



Синдром Прадера-Вилли: инновационные реабилитационные технологии

Шайтор В. М., Мельникова И. Ю., Чистякова В. Ю.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Северо — Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, Россия

Для цитирования: Шайтор В. М., Мельникова И. Ю., Чистякова В. Ю. Синдром Прадера-Вилли: инновационные реабилитационные технологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;209(1): 187–194. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-187-194

✉ Для переписки:

Мельникова

Ирина Юрьевна

melnikovai@yandex.ru

Шайтор Валентина Мироновна, д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи

Мельникова Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии

Чистякова Вера Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии и детской кардиологии

Резюме

В статье рассматривается редкий и сложный для диагностики и лечения синдром Прадера — Вилли (СПВ). В обзорной части статьи представлены вопросы эпидемиологии, генетических и клинических проявлений СПВ; акцентирована роль гипоталамической дисфункции, приводящей к дефициту гормона роста, гипогонадизму, гипотиреозу, надпочечниковой недостаточности, риску ожирения, метаболическому синдрому. Представлены результаты исследований, касающихся задержки речевого, интеллектуального развития и нервно-психических нарушений, и пищевого поведения у детей с СПВ. На примере клинического наблюдения ребенка с данным генетическим синдромом, наряду с известными методами лечения, показаны современные возможности применения инновационных реабилитационных технологий, включающих транскраниальную микрополяризацию и биоакустическую коррекцию.

Ключевые слова: синдром Прадера-Вилли, дети, гормон роста человека, лечение, транскраниальная микрополяризация, биоакустическая коррекция.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: WHLLYO



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-187-194>

Prader-Willi syndrome: innovative rehabilitation technologies

V. M. Shaitor, I. Yu. Melnikova, V. Yu. Chistyakova

North-Western state medical University named after I. I. Mechnikov, 41 Kirochnaya street, Str., Petersburg, 191015, Russia

For citation: Shaitor V. M., Melnikova I. Yu., Chistyakova V. Yu. Prader-Willi syndrome: innovative rehabilitation technologies. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;209(1): 187–194. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-187-194

✉ **Corresponding author:**

Irina Yu. Melnikova
melnikovai@yandex.ru

Valentina M. Shaitor, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Emergency Medicine;
ORCID: 0000-0001-6086-7667

Irina Yu. Melnikova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology;
ORCID: 0000-0002-1284-5890

Vera Yu. Chistyakova, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology;
ORCID: 0000-0002-1132-1155

Summary

The article discusses the rare and difficult to diagnose and treat Prader-Willi syndrome (PWS). The review part of the article presents the issues of its epidemiology, genetic and clinical manifestations of PWS; the role of hypothalamic dysfunction leading to growth hormone deficiency, hypogonadism, hypothyroidism, adrenal insufficiency, risk of obesity, metabolic syndrome is emphasized. The results of studies concerning speech and intellectual development delay and neuropsychiatric disorders in children with PWS are presented. On the example of clinical observation of a child with this genetic syndrome, along with known methods of treatment, modern possibilities of using innovative rehabilitation technologies, including transcranial micropolarization and bioacoustic correction, are shown.

Keywords: Prader-Willi syndrome, children, human growth hormone, treatment, transcranial micropolarization, bioacoustic correction

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Синдром Прадера-Вилли (СПВ) (МКБ 10 – Q87.1) – относится к редким генетическим мультисистемным заболеваниям, возникающим в результате недостаточной экспрессии отцовских импринтированных генов хромосомы 15 (q11-q13). Синдром назван в честь швейцарских педиатров А. Prader и Н. Willi, которые впервые описали этот синдром в 1956 году. По разным литературным источникам СПВ встречается с частотой примерно от 1:15 000 до 1:25 000 новорожденных детей. В мире СПВ страдают около 400 000 человек. В подавляющем большинстве случаев СПВ возникает в семье впервые, то есть является спорадическим заболеванием. Низкая встречаемость СПВ в практической педиатрии, достаточно низкая информированность врачей и, порой, нежелание родственников признавать наличие отклонений в развитии ребенка, приводят к постановке ошибочных и несвоевременных диагнозов, примерно в 75% случаев [1, 2].

Цель публикации: на основании обобщения литературных данных и собственного наблюдения ребенка с СПВ (однородительская дисомия по хромосоме 15) и последствиями перинатального ишемически-гипоксического повреждения

нервной системы показать возможности реабилитации детей с СПВ и коморбидной патологией при помощи современных инновационных технологий.

Дети с СПВ обычно рождаются доношенными с внутриутробной гипотрофией и асфиксией легкой степени и, примерно, в 40% случаев в ягодичном предлежании. Для СПВ характерны фенотипические особенности: долихоцефалия, невысокий рост, выраженная переносица, миндалевидные глаза, акромикрия (маленькие дистальные отделы конечностей) и другие признаки. Отмечаются проявления энергодефицитного состояния клеточного обмена, снижение мышечной массы и плотности костной ткани.

