

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.24-008.4-053.2:616-056.7

НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ПРАДЕРА-ВИЛЛИ

**Бородин А. В., Скобина А. И., Тодиева А. М., Артамонова И. Н.,
Петрова Н. А.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Бородин Александр Вячеславович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия,
197341.
E-mail: 74alex0307@gmail.com

Петрова Наталья Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия,
197341.
E-mail: natalja5@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 13.05.2024
и принята к печати 30.05.2024.

РЕЗЮМЕ

Синдром Прадера-Вилли является наиболее распространенным генетическим заболеванием, вызывающим жизнеугрожающее ожирение в детском возрасте, в основе патогенеза которого лежит гипоталамическая дисфункция. Эти дети имеют риск развития полного спектра нарушений сна, включая апноэ во сне. В статье приводится серия наблюдений детей разного возраста с синдромом Прадера-Вилли и разными видами нарушений дыхания во сне, описаны возможности коррекции и их ограничения.

Ключевые слова: нарушения дыхания во сне, НИВЛ, синдром Прадера-Вилли, СОАС.

Для цитирования: Бородин А.В., Скобина А.И., Тодиева А.М. и др. Нарушения дыхания во сне у детей с синдромом Прадера-Вилли. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(3):215-227. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-215-227. EDN: KYUATR

BREATHING DISORDERS DURING SLEEP IN CHILDREN WITH PRADER-WILLY SYNDROME

**Borodin A. V., Skobina A. I., Todieva A. M., Artamonova I. N.,
Petrova N. A.**

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Borodin Alexander V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: 74alex0307@gmail.com

Petrova Natalia A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: natalja5@yandex.ru

Received 13 May 2024; accepted 30 May
2024.

ABSTRACT

Prader-Willi syndrome is the most common genetic disease causing life-threatening obesity in childhood, the pathogenesis of which is based on hypothalamic dysfunction. These children are at risk for developing a full range of sleep disorders, including sleep-related breathing disorders. The article presents a series of observations of children of different ages with Prader-Willi syndrome and various types of sleep breathing disorders, describes the possibilities of correction and their limitations.

Key words: NPPV, OSA, Prader-Willi syndrome, sleep-disordered breathing.

For citation: Borodin AV, Skobina AI, Todieva AM, et al. Breathing disorders during sleep in children with Prader-Willy syndrome. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(3):215-227. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-215-227. EDN: KYUATR

Список сокращений: ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ, НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких, ПДКВ — положительное давление в конце выдоха, СОАС — синдром обструктивного апноэ-гипопноэ во сне, АРАР — Automatic Positive Airway Pressure, СРАР — Constant Positive Airway Pressure, REM — Rapid eye movement.

ВВЕДЕНИЕ

Дети с синдромом Прадера-Вилли сталкиваются с множеством проблем со здоровьем, включая нарушения сна. Они имеют риск развития полного спектра нарушений сна, включая ночное апноэ и гипопноэ, нарколепсию и гиперсомнию, хроническую бессонницу и связанные со сном двигательные расстройства, такие как периодическое нарушение движения конечностей и синдром беспокойных ног. При отсутствии лечения эти нарушения сна могут привести к серьезным последствиям для здоровья, включая ухудшение общего качества жизни, снижение нейрокогнитивных функций, отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему.

Синдром Прадера-Вилли является наиболее распространенным генетическим заболеванием, вызывающим жизнеугрожающее ожирение в детском возрасте [1]. Распространенность колеблется от 1 на 8000 до 1 на 30 000. Мальчики и девочки страдают в равной степени, и представлены все этнические группы [2].

Синдром Прадера-Вилли возникает из-за ошибок геномного импринтинга, а именно из-за нарушения экспрессии унаследованных от отца импринтированных генов участка хромосомы 15q11-q13. Делеция района 15q11-q13 хромосомы отцовского происхождения лежит в основе ~ 60 % случаев синдрома. Материнская однородительская дисомия по хромосоме 15, при которой обе копии хромосомы 15 наследуются от матери, объясняет ~ 35 % случаев. Микроделеции и эпимутации в области центра импринтинга составляют до 5 % случаев [1]. Исследование статуса метилирования ДНК является основополагающим скрининговым тестом при диагностике болезней импринтинга и, в частности, помогает установить диагноз синдрома Прадера-Вилли в ~ 99 % случаев [3]. При положительном результате далее может быть применен хромосомный микроматричный анализ, который дает возможность определить и уточнить генетический подтип заболевания. Определение генетического подтипа позволяет заранее дать рекомендации семьям относительно возможных корреляций генотипа и фенотипа и риска рецидива.

Многие из типичных особенностей синдрома Прадера-Вилли могут быть объяснены нарушением развития и функции гипоталамуса. Гипоталамус контролирует эндокринную и метаболическую функции, регуляцию аппетита, эмоций и поведения и связан с вегетативной нервной системой. Кроме того, гипоплазия гипофиза наблюдалась у 63–74 % пациентов с синдромом Прадера-Вилли [4]. Физические особенности пациентов включают узкий бифронтальный диаметр, миндалевидные глаза, маленький рот и подбородок, общую гипотонию, маленькие гениталии и маленькие кисти/ступни. Синдром Прадера-Вилли — сложное заболевание, поражающее многие системы организма. Так, у новорожденных детей тяжелая гипотония и вялость сосания с вытекающими проблемами в кормлении приводят к нарушению роста и задержке в психомоторном развитии. В дошкольном возрасте интеллектуальные нарушения, задержка роста и формирование ожирения становятся все более очевидными. Повышение аппетита и гиперфагия в структуре жалоб выходят на первое место в возрасте 5–8 лет. Другие эндокринопатии включают гипотиреоз, центральный гипогонадизм и недостаточность надпочечников (редко). Ортопедические проблемы включают сколиоз и низкую минеральную плотность костной ткани. Эмоциональная лабильность, поведенческие нарушения и компульсивные расстройства — психиатрические проблемы, наблюдаемые при синдроме Прадера-Вилли. Пациенты с синдромом Прадера-Вилли и тяжелым ожирением подвержены повышенному риску многих метаболических нарушений, включая сахарный диабет 2 типа, дислипидемию, стеатоз печени, гипертоническую болезнь.

