

Синдром Прадера—Віллі: рекомендації для дітей і перехід у доросле життя

Частина 1*#

M. Guftar Shaikh^{1, 2}, Timothy G. Barrett^{3, 4}, Nicola Bridges⁵, Robin Chung⁶, Evelien F. Gevers^{7, 8}, Anthony P. Goldstone^{9, 10}, Anthony Holland¹¹, Shankar Kanumakala¹², Ruth Krone³, Andreas Kyriakou^{1, 13}, E. Anne Livesey^{12, 14}, Angela K. Lucas-Herald^{1, 2}, Christina Meade¹⁵, Susan Passmore¹⁶, Edna Roche^{15, 17}, Chris Smith¹², Sarita Soni¹⁸

¹ Department of Paediatric Endocrinology, Royal Hospital for Children, Glasgow, UK

² Developmental Endocrinology Research Group, University of Glasgow, Glasgow, UK

³ Department of Endocrinology, Birmingham Womens and Children's Hospital, Birmingham, UK

⁴ Institute of Cancer and Genomic Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK

⁵ Department of Paediatric Endocrinology, Chelsea and Westminster Hospital, London, UK

⁶ Research Working Group, Prader-Willi Syndrome Association, Northampton, UK

⁷ Department of Paediatric Endocrinology, Barts Health NHS Trust, Royal London Hospital, London, UK

⁸ Centre for Endocrinology, William Harvey Research Institute, Barts and The London Medical School, Queen Mary University of London, London, UK

⁹ PsychoNeuroEndocrinology Research Group, Division of Psychiatry, Department of Brain Sciences, Faculty of Medicine, Imperial College London, London, UK

¹⁰ Department of Endocrinology, Imperial College Healthcare NHS Trust, Hammersmith Hospital, London, UK

¹¹ Department of Psychiatry, University of Cambridge, Cambridge, UK

¹² Royal Alexandra Children's Hospital, Brighton, UK

¹³ Department of Paediatric Endocrinology, Makarios Children's Hospital, Nicosia, Cyprus

¹⁴ Sussex Community NHS Trust, Brighton, UK

¹⁵ CHI at Tallaght University Hospital, Dublin, Republic of Ireland

¹⁶ Prader-Willi Syndrome Association, Northampton, UK

¹⁷ The University of Dublin, Trinity College Dublin, Dublin, Republic of Ireland

¹⁸ Learning Disability Psychiatry, NHS Greater Glasgow and Clyde, Glasgow, UK

Синдром Прадера—Віллі (СПВ) — це рідкісне орфанне захворювання та складний генетичний нейророзвиток, частота виникнення якого становить близько 1 випадку на 10 000—30 000 народжень. Ведення пацієнтів із СПВ потребує мультидисциплінарного підходу та підтримки громади. Гіпотонія, погане харчування й уповільнений ріст є характерними ознаками неонатального періоду, у подальшому — гіперфагія та ризик швидкого збільшення маси тіла. Діти та підлітки із СПВ зазвичай демонструють затримку розвитку та труднощі з навчанням. Також можуть розвиватися ендокринопатії, сколіоз, респіраторні проблеми (як центральні, так і обструктивне апное уві сні), складна поведінка, колупання шкіри й проблеми із психічним здоров'ям, особливо в дорослому віці. Ця консенсусна заява призначена для використання як довідковий документ для клініцистів, які ведуть дітей і підлітків (до 18 років) із СПВ. Вона розглядає біопсихосоціальні сфери діагностики, клінічної оцінки та ведення дітей у педіатричних умовах, а також під час та після переходу до послуг для дорослих. Ці рекомендації були розроблені на основі інформації, зібраної з рецензованих наукових звітів, і досвіду низки досвідчених клініцистів у Великій Британії та Ірландії, які займаються лікуванням пацієнтів із СПВ.

Ключові слова: синдром Прадера—Віллі, гіпогонадізм, мультидисциплінарна команда, сколіоз, психосоціальний.

* Prader-Willi syndrome: guidance for children and transition into adulthood. *Endocrine Connections*. 2024 Jul 10;13(8):e240091. <https://doi.org/10.1530/EC-24-0091>.

Переклад С.І. Турчиної, д. мед. н., ст. наук. співр., зав. відділення ендокринології та статевого дозрівання (svetlanaturchina00@gmail.com). <https://orcid.org/0000-0002-0744-1242>

Синдром Прадера—Віллі (СПВ, Prader—Willi syndrome (PWS)) — це рідкісне складне генетичне захворювання, що виникає через відсутність експресії успадкованих по батьковій лінії імпринтованих генів на хромосомі 15q11-q13. Найпоширенішими причинами є делеція по батьковій лінії (65–70 %) та уніпарентальна дисомія по материнській лінії (25–30 %) на рідкісні причини, такі як дефекти імпринтингу й транслокації, припадає близько 1 % [1]. Повідомляють, що частота СПВ становить близько 1 випадку на 10 000–30 000 народжень [2, 3].

Фенотипічні вияви варіюють залежно від фази розвитку при СПВ. Гіпотонія, погане харчування й уповільнений ріст домінують під час неонатального періоду. Хоча в більшості немовлят СПВ діагностують на ранній стадії, у деяких пацієнтів його діагностують із затримкою [4]. Формування порушень фізичного розвитку дітей і підлітків із СПВ добре описані. Збільшення маси тіла й гіперфагія призводять до ожиріння пізніше в дитинстві, якщо доступ до їжі неконтрольований. Передчасна смертність спричинена переважно ускладненнями, пов'язаними з ожирінням, у дорослому віці [5–8].

У хворих на СПВ можуть розвинутися ендокринопатії через дисфункцію гіпоталамуса, такі як дефіцит гормону росту, а також гіпогонадотропний і гіпергонадотропний гіпогонадизм. Центральний гіпотиреоз та центральна надниркова недостатність трапляються рідше. Іншими проблемами є сколіоз, пов'язаний із гіпотонією, дихальними труднощами (як центральним, так і обструктивним апное уві сні (ОАС)), затримка розвитку й труднощі в навчанні з істериками та колупанням шкіри [5, 9].

Не існує ефективного медикаментозного лікування первинної гіперфагії при СПВ. Тому лікування потребує довічного мультидисциплінарного підходу із залученням мультидисциплінарної команди за підтримки громади. Метою статті є висвітлення експертного консенсусу щодо лікування дітей та підлітків із СПВ, заснованого на доказах.

Цілі та завдання

Висвітлено такі аспекти ведення СПВ:

- лікування у немовлячому, дитячому та підлітковому віці;
- початковий діагноз й обстеження;
- підхід до дієти та фізичних вправ;
- початок і моніторинг гормону росту (ГР), зокрема дослідження сну та роль ГР у молодому віці;
- моніторинг статевого дозрівання та роль замісної терапії статевими стероїдами;
- моніторинг інших ендокринних проблем (дисфункція щитоподібної залози, недостатність надниркових залоз і цукровий діабет 2 типу (ЦД2));
- моніторинг і лікування сколіозу та здоров'я кісток;

- оцінювання проблем розвитку, навчання та поведінки, зокрема супровід;
- підтримка через громадську опіку;
- розпізнавання психічних розладів;
- ведення гострого захворювання;
- перехід на послуги для дорослих.

Цей документ із рекомендаціями охоплює ведення (всіх) осіб (чоловіків і жінок) із СПВ, діагностованим до 18 років.