Многочисленные исследования показали значение митохондриальной недостаточности в формировании нарушений клеточного энергообмена у пациентов с наследственными синдромами, в основе которых лежат мутации генов, ответственных за митохондриальные белки (синдромы Кернса – Сейра, MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes), Пирсона, Барта и др.) – это группа так называемых «первичных» митохондриальных заболеваний [3]. Однако,

огромное количество заболеваний без генетических изменений имеют «вторичные» нарушения клеточного энергообмена, в основном обусловленные перенесенной гипоксией в перинатальном периоде или раннем постнатальном возрасте, что в дальнейшем приводит к формированию кислородзависимого энергодифицитного состояния, являющегося основой церебрастенического синдрома [3,4]. Более тяжелая клиническая ситуация складывается у детей с генетическими синдромами при сочетании «первичных» и «вторичных» нарушений клеточного энергообмена, что усугубляет поступательное развитие ребенка [4].

Синдром Прадера–Вилли характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом. У пациентов с СПВ отмечается распространенная мышечная гипотония и недостаточная прибавка массы тела на первом году жизни, аномалии развития половых органов (гипогенитализм, гипогонадизм), задержка темпов роста, психомоторного и речевого развития, иногда судороги, в дальнейшем – задержка полового развития, у мальчиков до 80% случаев наличие крипторхизма [5].

Расстройства дыхания до апноэ во сне, плохая вентиляция легких и частые инфекционные респираторные заболевания у детей с СПВ могут приводить к синдрому внезапной смерти [6]. В более старшем возрасте диагностируется гиперфагия и ожирение, нарушение поведения и психоэмоциональная нестабильность до обсессивно-импульсивного расстройства, интеллектуальная недостаточность, часто аутистическая симптоматика [7, 8, 9].

У больных с СПВ часто встречаются стоматологические проблемы. Это связано со сниженным слюноотделением и увеличением в слюне количества ионов, белков и бактерий, что приводит к образованию более вязкой густой слюны и как следствие к кариесу и парадонтозу [1].

Основным клиническим критерием СПВ является задержка роста, которая диагностируется до 60–90% случаев и чаще у мальчиков [6]. При рождении показатели роста обычно несколько ниже средних значений (– 0,23 SDS (коэффициент стандартного отклонения) до – 0,53 SDS) или в пределах нормы, но к пубертатному периоду средний конечный рост пациентов с СПВ, которые не получали гормональную терапию, ниже средне-популяционного на 2 SDS [10, 11]. При обследовании детей с данным синдромом обнаруживается снижение уровня гормона роста, который, как известно, синтезируется в гипофизе головного мозга и через кровяное русло, поступая в печень, стимулирует образование инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), который и индуцирует рост мышц и костной ткани [12, 13]. Для СПВ характерно также развитие гипоталамической дисфункции, что приводит к дефициту гормона роста и повышенному риску ожирения, которое часто осложняется метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа [12, 13].

Диагноз СПВ в большинстве развивающихся стран устанавливается на основании генетической диагностики примерно на 6–8 неделе жизни ребенка, однако в других странах это происходит в среднем в возрасте 3,9 лет [2]. Надо отметить, что

диагностика СПВ с помощью обычного исследования хромосомного состава кариотипа практически невозможна. Для этого применяются специальные цитогенетические и молекулярно-генетические методы. Анализ метилирования ДНК является единственным методом выбора диагностики СПВ. Метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) позволяет определить хромосомные транслокации и перестройки. Определение натошак уровней сывороточного инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и инсулиноподобного фактора роста, связывающего белок-3 (IGFBP-3), является скрининговым показателем для выявления основного дефицита гормона роста у пациентов с СПВ [14, 15].

Сопутствующие СПВ патологические состояния часто обусловлены недостаточностью формирования центральных механизмов регуляции за счет хронического кислородзависимого энергодифицита мозга вследствие последствий перинатального повреждения нервной системы, что отягощает течение основного заболевания [4]. Анализ результатов нейрофизиологических исследований, проведенных у детей с задержками психомоторного развития перинатального генеза, выявляет наличие низкого уровня электрогенеза в диапазоне основного ритма коры головного мозга, отсутствие зональных распределений биоэлектрической активности и неустойчивость функционального состояния коры с низкой компенсаторной реакцией после нагрузочных проб [16].

