных осложнений (30%) [46]. По мнению экспертов, хирургическое лечение требует создания мультидисциплинарной команды с опытом лечения сколиоза, ассоциированного с нервно-мышечными заболеваниями и СПВ [3].

Вследствие дефицита половых гормонов и ГР в сочетании с низкой физической активностью пациенты с СПВ подвержены риску остеопороза. Сниженный уровень МПКТ при СПВ ассоциирован с высоким риском переломов как длинных, так и мелких костей [46]. Согласно Консенсусу PWSA по остеопорозу при СПВ [6], еще один фактор риска – прием психотропных препаратов. Авторы Консенсуса Второй встречи экспертов подчеркивают необходимость ежегодного исследования уровней эстрогенов и андрогенов у подростков и взрослых пациентов и оценки МПКТ методом двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy X-ray photon absorbtometry (DEXA)) [3]. В Консенсусе PWSA также рекомендуется мониторировать сывороточные уровни кальция, фосфора, магния, щелочной фосфатазы, паратгормона, 25-гидрокси-витамина Д (25-ОН-Д). Серьезное внимание уделяется поддержанию нормальной концентрации витамина Д в крови – уровень 25-ОН-Д не ниже 30–32 нг/мл [6]. У взрослых пациентов с СПВ также

широко применяются бифосфонаты. По мнению авторов консенсусов, высокий риск остеопороза при СПВ еще раз подчеркивает необходимость заместительной терапии ГР и половыми стероидами [3, 6].

Проблемы полового развития

При рождении более чем у 80% мальчиков с СПВ выявляется крипторхизм [47]. По мнению экспертов [3], как и у детей без СПВ, орхидопексию следует выполнять в течение первого или второго года жизни ребенка, так как гипоплазия мошонки и развитие ожирения могут осложнить проведение операции в более позднем возрасте [47].

Гипогонадизм – частый, но необязательный симптом СПВ у пациентов обоих полов [47, 48]. Сочетание центрального и периферического гипогонадизма при СПВ считается доказанным, по крайней мере, у мальчиков [47]. Однако, несмотря на гипогонадизм, у мальчиков с СПВ наблюдается так называемый минипубертат – гонадотропин-зависимая секреция половых стероидов в течение первых месяцев жизни, типичная для лиц без гипогонадизма [49].

Наряду с тем, что у большинства пациентов с СПВ половое развитие отсутствует или остается незавершенным, у 14% мальчиков и девочек сообщается об изолированном преждевременном пубархе, а у 4% – о преждевременном половом развитии [48, 50].

Для индукции и поддержания полового развития большинству пациентов с СПВ необходима гормональная терапия. Считается, что умственная задержка не должна быть противопоказанием для назначения заместительной терапии половыми гормонами в любом возрасте. Однако этот вопрос необходимо обсуждать с родственниками пациентов. Основные аргументы в пользу заместительной терапии половыми стероидами у взрослых с СПВ – это доказанные преимущества для состояния костной ткани, метаболическая защита мышечной массы и возможные преимущества для умственного, эмоционального и физического состояния [3].

Учитывая наличие когнитивной дисфункции, социальной и эмоциональной незрелости и риск синдрома Ангельмана у потомков матерей с делецией, эксперты выступают против беременности пациенток с СПВ, несмотря на сохранную фертильность у части из них. Несмотря на сообщения о нормальном сперматогенезе в препаратах после орхидэктомии, об отцовстве пациентов с СПВ не сообщалось [3].