У детей с синдромом Прадера-Вилли выявляется ряд различных нарушений дыхания, ассоциированных со сном. Особенности, предрасполагающие этих детей к храпу и синдрому обструктивного апноэ во сне (СОАС), включают ожирение, узость верхних дыхательных путей и микрогнатию, низкий тонус верхних дыхательных путей и слабость дыхательных мышц, связанные с генерализованной гипотонией [5]. Все эти особенности способствуют увеличению распространенности апноэ во сне до 80 %, по сравнению с 1–3 % среди населения в целом [6, 7]. В дополнение к многофакторной этиологии СОАС у детей с синдромом Прадера-Вилли, как правило, чаще наблюдается сопутствующая гиповентиляция [8]. Также необходимо помнить о возможной легочной гипертензии на фоне синдрома Прадера-Вилли и значительного СОАС [9, 10].

Лечение СОАС в этой популяции должно быть индивидуальным в зависимости от тяжести, осо-

бенностей состояния пациента и предпочтений семьи. Недавний метаанализ [11] показал, что аденонозиллоэктомию приводит к снижению индекса апноэ-гиппноэ (ИАГ) на 7/час, при этом почти у двух третей детей снижается категория тяжести СОАС, но только около 20 % достигают полного разрешения. Могут быть рассмотрены ортогнатические варианты вмешательств в зависимости от анатомии пациента, включая остеотомию по Лефурту, глоссэктомия или ортодонтическое лечение [12, 13]. Помимо хирургического вмешательства, может быть эффективным использование неинвазивного положительного давления в дыхательных путях (СРАР-терапия), однако приверженность к этому виду терапии остается проблемой для многих детей с синдромом Прадера-Вилли и требует высокой степени комплаентности семьи. Занятия лечебной физкультурой и правильное питание для оптимального контроля веса являются вспомогательным методом лечения СОАС, хотя, очевидно, также представляют собой сложную задачу в данной популяции пациентов. Детям с легкой формой СОАС может быть полезна медикаментозная терапия интраназальными стероидами и/или ингибиторами лейкотриенов [14]. Другие варианты адъювантного лечения, которые следует рассмотреть для отдельных пациентов, включают позиционную терапию и миофункциональную терапию.

Центральное апноэ во сне (ЦА) также часто встречается у детей с синдромом Прадера-Вилли. Этот паттерн особенно характерен для младенцев, и динамические исследования показали, что он может либо

разрешиться, либо преобразоваться в СОАС, либо сохраняться со временем, по мере взросления ребенка [15]. Дыхательный паттерн Чейна-Стокса также возможен как особый подтип ЦА [16]. ЦА, наблюдаемые у детей с синдромом Прадера-Вилли, могут быть проявлением общей дисфункции контроля вентиляции при этом заболевании. Предыдущие исследования продемонстрировали, что у людей с синдромом Прадера-Вилли могут наблюдаться аномальные вентиляционные реакции на гипоксию (отсутствие или снижение реакции), гипероксию (повышенный вентиляционный ответ) и гиперкапнию (отсутствие или снижение реакции) [17–19]. Было показано, что у младенцев с ЦА и синдромом Прадера-Вилли эффективной является терапия дополнительным кислородом [20, 21]. У детей более старшего возраста при ЦА и/или проблемах с контролем вентиляции подачи дополнительного кислорода не всегда может быть достаточно, и могут потребоваться более продвинутые режимы неинвазивной вентиляции легких с резервной частотой.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Мальчик 16 лет с диагнозом: синдром Прадера-Вилли (отсутствие неэтилированного аллеля промоторной области гена SNRPN 15 хромосомы). В структуре синдрома: морбидное ожирение, гипогонадотропный гипогонадизм, низкорослость. Вес 94,0 кг, рост 144,5 см (-2,15 SDS по таблице для детей с синдромом Прадер), индекс массы тела 45,0 (+ 4,5 SDS).

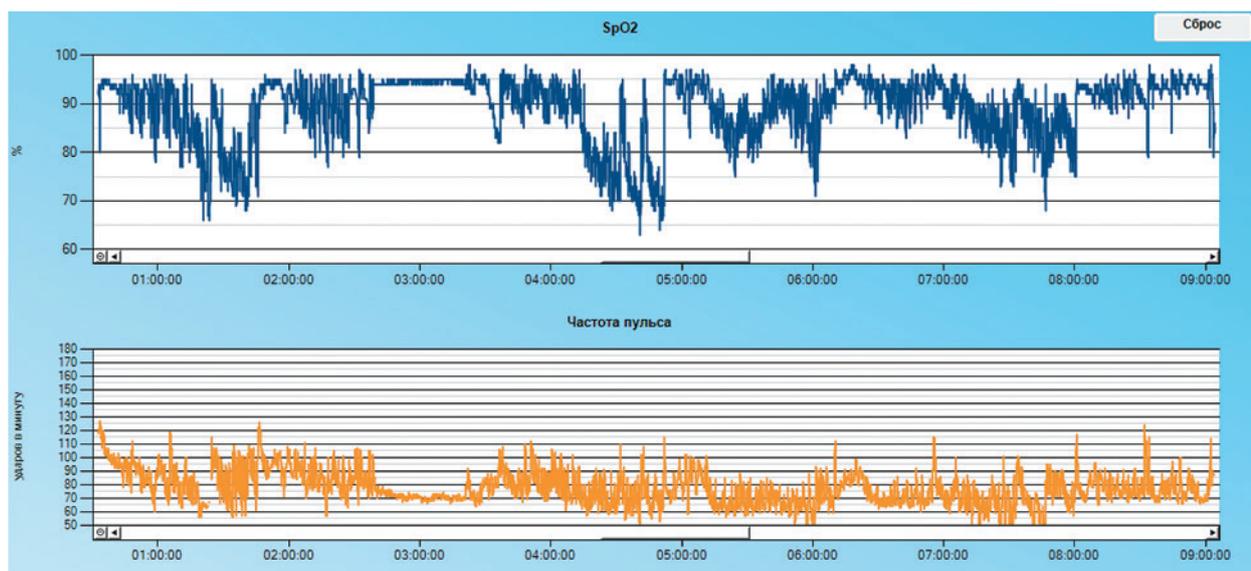


Рис. 1. График ночной пульсоксиметрии пациента 1

Figure 1. Graph of night pulse oximetry of patient 1

Рекомендации по питанию старается соблюдать, прибавки массы тела в последние несколько лет в целом стабильные.