Дифференциальная диагностика СПВ проводится с другими генетическими синдромами, клинические проявления которых схожи и сопровождаются выраженной мышечной гипотонией, задержкой психомоторного развития (миопатиями, спинальной амиотрофией, синдромом Опитца – Фриаса), ожирением (синдромы Лоуренса – Муна, Барде – Бидля, Альстрема, Козна, адипозогенитальная дистрофия). Известно, что повреждение одного и того же участка хромосомы 15 наблюдается и при другом генетическом заболевании – синдроме Ангельмана, но клиническая картина последнего существенно отличается от СПВ. Только диагностический метод метилирования ДНК позволяет провести дифференциальную диагностику СПВ и синдрома Ангельмана [12].

В настоящее время лечение СПВ основано на четырех ведущих принципах: диета, физические упражнения, терапия рекомбинантным гормоном роста человека (рГР) и работа с поведенческими и когнитивными проблемами [17, 18].

Терапия рГР назначается сразу после постановки диагноза СВР и рекомендуется ее начинать с младенческого возраста, это позволяет своевременно увеличить мышечную массу ребенка, уменьшить жировые отложения и нормализовать рост. Показано, что терапия рГР способствует снижению нарушений дыхания во сне, улучшению когнитивных функций и показателей IQ у пациентов [15, 18, 19]. По рекомендациям Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, США, 2000 г.) для детей с СПВ начальная доза рГР составляет 0,18–0,3 мг/кг/неделю в виде ежедневных подкожных инъекций с тщательным регулярным мониторингом

клинического состояния пациента, его костного возраста и уровня ИФР-1 в сыворотке крови [17, 18].

Диета пациента должна включать ограничение калорий до 900 ккал/день, согласно пирамиде питания Прадера-Вилли, и ее необходимо коррелировать в зависимости от возраста ребенка [14, 15].

В настоящее время расширились возможности реабилитации детей с различными задержками развития, независимо от причины возникновения проблемы со здоровьем ребенка. Этому способствовало появление современных медицинских технологий – методов транскраниальной микрополяризации (ТКМП) и биоакустической коррекции (БАК), разработанных сотрудниками Института мозга человека РАМН Санкт-Петербурга, основанных на изучении нейрофизиологических функциональных возможностей растущего организма [19, 20]. Появлению таких способов лечения предшествовали многолетние фундаментальные научные исследования, что во многом позволило решить проблемы детей с задержками психоречевого развития, аутистическими проявлениями, особенно в сочетании с церебральным синдромом вследствие перинатального энергодифицита у детей [19, 20, 21, 22, 23].

Известно, что ТКМП позволяет направленно изменять функциональное состояние структур головного мозга, путем направленной активации или торможения различных регуляторных зон мозга вызвать дестабилизацию системы патологически сформированных межнейронных связей, активизировать процессы морфофункционального созревания ЦНС и т.д. [19, 20]. Надо отметить, что ТКМП в отличие от физиотерапевтических процедур, рассчитана на получение избирательных, специфических реакций; процедура проводится с использованием постоянного тока силой 0,03–0,08 мА, продолжительность сеанса 15–20 минут, интервал между курсами составляет 3–4 месяца. Важно, что при ТКМП отмечается пролонгированный эффект в течение 3–4 последующих месяцев после проведенного курса [24].

Физиологической основой метода БАК является сенсорная ЭЭГ-зависимая стимуляция, при которой применяются различные акустические (музыкальные, вербальные и другие) стимулы синхронизированные и согласованные с текущей биоэлектрической активностью мозга пациента и предъявляемые ему в реальном времени, то есть в режиме реального времени пациенту предъявляется акустический образ его собственной ЭЭГ [24]. Важными регулируемыми параметрами предъявления этого образа являются: громкость звучания, вид звука (вокальный, инструментальный, формантный, вербальный) и интенсивность воздействия. Биоакустическая коррекция является эффективным немедикаментозным методом лечения, позволяющим (практически при отсутствии побочных эффектов) восстанавливать психоэмоциональное состояние пациента за счет непроизвольной саморегуляции функционального состояния центральной нервной системы. Использование принципа непроизвольной саморегуляции делает возможным его применение без возрастных ограничений, а также при нарушениях

эмоционально-волевой и когнитивной сферы психической деятельности пациента [22, 23, 24].

Приведенный ниже клинический случай (а он далеко не единственный) – пример эффективной реабилитации ребенка с СПВ при использовании инновационных медицинских технологий, включающих транскраниальную микрополяризацию, биоакустическую коррекцию на фоне обоснованной нейрометаболической терапии, психологической и логопедической коррекции.

Родители мальчика И. впервые обратились в «Клинику биоакустической коррекции» в Санкт-Петербурге в возрасте ребенка 7, 5 месяцев с жалобами на общую вялость, плохое сосание, слабый крик, отставание в развитии.