Надпочечниковая недостаточность

По мнению ряда авторов, для СПВ типично развитие надпочечниковой недостаточности [51]. Это подтверждается тем, что при аутопсиях пациентов с СПВ, погибших в результате остро развившихся заболеваний, сопровождавшихся повышением температуры, в трех случаях из четырех выявлялось снижение массы надпочечников [52]. Считается, что риск развития надпочечниковой недостаточности еще выше, если пациент получает гГР. Это объясняется способностью гГР угнетать 11-гидроксистероид дегидрогеназу 1 типа, что приводит к уменьшению конверсии кортизона

DOI: 10.14341/OMET201439-17

в кортизол [51]. В ряде работ было продемонстрировано также, что при нормальных базальных уровнях 14–60% пациентов имеют низкие уровни кортизола на фоне стимуляции [53–58]. В связи со значительными различиями в частоте встречаемости надпочечниковой недостаточности при СПВ консенсус специалистов по этому вопросу к моменту написания данного обзора не достигнут [51]. Высказываются мнения о необходимости назначения глюкокортикоидов при стрессе, лихорадке, рвоте и оперативных вмешательствах [52].

Психические нарушения и поведенческие проблемы

Склонность к перееданию, ритуальное поведение, вспышки гнева, дерматилломания и другие психические нарушения при СПВ могут иметь различную этиологию. Аффективные расстройства или нарушения в эмоциональной сфере, по мнению специалистов, являются результатом сложного взаимодействия между предрасположенностью и факторами среды, которые могут провоцировать их манифестацию. Возможны колебания настроения, суицидальные мысли, ухудшение способности концентрироваться, нарушение сна, изменение активности, появление аномальных верований и экспериментов. При интервенции необходимо учитывать факторы окружения, которые могут влиять на психическое состояние, возможность применения лекарств с известной эффективностью, воздействие любых сопутствующих медицинских заболеваний, препаратов и событий. В тяжелых случаях требуется назначение медикаментозной терапии. Особенности применения психотропных препаратов при СПВ изучались лишь в нескольких исследованиях. Известно, например, что антидепрессанты и антипсихотические препараты обладают преимуществами по сравнению с нормотимическими средствами [59]. В Консенсусе экспертов подчеркивается, что фармакотерапия помогает вернуть человека в нормальное состояние и снизить риск рецидива, но также важно отсутствие стрессов [3].

Дерматилломания, или привычное самостоятельное повреждение кожи, является частым проявлением СПВ. Подходы к ее терапии включают применение занятий, несовместимых с расчесыванием кожи (например, с использованием рук) и психотропных препаратов [3]. В небольшом открытом исследовании была достигнута положительная динамика при применении топирамата [60]. Кроме этого необходимо лечение инфицированных повреждений кожи, так как зуд и боль, сопровождающие воспаление, могут усиливать склонность к расчесыванию [3].

Заключение

Подробный анализ приведенных консенсусов показывает, что они не противоречат, а дополняют друг друга. Более поздние документы продолжают и уточняют предыдущие. Например, в 1993 г. [4] были сформулированы критерии клинической диагностики СПВ, а в 2008 г. [3] наиболее важные из них стали показанием для проведения молекулярно-генетического исследования.

Обращает на себя внимание отсутствие достаточной доказательной базы по ведению пациентов в неонатальном периоде, что изложено в Консенсусе экспертов [3]. В противоположность этому, проблема гиперфагии и ожирения изучена всесторонне. В двух консенсусах [3, 9] высказывается единое мнение о неэффективности анорексических препаратов и бариатрической хирургии при СПВ. Большое значение уделяется контролю пищевого окружения. Однако отсутствуют конкретные рекомендации по калорийности питания при СПВ.

Интересно единое мнение авторов консенсусов [3, 7, 8], что недостаточность ГР является постоянным проявлением СПВ, не требующим подтверждения для назначения терапии ГР. Четко сформулированные принципы дозирования ГР с постепенным увеличением дозы и методы контроля терапии ГР имеют большое практическое значение. Понимание факторов, утяжеляющих нарушения дыхания, и внедрение методов профилактики [3, 5] позволяют снизить частоту осложнений. Изучение патологии костной ткани [3, 6] при СПВ также важно для оценки терапии ГР и повышения качества жизни.

