

Гормональні предиктори ожиріння при синдромі Прадера—Віллі: нові можливості в лікуванні дітей і підлітків



В.М. Пилипенко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Мета роботи — визначити гормональні порушення у хворих із синдромом Прадера—Віллі (СПВ), що призводять до ожиріння та його прогресування, з подальшою розробкою нових підходів до лікування й медико-соціальної реабілітації таких хворих.

Матеріали та методи. Обстежено 24 пацієнти віком від 6 до 18 років, у 19 з яких діагностовано делеції 15-ї хромосоми (del. 15 (q11—13)) з клінічними виявами СПВ. Протягом дослідження усім хворим обчислювали індекс маси тіла, перевіряли рівень глікемії натще та протягом доби, визначали глікований гемоглобін (HbA1c, %), рівень С-пептиду, інсуліну, кортизолу, пролактину, лептину, гормона росту — базальний та стимульований, інсуліноподібного фактора росту-1, тиреотропіну і тиреоїдних гормонів, гонадотропінів (ЛГ, ФСГ) та гомоцистеїну.

Результати та обговорення. У всіх пацієнтів із СПВ виявлено ожиріння III і IV ступеня, 70,83 % мали артеріальну гіпертензію. Інсуліно- і лептинорезистентність на тлі дефіциту гормона росту та гонадотропінів і, як наслідок, гіпогонадотропний гіпогонадізм, виявлено у всіх хворих. Вияви дисфункції гіпоталамуса (нейроендокриннообмінна форма, 1-й або 2-й клінічний варіант) спостерігались у повному обсязі, хоча в окремих хворих (2 пацієнти віком 11 і 14 років) не виявлено дисліпідемії та у 9 пацієнтів не відмічали порушення толерантності до вуглеводів, хоча плоска глікемічна крива спостерігалась у всіх пацієнтів. Гіпергомоцистеїнемія виявлена у всіх пацієнтів із СПВ, особливо при гіпотиреозі. При СПВ виявлено незначне підвищення кортизолу і пролактину в крові, а у 70,83 % хворих спостерігалась транзиторна гіперпролактинемія, що відіграє основну роль у розвитку і прогресуванні ожиріння з ускладненнями та посилює вияви гіпогонадізму.

Висновки. Аналізуючи показники гормональних і метаболічних порушень пропонуються патогенетично нові підходи до лікування хворих на СПВ на тлі психосоціальної корекції патології.

Ключові слова: Синдром Прадера—Віллі, ожиріння, дисфункція гіпоталамуса, інсулінорезистентність, лептинорезистентність, гіпогонадізм, лікування синдрому Прадера—Віллі.

Значне поширення ожиріння, особливо серед дітей і підлітків, а також порушення в них у подальшому репродуктивної функції — одна з найважливіших і актуальних проблем сучасної дитячої ендокринології та суспільства, адже ожиріння — це не лише косметична вада, а й ризик атеросклерозу, гіпогонадізму, цукрового діабету (ЦД), серцево-судинної і дихальної недостатності та онкопроцесів [1, 3, 24, 26, 28].

Синдром Прадера—Віллі (СПВ) (Prader—Willi syndrome) — це мультисистемне генетичне захворю-

вання, яке виникає в результаті недостатності експресії батьківських імпринтингових генів 15-ї хромосоми (локуси 11—13) або материнської дисомії 15-ї хромосоми [13, 14, 18]. У новонароджених СПВ виявляють із частотою 1 : 15000—1 : 25000 [12—14, 18].

СПВ виявляється неонатальною м'язовою гіпотонією, зниженням рефлексів (сухожильних, ковтального, смктального, Моро), гіпотермією, недостатнім набиранням маси тіла в перших 8—12 місяців життя, а в подальшому (приблизно з 12—14-місячного віку) — гіперфагією і прогресу-

Стаття надійшла до редакції 14 листопада 2017 р.

ванням ожиріння, аж до морбідного, гальмування темпів росту, затримкою психомоторного розвитку, гіпогонадизмом. Затримка росту — одна з основних ознак СПВ: її відмічають у 60–90% випадків [11–13, 17], хоча при народженні показники росту відповідають нормі або нижній межі норми. У деяких хворих із СПВ в дитячому віці спостерігається прискорення темпів росту й нормальні ростові показники, але прогноз кінцевого росту залишається негативним через прискорене закриття зон росту. Середній кінцевий зріст пацієнтів із СПВ нижчий від середньопопуляційного на 1–2 SD [13, 16–20, 29]. Темпи росту знижуються, особливо в підлітковий період, тому що ростовий скачок або незначний, або взагалі відсутній. Багато ендокринологів виявили низькі показники гормона росту (ГР) і недостатність соматотропної функції гіпофіза під час проведення різних стимуляційних проб. Ступінь недостатності ГР при СПВ коливається від легкої до тяжкої [11, 16–20]. Однак остаточно не встановлено істинний вплив дефіциту ГР на розвиток ожиріння. Роль ГР у стимулюванні росту реалізується безпосередньо та через стимуляцію синтезу інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1), який індукуює ріст м'язів, тканин і кісток. Деякі дослідники виявляли зниження концентрації ІФР-1 у хворих із СПВ, тоді як за інших форм ожиріння показники ІФР-1 були в нормі або навіть підвищені [11–13, 16–20, 25]. Однак під час додаткового гормонального обстеження і МРТ головного мозку були зроблені припущення, що розвиток ожиріння в пацієнтів із СПВ може бути виявом гіпоталамічного синдрому, тобто дисфункції гіпоталамуса (ДГ) [4, 11, 23].

У пацієнтів із СПВ відмічається зниження маси м'язів, енергетичного обміну, мінеральної щільності кісток, що також може бути пов'язане з низькими концентраціями ГР і ІФР-1 [13, 17–20, 25].