Из анамнеза известно, что ранее эпизодов постоянного храпа по ночам не отмечено: эпизодически родственники замечали храп во время респираторных инфекций при затруднении носового дыхания. За 4 недели до госпитализации после перенесенного респираторного заболевания появился выраженный постоянный храп, эпизоды остановок дыхания во сне, избыточная дневная сонливость. Проводили обследование по месту жительства: по данным ларингоскопии — гипертрофия глоточных миндалин 2 степени.

В качестве первого диагностического этапа проведен скрининговый ночной пульсоксиметрический мониторинг в течение 3 ночей (рис. 1). Средняя сатурация составила 81,4 %. Индекс десатураций 13,6 в час. Минимальная сатурация 57 %. Время ниже

89 % составляет 73,7 % времени сна. Таким образом, по данным ночной пульсоксиметрии имелся выраженный синдром ночной гипоксемии.

Пациенту проведен кардиореспираторный мониторинг для уточнения типа и тяжести нарушений дыхания во сне (рис. 2). Выявлены множественные эпизоды обструктивного апноэ длительностью до 55 секунд, данные респираторные события сопровождались выраженными десатурациями до 54 %, нарушениями ритма в виде эпизодов брадикардии, синоатриальной блокады 2 степени, эпизодов предсердной бигеминии с абберацией QRS комплекса. Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) составил 80 эпизодов в час, что соответствует синдрому обструктивного апноэ-гипопноэ сна тяжелой степени. По данным газового состава крови pCO_2 не превышал 47 мм рт. ст.

С учетом степени тяжести дыхательных расстройств было принято решение о старте респи-

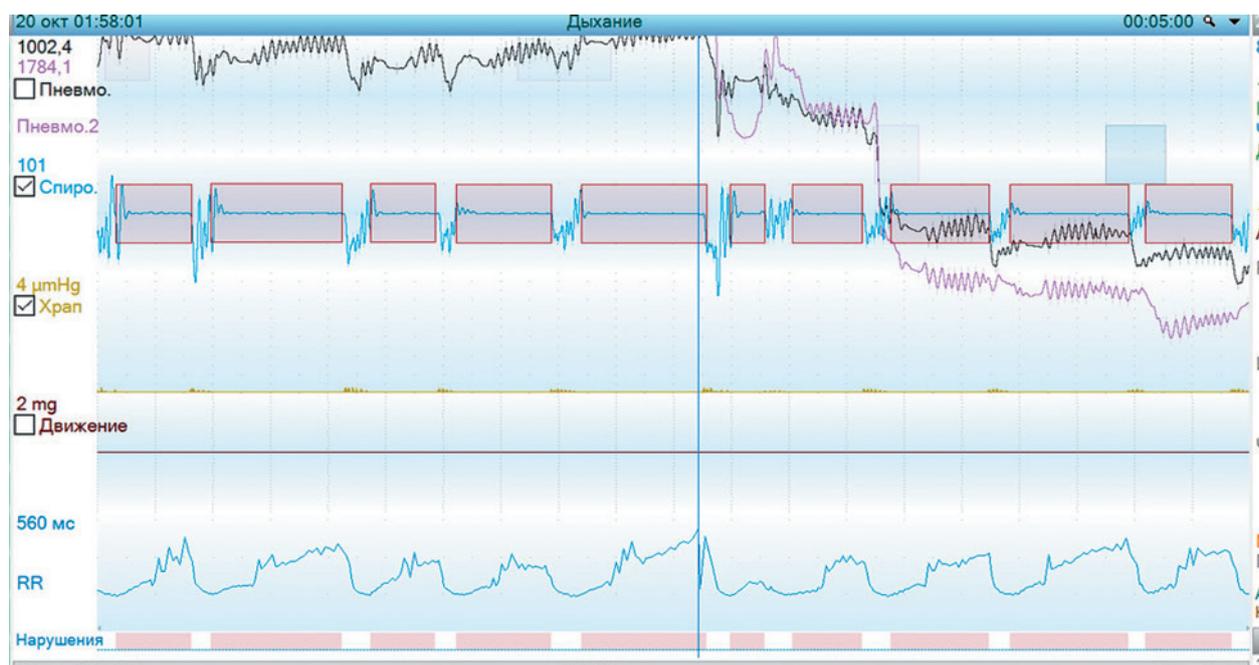


Рис. 2. Фрагмент кардиореспираторного мониторинга сна пациента 1. Эпизоды длительных обструктивных апноэ (отсутствие дыхательного потока по каналу спирограммы и наличие дыхательных движений во время респираторных событий по каналу реопневмограммы)

* Примечание: Пневмо. — пневмограмма, оценивающая движение грудной клетки; Spiro. — спирограмма, оценивающая дыхательный поток.

Figure 2. Fragment of cardiorespiratory monitoring of patient's sleep 1. Episodes of prolonged obstructive apnea (absence of respiratory flow through the spirogram channel and presence of respiratory movements during respiratory events through the reopneumogram channel)

* Note: Pnevmo. — a pneumogram evaluating the movement of the chest; Spiro. — a spirogram that evaluates the respiratory flow.