Методи

Ці рекомендації були розроблені відповідно до критеріїв Інструменту дослідження й оцінки рекомендацій II (AGREE II — Appraisal of Guidelines Research and Evaluation Instrument II) [10] і Стандартів RCPCH (Standards for Development of Paediatric Guideline) для розробки педіатричних рекомендацій 2020 р. [11]. Консensusну групу було сформовано з клініцистів із великим досвідом лікування СПВ зі спеціалізованих клінік СПВ у Великій Британії та Республіці Ірландія.

Пошук, пов'язаний із діагностикою, лікуванням та переходом дітей та підлітків із СПВ, проведено з використанням комбінації текстових слів і предметних рубрик MeSH через Ovid MEDLINE та Cochrane Library. Початковий пошук літератури здійснено в березні 2020 р., повторний — у жовтні 2023 р. Статті вилучали з рецензування, якщо вони були написані не англійською мовою. Якість доказів і ризик систематичної похибки оцінювали за допомогою підходу GRADE (Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendations) [12].

Рекомендації щодо настанов, узгоджені всією групою, розроблено на підставі доказів найвищого рівня. У випадках, коли доказів бракувало або їх вважали надто суперечливими чи неадекватними для того, щоб надати рекомендацію, автори потім формулювали рекомендацію.

Бар'єри, чинники, що призводять до розвитку, і наслідки для ресурсів

Метою розробки настанов було визначити стандарт найкращої практики. Однак значна частина рекомендацій ґрунтується на низькоякісних доказах або експертній думці. Не всі центри матимуть доступ до всіх членів мультидисциплінарної команди (МДК), рекомендованих у цих настановах для лікування дітей та підлітків із СПВ. Ці настанови розроблено, щоб забезпечити стандарт, за яким можна проводити аудит такого догляду, щоб обґрунтувати необхідність поліпшення інфраструктури й обладнання.

Рекомендації

Мультидисциплінарна команда

Батьки й опікуни дітей із рідкісними захворюваннями та пацієнти із СПВ зазвичай звертаються

по спеціалізовану допомогу та за скоординованим доглядом, що мінімізує кількість окремих прийомів [13–15]. При лікуванні дітей та підлітків із СПВ мультидисциплінарний догляд, який є найдоцільнішим, координується дитячими ендокринологами за підтримки дієтологів та ендокринних медсестер, а також за участю інших фахівців (лікарі-респіратори, ортопеди-хірурги, психологи та дитячі/підліткові психіатри, фізіотерапевти, ерготерапевти, логопеди та педіатри громади) (табл. 1) [5]. Клініки мультидисциплінарного діабету також мають працювати разом як координаційна ланка з відповідними спеціалістами, школами, соціальними працівниками й командами розвитку дитини, а також надавати родині рекомендації та підтримку, які можуть знадобитися, особливо якщо проблеми з поведінкою є серйозними. Асоціації СПВ, зокрема Асоціація синдрому Прадера–Віллі Великої Британії (<https://www.pwsa.co.uk/>), Асоціація синдрому Прадера–Віллі Ірландії (<https://pwsai.ie>) і Міжнародна організація синдрому Прадера–Віллі (<https://ipwso.org/>), надають підтримку та корисні ресурси для сімей, а також для сімей із хворими на СПВ. Асоціація синдрому Прадера–Віллі Великої Британії також може надавати виїзну й дистанційну підтримку клінікам СПВ залежно від їхніх кадрових ресурсів. Використання дистанційних/віртуальних консультацій може поліпшити спільну роботу команд.

Ідеальною моделлю догляду була б мережа спеціалізованих центрів СПВ разом із фахівцями, які надають допомогу хворим із СПВ, часто — дитячим ендокринологом, оскільки такі мультидисциплінарні моделі успішно працювали в інших країнах (наприклад, Центр рідкісних захворювань «Синдром Прадера–Віллі та ожиріння з розладами харчової поведінки» (PRADORT) у Франції), а також для інших станів (наприклад, регіональні мережі дитячого діабету) [9]. Однак місцеві служби охорони здоров'я та соціального забезпечення мають завжди бути залученими, щоб надавати регулярну підтримку сім'ї вдома, якщо це необхідно, а також реагувати на надзвичайні ситуації, коли вони виникають через серйозні фізичні або психічні захворювання або через втрату місця проживання, зазвичай у зв'язку із серйозними проблемами поведінки.

Генетична діагностика

Синдром Прадера–Віллі виникає внаслідок втрати експресії батьківських генів у ділянці хромосоми 15q11-13, найважливішими з яких є гени кластера *SNORD 116*. Діагноз підтверджують генетичним аналізом. Синдром Прадера–Віллі має кілька генетичних підтипів:

1) делеція батьківської копії 15q11-13 (60–70 % випадків), що включає делеції типу I (BP1-III), типу II (BP2-III), типу III (BP3-IV) і типу IV (BP4-V) принаймні відповідно до точок розриву (BP);

Таблиця 1
Роль медичних працівників у лікуванні синдрому Прадера–Віллі

Медичний працівник	Ролі/проблеми, пов'язані із СПВ
Дільничний педіатр	Розробка ЕНСР/зв'язки зі школою/АНР/іншими службами
Стоматолог	Погана емаль і підсилений карієс зубів
Дієтолог	Харчовий щоденник, рекомендації щодо кількості калорій Різні фази управління харчуванням
Ендокринолог (дитячий і дорослий)	Оцінка росту й статевого дозрівання Початок і лікування ГР/статевими стероїдами Координатор догляду
Генетик	Консультавання
Гінеколог (за потреби)	Підлітки/замісна терапія естрогенами
Ерготерапевт	Дрібна моторика та сенсорика
Офтальмолог	Косоокість, амбліопія та рефракційні помилки
Ортопед/хірург-ортопед	Ризик сколіозу в ранньому та пізньому дитинстві/підлітковому віці Оцінка й лікування (носіння корсетів/хірургічне втручання)
Психіатрія/психологія/CAMHS	Проблеми психічного здоров'я та поведінки
Лікар-респіратор	Центральне апное й обструктивне апное — порушення дихання під час сну Дослідження сну/неінвазивна вентиляція легень
Соціальний працівник	Команда ранньої допомоги для дітей з інвалідністю
Медсестра-спеціаліст (ендокринна/розлади навчання)	Поради та підтримка
Логопед і мовний терапевт	Затримка та розлади мови
Хірург/уролог	Неопущення яєчок й орхідопексія
Група підтримки сім'ї (асоціації СПВ)	Підтримка та ресурси для сімей СПВ

Примітка. ЕНСР — Education Health Care Plans; АНР — Allied Health Professionals; CAMHS — Child and Adolescent Mental Health Service.

2) материнська уніпарентальна дисомія (mUPD) для хромосоми 15 (у 20–40 %);

3) дефект центру імпринтингу або епімутація (< 5 %);

4) дуже рідкісні випадки перебудови або транслокації в ділянці хромосоми 15q11-13 або мікроделеції в ключовому гені *PWS* (наприклад, кластер генів *SNORD 116*) (< 1 %) [1, 16, 17].