Анамнез жизни: мальчик от 2-й беременности, протекавшей на фоне цитомегаловирусной инфекции матери (IgG к цитомегаловирусу), кольпита, ОРЗ на 20 неделе. Роды вторые (старший ребенок здоров), преждевременные на 35–36-й неделе беременности, экстренное кесарево сечение (нарушение маточно-плацентарного кровотока), с гистологическим исследованием послеродового и подтверждением острой недостаточности плаценты.

Масса тела при рождении – 2000 г, длина тела – 43 см, окружность головы – 34 см, оценка по шкале Апгар – 6/7 баллов, выражен синдром угнетения. Мальчик в состоянии средней тяжести на 2-е сутки жизни был переведен в отделение патологии новорожденных ДГБ № 17 Святителя Николая Чудотворца, где находился до 2 месяцев жизни; в связи с плохо выраженным сосательным рефлексом получал питание через зонд. В стационаре диагностировано: перинатальное ишемическо-гипоксическое поражение ЦНС, недоношенность 36 недель, синдром мышечной гипотонии и двигательных расстройств, псевдобульбарный синдром. Далее ребенок был переведен в ДГБ № 1 для продолжения лечения и уточнения диагноза, так как по данным УЗИ-исследования было обнаружено увеличение размеров почек. После дополнительного обследования и клинического наблюдения выставлен диагноз: основной – врожденная недифференцированная миопатия, оро-фасциальная дисфункция, задержка психомоторного развития (ЗПМР); сопутствующий диагноз: двусторонний гидронефроз 1 степени, стабильное состояние, двусторонний крипторхизм. На момент выписки из ДГБ № 1 ребенок (возраст 3 месяца 3 недели) имел массу тела 5402,0 г, длину тела 59,5 см, окружность головы 40 см, окружность груди 36 см, большой родничок 5х5 см.

С рождения у ребенка отмечались распространенная мышечная гипотония по типу вялой тетраплегии, плохое сосание, низкая прибавка в массе тела. При осмотре невролога: сила сгибательных и разгибательных мышц верхних конечностей оценена в 2 балла, нижних конечностей – 1 балл, выпрямительные рефлексы не сформированы, глубокие рефлексы живые, симметричные. Менингеальных знаков нет. Нейросонография (НСГ) от 27.11.2017 (3,5 мес жизни) – умеренное расширение левого лобного рога, мелкие кисты в сосудистых сплетениях. ЭКГ – ритм синусовый, правильный, ЧСС 160 в 1 мин, нормальное положение оси сердца. ЭхоКГ

Таблица 1.

Динамика антропометрических показателей в зависимости от возраста

Table 1.

Dynamics of anthropometric indicators depending on age

Возраст	Масса тела (г)	Длина тела (см)	Индекс массы тела (кг/м ²)	окружность головы (см)	окружность груди (см)	Б.р. (см)	Зубы Верхние/нижние
При рождении	2000	43	10,8	34	32	5×5	0/0
3,5 мес	5402	59,5	15,2	40	36	5×5	0/0
10 мес	7920	68	17,0	44,2	42,2	2,5×2,5	2/2
1 год	8100	70	16,5	44,5	43,5	2,5×2,5	4/2
1г 4мес	8450	75	15,0	46,0	45,0	1,0×1,0	8/8
1г 7мес	9700	79	15,5	46,0	47,0	0,5×0,8	10/8
2г 2 мес	10200	85	14,1	46,5	48,0	закрыт	10/10
2г 3 мес	10300	86	13,9	46,5	48,5	закрыт	10/10
2г 11мес	10900	87	14,4	47,5	48,5	закрыт	10/10
3,5 г	12000	92	14,1	48,0	53,0	закрыт	10/10
4,5 г	14000	94	15,8	48,0	57,0	закрыт	10/10

сердца – открытое овальное окно 3 мм, дополнительная хорда левого желудочка. УЗИ органов брюшной полости – без патологии. Результаты клинического и биохимического анализов крови в пределах возрастных референсных значений. Общий анализ мочи – без патологии. Гистологическое исследование скелетной мышцы от 26.10.2017 – нельзя исключить спинальную мышечную атрофию. Назначен пираретам 0,06 мг 2 раза в день 1 месяц, массаж, ЛФК.

В возрасте 4 месяцев 9 дней проведена электронейромиография – выявленные электронейромиографические изменения характерны для проявлений миопатии.

УЗИ головного мозга и шейного отдела позвоночника 7.03.2018 (7 месяцев) – умеренная тривентрикулодилатация, расширение субарахноидальных пространств, гипогенезия мозолистого тела, ишемические изменения структуры таламусов, «лестничное» смещение С3-С4-С5 и венозная дисциркуляция в бассейнах позвоночных и базальных сплетений.

Консультация офтальмолога – альтернирующее сходящееся косоглазие.