Пацієнти із СПВ мають специфічні фенотипові особливості: вузька скронева частина черепа, іноді доліхоцефалія, акромікрія (маленькі кисті рук і стопи) [13, 18]. Порушення дихання, зокрема апное вві сні, гіповентиляція, респіраторні інфекційні захворювання відмічають майже в 50% випадків СПВ і вони можуть бути основною причиною летальності при цій патології [11, 13, 18, 25–27]. Багато дітей і підлітків із СПВ вирізняються поведінкою (обсесивно-компульсивні розлади, перепади настрою, упертість, поганий контроль своїх емоцій на тлі загальної доброзичливості), наслідки якої можуть виявлятися і в дорослому віці.

До 30% дітей із СПВ народжуються з низькими показниками маси тіла і зросту (–0,87 SDS у хлопчиків і –1,17 SDS у дівчаток) і, як правило, у сідничному передлежанні [11, 13, 14, 17–20]. Ожиріння, особливо тяжкого ступеня, розвивається пізніше, на другому році життя, і за відсутності відповідного лікування може призвести до ран-

ньої смерті від ускладнень, особливо від серцево-легеневої недостатності [11, 13, 17–20, 27].

СПВ зараховують до спадкових синдромів з ожирінням і гіпогонадизмом, основним виявом яких з раннього віку є поєднання ожиріння, дефіциту ГР та гіпогонадизму на тлі інших гіпоталамо-гіпофізарних порушень, з розвитком у цих пацієнтів у подальшому ЦД 2 типу [4, 11, 13, 14, 16, 17, 25]. Однак досі не з'ясовані метаболічні та гормональні порушення, що зумовлюють специфічні клінічні вияви патології. Зокрема, досі не уточнені чинники, які сприяють розвитку і прогресуванню ожиріння та відставання психомоторного розвитку пацієнтів із СПВ і вплив на них підвищення секреції інсуліну, лептину та пролактину (Прл), дисліпидемії, зниження гонадотропінів, ГР і ІФР-1, тиреоїдних і статевих гормонів. Деякі дослідники й лікарі виявляли в таких хворих дефіцит окремих гіпофізарних гормонів, порушення толерантності до вуглеводів або навіть стійку гіперглікемію і ЦД 2 типу [1, 3, 4, 9, 11, 12, 14, 17, 25].

Різні ознаки СПВ, зокрема неонатальна гіпотонія, відсутність харчового насичення, порушення терморегуляції, больової чутливості, денна сонливість і апное вві сні, центральний гіпогонадизм, пояснюються наявністю ДГ. Дефіцит ГР, можливо, теж один із компонентів ДГ при СПВ, адже патологія цього процесу недостатньо вивчена [11, 14, 25]. Не вивчена також роль порушення синтезу нейромедіаторів центральної нервової системи, зокрема серотоніну, дофаміну (ДА) і гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), а також зміни секреції пролактину в розвитку ожиріння, гіпогонадизму і психомоторних порушень при СПВ [5, 11, 15, 25].

Нині провідну роль у патогенетичних аспектах розвитку ожиріння і ДГ відводять Прл як основному стресовому гормону й орексигену на тлі порушення дофамінергічної регуляції зі зниженням рівня ДА і ГАМК та підвищення активності серотоніну у відповідь на хронічний ендогенний стрес, до якого належить і СПВ [5, 9, 10, 15, 26].

Припускають, що серед основних причин ожиріння при СПВ є інсулінорезистентність (ІР), яка зумовлена в таких хворих не лише генетичними чинниками, а й підвищенням секреції серотоніну і зниженням ДА і ГАМК з подальшим розвитком ДГ. Можливо, що саме при СПВ порушується взаємодія між центральними і периферичними ендокринними залозами з порушенням функції майже всіх ендокринних залоз, змінами рецепторної чутливості тканин до гормонів із порушенням ліпідного, вуглеводного та білкового обміну. Відомо, що розвиток ІР пов'язаний з рецепторними та/або пострецепторними дефектами дії інсуліну, з мутацією низки генів — рецепторів інсуліну, РІЗ-кінази, фактора некрозу пухлин-альфа, РPAR-γ, агуті-подібного білка, білків — транспортерів глюкози, а також зі зміною генів 15-ї хромосоми — UBE3A, SNRPN та ISW, які контролюють рецеп-

торну чутливість до інсуліну, розвиток ожиріння й гіпоталамічних порушень [6, 7, 9, 14, 17, 18, 23, 26]. Тобто якщо одразу два гени UBE3A материнської 15-ї хромосоми замість одного залучаються в роботу, але не працює жоден ген SNRPN батьківської 15-ї хромосоми, то розвивається і прогресує ожиріння та гіпоталамічна дисфункція. У пацієнтів із СПВ під час генетичного обстеження виявляють зміни генів саме 15-ї хромосоми, що, імовірно, і зумовлює ожиріння та ДГ з ускладненнями [6, 13, 14, 23, 26].

Неуточнені механізми розвитку ендокринних порушень при СПВ і, як наслідок, пізня діагностика патології часто призводять до несвоечасного або неадекватного лікування з подальшим прогресуванням ожиріння з важкими ускладненнями, такими як ЦД, атеросклероз, артеріальна гіпертензія (АГ), порушення репродуктивної системи, гіпогонадизм і порушення психоемоційного стану хворих із СПВ, що суттєво знижує якість їх життя і призводить до інвалідизації пацієнтів з додатковими сімейними та соціальними проблемами.

Ожиріння ж при СПВ зазвичай пов'язують лише з генними чи хромосомними аномаліями і не розглядають як вияв ДГ [13, 14, 18].

Мета роботи — визначити гормональні порушення у хворих із СПВ, що призводять до ожиріння та його прогресування, з подальшою розробкою нових підходів до лікування й медико-соціальної реабілітації таких хворих.

Матеріали та методи

Обстежено 24 пацієнти віком від 6 до 18 років (у середньому $12,6 \pm 5,8$ року) з клінічно та генетично підтвердженим діагнозом СПВ. Діагноз встановлювали по клінічних виявах основних і додаткових симптомів, представлених в атласах клінічної генетики [5], і на основі додаткового цитогенетичного дослідження (каріотипування та ДНК-методи дослідження хромосом). Загальна характеристика обстежених хворих наведена в табл. 1.