раторной поддержки в виде неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ). В качестве старта выбран режим АРАР с минимальным положительным давлением на конце выдоха (ПДКВ) 6 см вд. ст., максимальным — 12 см вд. ст. В первые сутки время сна на НИВЛ 2 часа 59 минут (слетел ремешок с маски, самостоятельно не смог надеть), 95 перцентиль ПДКВ — 12 см вд. ст. Средняя сатурация во время НИВЛ составила 93 %, ИАГ 9, что является субоптимальным показателем. Сразу после снятия маски показатели сатурации были аналогичны сну без маски (выраженная ночная гипоксемия на фоне респираторных событий). В связи с неудовлетворительными параметрами

вентиляции, а также для определения оптимального терапевтического давления проведена ночная полисомнография с титрацией параметров НИВЛ. В ходе ночного обследования при титрации: начальное давление на выдохе 5 см вд. ст., на фоне засыпания, углубления сна — появление обструктивных респираторных событий. Проводилось постепенное увеличение ПДКВ до 12 см вд. ст. для купирования респираторных событий. С учетом потребности в повышении давления для устранения респираторных событий произведен переход на двухуровневую вентиляцию в режиме спонтанной вентиляции (BiPAP S). При установке давления вдоха IPAP 18 см рт. ст. выявлены эпизо-

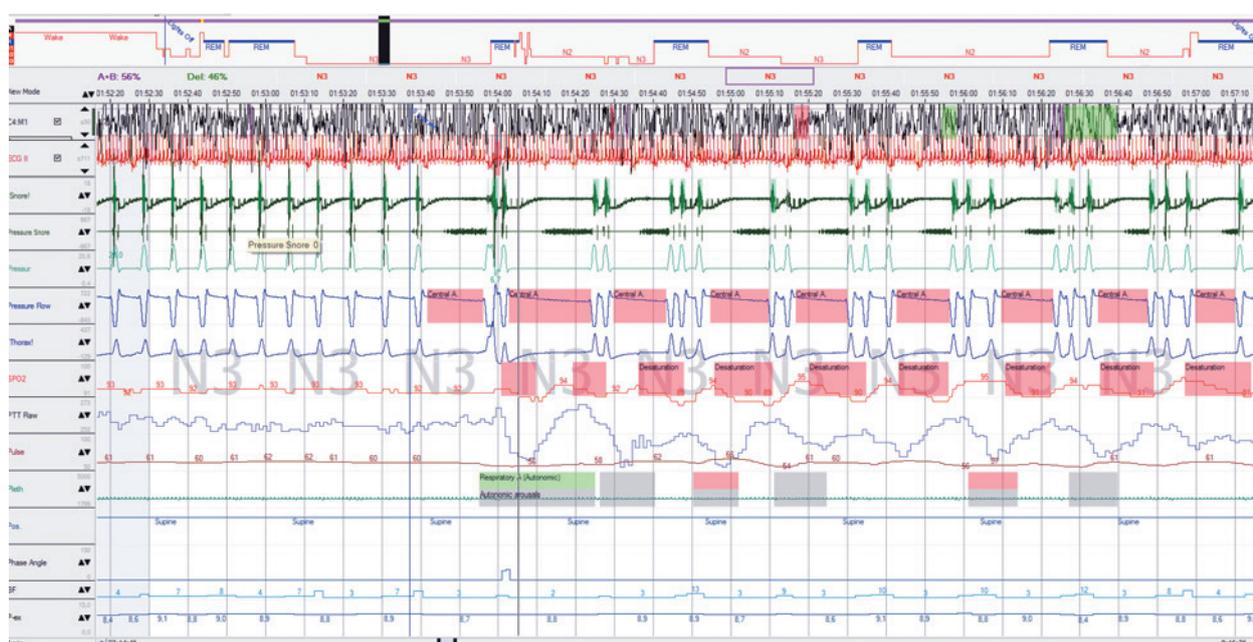


Рис. 3. Фрагмент ночной полисомнографической записи во время титрации параметров неинвазивной вентиляции. Эпизод периодического дыхания (комплексное центральное апноэ во сне)

* Примечание: C4M1 — канал электроэнцефалографии; ECG — канал ЭКГ; Snore! — канал оценки храпа (микрофон); Pressure Snore — канал оценки храпа (датчик потока); Pressure — канал оценки давления по датчику потока; Thorax — канал оценки дыхательных движений; Pressure flow — канал оценки потока; SPO2 — канал оценки сатурации; Pulse — оценка частоты сердечных сокращений; Pleth. — кривая плетизмограммы; Pos. — кривая положения тела; Pex — кривая давления на выдохе по данным датчика потока.

Figure 3. Fragment of a nocturnal polysomnographic recording during titration of noninvasive ventilation parameters. An episode of periodic breathing (complex central sleep apnea)

* Note: C4M1 is the electroencephalography channel; ECG is the ECG channel; Snore! — snoring assessment channel (microphone); Pressure Snore — snoring assessment channel (flow sensor); Pressure — pressure assessment channel by flow sensor; Thorax — respiratory movement assessment channel; Pressure flow — flow assessment channel; SpO2 — saturation assessment channel; Pulse — heart rate assessment; Pleth. — plethysmogram curve; Pos. — body position curve; Pex — exhalation pressure curve according to flow sensor data.