Многие вопросы по заместительной терапии половыми стероидами при СПВ пока остаются открытыми, продолжается поиск лучшего режима терапии [3].

Во всех приведенных документах отсутствует раздел, посвященный умственному развитию, обучению и социальной адаптации пациентов с СПВ. Однако в Консенсусе Второй встречи экспертов [3] большое внимание уделяется переходу из периода детства во взрослую жизнь и вопросам этики. Подчеркивается роль мультидисциплинарной команды врачей и необходимость согласованной работы, направленной на своевременную диагностику и лечение СПВ. Важно понимать, что помощь лицам с интеллектуальными нарушениями в детстве и во взрослой жизни должна балансировать между уважением их индивидуальных желаний и защитой от вредного влияния и эксплуатации. Кроме этого, при СПВ существуют проблемы, ассоциированные с перееданием. Однако когда пищевое окружение контролируется другими, люди с СПВ принимают это и могут сфокусироваться на чем-то другом, кроме еды.

Современные методы терапии уже позволили достичь существенных улучшений в жизни лиц с СПВ, таких как ранняя диагностика, применение мультидисциплинарных команд, назначение терапии ГР и половыми стероидами, контроль пищевого окружения и лучшее понимание поведенческих и психических аспектов. По мнению экспертов [3], необходимо дальнейшее изучение вопросов оптимального возраста начала терапии ГР в детстве и роли ГР при переходе во взрослую жизнь, режимов терапии половыми стероидами, патогенетического лечения гиперфагии и психических заболеваний при СПВ.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов, связанных с рукописью.