В возрасте 7,5 месяцев ребенок впервые был проконсультирован педиатром-неврологом в «Клинике биоакустической коррекции». При осмотре – питание смешанное: зондовое + через соску, ребенок вялый, голова гидроцефальной формы с застойной венозной сетью в височных областях, голову не держит, крик негромкий, непостоянно слабо гулит, зрительная фиксация непродолжительная, определяется сходящееся косоглазие, выражена распространенная мышечная гипотония, гипермобильность крупных суставов, сухожильные рефлексы резко снижены, D=S; при вертикальной поддержке – опору на нижние конечности не дает. На основании клинических проявлений и фенотипических признаков был заподозрен синдром

Прадера-Вилли, рекомендована генетическая консультация. Назначены ортопедический шейный корсет Шанца днем, аминокислотные препараты, витамин Д, L-карнитин внутрь, эссенциале-форте, дифференцированный массаж.

Результат исследования ДНК из периферической крови (НИИАГиР им. Д. О. Отта, Федеральный медико-генетический центр) – методом КФ-ПЦР от 30 мая 2018 г (возраст 10,5 мес.) выявлено, что в образце ДНК, выделенной из крови пробанда локусы D15S643, D15S128 соответствуют матери пробанда, что специфично для синдрома Прадера-Вилли. Заключение: однородительская дисомия по хромосоме 15, синдром Прадера-Вилли.

На основании результатов комплексного клиничко-лабораторного обследования поставлен *основной диагноз*: синдром Прадера-Вилли однородительская дисомия по хромосоме 15 (МКБ 10 – Q87.1), последствия перинатального повреждения нервной системы ишемически-гипоксического генеза, цервикальная недостаточность, задержка психоречевого и моторного развития, симптоматическая гидроцефалия в стадии субкомпенсации; *сопутствующий диагноз*: малая аномалия сердца – дополнительная хорда левого желудочка, открытое овальное окно; гипохромная анемия легкой степени тяжести, двусторонний гидро-нефроз, стабильное состояние, двусторонний крипторхизм, альтернирующее сходящееся косоглазие.

В возрасте 10 месяцев ребенку под общей анестезией проведена хирургическая коррекция крипторхизма – низведение обоих яичек, стентирование правого мочеточника, лапароскопическая пластика пиелоуретрального сегмента по Андерсену справа. Продолжительность наркоза составила 2,5 часа. После оперативного вмешательства мама отметила, что мальчик перестал держать голову, двигательная активность снизилась.

Психомоторное и физическое развитие в течение периода наблюдения

Динамика основных антропометрических показателей представлена в таблице 1. На основании анализа динамики показателя индекса массы тела ребенка видно, что они соответствуют нижней границе возрастной нормы. Ребенок проконсультирован эндокринологом, поставлен диагноз: Q87.1 Синдром врожденных аномалий,

проявляющихся преимущественно карликовостью, синдром Прадера-Вилли. С 2-летнего возраста по рекомендации эндокринолога пациент получал гормон роста из расчета 0,015 мг/кг – 0,2 мг ежедневно. К 3 годам у мальчика рост был 87 см, а затем остановился. В связи с этим доза гормона роста была увеличена и составила 0,033 мг/ кг.

В настоящее время рост ребенка к 4,5 годам достиг 94 см (ниже 3 центеля).

Анамнез развития. Ребенок непродолжительно держит голову только с 1 года, тогда же стал делать попытки переворачиваться, подтягивать ноги к животу, переворачиваться с живота на спину и вставать на «четвереньки», но с плохой опорой на руки. К 1 году улучшилось зрительное слежение за предметами, мальчик начал переключать игрушки из одной руки в другую. С 1 года 2 месяцев пытался садиться. Отмечается улучшение мышечного тонуса с 1 года 4 месяцев, но с сохранением гипотонии в проксимальных отделах конечностей и гипермобильности крупных суставов. С 1 года 7 месяцев – более активно переворачивается, ползает, пытается вставать у опоры, чаще отмечаются положительные эмоции, улыбка, но на близких реагирует слабо, в речи появились звуко сочетания, простые слоги, обращенную речь понимает

непостоянно. С 1 года 11 месяцев – более уверенно встает в кроватке, ползает, речевое развитие – без существенных изменений. Отмечены гипотония мимической мускулатуры, малоподвижность неба, асимметрия положения языка, наличие рассеянной резидуальной очаговой симптоматики. В 2 года – уверенно сидит, ходит вдоль кровати, может самостоятельно подняться с пола на диван, активно играет с игрушками. 2 года 11 месяцев – ходит самостоятельно, речь на уровне модулированного лепета, активных обращений к маме, папе нет, но в глаза смотрит внимательно с любопытством. 3,5 года – более уверенно самостоятельно ходит, хорошо понимает обращенную речь, но запас слов резко снижен, фраз нет. В возрасте 4,5 лет – сохраняется задержка речевого развития, ходит, бежит удовлетворительно, бытовые навыки сформированы, посещает логопедическую группу детского дошкольного учреждения комбинированного типа.