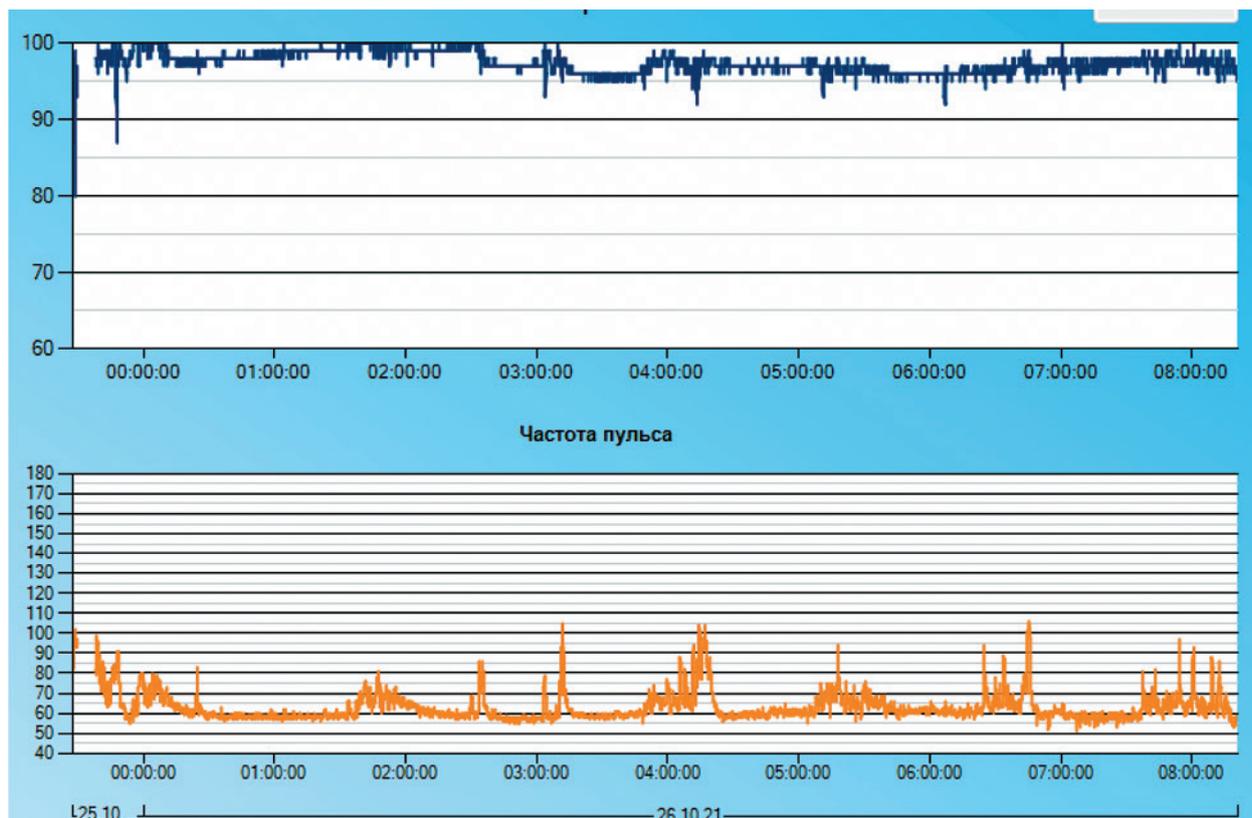


Рис. 4. График ночной пульсоксиметрии на неинвазивной вентиляции

Figure 4. Graph of night pulse oximetry on noninvasive ventilation

ды периодического дыхания в виде чередующихся центральных апноэ с десатурацией до 92 % (рис. 3). Данные респираторные проявления расценены как комплексное центральное апноэ во время сна (как ответ на высокое давление), произведено снижение значения IPAP.

К концу терапевтической ночи подобран наиболее оптимальный и комфортный режим ВІРАР S (спонтанный): ЕРАР 11 мм рт. ст., ІРАР 15 мм рт. ст. При последующем контроле на подобранном режиме средняя сатурация удовлетворительная, 97 %. Эпизодов десатурации не отмечалось (рис. 4). По данным статистики работы аппарата НИВЛ, ІАГ менее 5 в час, время использования более 6 часов в день. В клинической картине отмечается положительная динамика — отсутствие эпизодов выраженного храпа в ночной период, улучшение качества сна, исчезновение дневной сонливости. Отмечается высокий комплаенс к терапии и желание пациента использовать аппарат во время сна. Таким образом, в ходе диагностических и терапевтических процедур установлено, что у пациента респираторные нарушения соответствуют синдрому обструктивного апноэ

сна тяжелой степени (ІАГ 102), данных за синдром гиповентиляции не получено. Установленный уровень вентиляции для этого пациента на данный момент оптимален.

С учетом наличия связи с гипертрофией аденотонзиллярной ткани пациенту показана аденоидотомия/эктомия с целью лечения СОАС. Следует отметить, что с учетом тяжести СОАС, основного заболевания, ожирения, высока вероятность остаточного СОАС после операции, однако данное вмешательство может снизить тяжесть СОАС, а также необходимое терапевтическое давление. В межгоспитальный период пациенту проведена аденотонзиллотомия, он продолжает использовать НИВЛ во время сна.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Девочка 10 лет. Вес 82,0 кг (+2,97 SD, +2,14 SD по шкале Прадер-Вилли); рост 134 см (-2,3SD, +0,08SD по шкале Прадер-Вилли); окружность талии 110 см; индекс массы тела 45,1 (+5,1SD, >+3SD по шкале Прадер-Вилли). В структуре синдрома: морбидное ожирение, умеренная тривентрикулодилатация в структуре постгипоксических нару-

Таблица 1. Динамика респираторных показателей пациентки 2 во сне, по данным кардиореспираторного мониторинга, полисомнографического обследования

Table 1. Dynamics of respiratory parameters of patient 2 in sleep, according to cardiorespiratory monitoring, polysomnographic

Возраст на момент обследования	ИАГ	Индекс десатураций	Характер обструктивных событий	Клиническая картина
6 лет	3	2	центральный и обструктивный компонент	жалоб нет
7 лет	8	8	обструктивные и центральные нарушения; преобладание гипопноэ	эпизодический храп
8 лет	7	6	обструктивные события (преимущественно гипопноэ) + центральное (апноэ); эпизоды периодического дыхания; предполагаемая REM ассоциация	храп во сне
9 лет	32	22	обструктивные (гипопноэ) + центральные события; гиповентиляция во сне	выраженный храп во сне; повышенная дневная сонливость
10 лет	0	1	исследование на НИВЛ	жалоб нет