- Driscoll DJ, Waters MF, Williams CA, Zori RT, Glenn CC, Avidano KM, et al. A DNA methylation imprint, determined by the sex of the parent, distinguishes the Angelman and Prader-Willi syndromes. *Genomics* 1992;13(4):917-924. PMID: 1505981. doi: 10.1016/0888-7543(92)90001-9.
- Nicholls RD, Knepper JL. Genome organization, function, and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001;2:153-175. PMID: 11701647. doi: 10.1146/annurev.genom.2.1.153.
- Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Recommendations for the Diagnosis and Management of Prader-Willi Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;93(11):4183-4197. doi: 10.1210/jc.2008-0649.
- Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993;91(2):398-402. PMID: 8424017.
- Recommendations for evaluating of breathing abnormalities associated with sleep in Prader-Willi syndrome. PWSA (USA) Clinical Advisory Board consensus statement. *The Gathered View* (published bimonthly by PWSA) 2007.
- Osteoporosis evaluation and therapy in Prader-Willi syndrome. Consensus statement of the PWSA (USA) Clinical Advisory Board. *The Gathered View* (published bimonthly by PWSA) 2008.
- Growth hormone treatment and Prader-Willi syndrome. PWSA (USA) Clinical Advisory Board consensus statement. *The Gathered View* (published bimonthly by PWSA) 2009.
- Lee PDK, Allen DB, Angulo MA, Cappa M, Carrel AL. Consensus statement – Prader-Willi Syndrome: GH/insulin-like growth factor axis deficiency and GH treatment. *The Endocrinologist* 2000;10(4): 71S-74S.
- August GP, Caprio S, Fennoy I, Freemerk M, Kaufman FR, Lustig RH, et al. Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(12):4576-4599. PMID: 18782869. doi: 10.1210/jc.2007-2458.
- Amos-Landgraf JM, Ji Y, Gottlieb W, Depinet T, Wandstrat AE, Cassidy SB, et al. Chromosome breakage in the Prader-Willi and Angelman syndromes involves recombination between large, transcribed repeats at proximal and distal breakpoints. *Am J Hum Genet* 1999;65(2):370-386. PMID: 10417280. doi: 10.1086/302510.
- Chai J, Locke DP, Grealley JM, Knoll JHM, Ohta T, Dunai J, et al. Identification of four highly conserved genes between breakpoint hotspots BP1 and BP2 of the Prader-Willi/Angelman syndromes deletion region that have undergone evolutionary transposition mediated by flanking duplicons. *Am J Hum Genet* 2003;73(4):898-925. PMID: 14508708. doi: 10.1086/378816.
- Butler MG. High resolution chromosome analysis and fluorescence in situ hybridization in patients referred for Prader-Willi or Angelman syndrome. *Am. J. Med. Genet* 1995;56(4):420-422. doi: 10.1002/ajmg.1320560414.
- Procter M, Chou LS, Tang W, et al. Molecular diagnosis of Prader-Willi and Angelman syndromes by methylation-specific melting analysis and methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Chem.* 2006 Jul;52(7):1276-1283. Doi: 10.1373/clinchem.2006.067603
- Whittington J, Holland A, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Cognitive abilities and genotype in a population-based sample of people with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2004;48(Pt 2):172-187. PMID: 14723659.
- Whittington JE, Butler JV, Holland AJ. Pre-, peri- and postnatal complications in Prader-Willi syndrome in a UK sample. *Early Human Development* 2008;84(5):331-336. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.08.007.
- Glenn CC, Deng G, Michaelis RC, Tarleton J, Phelan MC, Surh L, et al. DNA methylation analysis with respect to prenatal diagnosis of the Angelman and Prader-Willi syndromes and imprinting. *Prenat Diagn* 2000;20(4):300-306. PMID: 10740202. doi: 10.1002/(SICI)1097-0223(200004)20:43.O.CO;2-A.
- Whittington J. Relationship between clinical and genetic diagnosis of Prader-Willi syndrome. *Journal of Medical Genetics* 2002;39(12):926-932. doi: 10.1136/jmg.39.12.926.
- Defloor T, Borsel JV, Curfs L. Articulation in Prader-Willi syndrome. *Journal of Communication Disorders* 2002;35(3):261-282. doi: 10.1016/S0021-9924(02)00057-6.
- Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold J, Kimonis V, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am. J. Med. Genet* 2011;155(5):1040-1049. doi: 10.1002/ajmg.a.33951.
- Scheimann AO, Butler MG, Gourash L, Cuffari C, Klish W. Critical analysis of bariatric procedures in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(1):80-83. PMID: 18162838. doi: 10.1097/01.mpg.0000304458.30294.31.
- Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, 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(4):248-255. PMID: 11995893. doi: 10.1017/S001216220100202X.
- Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, LaFranchi SH. 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;88(5):2206-2212. PMID: 12727976. doi: 10.1210/jc.2002-021536.
- Silverthorn KH, Hornak JE. Beneficial effects of exercise on aerobic capacity and body composition in adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Retard* 1993;97(6):654-658. PMID: 8517945.
- Vogels A, Fryns JP. Age at diagnosis, body mass index and physical morbidity in children and adults with the Prader-Willi syndrome. *Genet Couns* 2004;15(4):397-404. PMID: 15658614.
- Tauber M, Diene G, Molinas C, Hébert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). *Am J Med Genet A* 2008;146(7):881-887. PMID: 18324685. doi: 10.1002/ajmg.a.32131.
- Heinemann J. Wound healing with Prader-Willi syndrome – How many calories? *The Gathered View* (published bimonthly by PWSA) 2010.
- Hoffman CJ, Aultman D, Pipes P. A nutrition survey of and recommendations for individuals with Prader-Willi syndrome who live in group homes. *J Am Diet Assoc* 1992;92(7):823-830. PMID: 1624651.
- Cacciari E, Cicognani A, Pirazzoli P, Tassoni P, Zappulla F, Salardi S, et al. Relationships among the secretion of ACTH, GH, and cortisol during the insulin-induced hypoglycemia test in the normal and obese child. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40(5):802-806. PMID: 165219. doi: 10.1210/jcem-40-5-802.
- Eiholzer U, l'Allemand D, Rousson V, Schlumpf M, Gasser T, Girard J, et al. Hypothalamic and gonadal components of hypogonadism in boys with Prader-Labhart-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;91(3):892-898. PMID: 16352691. doi: 10.1210/jc.2005-0902.
- Radetti G, Bozzola M, Pasquino B, Paganini C, Agliarolo A, Livieri C, et al. Growth hormone bioactivity, insulin-like growth factors (IGFs), and IGF binding proteins in obese children. *Metabolism* 1998;47(12):1490-1493. doi: 10.1016/S0026-0495(98)90075-0.
- Grugni G, Guzzaloni G, Moro D, Bettio D, De Medici G, Morabito F. Reduced growth hormone (GH) responsiveness to combined GH-releasing hormone and pyridostigmine administration in the Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48(6):769-775. PMID: 9713567. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00435.x.
- Burman P, Ritzén EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev* 2001;22(6):787-799. PMID: 11739333. doi: 10.1210/edrv.22.6.0447.
- Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1581-1585. PMID: 11932286. doi: 10.1210/jcem.87.4.8414.
- Hauffa BP, Schlippe G, Roos M, Gillesen-Kaesbach G, Gasser T. Spontaneous growth in German children and adolescents with genetically confirmed Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 2000;89(11):1302-1311. PMID: 11106040. doi: 10.1111/j.1651-2227.2000.tb00755.x.
- Angulo MA, 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* 2007;143A(13):1456-1461. doi: 10.1002/ajmg.a.31824.
- Tauber M. Effects of growth hormone treatment in children presenting with Prader-Willi syndrome: the KIGS experience. In: *Growth hormone therapy in Pediatrics—20 years of KIGS*. Ranke MB, Price DA, Reiter EO, editors. 2007. p. 377-387.
- Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, Bekx, M, Tracy, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *The Journal of Pediatrics* 2004;145(6):744-749. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.08.002.
- Mogul HR, Lee PDK, Whitman BY, Zipf WB, Frey M, Myers S, et al. Growth Hormone Treatment of Adults with Prader-Willi Syndrome and Growth Hormone Deficiency Improves Lean Body Mass, Fractional Body Fat, and Serum Triiodothyronine without Glucose Impairment: Results from the United States Multicenter Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;93(4):1238-1245. doi: 10.1210/jc.2007-2212.
- Partsch CJ, Lämmer C, Gillesen-Kaesbach G, Pankau R. Adult patients with Prader-Willi syndrome: clinical characteristics, life circumstances and growth hormone secretion. *Growth Horm IGF Res* 2000;10 Suppl B. PMID: 10984259.
- Butler MG, Theodoro M, Skouse JD. Thyroid function studies in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2007;143(5):488-492. PMID: 17304546. doi: 10.1002/ajmg.a.31683.
- Festen DAM, de Weerd AW, van den Bossche RAS, Joosten K, Hoeve H, Hokken-Koelega ACS. Sleep-related breathing disorders in prepubertal children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):4911-4915. PMID: 17003096. doi: 10.1210/jc.2006-0765.