Спостерігається тенденція до зростання материнської дисомії, близько 50 % mUPD трапляється і у дітей, які мають захворювання, імовірно, через збільшення віку матері [17, 18]. У підозрюваних випадках слід призначити специфічний генетичний

Таблиця 2
Клінічний огляд із фокусом на анамнезі

Елемент	Деталі
Вагітність	Зменшення рухів плода/багатоводдя
Історія пологів	Характер пологів Місце народження Гестаційний вік Вага при народженні Оцінка за шкалою Апгар Післяпологові ускладнення (гіпоглікемія)
Генетика	Результати аналізу ДНК
Дитинство	Труднощі з годуванням — уповільнений ріст, годування через зонд Зростання Аксіальна гіпотонія Плач (ненормальний/відсутній) Наявність маленького пеніса Наявність крипторхізму Результати тесту на стимуляцію хоріонічним гонадотропіном людини (якщо проводили)
Скелет/ріст	Низький зріст Маленькі руки/ноги Сколіоз
Шкіра	Ураження шкіри Еритема після ванни Легке утворення синців
Дієта й харчування	Гіперфагія Карієс зубів Ожиріння Липка слина Харчова поведінка (збирання їжі, крадіжка та накопичення) Продовольча безпека Фізична активність
Дихальна система	Рецидивні інфекції Апноє уві сні Гіповентиляція під час сну Результати попередніх досліджень сну Нарколепсія/катаплексія
Розвиток центральної нервової системи	Розлади розвитку/труднощі навчання Поведінкові проблеми Аутичні/обсесивні риси Аудіологічний огляд
Освіта	Спеціальні освітні потреби
Соціальні мережі	Основні опікуни Отримання допомоги з інвалідності
Інші залучені фахівці	
Лікарські препарати	

аналіз СПВ. Генетичний аналіз спочатку оцінює характер метилювання гена *SNRPN* (малий ядерний рибонуклеопротейновий поліпептид N) на хромосомі 15q11-13. Якщо це патологія, то діагноз СПВ підтверджується, а за норми СПВ заперечують із імовірністю 99 %, якщо немає хромосомної перебудови, мікрodelеції або транслокації, що можна оцінити за допомогою каріотипу та мікрочипа порівняльної геномної гібридизації (CGH).

Генетичне підтипуювання СПВ проводять шляхом оцінки делецій на хромосомі 15 за допомогою флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) або метиляційно-специфічної мультиплексної лігаційно-залежної ампліфікації зонда (MLPA). Основний генетичний підтип може впливати на фенотип, зокрема з підвищеним ризиком аутичних/психіатричних ознак при mUPD (мультиплексної нелігаційної діагностиці). Повідомлено про різні генетичні механізми, зокрема мозаїцизм [19]. Якщо делецій не виявлено, то mUPD можна оцінити за допомогою зразків обох батьків (гаплотипний аналіз). Якщо батьківської делеції, mUPD або хромосомної перебудови не виявлено, то СПВ, імовірно, зумовлений дефектом імпринтингу, і можна розглянути оцінку мутацій або делецій у центрі імпринтингу. Хоча ризик рецидиву СПВ у майбутніх вагітностях з *de novo* батьківською делецією або mUPD загалом низький (< 1 %), хромосомні перебудови й аномалії центру імпринтингу асоціюються з високим ризиком рецидиву [20]. Тому пацієнтам і батькам пацієнтів із СПВ рекомендують принаймні один раз звернутися до консультанта з медичної генетики.

Початкові обстеження

Ретельний збір анамнезу на момент установлення діагнозу має важливе значення. Рекомендації щодо ключових складових анамнезу й обстеження наведено в табл. 2 та 3. Медичне обстеження має забезпечити врахування ймовірних ускладнень СПВ, щоб своєчасно розпочати відповідне лікування.

Неонатальний період

Неонатальний період для батьків дітей із СПВ може бути особливо складним. Часто трапляється затримка в діагностиці, незважаючи на наявність класичних ознак [4]. Госпіталізація до відділення спеціального догляду або відділення інтенсивної терапії новонароджених зазвичай необхідна через ступінь неонатальної гіпотонії з подальшими труднощами годування та/або проблемами з диханням. Така госпіталізація є надзвичайно стресовою для батьків дітей із СПВ, які часто перевантажені обладнанням і технологіями, що часто викликає страх торкатися або брати на руки немовлят. Рівень окситоцину в матері, важливого для зв'язку між матір'ю та дитиною, знижується під впливом стресу [21]. Медичні працівники мають докласти всіх зусиль для підтримки батьків і сприяння зв'язку між батьками та дитиною із СПВ. Крім того, у дітей із СПВ зменшена кількість нейронів, що продукують окситоцин, беруть участь у соціальному розвитку, харчуванні, а також пов'язані з ознаками розладу аутистичного спектра (РАС) [22]. Існують обнадійливі повідомлення про вплив лікування окситоцином у неонатальний період. Припускають, що існує критичне вікно для позитивного впливу окситоцину, можливо, вік < 6 міс [23, 24].

Таблиця 3
Цілеспрямоване обстеження в спеціалізованій клініці

Елемент	Деталі
Зростання	Висота
	Вага
	Індекс маси тіла
	Зріст батьків
Стоматологія	Карієс зубів, липка слина
Скелет	Сколіоз
Шкіра	Ураження шкіри Легке утворення синців
Провідні системи	Кардіореспіраторна, шлунково-кишкова, неврологічна (тонус, потужність)
Сечостатева система	Положення яєчок/мікропеніса
Статеве дозрівання	Стадія Таннера
Очі	Косоокість
Розвиток	Велика моторика
	Дрібна моторика та зір
	Слух і мовлення
	Соціальний/поведінковий

У немовлят із синдромом СПВ спостерігається гіпотонія ротоглотки, що призводить до зниження смоктання й часто до порушення ковтання. Спочатку потрібне годування через назогастральний зонд, але гастростомія зазвичай не рекомендована. Проблеми з годуванням поліпшуються, що забезпечує адекватне пероральне харчування до 6–12 міс. Оцінка апное уві сні має важливе значення в неонатальний період.

Дієта

Фази харчування

У СПВ існують складні харчові фази. Історично склалося так, що СПВ характеризується двома різними харчовими фазами: значні труднощі з годуванням у немовлячому віці, пов'язані з гіпотонією та поганим смоктанням, а отже, повільним збільшенням ваги, та пізніша гіперфагія, що призводить до надмірного збільшення маси тіла. Однак клінічний досвід і велике дослідження в США пропонують більш поступовий і складний діапазон фаз [5–8].

Оцінка та моніторинг зростання

Оцінку та моніторинг слід проводити з використанням національних/місцевих діаграм зростання, у нашому випадку — діаграми зростання Всесвітньої організації охорони здоров'я у Великій Британії до 4 років і національні діаграми зростання протягом 4 років. Деякі країни розробили специфічні діаграми зростання для СПВ, але вони можуть не підходити для всіх груп населення через невеликий розмір когорт і використаних даних. Також слід контролювати індекс маси тіла (ІМТ), але, оскільки склад тіла характеризується при СПВ

меншою м'язовою масою тіла і більшою жировою масою, що спостерігається з немовлячого віку, ІМТ слід використовувати з обережністю [25, 26]. Регулярний і точний моніторинг росту є важливим при СПВ, щоб уникнути як недоїдання, так і переїдання. Завжди слід уникати надмірного збільшення ваги. Ми рекомендуємо стабільну траєкторію ваги, спрямовану на збільшення ваги вздовж центиля пропорційно зросту. Прийняття нижчих центилів для ваги було б доречним, якщо зберігається ріст вздовж центиля. Рекомендації NICE (National Institute for Health and Care Excellence), що описують моделі росту, за яких може знадобитися втручання, можна застосовувати для пацієнтів із СПВ, тобто NICE пропонує дії, якщо вага при народженні нормальна або вага перевищує 2 центилі [238]. Консультація дієтолога є важливою, особливо в перші роки життя.