У дослідження залучали пацієнтів, які попередньо не отримували лікування. Протягом дослідження в усіх хворих обчислювали індекс маси тіла, перевіряли рівень глікемії натще та протягом доби, визначали глікозильований гемоглобін (HbA1c, %), рівень С-пептиду, інсуліну, кортизолу, Прл, лептину, ГР — базальний і стимульований, ІФР-1, тиреотропіну (ТТГ) і тиреоїдних гормонів, гонадотропінів (лютеїнізувального (ЛГ) й фолікулостимулювального (ФСГ) гормонів) та гомоцистеїну (Гмц) (табл. 2). Цитогенетичні обстеження здійснювали в медико-генетичних лабораторіях України й Німеччини.

Під час аналізу даних дотримувалися вимог доказової медицини та біостатистики, застосовуючи підходи сучасної неінфекційної епідеміології [2]. Статистичний аналіз здійснювали методами

Таблиця 1

Загальна характеристика хворих із СПВ

Показник	Значення
Кількість хворих, n	24
Середній вік, роки (σ)	12,6 (5,70)
Абдомінальний тип ожиріння, n (%)	24 (100)
АГ, n (%)	17 (70,83)
Індекс маси тіла, $\text{кг}/\text{м}^2$ (σ)	47,92 (6,15)
Глюкоза крові натще, $\text{ммоль}/\text{л}$ (σ)	4,90 (0,46)
HbA1c, % (σ)	5,65 (0,78)
Мутації хромосом, n (%), локуси	n = 19 (79,166 %) — (del 15 (q11–13)) n = 3 (12,50 %) * n = 2 (8,33 %) #

Примітка. * Патологічних змін каріотипу не виявлено; # цитогенетичне обстеження не проводили.

варіаційної статистики за допомогою програми Origin 7.5. Для статистичної обробки даних використовували критерій Стьюдента (t) з визначенням мінімального (досягнутого) рівня значущості (p) та критерію Вілкоксона—Манна—Уїтні для малих вибірок. Різницю між показниками вважали статистично значущою при $p < 0,005$, що свідчило про 95 % вірогідність.

Результати та обговорення

У всіх хворих із СПВ виявлено переважно ожиріння III і IV ступеня за абдомінальним типом, але АГ була у 17 (70,83 %) хворих ($p < 0,005$). Порушення глікемії натще не відмічали в обстеженої когорти пацієнтів, але у всіх хворих під час глюкозотолерантного тесту виявлена сплюснена цукрова крива. Водночас HbA1c був у межах норми у 22 (91,66 %) пацієнтів, у двох хворих цей показник був трохи підвищеним — 6,23 і 6,28 відповідно та з порушенням толерантності до вуглеводів у них.

Показники гормонального обстеження (табл. 2) свідчать про соматотропну й гонадотропну недостатність, при цьому показники ІФР-1 помірно знижені або перебувають на нижній межі норми, що збігається з деякими іншими дослідженнями [11, 13, 14, 17, 25].

Відомо, що в регуляції гомеостазу та енергетичного обміну, який перш за все регулює масу тіла, беруть участь центральні і периферичні механізми, де гіпоталамус відіграє головну роль. Центральний контроль відбувається з участю ефекторних систем головного мозку з допомогою нейропептидів, моноамінів, ендоканабіоїдів та інших біогенних амінів. Периферична регуляція енергетичного обміну і гомеостазу здійснюється сигналами від гормонів, які контролюють об'єм жирових депо (лептин, інсулін), гормонів шлунково-кишкового тракту (глюкагоноподібний пептид-1,

Таблиця 2
Гормональне обстеження хворих із СПВ

Показник	Хворі із СПВ	Референтні значення
Дофамін (добової сечі), нмоль/добу	347 ± 158 (189,75–506,84)	256–3000
Пролактин крові, нг/мл	Чоловіки — 12,93 (10,2–14,7) жінки — 19,2 (17,85–22,84)	Чоловіки — 3–14 Жінки — 3–20
Кортизол крові (вранці), нмоль/л	516, 44 (463,56–549,24)	Вранці = 171–535
Лептин крові, нг/мл	41,23* (29,75–56,88)	18–25
С-пептид крові, пмоль/л	1543,92* (994,91–2864,36)	206–934
Індекс НОМА-IR	8,56* (5,48–11,68)	< 2,5
Індекс F. Caro	n = 6 : 0,21* (0,16–0,25) n = 18 : 1,1* (0,82–1,26)	0,33 ± 0,03
Гмц крові, мкмоль/л	14,6* (9,75–18,98)	< 6 мкмоль/л
ГР крові, нг/мл, базовий і [стимульований]	1,81 ± 0,48 [6,18 ± 1,46]*	2,14 ± 0,44 [12,34 ± 1,86]
ІФР-1 крові, нг/мл	226,44 (180,55–278,25)	219–644
ТТГ крові, мМО/л	2,84 ± 0,48	0,17–4,05
Т4 (вільний) крові, пмоль/л	14,24 ± 2,38	11,5–23,0
ЛГ крові, мкОд/мл	2,44 ± 1,06*	10,84 ± 3,45
ФСГ крові, мкОд/мл	2,56 ± 1,75*	12,36 ± 3,66

Примітка. * Різниця досліджуваних показників статистично значуща (p < 0,005).

грелін тощо) та нутрієнтів (глюкоза, вільні жирні кислоти тощо) [1, 3, 5, 9, 14, 24, 26, 28].

Крім гіпоталамуса, важливу роль у регуляції енергообміну й апетиту відіграє стовбур мозку, куди безпосередньо надходять сигнали про насиченість. Численні нейронні зв'язки між стволом мозку і гіпоталамічними ядрами забезпечують альтернативну комунікацію сигналів голоду і насиченості з гіпоталамусом. Нейроанатомічний зв'язок між шлунково-кишковим трактом і мозком забезпечує *peragus vagus*, аферентні волокна якого передають інформацію про наповнення шлунка, рівень гастроінтестинальних гормонів і вільних жирних кислот.