DOI: 10.14341/OMET201439-17

42. Lindgren A, Hellstrom L, Ritzen E, Milerad J. Growth hormone treatment increases CO₂ response, ventilation and central inspiratory drive in children with Prader-Willi syndrome. *European Journal of Pediatrics* 1999;158(11):936-940. PMID: 10541953. doi: 10.1007/s004310051246.
43. Miller J, Silverstein J, Shuster J, Driscoll DJ, Wagner M. Short-term effects of growth hormone on sleep abnormalities in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;91(2):413-417. PMID: 16317059. doi: 10.1210/jc.2005-1279.
44. Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB. Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 2000;137(1):42-49. PMID: 10891820. doi: 10.1067/mpd.2000.105369.
45. de Lind van Wijngaarden, F.A. (Roderick), de Klerk LWL, Festen DAM, Duivenvoorden HJ, Otten BJ, Hokken-Koelega ACS. Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1274-1280. PMID: 19158197. doi: 10.1210/jc.2008-1844.
46. Rees D, Jones MW, Owen R, Dorgan JC. Scoliosis surgery in the Prader-Willi syndrome. *J Bone Joint Surg Br* 1989;71(4):685-688. PMID: 2768322.
47. Eiholzer U, Stutz K, Weinmann C, Torresani T, Molinari L, Prader A. Low insulin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with Prader-Labhart-Willi syndrome. *European Journal of Pediatrics* 1998;157(11):890-893. doi: 10.1007/s004310050961.
48. Crinò A, Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Beccaria L, Benzi F, et al. Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 2003;162(5):327-333. PMID: 12692714. doi: 10.1007/s00431-002-1132-4.
49. Fillion M, Deal CL, Van Vliet G. Normal minipuberty of infancy in boys with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 2006;149(6):874-876. PMID: 17137911. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.08.077.
50. Schmidt H, Schwarz HP. Premature adrenarche, increased growth velocity and accelerated bone age in male patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 2001;160(1):69-70. PMID: 11195029.
51. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol* 2013;2013(1):14. doi: 10.1186/1687-9856-2013-14.
52. Stevenson DA, Anaya TM, Clayton-Smith J, Hall BD, Van Allen MI, Zori RT, et al. Unexpected death and critical illness in Prader-Willi syndrome: report of ten individuals. *Am J Med Genet A* 2004;124A(2):158-164. PMID: 14699614. doi: 10.1002/ajmg.a.20370.
53. de Lind van Wijngaarden, F.A. (Roderick), de Otten BJ, Festen DAM, Joosten KFM, de Jong FH, Sweep FCGJ, et al. High Prevalence of Central Adrenal Insufficiency in Patients with Prader-Willi Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;93(5):1649-1654. doi: 10.1210/jc.2007-2294.
54. Grugni G, Beccaria L, Corrias A, Crinò A, Cappa M, De Medici C, et al. Central adrenal insufficiency in young adults with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(3):371-378. PMID: 23311724. doi: 10.1111/cen.12150.
55. Corrias A, Grugni G, Crinò A, Di Candia S, Chiabotto P, Cogliardi A, et al. Assessment of central adrenal insufficiency in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(6):843-850. PMID: 22150958. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04313.x.
56. Connell NA, Paterson WF, Wallace AM, Donaldson MDC. Adrenal function and mortality in children and adolescents with Prader-Willi syndrome attending a single centre from 1991-2009. *Clinical Endocrinology*;73(5):686-688. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03853.x.
57. Nyunt O, Cotterill AM, Archbold SM, Wu JY, Leong GM, Verge CF, et al. Normal cortisol response on low-dose synacthen (1 microg) test in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(12):20810574. doi: 10.1210/jc.2010-0647.
58. Farholt S, Sode-Carlsen R, Christiansen JS, Østergaard JR, Høybye C. Normal cortisol response to high-dose synacthen and insulin tolerance test in children and adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;96(1). PMID: 20980432. doi: 10.1210/jc.2010-0782.
59. Soni S, Whittington J, Holland AJ, Webb T, Maina E, Boer H, et al. The course and outcome of psychiatric illness in people with Prader-Willi syndrome: implications for management and treatment. *J Intellect Disabil Res* 2007;51(Pt 1):32-42. PMID: 17181601. doi: 10.1111/j.1365-2788.2006.00895.x.
60. Shapira NA, Lessig MC, Lewis MH, Goodman WK, Driscoll DJ. Effects of topiramate in adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Retard* 2004;109(4):301-309. PMID: 15176917. doi: 10.1352/0895-8017(2004)109:2.0.CO;2.

Витебская А.В.

заведующая детским эндокринологическим отделением Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного медицинского университета им.И.М. Сеченова
E-mail: dr.vitebskaya@gmail.com