Потреби в харчуванні

Діти із СПВ мають такі самі потреби в мікроелементах, як і їхні однолітки, але значно менші витрати енергії, що пояснюється зменшенням м'язової маси та дисфункцією гіпоталамуса [27]. Оцінка росту визначатиме оцінку потреб в енергії в цій групі. Додатковий розгляд потреб може знадобитися в ключові періоди немовлячого віку, дитинства та підліткового віку. У немовлячому віці поширені труднощі з годуванням через зонд. Для підтримки належного збільшення ваги та росту в цей період потреби в енергії можуть бути збільшені. Після немовлячого віку, зазвичай до 2 років, потреби в енергії зазвичай знижуються, і потрібен ретельний моніторинг росту протягом усього періоду. У ранньому дитинстві збільшення ваги може відбуватися, незважаючи на відсутність збільшення споживання енергії, що пояснюється зниженням потреб і енергії, імовірно, через зменшення м'язової маси та зниження фізичної активності, пов'язаної з гіпотонією. Подальше збільшення маси тіла також пов'язане з розвитком гіперфагії, яка може виникнути у віці від 4 до 8 років [6, 27].

Потреба в енергії продовжує знижуватися протягом дитинства та підліткового віку до 60–80 % від рекомендованої добової норми, або 10–12 ккал/см для підтримки маси тіла й 6–8 ккал/см для втрати маси тіла [28]. Потреба в мікроелементах зростає в підлітковому віці в загальній популяції, і підлітки з СПВ не є винятком. Ретельний моніторинг споживання їжі для сприяння дієті, багатій на поживні речовини, в умовах значного обмеження енергії є важливим для підтримки росту та запобігання дефіциту мікроелементів.

Підлітки із СПВ мають підвищений ризик збільшення маси тіла з різних причин (значне зниження потреби в енергії, зменшення фізичної активності, підвищене бажання самостійності, неконтрольований доступ до їжі, порушення розпорядку дня, зміна освітнього та домашнього середовища)

[29–31]. Обмежений доступ до спеціалізованих послуг мультидисциплінарного контролю, зокрема до підтримки громади, та розміщення в спеціалізованих стаціонарних закладах також можуть бути чинниками, що підвищують ризик збільшення маси тіла.

Хоча деякі дані свідчать про високу поширеність ожиріння серед пацієнтів із СПВ, які вступають у доросле життя (82–98 %) [32–34], є повідомлення, що раннє інтенсивне та тривале втручання з дитинства знижує частоту й тяжкість ожиріння в дорослому віці [35].

Харчові добавки

З огляду на значне обмеження енергії, необхідне для лікування дитини із СПВ, слід рекомендувати вітамінні та мінеральні добавки, що відповідають віку, як за рецептом, так і без рецепта [28]. Проведено кілька досліджень харчових особливостей осіб із СПВ, які виявили, що показники споживання вітаміну D, кальцію, цинку й заліза потребують уваги [36–39]. Додаткові добавки можуть знадобитися індивідуально після ретельної оцінки рівня мікроелементів [40]. Хоча ми визнаємо, що деякі центри за межами Великої Британії та Ірландії пропонують використовувати такі добавки, як середньоланцюгові тригліцериди (МСТ), коензим Q10 і карнітин, доказів цього мало. Оскільки ці добавки дорогі, ми не рекомендуємо їхнє рутинне використання [9, 41].

Дієтичні стратегії

Профілактика надмірної маси тіла й ожиріння є ключовим чинником у лікуванні дитини із СПВ. Надмірне збільшення маси тіла та його ускладнення негативно впливають як на дитину, так і на її сім'ю, і створюють велике навантаження на опікунів [42, 43]. Жодне дослідження препаратів від ожиріння при СПВ не продемонструвало віддалених переваг без неприємних побічних ефектів [44–47]. Таким чином, немає ліцензованих фармакологічних препаратів для лікування гіперфагії при СПВ [48], хоча клінічні випробування тривають. Клінічні випробування з використанням діазоксиду холіну для допомоги при тяжкій гіперфагії продемонстрували багатообіцяючі результати [49]. Баріатрична хірургія має погані результати при СПВ з ознаками відновлення маси тіла після 5 років і тому не рекомендується при цьому розладі [50, 51]. Також немає доказів ефективності специфічних дієт (кетогенна дієта) при СПВ. Такі дієти можуть спричинити харчовий дисбаланс із довгостроковими наслідками [52].

Обмежена щодо енергії багата на поживні речовини дієта разом зі збільшенням витрат енергії добре відома для підтримки здорової маси тіла при СПВ. Після відлучення від грудей і до початку гіперфагії важливо виробити правильні харчові звички із суворим режимом і контрольованим

доступом до їжі. Для досягнення цього можна використовувати різні стратегії, зокрема контроль порцій і підрахунок калорій.

Продовольча безпека

Гіперфагія та поведінка, спрямована на пошук їжі, пов'язані із СПВ, виникають у ранньому дитинстві й зберігаються протягом усього життя. Практики продовольчої безпеки слід впроваджувати в усіх середовищах у всіх умовах. Це може бути у формі фізичних втручань (замки на холодильниках ті шафах), непрямих втручань (доступ до грошей) та поведінкових втручань (узгоджене послідовне управління запитами щодо їжі поза часом звичайного прийому їжі). Запропоновані комплексні підходи, що охоплюють усі аспекти, зокрема метод «без надії, без сумнівів, без розчарування» [53]. Продовольча безпека — це більше, ніж фізична безпека, це психологічна впевненість у тому, що інші забезпечать надання їжі особі із СПВ у потрібній кількості у потрібний час. Також необхідна освіта та підтримка не лише батьків, а й родичів/друзів, і зв'язок зі шкільним персоналом.

Якщо доступ до їжі призвів до надмірного її споживання, то дитину не слід карати або змушувати її відчувати це як помилку. Натомість слід обговорити цю ситуацію, щоб винести урок для подальшого догляду. Такі ситуації можуть виникати через те, що інші забули замкнути шафу або, можливо, не діяли відповідно до узгодженого плану. Відхилення від узгодженого плану може спричинити стрес для особи із СПВ.

Забезпечення незалежності є доречним з погляду переходу від підліткового віку до дорослого. Однак молоді особи із СПВ не можуть самостійно зробити відповідний вибір продуктів харчування, тому підтримка щодо дієти та доступу до їжі необхідна постійно протягом усього їхнього життя. Навіть якщо особи із СПВ досягають контролю над харчуванням, ризик рецидиву зі збільшенням споживання їжі залишається високим, часто через зміни в їхньому розпорядку дня та довкіллі. Підтримка осіб із СПВ у дитинстві щодо їжі допоможе, коли вони досягнуть дорослого віку, коли зазвичай очікується, що вони матимуть право самостійно приймати такі рішення. Загальним фактором успіху є послідовний підхід, що збалансовує харчування, фізичну активність і продовольчу безпеку, в ідеалі — у партнерстві з особою із СПВ.

Функція м'язів і фізичні вправи

У недавньому систематичному огляді зроблено висновок, що фізичні вправи корисні та мають бути оптимізовані при СПВ [54]. Фізичні вправи при СПВ зменшують масу тіла на 2–12 % завдяки поліпшенню рівня активності й кардіореспіраторної підготовки без відомих побічних ефектів. Показано, що кілька стратегій позитивно впливають на продовження участі у фізичних вправах

дітей із СПВ, зокрема заохочення дитини до участі у виборі видів фізичних вправ [55].

Окрім зниження м'язової маси й сили, що призводить до зниження витривалості, при СПВ спостерігаються структурні та функціональні порушення м'язів, а також порушення кортикальної моторної сигналізації [56]. Будь-яка форма фізичної активності поліпшить це, тому план фізичних вправ є невід'ємною частиною лікування. Можливості для фізичної активності мають бути передбачені в Планах освіти та охорони здоров'я (ЕНСР). Фізичні вправи також можна використовувати як активність, що допомагає відволіктися від бажання їсти та зацикленості на їжі. Однак самі по собі фізичні вправи не запобігають збільшенню маси тіла й мають поєднуватися з обмеженням калорій. Гормон росту матиме додаткову користь для поліпшення м'язової маси та функції [57, 58].