Нейроендокринологи встановили, що ДА — найважливіший регулятор не лише синтезу й секреції Прл, а й енергетичного балансу організму і маси тіла. Враховуючи порушення дофамінергічної регуляції з підвищенням синтезу серотоніну і зниженням рівня ДА і ГАМК, провідну роль у патогенетичних аспектах розвитку ДГ і ожиріння відводять Прл як основному стресовому гормону й орексигену, з огляду на його особливу участь в адипогенезі та вплив на репродуктивну систему й фертильність [5, 9, 10, 14, 15, 21, 22, 24, 26, 28].

Відомо, що Прл у людини секретується не тільки в гіпофізі, а й в інших органах і тканинах, зокрема в адипоцитах, переважно в підшкірних і вісцеральних. Прл впливає на диференціювання не лише білих, а й бурих адипоцитів, блокує секрецію адипонектину, пригнічує продукцію інтерлейкіну-6, підсилює продукцію лептину і сприяє лептинорезистентності [9, 10, 15, 24, 26, 28].

Під час обстеження пацієнтів із СПВ виявлено підвищення Прл до верхньої межі норми, а в 17 (70,83 %) хворих відмічено транзиторну гіперпролактинемію. Оскільки Прл — це орексигенний гормон, який підвищує синтез лептину і сприяє інсуліно- й лептинорезистентності, то, імовірно, саме Прл бере активну участь у розвитку і прогресуванні ожиріння в пацієнтів із СПВ. На це також указує підвищення, нехай і незначне, концентрації Прл крові у всіх пацієнтів із СПВ та позитивна динаміка під час комплексного лікування таких хворих за допомогою агоністів дофамінових рецепторів.

Відомо, що Прл негативно впливає не лише на секрецію гонадотропінів з порушенням їх циркадного ритму, а й на інші гормони репродуктивної системи [5, 9, 10, 15, 21, 22, 24, 25, 28] з порушенням естроген-прогестинного балансу, а також виявляє метаболічні ефекти, що призводять до підвищення маси тіла й ожиріння. Виявлена нами незначна гіперпролактинемія (частіше транзиторна) при СПВ, вочевидь, саме й зумовлює метаболічні ефекти гіперпролактинемії, які виявляються: підвищенням апетиту, що спричинено як орексигенним ефектом Прл, так і зниженням естрогенів, тестостерону й кіспептину; активацією адипогенезу зі зміною продукції та ефектів адипокінів, зокрема пригніченням секреції адипонектину, і з розвитком лептинорезистентності; зниженням енергозатрат унаслідок порушення трансдиференціювання білих адипоцитів у бурі; зниженням дофамінергічного тону; гіперінсулінемією з роз-

витком ІР; порушенням ендотеліальної функції з активацією поступового запалення, дисліпідемією, АГ [9, 10].

Зазначені метаболічні ефекти гіперпролактинемії, навіть транзиторної, у хворих із СПВ у подальшому можуть трансформуватися в розвиток атеросклерозу, ожиріння і ЦД з ускладненнями [9—11, 15, 21].

Метаболічні ефекти гіперпролактинемії посилюються за наявності ІР з інших причин: гіперкортизолемії, дефіциту вітаміну D, порушення синтезу ГР і ІФР-1 та аутоімунних і генетичних аномалій рецепторів інсуліну на тлі зниження рівнів ГАМК і ДА, а також генетичних мутацій 15-ї хромосоми. Усі вказані чинники спостерігаються при СПВ.

Виявлене нами статистично значуще значне підвищення рівня С-пептиду, індексу НОМА-ІР і низькі та відмінні від норми (значно знижені або надмірно підвищені) показники індексу F. Саго, а також суттєве підвищення лептину в крові підтверджує інсуліно- і лептинорезистентність у пацієнтів із СПВ [4, 7, 9, 11, 14, 15, 17, 25, 26], що теж зумовлює розвиток і прогресування в них ожиріння з ускладненнями. Змін аналогічних показників при аліментарно-конституційному або гіпоталамічному ожирінні дослідники не виявляли [1, 3, 4, 9, 11, 14, 17, 23—26].

Отже, серед основних причин, що призводять до ожиріння при СПВ, виділяються ІР і лептинорезистентність, які зумовлені в таких хворих не лише генетичними чинниками, а й порушенням синтезу нейромедіаторів ЦНС, зокрема підвищенням секреції серотоніну і зниженням ДА і ГАМК з подальшим розвитком ДГ з усіма клінічними виявами, особливо прогресивним ожирінням. Відомо, що основою патогенезу ДГ є порушення фізіологічного зворотного зв'язку між центральними і периферичними ендокринними залозами і, як наслідок, концентрація периферичних гормонів, особливо гормонів надниркових залоз (насамперед кортизолу) і Прл, що не збігається зі ступенем активації гіпоталамічних гормонів і тропних гормонів гіпофіза. Ми також виявили незначне підвищення (переважно до верхньої межі нормативних показників) рівня кортизолу і, як уже було зазначено, підвищення Прл або транзиторну гіперпролактинемію. Такі гормональні зміни підтверджують порушення синтезу нейромедіаторів — серотоніну, ДА і ГАМК, які сприяють розвитку ДГ з ожирінням у пацієнтів із СПВ. Крім того, обстеження пацієнтів виявило статистично не значуще зниження концентрації ДА в добовій сечі. Четверо хворих обстежували щодо концентрації серотоніну у крові й виявили помірне його підвищення. Однак, враховуючи малу вибірку обстежених, висновки стосовно зміни концентрації серотоніну робити зарано.