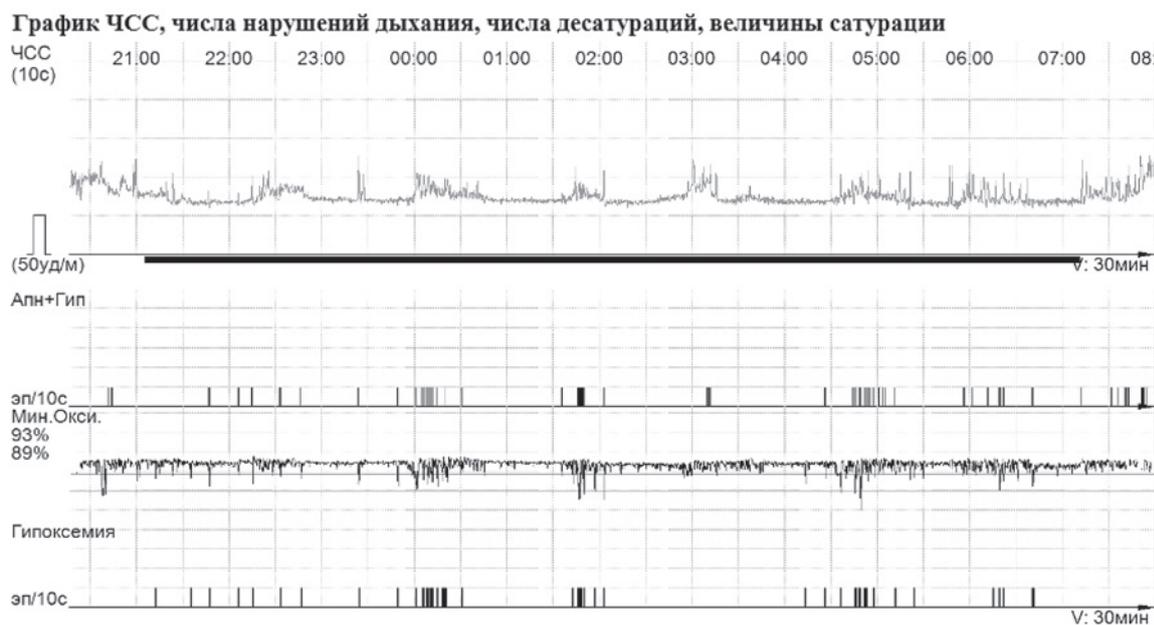


Рис. 5. График кардиореспираторного мониторинга во сне пациентки 2 в возрасте 8 лет. Отмечаются респираторные события в момент максимальной дисперсии ритма (предполагаемый REM сон)

* Примечания: ЧСС — частота сердечных сокращений; апн. — апноэ; гип. — гипопноэ; мин. окси. — минимальная сатурация.

Figure 5. Schedule of cardiorespiratory sleep monitoring of patient 2 at the age of 8 years. Respiratory events are noted at the moment of maximum rhythm dispersion (presumed REM sleep)

* Notes: HR — heart rate; apn. — apnea, hypopnea; min. oxy — minimum saturation.

шений, интеллектуально-мнестическое снижение, нарушение поведения, нейрогенный мочевого пузырь, субклинический гипотиреоз, гиперметропический астигматизм, ангиопатия сетчатки.

Синдром Прадера-Вилли диагностирован в возрасте 4 лет. В динамике в клинической картине отмечалось нарастание интенсивности храпа, в возрасте 9 лет — появление эпизодов повышенной сонливости. С возраста 6 лет ежегодно проводилось кардиореспираторное мониторирование сна (табл. 1). В возрасте 6 лет были выявлены обструктивные респираторные события, соответствующие СОАС легкой степени. Отмечено нарастание ИАГ, индекса десатураций преимущественно за счет обструктивных событий до СОАС тяжелой степени, присоединилась гиповентиляция. Кроме того, отмечалось нарастание представленности центральных респираторных событий. Данные нарушения дыхания наблю-

дались преимущественно в REM сне (рис. 5, 6). Имелись изменения в макроархитектонике сна — уменьшенное количество REM сна (20 % от общего времени сна), а также увеличенное количество микропробуждений (индекс вегетативных микропробуждений 28 в час при норме до 25 в час)

С учетом отрицательной динамики респираторных показателей, гиповентиляции во сне, СОАС тяжелой степени пациентке рекомендовано использование НИВЛ во сне. В ходе госпитализации подобраны оптимальные параметры респираторной поддержки. При полисомнографическом контроле ИАГ менее 1 в час, среднее значение сатурации 96 %, среднее значение рСО₂ 45 мм рт. ст. В динамике гипнограммы отмечается нарастание представленности REM сна (представленность REM сна 28 %), уменьшение количества микропробуждений (индекс 4 в час). В межгоспитальный период отмечался перерыв в терапии, связанный с задерж-

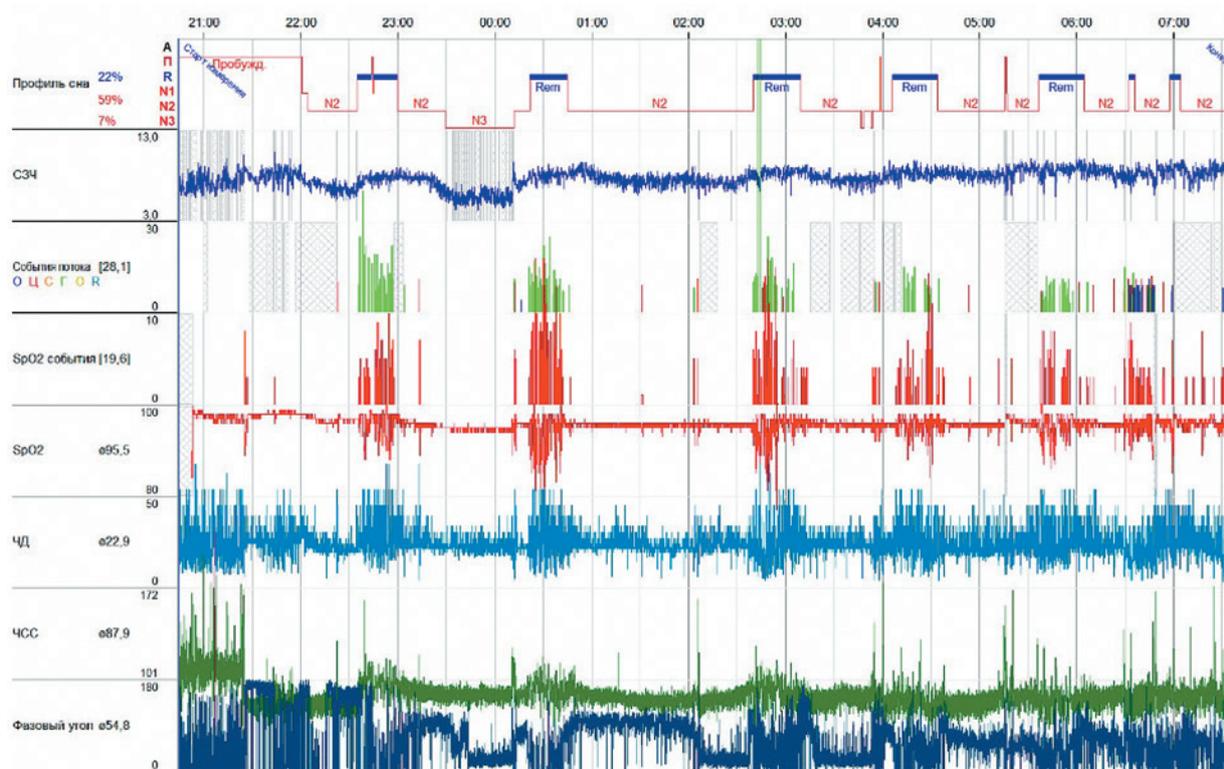


Рис. 6. Данные полисомнографического исследования пациентки 2 в возрасте 8 лет

* Примечание: Профиль сна — гипнограмма во сне, СЗЧ — среднее значение частоты основного ритма по ЭЭГ, SPO₂ — график сатурации, ЧД — частота дыхания, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Figure 6. Data from a polysomnographic study of patient 2 at the age of 8 years