Изменения нейрофизиологических показателей в процессе развития ребенка

ЭЭГ от 10.01.19 (1г 4мес) – наличие позитивных возрастных изменений в виде заметного «ускорения» корковой ритмики, в т.ч. в диапазоне основного (альфа) ритма – в покое и, особенно, при ритмических сенсорных нагрузках. Межполушарная асимметрия устойчиво проявляется в виде более низкой реактивности корковых нейронов левой гемисферы по сравнению с правой при ритмическом световом раздражении. В покое и при небольших нагрузках генерализованные пароксизмальные формы активности, безусловные эпи-знаки на безартефактных участках записи не выявлены.

УЗИ головного мозга и шейного отдела позвоночника (1 г 11 мес) – умеренная тривентрикулодилатация – стабилизация, расширение субарахноидальных пространств – положительная динамика, гипогенезия мозолистого тела, регрессирование нестабильности шейного отдела позвоночника на уровне C3-C5, регрессирование венозной дисциркуляции в бассейнах позвоночных и базальных сплетений.

В возрасте 2-х лет перенес закрытую черепно-мозговую травму (сотрясение головного мозга), судорог не было, последующее ЭЭГ-обследование от 7.07.20 (2 г 11 мес, после ЗЧМТ) выявило наличие эпи-активности в лобно-височных отделах коры головного мозга с ее усилением в левой гемисфере и снижение компенсаторных реакций.

ЭЭГ от 6.04.21 (3г 8 мес) – позитивные возрастные тенденции в виде более заметных регионарных различий, степени дифференцированности ЭЭГ – реакций активации на внешние сенсорные стимулы. Сохраняется эпи-активность с акцентом в лобно-височных отделах коры, усиленная в левой гемисфере при наличии тенденции к умеренному снижению количественных характеристик в покое и при небольших нагрузках, а также после их окончания.

Несмотря на перенесенную ЗЧМТ и наличия эпи-активности в коре головного мозга при ЭЭГ-обследовании, клинических проявлений судорог у ребенка не было, поэтому необходимости в назначении противосудорожных препаратов не было.

Заключение логопеда-дефектолога в возрасте 3-х лет – специфическое расстройство речевого развития. Нарушение эмоционально-волевой сферы и коммуникативных навыков.

Надо отметить, что положительная динамика развития была достигнута на фоне применения неоднократных курсов нейрометаболической, церебропротекторной, энерготропной терапии, которую проводили с 7,5 месяцев после первого обращения в клинику биоакустической коррекции. Лекарственные препараты назначались с учетом возрастной биоритмики и индивидуального их выбора в плане последовательности назначений и с учетом соматического состояния ребенка. Назначались широко используемые препараты: солкосерил, актовегин, кортексин, цитофлавин, глиатиллин, цитиколин, аминокислоты: лецитин, метионин, глютаминовая и фолиевая кислоты и др., микроэлементы, витамины, по возможности – препараты вводились внутримышечно. Такая терапия сочеталась с назначением диетотерапии, ферментов, пробиотиков, гепатопротекторов. Проводились неоднократные курсы дифференцированного массажа, ЛФК, ортопедическая и логопедическая коррекция.

Наряду с проводимой комплексной терапией, с 10-месячного возраста ребенка применялись инновационные методы реабилитационной терапии: транскраниальная микрополяризация (ТКМП) и биоакустическая коррекция (БАК). Режимы ТКМП и БАК подбирались индивидуально в соответствии с полученными клинико-нейрофизиологическими результатами лечения и обследования. Первый курс ТКМП (4 сеанса) проводился по индивидуальной программе (зоны Вернике, Брока) с интервалом 1 раз в неделю и продолжительностью сеанса 20 минут на фоне месячного курса нейрометаболической терапии (Актовегин, лецитин, рибоксин, микроэлементы). Через 2 месяца после проведенной комплексной терапии улучшилось моторное и речевое развитие, значительно повысилось зрительное внимание при разговоре, улучшилось соматическое и эмоциональное состояние ребенка. В течение

последующих лет продолжалась данная терапия, отличная от первоначальной по зонам наложения электродов при ТКМП в зависимости от поставленных задач по улучшению психоречевого развития и интеллектуально-мнестических функций ребенка.

Процедуры БАК проводились с 2,5 лет помощью компьютеризированного устройства «Синхро-С», позволяющего преобразовывать суммарную электрическую активность головного мозга в звук музыкального диапазона для биоакустической нормализации психофизиологического состояния пациента. Сеанс БАК заключался в прослушивании

пациентом акустического образа собственной ЭЭГ. Курс процедур состоял из 5–7 сеансов через один-два дня, длительностью 15 минут. После каждого сеанса проводилась оценка регистрируемых параметров ЭЭГ.