Імовірно, саме при СПВ порушується взаємодія між центральними і периферичними ендокринни-

ми залозами на тлі зниження синтезу нейромедіаторів ДА і ГАМК, що зумовлює розвиток ДГ з порушенням функції майже всіх ендокринних залоз, змінами рецепторної чутливості тканин до гормонів з порушенням ліпідного, вуглеводного та білкового обміну і в подальшому прогресуванням ожиріння, гіпогонадізму (у пацієнтів обох статей) з ускладненнями — акселерацією атеросклерозу, ЦД 2 типу, безпліддям. Крім того, у пацієнтів із СПВ під час генетичного обстеження виявляли зміни генів саме 15-ї хромосоми, що, вірогідно, теж сприяє ожирінню і розвитку ДГ з ускладненнями [3, 5, 6, 11, 23, 25].

Гормональні обстеження в пацієнтів із СПВ раніше проводили частково й переважно досліджували секрецію ГР і ІФР-1. Крім того, встановлено кореляцію абдомінального ожиріння з дефіцитом статевих стероїдів, зокрема андрогенів, та їх вплив на розвиток його ускладнень [1, 3, 4, 9, 11, 17]. Наша робота підтверджує проведені раніше дослідження, які виявили зниження соматотропної функції гіпофіза різного ступеня — від незначного дефіциту до вираженої недостатності ГР і, відповідно, ІФР-1.

У нашому дослідженні відмічено статистично значуще зниження концентрації гонадотропінів — ЛГ і ФСГ у крові пацієнтів обох статей, що, зокрема, можна розцінити як вияв зниження секреції нейротрансмітерів ГАМК і ДА в ЦНС і їх недостатній вплив на синтез гонадотропін-релізінг гормонів гіпоталамуса та підвищення синтезу Прл, який своєю чергою, крім іншого, знижує рецепторну чутливість статевих залоз до дії ЛГ і ФСГ, що також призводить до порушень репродуктивної системи. Тому в пацієнтів із СПВ відмічають не лише гіпогонадізм, а й гіпогеніталізм на тлі ожиріння.

У наукових дослідженнях із нейроендокринології доведено приналежність нейромедіаторів до нейроендокринної інтегративної дії нейронів, які регулюють секрецію тропних гормонів гіпофіза. До цих нейромедіаторів належать норадреналін, адреналін, ДА, серотонін, ГАМК, гістамін, ацетилхолін, соматостатин, тироліберин (ТРГ), кортиколіберин (КРГ), соматоліберин тощо. З-поміж перелічених нейромедіаторів першочергово регулюють ендокринні функції і взаємозв'язок між гіпоталамусом, гіпофізом та периферичними ендокринними залозами серотонін, ДА, ГАМК, соматостатин, ТРГ і КРГ. Під час обстеження пацієнтів із СПВ виявлено зниження ДА з відповідними змінами секреції залежних від нього гормонів. Оскільки гіпоталамус регулює періодичність фізіологічних процесів і реакцій, має центри сну і активності, голоду і насиченості, терморегуляції, формує захисні реакції (гнів, страх) та синтезує релізінг-гормони (ліберини і статини), які регулюють функцію гіпофіза та периферичних ендокринних залоз, то очевидно, що при СПВ на тлі підвищення серотоніну і зниження синтезу ДА і ГАМК формується ДГ з

підвищенням синтезу Прл, КРГ зі стимуляцією синтезу кортизолу наднирковими залозами і, як наслідок, розвивається інсуліно- й лептинорезистентність із порушенням вуглеводного й енергетичного обміну з гіперфагією і маніфестацією та прогресуванням ожиріння [5, 22, 25, 26].

Отже, при СПВ на тлі ДГ відбувається збій у функціонуванні різних систем організму, що виявляється порушенням центрів парасимпатичної і симпатичної нервової системи, які регулюють роботу серця, тонус м'язів і судин, здійснюють терморегуляцію, когнітивний і емоційний контроль апетиту, керують психоемоційним станом, що призводить до гіпотонії, порушення функції дихання з апное вві сні, серцево-судинної і дихальної недостатності, порушення терморегуляції та апетиту і, як наслідок, прогресування ожиріння.

Найбільш виражені і значущі зміни гормональних показників і клінічну картину ДГ ми відзначили в усіх пацієнтів із СПВ, хоча первинний гіпотиреоз був виявлений лише в 4 (16,66%), а вторинний — у 9 (37,50%) пацієнтів, ще в 11 відмічено еутиреоз.

У деяких хворих виявляли незначно знижений рівень вільного Т4 при нормальних показниках ТТГ і значне підвищення Гмц. Особливо такі явища спостерігаються за наявності в пацієнта йододefіциту або в разі маніфестації вторинного гіпотиреозу. Підвищення Гмц від помірного до значного виявили в усіх пацієнтів із СПВ. Відомо, що значне підвищення рівня Гмц безпосередньо негативно впливає на ендотелій судин і сприяє ранньому атеросклерозу, навіть за низького холестерину в крові. Підвищення Гмц також гальмує синтез ГАМК в ЦНС і знижує чутливість рецепторів гіпоталамуса до ГАМК і ДА та периферичних рецепторів тканин до вітаміну В₆ і фолієвої кислоти, що своєю чергою призводить до зниження активності ЦНС і розумової діяльності, маніфестації і прогресування ДГ з ожирінням і гіпогонадизмом, прогресування атеросклерозу, серцево-судинної патології та розвитку серцево-дихальної недостатності і, як наслідок, ранньої летальності [5, 24, 26]. Також рівень Гмц підвищується за наявності стеатогепатозу, що спостерігається і при СПВ.

З'ясування гіпоталамо-гіпофізарних порушень відкриває нові причинно-наслідкові зв'язки між маніфестацією ожиріння та акселерацією атеросклеротично-судинних захворювань і розвитку ускладнень у пацієнтів із СПВ і, отже, дає можливість здійснити доцільне й ефективне лікування в поєднанні з психосоціальною корекцією патологічного стану.

Рекомендації щодо лікування пацієнтів з СПВ

Лікування пацієнтів із СПВ має бути комплексним, розпочатим якомога раніше (бажано на першому році життя), з адекватним харчуванням, із

контролем харчової поведінки й режиму, у поєднанні з дозованими фізичними навантаженнями, із базовою терапією, яка охоплює препарати ГАМК, вітамінів В₁ і В₆, фолієвої кислоти, жиророзчинних вітамінів D і А та з корекцією виявлених гормональних порушень.