* Note: The sleep profile is a hypnogram in a dream, UHF is the average value of the basic rhythm frequency according to the EEG, SPO₂ is the saturation graph, BH is the respiratory rate, HR is the heart rate.

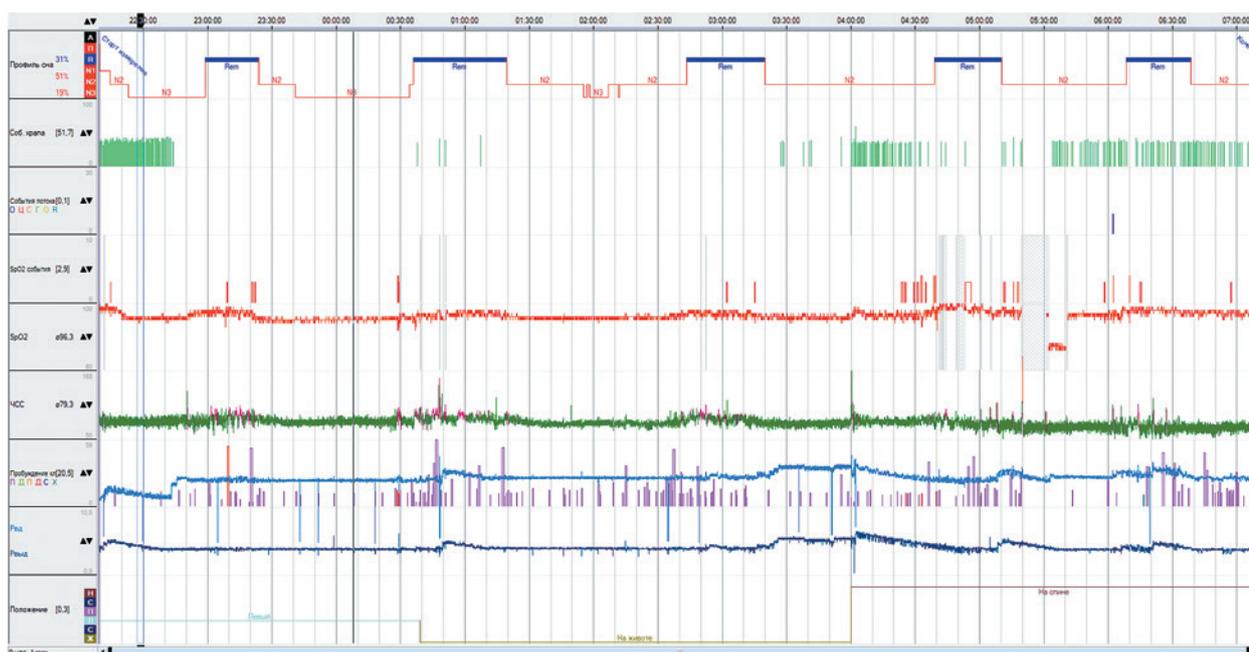


Рис. 7. Данные полисомнографического исследования пациентки 2 на фоне проведения НИВЛ

Figure 7. Data from the polysomnographic examination of patient 2 on the background of a ventilator

кой получения аппарата НИВЛ и масочного интерфейса. При возобновлении терапии — негативизм к использованию аппарата. По данным работы НИВЛ, крайне низкий комплаенс — среднее время использования аппарата менее 1 часа в сутки.

В ходе повторной госпитализации выявлены проблемы с комплаенсом терапии, проведена процедура повторной десенситизации к масочному интерфейсу, аппарату. Также выполнена коррекция параметров вентиляции в связи с низким дыхательным объемом. В ходе контрольной полисомнографии достигнуты оптимальные респираторные показатели (рис. 7). За время пребывания в стационаре достигнут оптимальный комплаенс использования аппарата: среднее время использования — 8 часов в сутки.

Таким образом, в ходе длительного наблюдения за пациенткой отмечалось нарастание представленности нарушений дыхания во сне. Имелся смешанный характер нарушений, характеризующихся как обструктивными, так и центральными событиями. Отмечена корреляция респираторных показателей во сне с клинической картиной. В ходе инициации НИВЛ цели коррекции нарушений дыхания во сне достигнуты, однако имелись сложности с приверженностью к терапии, что затрудняет оценку эффекта данного терапевтического воздействия.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Мальчик 17 лет. Вес 150,0 кг; рост 147 см (-1,76 SDS по шкале для детей с синдромом Прадера-Вилли; по шкале ВОЗ -3,89 SDS); индекс массы тела 69,4 (>+3 SDS по шкале для детей с синдромом Прадера-Вилли; по шкале ВОЗ +8,47 SDS).

Диагноз установлен в возрасте 5 лет. С 3 лет — избыточные прибавки массы тела. В настоящее время в структуре синдрома имеет место морбидное ожирение с булимией, двусторонний крипторхизм (оперирован в 2010, 2006 гг. — орхопексия), гипогонадотропный гипогонадизм, низкорослость, миопатия недифференцированная форма с умеренно выраженным вялым тетрапарезом, легкая умственная отсталость, сенсомоторная алалия средней степени выраженности, дизартрия. Также в метаболическом статусе выявлены нарушение толерантности к углеводам, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия II степени. Повышение артериального давления наблюдается с 11 лет. Терапию получает нерегулярно. По данным отоларингологического осмотра — гипертрофия небных миндалин II степени.