ТКМП и БАК входящих в комплекс всех лечебных мероприятий, позволили оптимизировать результат реабилитационной терапии, улучшить качество жизни ребенка и прогноз заболевания. К возрасту 4,5 лет ребенок имеет удовлетворительную память, быстро схватывает последовательность действий при игре и обучении, контактирует со сверстниками, владеет бытовыми навыками.

Заключение

Приведенный клинический случай свидетельствует, что включение инновационных медицинских технологий в комплексную реабилитацию детей с задержками психоречевого и моторного развития вследствие перинатального повреждения нервной системы в сочетании с генетическим заболеванием, в частности синдромом Прадера-Вилли, позволяет значительно ускорить процесс формирования

высших психических и речевых функций, развития коммуникативных навыков. Эффективность такой комплексной терапии зависит и от адекватной оценки соматического статуса ребенка, его энергетических функциональных возможностей и, при необходимости, назначения своевременной нейрометаболической, нейропротекторной и энерготропной терапии.

Литература | References

1. Fermin Gutierrez M. A., Mendez M. D. Prader-Willi Syndrome. 2023 Jan 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 31985954.
2. Lionti T., Reid S. M., White S. M., Rowell M. M. A population-based profile of 160 Australians with Prader-Willi syndrome: trends in diagnosis, birth prevalence and birth characteristics. *Am J Med Genet A*. 2015 Feb;167A(2):371–8. doi: 10.1002/ajmg.a.36845.
3. Sukhorukov V. S. Topical issues of treatment of mitochondrial disorders *Effective pharmacotherapy. Pediatrics*. 2012;(4):6–13. [Electronic resource] (In Russ.) Available at: <http://umedp.ru/upload/iblock/c2f/c2f863d7d8398a41dce7165a9e0a1e32.pdf> (accessed 01.02.2019.)
Сухоруков В. С. Актуальные вопросы лечения митохондриальных нарушений // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. –2012. –№4. –С. 6–13. – [Электронный ресурс]. –Режим доступа: <http://umedp.ru/upload/iblock/c2f/c2f863d7d8398a41dce7165a9e0a1e32.pdf> (дата обращения 01.02.2019).
4. Ilyukhina V. A. [Perinatal energy deficiency in reducing the level of health with disorders of neuropsychic and speech development]. Saint Petersburg. Inform Navigator Publ., 2015. 175 p.: ill., tab., 21 cm. (In Russ.) ISBN: 978–5–906572–10–3.
Илюхина В. А. Перинатальный энергодефицит в снижении уровня здоровья с нарушениями нервно-психического и речевого развития [Текст] // В. А. Илюхина. – Санкт-Петербург: Информ-навигатор, 2015. – 175 с.: ил., табл.; 21 см.; ISBN 978–5–906572–10–3.
5. Noordam C., Höybye C., Eiholzer U. Prader-Willi Syndrome and Hypogonadism: A Review Article. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 8;22(5):2705. doi: 10.3390/ijms22052705.
6. Butler M. G. Prader-Willi syndrome: current understanding of cause and diagnosis. *Am J Med Genet*. 1990 Mar;35(3):319–32. doi: 10.1002/ajmg.1320350306.
7. Driscoll D. J., Miller J. L., Schwartz S., Cassidy S. B. Prader-Willi Syndrome. 1998 Oct 6 [updated 2017 Dec 14]. In: Adam M. P., Everman D. B., Mirzaa G. M., Pagon R. A., Wallace S. E., Bean L. J. H., Gripp K. W., Amemiya A., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301505.
8. Shelkowitz E., Gantz M. G., Ridenour T. A., Scheimann A. O., Strong T., Bohonowych J., Duis J. Neuropsychiatric features of Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2022 May;188(5):1457–1463. doi: 10.1002/ajmg.a.62662.
9. Bennett J. A., Germani T., Haqq A. M., Zwaigenbaum L. Autism spectrum disorder in Prader-Willi syndrome: A systematic review. *Am J Med Genet A*. 2015 Dec;167A(12):2936–44. doi: 10.1002/ajmg.a.37286.
10. Bogova E. A., Volevodz N. N. Prader-Willi syndrome: new possibilities for its treatment in the children. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(4):33–40. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201359433–40.
Богова Е. А., Волеводз Н. Н. Синдром Прадера-Вилли: новые возможности в лечении детей. *Проблемы эндокринологии*. 2013;59(4):33–40. doi: 10.14341/probl201359433–40.
11. Angulo M., Abuzzahab M. J., Pietropoli A., Ostrow V., Kelepouris N., Tauber M. Outcomes in children treated with growth hormone for Prader-Willi syndrome: data from the ANSWER Program® and NordiNet® International Outcome Study. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2020 Nov 10;2020(1):20. doi: 10.1186/s13633–020–00090–6.
12. Angulo M. A., Butler M. G., Cataletto M. E. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 2015 Dec;38(12):1249–63. doi: 10.1007/s40618–015–0312–9.
13. Grugni G., Crinò A., Pagani S., et al; Genetic Obesity Study Group, Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Growth hormone secretory pattern in non-obese children and adolescents with Prader-Willi

- syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(7–8):477–81. doi: 10.1515/jpem.2011.269.
14. Vitebskaya A. V. Diagnosis and treatments of Prader-Willi syndrome: a review of current consensuses. *Obesity and metabolism.* 2014;11(3):9–17. (In Russ.) doi: 10.14341/omet201439–17.
Витебская А. В. Диагностика и лечение синдрома Прадера-Вилли. Обзор действующих международных консенсусов. *Ожирение и метаболизм.* 2014;(3):9–17. doi: 10.14341/omet201439–17.
 15. Butler M.G., Miller J. L., Forster J. L. Prader-Willi Syndrome – Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(4):207–244. doi: 10.2174/1573396315666190716120925.
 16. Kozhushko N. Yu. Electroencephalography informative signs in children with psychic development disorders of perinatal genesis. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy* 2014;19(4):36–40. (In Russ.)
Кожушко Н. Ю. Информативные признаки электроэнцефалограммы у детей с нарушениями психического развития перинатального генеза. *Вестн. Иванов. мед. акад.* 2014;19(4):36–40.
 17. Angulo M., Abuzzahab M. J., Pietropoli A., Ostrow V., Kelepouris N., Tauber M. Outcomes in children treated with growth hormone for Prader-Willi syndrome: data from the ANSWER Program* and NordiNet* International Outcome Study. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2020 Nov 10;2020(1):20. doi: 10.1186/s13633–020–00090–6.
 18. Corripio R., Tubau C., Calvo L., Brun C., Capdevila N., Larramona H., Gabau E. Safety and effectiveness of growth hormone therapy in infants with Prader-Willi syndrome younger than 2 years: a prospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019 Aug 27;32(8):879–884. doi: 10.1515/jpem-2018–0539.
 19. Пыухина В. А., Шайтор В. М., Кожушко Н. Ю. et al. A method of treating the tempo delay of neuropsychiatric development in children. Patent 21800245 Russian Federation, filed 22.05.01, published 10.03.02. (in Russ.)
Илюхина В. А., Шайтор В. М., Кожушко Н. Ю. и др. Способ лечения темповой задержки нервно-психического развития у детей. Патент 21800245 Российская Федерация, заявлено 22.05.01, опубликовано 10.03.02.
 20. Kozhushko N. Yu., Shaitor V. M., Ponomareva E. A., Berezhnaya N. F. Transcranial micropolarization in the complex therapy of early child autism. *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2007; 10:47–54. (in Russ.)
Кожушко Н. Ю., Шайтор В. М., Пономарева Е. А., Бережная Н. Ф. Опыт применения транскраниальных микрополяризаций в комплексной терапии раннего детского аутизма. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2007; 10:47–54.
 21. Pinchuk D. Y. Transcranial micropolarization of the brain: clinic, physiology (20 years of clinical experience). St. Petersburg, 2007. 713 p. (in Russ.)
Пинчук Д. Ю. Транскраниальные микрополяризации головного мозга: клиника, физиология (20-летний опыт клинического применения). СПб., 2007. 713 с.
 22. Konstantinov K.V., Miroshnikov D. B., Sizov V. V. Method of bioacoustic correction of the psychophysiological state of the organism. Patent RU 2000 109 626, claimed 2000–04–07, published 2002.02.10. (in Russ.)
Константинов К. В., Мирошников Д. Б., Сизов В. В. Способ биоакустической коррекции психофизиологического состояния организма. Патент RU 2000 109 626, заявлено 2000–04–07, опубликовано 2002.02.10.
 23. Shchegolkov A. M. et al. Application of the bioacoustic correction method in medical rehabilitation: monograph. Moscow. 2017. 273 p. (in Russ.)
Щегольков А. М. и др. Применение метода биоакустической коррекции в медицинской реабилитации: монография. М., 2017. 273 с.
 24. Kolcheva Yu. A., Konstantinov K. V., Skoromets A. P., Belikova E. V. Application of the bioacoustic correction method in neuropsychiatrics: method. stipend. St. Petersburg, 2018. 88 p. (in Russ.)
Колчева Ю. А., Константинов К. В., Скоромец А. П., Беникова Е. В. Применение метода биоакустической коррекции в нейрорепедиатрии: метод. пособие. СПб., 2018. 88 с.