Для раціонального раннього комплексного лікування необхідно якомога раніше виявити СПВ. Тому доцільно всіх дітей першого року життя з гіпотонією, зниженням рефлексів, порушенням функції дихання й акромікрією обов'язково консультувати в генетиків із проведенням відповідного хромосомного й генетичного обстеження з метою виявлення аномалій 15-ї хромосоми і в ендокринологів із проведенням додаткових гормональних досліджень — визначенням глікемії, Гмц, ГР, ІФР-1, Прл, кортизолу, інсуліну (індекс НОМА-IR), С-пептиду, лептину.

У пацієнтів із СПВ виявлено інсуліно- й лептинорезистентність, при цьому найвираженіші зміни корелюють зі ступенем ожиріння. Прогресивні високі рівні С-пептиду, індексу НОМА-IR можна вважати маркерами розвитку ЦД 2 типу, атеросудинних ускладнень та несприятливого прогнозу для життя пацієнтів із СПВ. Інсуліно- й лептинорезистентність при СПВ — показники для своєчасного й раціонального призначення препаратів, що нормалізують виявлені порушення, зокрема відновлюють рецепторну чутливість до інсуліну. З цією метою в комплексну терапію в пацієнтів із СПВ додають препарати бігуанідів — метформіну гідрохлорид у вікових дозах (така терапія дозволена з 3-річного віку) курсами по 3—6 місяців.

У хворих із СПВ виявлено дефіцит соматотропної функції гіпофіза, що потребує замісної гормонотерапії препаратами рекомбінантного ГР (р-ГР) [16—20, 29]. Протипоказання для призначення терапії препаратами р-ГР у пацієнтів із СПВ такі: значне ожиріння (перебільшення ідеальної маси тіла на 100% і більше або ІМТ більше 95-го перцентилля), поєднання з ускладненнями СПВ (апное вві сні, неалкогольна жирова інфільтрація печінки, порушення вуглеводного обміну) та виражене порушення дихання з апное тяжкого ступеня. Відомо, що терапія р-ГР сприяє підвищенню базального рівня інсуліну, розвитку ІР і, таким чином, підвищує і без того високий ризик ЦД у пацієнтів із СПВ [29]. Зважаючи на це, хворим із СПВ рекомендовано систематичне дослідження показників вуглеводного обміну (контроль глікемії — натще і постпрандіальної, стандартний глюкозолерантний тест) як перед початком терапії р-ГР, так і протягом усього курсу лікування. Призначаючи р-ГР, необхідно завжди пам'ятати про можливі ризики терапії. Тому, як і більшість експертів-ендокринологів, ми рекомендуємо починати терапію р-ГР в пацієнтів із СПВ з малих доз (0,25—0,3 мг/м²/добу, або 0,009—0,012 мг/кг/добу) з поступовим підвищенням дози протягом перших

3—6 місяців з досягненням стандартної дози замісної терапії 1,0 мг/м²/добу, або 0,035 мг/кг/добу. При цьому необхідно не допускати високого рівня ІФР-1 [16, 17, 19, 29]. Лікування р-ГР можна призначати і курсами по 3—6 місяців, оскільки позитивні ефекти зберігаються через 48 місяців після відміни р-ГР [16, 19, 20, 29].

З'ясовано, що терапія р-ГР у дітей із СПВ до однорічного віку (у 6—12 місяців) позитивно впливає не лише на антропометричні параметри й композиційний склад тіла, а й на моторний розвиток дитини завдяки підвищенню м'язового тону [19]. Показання для зупинення терапії р-ГР у пацієнтів із СПВ такі: неконтрольоване прогресивне ожиріння; погіршення функції дихання вві сні; відсутність ростового ефекту (збільшення швидкості росту менше 3 см за рік протягом першого року лікування); досягнення кінцевого зросту.

У хворих із СПВ виявлений дефіцит гонадотропнів, що потребує гормональної корекції в дітей підліткового віку.

Підвищення Прл або транзиторну гіперпролактинемію при СПВ можна вважати маркером прогресування ожиріння й гіпогонадізму з подальшим розвитком ускладнень патологічного стану і, відповідно, потребує додавання до комплексної терапії агоністів дофамінових рецепторів у мінімальних вікових дозах курсами 2—4 місяці.

Підвищення рівня Гмц в крові можна вважати чинником ризику розвитку раннього атеросклерозу й серцево-дихальної недостатності та несприятливого прогнозу для життя пацієнтів із СПВ, а також слугує показанням для призначення препаратів фолієвої кислоти й вітаміну В₆ (тривало) та гепатотропних препаратів.

Високий рівень лептину корелює зі ступенем ожиріння і свідчить про лептинорезистентність, що в пацієнтів із СПВ вимагає терапії препаратами альфа-ліпоєвої кислоти і жиророзчинних вітамінів D і A.

З метою відновлення порушеного фолатного циклу та синтезу нейромедіаторів, зокрема ДА і ГАМК, та для нормалізації синтезу й секреції ЛГ, ФСТ пацієнтам із СПВ показані: препарати ГАМК, вітаміни В₁ і В₆; сірковмісні амінокислоти (метіонін, таурин); фолієва кислота; препарати сульфату цинку та рослинні препарати з дофамінергічною активністю.

Конфлікту інтересів немає.

Висновки

1. У пацієнтів із СПВ виявлено зниження соматотропної функції гіпофіза, особливо в допубертатному віці, що потребує замісної гормонотерапії препаратами р-ГР з раннього віку (бажано, на першому році життя), починаючи з малих доз та з поступовим їх підвищенням.