Соматотропін

Терапія гормоном росту (ГР) ліцензована для використання у Великій Британії та Ірландії для дітей із СПВ (<https://www.nice.org.uk/guidance/TA188/>) [59], при цьому спостерігається зростаюча тенденція до її раннього призначення через накопичення доказів того, що це поліпшує результати щодо кінцевого зросту та складу тіла [60, 61]. Справжній дефіцит ГР виявляють у 40–100 % пацієнтів із СПВ, залежно від тесту стимуляції ГР [62]. Тому тест стимуляції ГР можна провести, але він не є необхідним для дітей перед початком лікування. Особи з клінічними ознаками дефіциту ГР мають пройти обстеження, рекомендоване для всіх дітей із дефіцитом ГР, що передбачає візуалізацію гіпофіза, якщо це доцільно, для заперечення структурних аномалій гіпофіза, зокрема пухлини.

Гормон росту позитивно впливає на кінцевий зріст, але основною причиною його використання є поліпшення складу тіла [63] із додатковими перевагами для розвитку моторики й когнітивних функцій [64]. Проведено рандомізовані контрольовані дослідження впливу ГР на когнітивні функції та поведінку. Деякі дослідження виявили, що терапія ГР поліпшує їх [65–67], тоді як інші не повідомляють про жодне поліпшення [68]. Пацієнти, які отримували ГР, мали вищі бали оцінки візуально-просторового й абстрактного мислення [65, 69]. Механізм цього незрозумілий, хоча припускають, що ГР та/або інсуліноподібний фактор росту 1 типу (ІФР-1) впливають на мозок. Однак нещодавній метааналіз показав, що ГР позитивно впливає на розвиток моторики, але немає доказів користі для когнітивних функцій чи поведінки [70]. Хоча батьки дітей із СПВ повідомляли про поліпшення поведінки під час терапії ГР, це не було підтверджено при оцінці за допомогою стандартизованих анкет [71]. Тому вплив терапії ГР на когнітивні функції та поведінку є суперечливим.

Завдяки анаболічним ефектам ГР збільшує м'язову масу тіла та зменшує жирову масу в осіб із СПВ та без нього [60, 72]. При СПВ це сприяє поліпшенню як складу тіла, так і фізичної підготовки, а також асоціюється з іншими перевагами, зокрема з поліпшенням ліпідного профілю [73]. Рекомендують починати терапію ГР рано, задовго до початку гіперфагії та розвитку ожиріння.

Вік початку лікування гормоном росту

Через потенційний вплив на когнітивні функції, мову та м'язовий тонус, а також необхідність розпочинати лікування гормоном росту (ГР) задовго до початку гіперфагії та ожиріння на Міжнародній консенсусній нараді 2013 р. було рекомендовано починати прийом ГР до 2 років [74]. Однак на практиці терапію ГР розпочинають задовго до цього. Ми рекомендуємо розпочинати терапію ГР не пізніше 1 року, якщо це можливо. У кількох дослідженнях є докази на користь початку прийому ГР раніше 1 року, зокрема в 3-місячному віці [65, 67, 75]. Немає доказів погіршення порушень дихання під час сну при початку терапії ГР до 1 року порівняно з пізнішим віком [76]. Як зазначено вище, тестування стимуляції ГР не є обов'язковим і не має затримувати початок терапії ГР.

До початку лікування гормоном росту

Терапія ГР у дітей із СПВ пов'язана з раптовою смертю. Вважають, що це спричинено респіраторними проблемами, зокрема ОАС, унаслідок поєднання гіпотонії, гіпертрофії мигдаликів й ожиріння. Анатомічні варіанти піднебіння також можуть підсилювати це. Оскільки несподівані передчасні смерті траплялися й у пацієнтів із СПВ, які не отримували ГР, це може не бути прямим наслідком терапії ГР. Однак лікування ГР через підвищену концентрацію ІФР-1 у крові, може збільшувати аденоїдальну та мигдаликову лімфоїдну тканину, а отже, підвищувати ризик ОАС [77, 78]. Є дані про відсутність змін у порушеннях дихання під час сну після 6 міс терапії ГР, але важливо стежити за симптомами ОАС, особливо під час респіраторних захворювань [79]. Саме тому висловлюється думка, що у пацієнтів із СПВ і тяжким ожирінням та/або постійним надмірним збільшенням маси тіла початок терапії ГР може бути недоцільним, особливо за наявності нелікованого або погано контрольованого ОАС, погано контрольованого ЦД2 та гіпертензії, а також ускладнень, пов'язаних з ожирінням. Після того, як ці ускладнення будуть контрольовані, прийом ГР можна переглянути. Тому в дітей, які звертаються пізно та мають тяжке ожиріння, терапію ГР необхідно розглядати індивідуально й використовувати з обережністю. Хоча раніше було занепокоєння щодо безпечності терапії ГР, за умови регулярного та належного моніторингу вона є безпечним методом лікування з поліпшеними результатами навіть у разі початку прийому ГР у немовлячому віці [60, 61].

Дослідження сну

Через потенційні зміни дихання, пов'язані з терапією ГР, обов'язково проводять кардіореспіраторну полісомнографію до початку терапії ГР у співпраці з місцевими респіраторними службами. Досліджень насичення киснем тканин недостатньо. Немовлята із СПВ також можуть мати центральне апное сну. Ми пропонуємо проводити базову полісомнографію всім пацієнтам із СПВ після встановлення діагнозу, особливо якщо передбачається затримка з початком терапії ГР і навіть якщо терапія ГР не розглядається. Якщо виявлено клінічно значуще центральне апное сну, місцева команда респіраторних лікарів може порадижити, чи потрібно лікувати це додатковим киснем та/або неінвазивною вентиляцією легень [80, 81]. Центральне апное сну не має затримувати терапію ГР, оскільки ГР може поліпшити його [82].

Лікування синдрому ОАС середнього/тяжкого ступеня необхідне до початку терапії ГР після обговорення з місцевими ЛОР та респіраторними бригадами. Стратегії контролю маси тіла є важливими, але також може знадобитися аденоїдектомія/тонзилектомія або неінвазивна вентиляція легень. Через 2–3 міс після початку терапії ГР слід провести кардіореспіраторну полісомнографію [78]. Якщо є синдром ОАС легкого ступеня, який не потребує лікування (за рекомендаціями місцевих респіраторних служб), то можна розпочати прийом ГР із ретельним моніторингом симптомів.

Якщо повторна полісомнографія виявляє патологічні зміни й ознаки погіршення ОАС, то слід звернутися за порадою до спеціаліста з респіраторних захворювань дітей. Терапію ГР слід припинити, якщо розвивається ОАС середнього/тяжкого ступеня, доки не буде проведено його лікування.

Хоча дані обмежені, ми рекомендуємо як мінімум проводити кардіореспіраторне полісомнографічне дослідження сну кожних 2–3 роки в дітей віком до 5 років, які приймають ГР, або раніше, якщо є клінічні ознаки погіршення ОАС, навіть якщо пацієнти раніше мали нормальний сон. У дітей віком понад 5 років кардіореспіраторні дослідження сну слід розглянути, якщо є клінічні ознаки, можливо, пов'язані зі значним збільшенням маси тіла, такі як підвищена м'якість і різкі зміни в поведінці. Щорічна пульсоксиметрія/дослідження сатурації може розглядатися як інструмент скринінгу в усіх вікових групах. Однак якщо є занепокоєння щодо ОАС, то слід провести повне кардіореспіраторне полісомнографічне дослідження, оскільки досліджень сатурації недостатньо для заперечення ОАС [83]. У цій ситуації необхідна тісна взаємодія та спільне прийняття рішень із місцевими фахівцями з респіраторних захворювань.