2. При СПВ визначається інсулінорезистентність, яка збільшується з віком дитини чи підлітка, і, таким чином, зумовляє призначення препаратів метформіну гідрохлориду (клас бігуанідів) у невеликих дозах, починаючи з 3-річного віку. Особливо такого лікування потребують підлітки із СПВ. Таке лікування призводить не тільки до зменшення ожиріння, а й поліпшення розумових здібностей і психологічного стану пацієнтів із СПВ.

3. У пацієнтів з СПВ виявлено незначне зниження дофаміну та, як наслідок, підвищення кортизолу і пролактину в крові або навіть транзиторну гіперпролактинемію, що сприяє розвитку і прогресуванню ожиріння і маніфестації ДГ з ускладненнями. Такі гормональні зміни зумовлюють включення в комплексну терапію СПВ агоністів дофамінових рецепторів у малих дозах.

4. При СПВ спостерігається гіпергомоцистеїнемія, що сприяє ранньому атеросклерозу і розвитку метаболічної кардіоміопатії з подальшою маніфестацією ішемічної хвороби серця. Часто гіпергомоцистеїнемія спостерігається при зниженні функції щитоподібної залози чи при йододефіциті, що потребує додаткового обстеження ендокринолога дітей і підлітків з СПВ та відповідної корекції порушень.

5. Виявлена лептинорезистентність у пацієнтів із СПВ зумовлює застосування риб'ячого жиру, вітамінів D і A, В₁ і В₆, препаратів альфа-ліпоєвої кислоти та препаратів ГАМК у комплексному лікуванні патології.

6. Рання комплексна, патогенетично зумовлена терапія, з раціональним харчуванням та дозованими фізичними навантаженнями пацієнтів з СПВ дасть змогу знизити або навіть ліквідувати патологічні вияви і ускладнення синдрому, особливо ожиріння, та знизити ризики серцево-судинної і дихальної недостатності при СПВ і, отже, підвищити якість життя таких хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аверьянов А.П. Ожирение у детей и подростков: клинко-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложненной // Международный эндокринологический журнал. — 2009. — № 4 (22). — С. 90—98.
2. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. — М.: Медиа Сфера, 2001. — 392 с.
3. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / Под ред. В.Н. Коваленко. — К.: Четверта хвиля, 2009. — 416 с.
4. Пилипенко В.М. Гормональні порушення у хлопців зі спадковими синдромами, що супроводжуються ожирінням та гіпогонадізмом // Український журнал дитячої ендокринології. — 2012. — № 2 (червень). — С. 29—32.
5. Пилипенко В.М. Порушення синтезу гамма-аміномасляної кислоти в етіопатогенезі дисфункції гіпоталамуса в дітей та підлітків і принципи корекції нейромедіаторних порушень (Огляд літератури) // Український журнал дитячої ендокринології. — 2017. — № 2 (22). — С. 66—75.
6. Ридли Мэтт. Геном: автобиография вида в 23 главах (открытия, которые потрясли мир). — М.: Эксмо, 2008. — 388 с.
7. Скибчик В.І. Інсулінорезистентність: клінічне значення, методи визначення, підходи до лікування (огляд) // Український медичний часопис. — 2006. — № 6 (56). — С. 61—68.
8. Чайченко Т.В. Ефективність немедикаментозних інтервенцій у дітей з ожирінням (огляд) // Український журнал дитячої ендокринології. — 2015. — № 1 (13). — С. 31—34.
9. Berthoud H.-R. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: Who's the boss? // Curr. Opin. Neurobiol. — 2011. — Vol. 21, N 6. — P. 888—896.
10. Bouckenooghe T., Sisis G., Aurientis S. et al. Adipose tissue macrophages (ATM) of obese patients are releasing increased levels of prolactin during an inflammatory challenge: A role for prolactin in diabetes? // Biochim. Biophys. Acta. — 2013. — doi: 10.1016/j.bbdis. — 2013. — P. 1—10.
11. Burman P., Ritzen E.M., Lindgren A.C. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH // Endocrinol. Rev. — 2001. — 22. — P. 787—799.
12. Butler M.G., Lee P.D.K., Barbara Y. Whitman management of Prader-Willi syndrome. — 3-rd ed. — Spring Sci Bus Med inc. (New York), 2006. — P. 200.
13. Butler M.G., Thompson T. Prader-Willi syndrome: clinical and genetic findings // Endocrinologist. — 2000. — 10. — 35—16S.
14. Cami R., Rokhlina T., Kwitek-Black A.E. et al. Use of DNA pooling strategy to identify a human obesity syndrome locus on chromosome 15 // Hum. Mol. Genet. — 1995. — Vol. 4. — P. 9—13.
15. Carre N., Binart N. Prolactin and adipose tissue // Biochimie. — 2014. — Vol. 97. — P. 16—21. — doi:10.1016/j.biochi.2013.09.023.
16. Carrel A. L., Moerchen V., Myers S.E. et al. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome // J. Pediatr. — 2004. — 145. — P. 744—749.
17. Dong-Kyu Jin. Endocrine problems in children with Prader-Willi syndrome: special review on associated genetic aspects and early growth hormone treatment // Korean J. Pediatr. — 2012. — 55 (7). — P. 224—231.
18. Driscoll D.J., Schwartz S., Cassidy S.B. Prader-Willi syndrome // Genet. Med. — 2012. — 14 (1). — P. 10—26.
19. Eiholzer U., Meinhardt U., Gallo C. et al. Association between foot growth and musculoskeletal loading in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment // J. Pediatr. — 2009. — 154 (2). — P. 225—229.
20. Festen D.A., de Lind van Wijngaarden R., van Eekelen M. et al. Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2008. — 69. — P. 443—451.
21. Gibson C.D., Karmally W., McMahon D.J. et al. Randomized pilot study of cabergoline, a dopamine receptor agonist: effects on body weight and glucose tolerance in obese adults // Diabetes. Obes. Metab. — 2012. — Vol. 14, N 4. — P. 335—340.
22. Goddard Andrew W. Cortical and subcortical gamma amino acid butyric acid deficits in anxiety and stress disorders: Clinical implications // World J. Psychiatry. — 2016. — Mar 22. — 6 (1). — P. 43—53.
23. Kishino T., Wagstaff J. Genomic organization of the UBT3A E6-AP gene and related pseudogenes // Genomics. — 1998. — Vol. 47. — P. 101—107.
24. Kokkoris P., Pi-Sunyer F.X. Obesity and endocrine disease // Endocrinol. Metabol. Clin. North Am. — 2003. — 32 (4). — P. 895—914.
25. Swaab D.F. Prader-Willi syndrome and the hypothalamus // Acta Paediatr. — 1997. — Suppl. 423. — P. 50—54.
26. Walley A.J., Blakemore A.I., Froguel P. Genetics of obesity and prediction of risk for health // Hum. Mol. Genet. — 2006. — Vol. 15, N 2. — P. 124—130.
27. Williams K., Scheimann A., Sutton V. et al. Sleepiness and sleep disordered breathing in Prader-Willi syndrome: relationship to genotype, growth hormone therapy, and body composition // J. Clin. Sleep Med. — 2008. — 4 (2). — P. 111—118.
28. Zafoñ C., Simo R. The current obesity epidemic: unraveling the evolutionary legacy of adipose tissue // Obes. J. — 2011. — N 3. — P. 98—106.
29. Zipf W.B. Glucose homeostasis in Prader-Willi syndrome and potential implications of growth hormone therapy // Acta Paediatr. — 1999. — 88 (Suppl. 433). — P. 115—117.