Дорослі із СПВ залишаються в групі ризику розвитку ОАС, особливо якщо вони мають ожиріння, тому для проведення досліджень сну в дорослому віці має бути низький поріг. Однак після призначення ГР повторні кардіореспіраторні дослідження

сну або пульсоксиметрія/дослідження сатурації не є необхідними для дорослих без ОАС, якщо немає значного збільшення маси тіла або розвитку симптомів, що свідчать про розвиток ОАС, таких як денна сонливість або хрипіння.

Дозування/моніторинг гормона росту

Рекомендується початкова доза 0,5 мг/м² на день (9–15 мкг/(кг · день)) зі збільшенням дози до 1,0 мг/м² на день (35 мкг мкг/(кг · день)) протягом 3–6 міс [74]. Ми рекомендуємо використовувати площу поверхні тіла, щоб уникнути неадекватно високих доз ГР в осіб із надмірною масою тіла/ожирінням. Як відомо, пацієнти із СПВ чутливі до терапії ГР і можуть мати загальну концентрацію ІФР-1 у крові вище за референтний діапазон при ліцензованих дозах. Концентрації вільного ІФР-1 рутинно не вимірюють у клінічній практиці, а загальна концентрація ІФР-1, яка вимірюється стандартними імунореактивними аналізами, не корелює з його біоактивністю.

Встановлено, що діти із СПВ до початку лікування ГР мали значно вищі показники ІФР-1 та ІФРЗБ-3, ніж пацієнти із дефіцитом ГР (ДГР), але молярне співвідношення ІФР-1 до ІФРЗБ-3 вірогідно не відрізнялось по групах. На тлі лікування меншими дозами ГР у пацієнтів із СПВ реєстрували вірогідно вищі показники ІФР-1 та ІФРЗБ-3 без зміни їхнього співвідношення. Тобто будь-які можливі проблеми безпеки, пов'язані з підвищеним рівнем ІФР-1, є подібними в обох групах [84–86]. Молодші пацієнти із СПВ, імовірно, мають вищу біоактивність ІФР-1 порівняно зі старшими особами із СПВ [85]. Пацієнти з нормальною загальною концентрацією ІФР-1 до лікування та непереносністю глюкози, імовірно, мають найбільший ризик підвищеної концентрації ІФР-1 [87]. Делеція SNORD 116 може збільшити концентрацію білка, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту 7-го типу у сироватці крові, а отже, концентрацію ІФР-1 у сироватці крові [88].

Оскільки рівень біодоступного ІФР-1 може бути не підвищеним, вищі загальні концентрації ІФР-1 можуть бути прийнятними в межах ліцензованих доз ГР, особливо якщо також підвищений вміст ІФРЗБ-3. Однак ІФРЗБ-3 не завжди вимірюють рутинно та не в усіх центрах. З нашого сукупного клінічного досвіду помірне підвищення рівня ІФР-1 слід переглянути в контексті потенційних ускладнень надмірної стимуляції ГР, таких як гіпертензія, акромегалічні ознаки або поганий глікемічний контроль. Концентрації ІФР-1, що перевищує верхню межу норми, слід уникати, що вказує на необхідність зниження дози ГР. Немає повідомлень про будь-які побічні ефекти високої концентрації ІФР-1 у крові у дітей із СПВ, окрім підвищення ризику ОАС, особливо якщо є супутня інфекція верхніх дихальних шляхів [77, 78], хоча віддалені результати спостереження, особливо в дорослих, обмежені.

Гормон росту в дорослих

Оскільки замісна терапія ГР показана дорослим із СПВ (див. нижче), під час переходу на послуги для дорослих було б доцільно, після досягнення дорослого зросту, продовжити терапію ГР і зменшити дозу ГР до звичайних доз для дорослих. Рекомендована доза ГР для дорослих при дефіциті ГР спочатку становить 0,2 мг один раз на день [89]. Можуть знадобитися вищі кінцеві дози, особливо для пацієнтів, які приймають пероральні естрогени, в очікуванні повторної оцінки дорослими ендокринологами для досягнення концентрації ІФР-1 у верхній половині вікового референтного діапазону. Повідомлено про використання медіанної кінцевої дози ГР 0,5 мг у дорослих із СПВ [90].

З'являється дедалі більше доказів того, що терапія ГР у дорослих із СПВ є корисною [91–93]. Дослідження продемонстрували постійну користь від терапії ГР у молодих осіб із СПВ, зокрема статистично значуще збільшення маси тіла, зменшення відсотка жирової маси, поліпшення м'язової сили та негативний вплив на жирову масу та м'язову масу тіла (ММТ) після припинення терапії ГР [94–97]. Немає узгоджених даних щодо впливу ГР на ліпіди, параметри ехокардіографії або здоров'я кісток [96, 98, 99]. Одне рандомізоване клінічне дослідження показало зниження рівня ліпопротеїнів низької густини [100], але інші дослідження цього не виявили, хоча спостерігалось поліпшення складу тіла [95, 101]. Терапія ГР у дорослому віці може бути корисною щодо геометрії та міцності кісток і кісткової маси, але не обов'язково мінеральної щільності кісток (МЩК). Замісна терапія статевими стероїдами є набагато важливішою для запобігання зниженню МЩК [99, 102–105]. Два дослідження продемонстрували поліпшення психічної та когнітивної функції в дорослих при лікуванні ГР [106, 107], а одне дослідження показало, що дорослі із СПВ оцінювали якість життя та психічне здоров'я як краще після початку лікування ГР у дорослому віці порівняно з показниками до терапії [108]. Повідомлено про незначні побічні ефекти, зокрема претібіальний набряк, головний біль і тимчасове порушення толерантності до глюкози [96].

Дефіцит ГР не є рідкістю у дорослих із СПВ. Оцінку осі ДРГ на кінцевому зрості слід розглянути за допомогою тесту стимуляції ДГР щонайменше через 1 міс після терапії його дефіциту [96]. З огляду на наявність ожиріння, тест на соматоліберин може бути найдоцільнішим тестом, оскільки порогові значення пов'язані з віком та ІМТ [109]. Тест на толерантність до інсуліну може бути складним через поганий венозний доступ. Тест на стимуляцію глюкозоном має низьку специфічність для ДГР у дорослих, тому його слід уникати. Однак через проблеми з постачанням соматоліберину можна розглянути пероральний тест із мациморе-

ліном (секретагогом гормона росту), хоча це не досліджували в пацієнтів із СПВ.

Якщо дефіцит ГР підтверджено, то замісна терапія ГР у дорослих відповідно до чинних рекомендацій NICE у Великій Британії може бути запропонована для досягнення пікової кісткової маси, якщо пацієнту < 25 років [59]. Однак нейропсихологічні симптоми, а не склад тіла, є критеріями NICE для дозволу використання ГР у дорослих віком понад 25 років. Використання ГР у дорослих із СПВ не оцінювалося NICE, і ГР не ліцензований для дорослих із СПВ у Великій Британії та Ірландії, якщо у них не підтверджено дефіцит ГР [59]. Продовження або початок прийому ГР після 25 років при СПВ ускладнюється відсутністю валідації анкети якості життя у дорослих (AGHDA) при нейророзвитковому синдромі, такому як СПВ. Тому можливість продовжувати терапію ГР у літніх осіб із СПВ може залежати від місцевої експертизи та рекомендацій щодо призначення препаратів, а також від побажань пацієнта або його родини [91].

Навіть якщо дефіцит ГР не підтверджено, дорослі із СПВ ще можуть отримати користь від лікування ним [91]. У разі нормальної реакції на стимуляційне тестування ГР, але низького рівня ІФР-1, використання ГР у дорослих із СПВ залежать від місцевої експертизи.

Терапію ГР слід розглянути лише в дорослих із СПВ за порадою спеціаліста. Однак її слід уникати або відкласти в пацієнтів із тяжким ожирінням (ІМТ > 40 кг/м²), зростаючою траєкторією збільшення маси тіла, поганим глікемічним контролем (HbA1c > 58 ммоль/моль, 7,5 %) або неконтрольованою гіпертензією.

Якщо терапію ГР застосовують у дорослих, то дозу слід титрувати відповідно до рівня ІФР-1, прагнучи до рівня від 0 до +2 SDS відповідно до вікових і статевих порогових значень, як рекомендовано для ГРД без СПВ у дорослих [89]. Невідомо, чи подібні дорослі із СПВ, які приймають ГР, до дітей щодо низьких рівнів вільного ІФР-1 відносно загального рівня ІФР-1. Тому неясно, чи є використання референтних діапазонів ІФР-1 для дорослих доцільним для визначення дози ГР. Слід розпочати регулярний моніторинг зі щорічною оцінкою ЦД2 (HbA1c і рівень глюкози натще), гіпотиреозу (з вимірюванням як вільного тироксину, так і тиреотропного гормону) та ліпідного профілю. Дорослі із СПВ мають підвищену захворюваність і смертність, а також часто недиагностовані захворювання, тому вони потребують регулярного моніторингу та скринінгу [35].

Статеве дозрівання

Адренархе

Передчасне надниркове здуття є поширеним явищем у дітей із СПВ і зазвичай не потребує лікування [110, 111]. За клінічних показань можна

розглянути необхідність обстеження. Випробування інгібіторів ароматази проводили позаліцензійно при синдромі Рассела—Сільвера та СПВ із наднирковим здуттям. Установлено, що вони уповільнюють збільшення кісткового віку [112], але нині це не є рутинною практикою, навіть для дітей із СПВ.

Гіпогонадизм

Гіпогонадизм є поширеною ознакою при СПВ. Ступінь дисфункції гонад варіює. Повідомляють як про гіпогонадотропний гіпогонадизм, так і про первинну недостатність гонад [113].

Чоловіки із синдромом Прадера—Віллі

Чоловіки із СПВ мають маленькі яєчка та низьку концентрацію тестостерону в сироватці крові, зі зниженням рівня інгібіну В після статевого дозрівання [114]. Статеве дозрівання може розпочатися в нормальному віці, хоча описано випадки як передчасного дозрівання [115], так і затримки статевого дозрівання, деякі пацієнти взагалі не досягають статевого дозрівання [113]. Довжина пеніса зазвичай мала — нормальна при народженні та в дитинстві, але мала в дорослому віці [116]. Хлопчики із СПВ мають нормальний вигляд і розвиток лобкового волосся, що відображує непорушену секрецію андрогенів наднирковими залозами й нормальну концентрацію андростендіону та дегідроепіандростеронсульфату [117].

Неопущення яєчок спостерігається у 87 % хлопчиків із СПВ [118]. У деяких центрах застосовують раннє лікування хоріонічним гонадотропіном людини зі змінними дозами та схемами прийому. Застосування хоріонічного гонадотропіну людини може поліпшити хірургічні результати, але не сприяти опущенню, і може бути розглянуто в окремих випадках після обговорення з місцевими урологами, хоча опублікованих доказів користі немає. Хоріонічний гонадотропін людини може призвести до ускладнень (запалення, біль і ріст пеніса), хоча досліджень для хлопчиків чи чоловіків із СПВ не проводили [119]. У хлопчиків, в яких спонтанно настає статеве дозрівання, зупинка яєчок у середині статевого дозрівання є правилом, без кореляції за типом крипторхізму (однобічний чи двобічний) [113].

Таким чином, першочерговим лікуванням є проведення орхідопексії. Повторна орхідопексія потрібна приблизно у 20 % випадків порівняно з 5 % у загальній популяції [120]. Орхідопексія у хлопчиків із СПВ пов'язана з технічними труднощами через високий рівень гіпопластичної мошонки, короткого сім'яного канатика та гіпопластичних яєчок [120] і може бути не показана, коли контралатеральне яєчко є *in situ* та життєздатним [113]. З огляду на труднощі та для поліпшення результатів орхідопексію рекомендують проводити в спеціалізованому центрі хірургом із досвідом лапароскопічної хірургії. Час проведення орхідо-

пексії має відповідати рекомендаціям урологів, оскільки він може бути трохи пізніше, ніж у випадках без СПВ.

У хлопчиків рекомендована замісна терапія тестостероном для оптимізації здоров'я кісток і серцево-судинної системи, а також м'язової сили. У хлопчиків, які не досягають статевого дозрівання або мають зупинку в середині статевого дозрівання, ми рекомендуємо починати з трансдермального 2 % гелю тестостерону (наприклад, Tostran) у низьких дозах, поступово збільшуючи їх (зазвичай кожних 6 міс) згідно з рекомендаціями Британського товариства дитячої ендокринології та діабету (BSPED) [121]. Якщо трансдермальний тестостерон недоступний, то можна розглянути низькі дози ін'єкційного депо-тестостерону. У разі зупинки статевого дозрівання вимірювання рівня тестостерону та глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG), буде орієнтиром для початку терапії тестостероном. З огляду на низьку м'язову масу разом зі збільшенням ожиріння, це може спричинити підвищення рівня тестостерону та/або естрадіолу через підвищену периферичну ароматизацію тестостерону, що може призвести до гінекомастії. Тому необхідний ретельний моніторинг концентрації тестостерону й естрогену в сироватці крові та індексу вільних андрогенів.

Існує мало доказів того, що терапія тестостероном провокує проблемну поведінку, за умов повільного збільшення дози, доки не буде досягнуто відповідної дози [122]. Однак особам із відомою агресивною поведінкою краще почекати, доки поведінка стабілізується, перш ніж розпочинати лікування тестостероном. Також може бути доцільно відкласти початок лікування, якщо очікуються будь-які серйозні соціальні зміни, які можуть спричинити проблеми з поведінкою, такі як зміна навчання або місця проживання.

Внутрішньом'язові депо-препарати тривалої дії, такі як ундеканоат тестостерону («Небідо®»), успішно використовуються при СПВ [116], і можуть бути кращими, коли пацієнт переходить на підтримувальну дозу місцевого препарату. Використання препаратів тривалої дії дає змогу уникнути піків після ін'єкції, які можуть виникати при застосуванні препаратів короткої дії, таких як енантат тестостерону або «Сустанон®» (тестостерону деканоат/ізокапроат/фенілпропіонат/пропіонат). З нашого досвіду, нижчі дози «Небідо®» часто можуть бути достатніми в дорослих із СПВ для досягнення відповідного рівня тестостерону, тобто нормального постпубертатного рівня. Таким чином, «Небідо®» у дозі 0,5–0,66 г внутрішньом'язово кожних 12 тиж може бути кращим за стандартну замісну дозу 1 г внутрішньом'язово кожних 12 тиж, але це може залежати від розміру тіла. Недавно опубліковані рекомендації Міжнародної експертної групи щодо лікування гіпогонадизму у дорослих чоловіків із СПВ [123].