Гормональные предикторы ожирения при синдроме Прадера—Вилли: новые возможности в лечении детей и подростков

В.Н. Пилипенко

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Цель работы — определить гормональные нарушения у больных с синдромом Прадера—Вилли (СПВ), приводящие к ожирению и его прогрессированию, с последующей разработкой новых подходов к лечению и медико-социальной реабилитации таких больных.

Материалы и методы. Обследовано 24 пациента в возрасте от 6 до 18 лет, у 19 из которых диагностированы делеции 15-й хромосомы (del. 15 (q11—13)) с клиническими проявлениями СПВ. Обследование включало определение индекса массы тела, показателей гликемии натощак и на протяжении суток, определяли гликированный гемоглобин (HbA1c, %), уровни С-пептида, инсулина, кортизола, пролактина, лептина, гормона роста — базальный и стимулированный, инсулиноподобного фактора роста-1, тиреотропина и тиреоидных гормонов, гонадотропинов (ЛГ, ФСГ) и гомоцистеина.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов с СПВ выявлено ожирение III и IV степени, 70,83 % имели артериальную гипертензию. Инсулино- и лептинорезистентность на фоне дефицита гормона роста и гонадотропинов и, как следствие, гипогонадотропный гипогонадизм, выявлены у всех больных. Проявления дисфункции гипоталамуса (нейроэндокриннообменная форма, 1-й или 2-й клинический вариант) наблюдались в полном объеме, хотя у некоторых пациентов (2 пациента возрастом 11 и 14 лет) не выявлено дислипидемии и у 9 пациентов не отмечали нарушения толерантности к углеводам, хотя плоская гликемическая кривая наблюдалась у всех пациентов. Гипергомоцистеинемия выявлена у всех пациентов с СПВ, особенно при гипотиреозе. При СПВ выявлено незначительное повышение кортизола и пролактина в крови, а у 70,83 % больных наблюдалась транзиторная гиперпролактинемия, которая играет основную роль в развитии и прогрессировании ожирения с осложнениями и усиливает проявления гипогонадизма.

Выводы. Анализируя показатели гормональных и метаболических нарушений предлагаются патогенетически новые подходы к лечению пациентов с СПВ на фоне психосоциальной коррекции патологии.

Ключевые слова: синдром Прадера—Вилли, ожирение, дисфункция гипоталамуса, инсулинорезистентность, лептинорезистентность, гипогонадизм, лечение синдрома Прадера—Вилли.

Hormonal predictors of obesity against Prader—Willi syndrome: new opportunities in treatment of children and adolescents

V.M. Pylypenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the MHC of Ukraine, Kyiv

Objective — to identify in patients with Prader—Willi syndrome (PWS) hormonal disorders that lead to obesity and its progression with subsequent development of new approaches to treatment and medical social rehabilitation of such patients.

Materials and methods. 24 patients aged 6—18 years were examined; 19 of them were diagnosed with deletion of chromosome 15 (del. 15 (q11—13)) with clinical manifestations of PWS. In the course of research all patients were subject to body mass index calculation, checking of glycemic level in the fasted state and throughout the day, determination of glycosylated hemoglobin (HbA1c, %), level of C-peptide, insulin, cortisol, prolactin, leptin, growth hormone — basal and stimulated, insulin-like growth factor-1, thyrotropin and thyroid hormones, gonadotropins (LH, FSH) and homocysteine.

Results and discussion. In every patient with PWS obesity of III and IV degree was identified, 70.83 % had arterial hypertension. Insulin resistance and leptin resistance against deficiency of GH and gonadotropins and, as a consequence, hypogonadotrophic hypogonadism, was identified in all patients. Manifestations of hypothalamic dysfunction (neurometabolic endocrine form, 1st or 2nd clinical version) were observed in full form. However, in certain patients (2 patients aged 11 and 14 years) there was no dyslipidemia identified while in 9 patients there were no noted disorders of carbohydrate tolerance, despite all patients displaying flat glycemic curve. Hyperhomocysteinemia was identified in every patient with PWS, especially against hypothyroidism. There was an insignificant increase of cortisol and prolactin in blood against PWS, while in 70.83 % of patients was observed a transient hyperprolactinemia, which plays a key part in development and progression of obesity with complications and aggravates manifestations of hypogonadism.

Conclusions. Based on analysis of hormonal and metabolic disorder values, pathogenically new approaches are proposed to the treatment of patients with PWS against psychosocial correction of pathology.

Key words: Prader—Willi syndrome, obesity, hypothalamic dysfunction, insulin resistance, leptin resistance, hypogonadism, treatment of Prader—Willi syndrome.