Жінки із синдромом Прадера–Вілі

Хоча початок статевого дозрівання в дівчат зазвичай нормальний, а також повідомлено про випадки передчасного статевого дозрівання, подальший статевий розвиток часто затримується, а менархе може настати набагато пізніше [113, 114, 124–126]. Початок естрогенної терапії рекомендується, коли спостерігається або затримка зі статевим дозріванням, або зупинка в середині статевого дозрівання.

Для замісної терапії естрогеном пластирі з 17 β -естрадіолом (наприклад, «Еворел[®]») нині є кращим вибором для індукції статевого дозрівання. За деякими даними, немає жодних повідомлень про проблеми з колупанням шкіри в осіб, які отримували пластирі, вони, імовірно, добре переносяться. Можна використовувати протокол BSPED для індукції статевого дозрівання при первинній недостатності яєчників за допомогою пластирів [127]. Досягнута стадія статевого дозрівання визначатиме, який крок у схемі індукції статевого дозрівання слід розпочати. Після досягнення менструальної кровотечі слід додати прогестерон згідно з рекомендаціями BSPED. У дорослих перевагу віддають пластирам із 17 β -естрадіолом (наприклад, «Еворел[®]») або місцевому гелю з естрогеном («Сандрена[®]»), особливо при тяжкому ожирінні або гіпертензії. Пероральних варіантів, таких як естрадіолу валерат, або менш бажаних синтетичних естрогенів, таких як етинілестрадіол, краще уникати через підвищений ризик гіпертензії та венозної тромбоемболії. Доступні препарати можна знайти в Британському національному формулярі.

Пероральний прогестерон (наприклад, як частина комбінованої гормонозамісної терапії («Індівіна[®]» або «Гедарел[®]») або окремо (медроксипрогестерон чи «Утрогестан[®]») можна використовувати періодично, якщо менструації прийнятні, або постійно, якщо менструації небажані, в індивідуальному порядку, обговорюючи це з пацієнткою та її родиною/опікунами. «Утрогестан[®]» має меншу андрогенну дію, ніж старші прогестогени, такі як норетистерон. Комбіновані пластирі естрадіолу та прогестерону («Еворел Конті[®]» та «Еворел Секві[®]») є хорошим варіантом для тих, кому проведено індукцію статевого дозрівання за допомогою пластирів з естрадіолом.

Ін'єкції депо-прогестерону самі по собі можуть бути проблематичними, оскільки гіпоестрогенізація, що виникає внаслідок цього, погіршить здоров'я кісток і тому не рекомендується, хоча їх можна використовувати в поєднанні з трансдермальним або пероральним естрогеном. Недавно були опубліковані рекомендації Міжнародної експертної групи щодо лікування гіпогонадізму у дорослих жінок із СПВ [128].

Фертильність та контрацепція

Хоча гіпогонадізм — це ознака СПВ, є кілька зареєстрованих випадків вагітності в жінок із СПВ, зокрема у Великій Британії [129–131]. Якщо в матері із СПВ є делеція хромосоми 15q11-13,

у дитини 50 % ймовірність отримати синдром Ангельмана. Здатність доглядати за дитиною необхідно оцінювати індивідуально за участю соціальних служб, юридичних фахівців і громади.

Не зареєстровано випадків фертильності в чоловіків із СПВ. Описано знижену кількість і незрілість сперматогоній [132], що в поєднанні з високим рівнем неопущення яєчок та гіпогонадізму, імовірно, спричиняє субфертильність.

Молоді особи з СПВ можуть мати стосунки, які можуть передбачати сексуальну активність, тому їм необхідно надавати поради щодо сексуального здоров'я та контрацепції. Через їхню потенційну вразливість існують проблеми захисту від сексуальної активності та експлуатації в обох статей, що слід розглядати як частину будь-якого соціального життя. PWSA UK розробила літературу для консультації осіб із СПВ щодо сексуальної активності й ідентичності, яка може бути корисною [<https://www.pwsa.co.uk/18--25-years>].

Центральна надниркова недостатність

Хоча одне дослідження показало помірно високу поширеність центральної надниркової недостатності (ЦАН) при СПВ, використовуючи незвичайне порогове значення адренкортикотропіну (АКТГ) у нічному метирапоновому тесті [133], новіші багаточентрові дослідження показали, що її поширеність у дітей і дорослих із СПВ низька (1–2 %) [134, 135]. Ранковий рівень кортизолу в дітей із ЦАН був подібним до такої контрольної групи без ознак підвищеного ризику центральної надниркової недостатності [136]. Однак спостерігалася затримка реакції кортизолу на тест на толерантність до інсуліну (ІТТ), незважаючи на нормальний базальний і піковий рівні кортизолу, що, на думку деяких авторів, може свідчити про ризик надниркової недостатності під час стресу [137].

Були використані різні методи тестування ЦАН, які відрізняються за чутливістю та специфічністю, що ускладнює порівняння результатів досліджень. Золотий стандарт — ІТТ і нічний метирапоновий тест (вимірювання 11-дезоксикортизолу) є чутливішими показниками ймовірної стресової реакції порівняно з тестом на тетракозактид АКТГ (стандартний або низькодозовий). Однак обидва тести можуть бути небезпечними або недоступними, що пов'язано з віком, ризиком побічних ефектів, поганим венозним доступом і доступністю місцевих тестів. У таких випадках можна використовувати тестування на АКТГ зі стандартним або низькодозовим синтетичним АКТГ (синактеном).

Опубліковані дослідження свідчать про те, що надниркова недостатність рідко трапляється в дітей із СПВ [138, 139]. Немає одностайної думки щодо оцінки та лікування кардіогенної інвазії надниркових залоз [111, 139, 140]. Недостатньо доказів для переходу на рутинне скринінгове обстеження та рутинне призначення стероїдних гормонів під час

хвороби або анестезії/операційного втручання. У Великій Британії та Ірландії тестування на надниркову недостатність рекомендується, якщо є симптоми (епізоди сильної втоми, запаморочення, гіпотензія, незрозуміла втрата маси тіла, біль у животі, нудота, гіпоглікемія) або анамнез раптової декомпенсації під час хвороби або операції. Стероїдне покриття для анестезії не рекомендується рутинно [135]. Однак є розбіжності в практиці: деякі міжнародні центри рекомендують стероїдне покриття під час супутніх захворювань, тоді як інші — під час анестезії та великих операцій або не пропонують ні того, ні іншого [111, 133, 141]. Якщо є клінічні проблеми в періопераційний період, то слід провести оцінку кардіогенної інвазії надниркових залоз і розпочати лікування гідрокортизоном.

Гіпотиреоз

Повідомляється про гіпотиреоз у пацієнтів із СПВ [142]. Дисфункція щитоподібної залози також часто трапляється в немовлят [143]. У деяких дослідженнях повідомлялося про порівнянну частоту гіпотиреозу в пацієнтів із СПВ і загальній популяції [144], але в новіших дослідженнях, проведених переважно за участю дорослих і деяких дітей, гіпотиреоз виявлено в 16 % пацієнтів, причому більшість випадків гіпотиреозу мали центральне походження [145, 146]. Рекомендується щорічний моніторинг функції щитоподібної залози за рівнем тиреотропного гормона та вільного тироксину з низьким порогом для початку лікування.

*Зі списком літератури можна ознайомитися на сайті
<https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/13/8/EC-24-0091.xml>*

Продовження в наступному номері