С 10 лет отмечались клинические проявления нарушений дыхания во сне. По данным полисом-

нографического исследования: СОАС крайне тяжелой степени (ИАГ 55 в час). Синдром выраженной ночной гипоксемии. В качестве респираторной поддержки использовалась кислородная маска с низкой эффективностью.

В настоящий момент отмечается выраженная дневная сонливость, ночной храп, эпизоды задержки дыхания во сне. Спит в полусидячем положении в связи со снижением сатурации в ночное время. По данным пульсоксиметрии во время сна — эпизоды десатурации до 30 %, средняя сатурация во сне 77 %. В бодрствовании сатурация 94 %. По данным анализа газового состава капиллярной крови во сне гиперкапния с $p\text{CO}_2$ 63 мм рт. ст. Также отмечена умеренная гиперкапния в состоянии бодрствования. По данным оценки функции внешнего дыхания имеются значимое снижение жизненной емкости легких (54 % от должных значений), рестриктивный паттерн нарушения дыхания (на фоне морбидного ожирения).

С учетом ярко выраженной клинической картины нарушений дыхания во сне принято решение о немедленном старте НИВЛ во время сна. В качестве начального интерфейса выбрана ротоносовая маска. Стартовый режим ВІРАР AutoST с целевы-

ми значениями объема 460 мл. В ходе подбора терапии выявился выраженный негативизм к НИВЛ. Имелась ложная ассоциация развития респираторных событий (апноэ) с использованием маски. Для улучшения комплаенса были использованы методы десенситизации к оборудованию: временный перевод на АРАР, далее переход на AutoST с постепенным увеличением PS, произведена смена масочного интерфейса на носовую маску. Достигнуто увеличение комплаенса до 4–5 часов времени на маске, однако сохраняется низкая представленность сна с маской. В связи с этим проведение полисомнографического исследования во сне затруднено.

По данным пульсоксиметрического мониторинга во время сна без НИВЛ отмечалась выраженная гипоксемия с SpO_2 45–55 % с тахикардией 117–120 ударов в минуту. При использовании НИВЛ значения сатурации достигли 92–95 %, ЧСС — 85 ударов в минуту (рис. 8), $p\text{CO}_2$ — 57 мм рт. ст. (относительно положительная динамика). В клинической картине — незначительное снижение дневной сонливости.

Таким образом, у пациента имеются выраженные проявления нарушения дыхания во сне: синдром обструктивного апноэ сна, синдром ночной

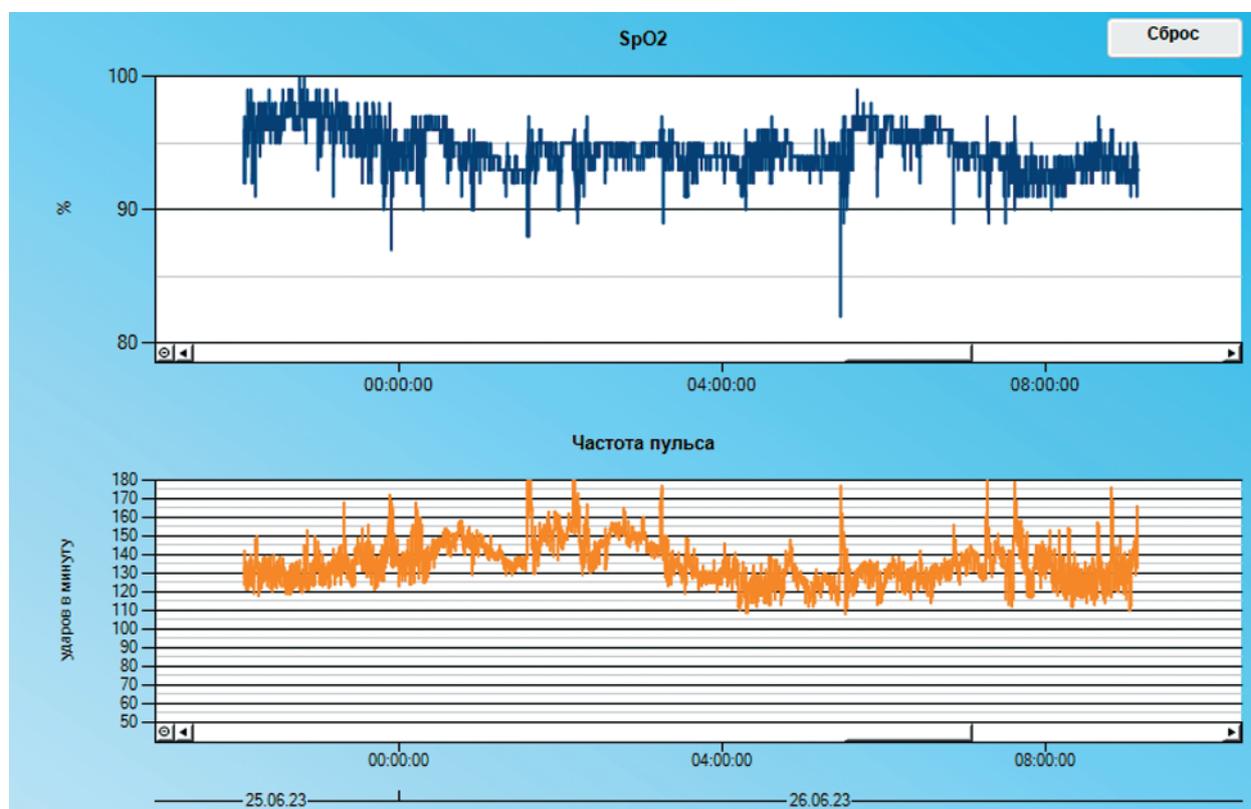


Рис. 8. График пульсоксиметрии во время сна у пациента 3

Figure 8. Graph of pulse oximetry during sleep in patient 3

гиповентиляции смешанного характера (проявления синдрома обструктивной гиповентиляции на фоне тяжелого СОАС, синдрома ожирения-гиповентиляции, а также не исключена центральная гиповентиляция в структуре генетического синдрома). В ходе госпитализации была инициирована НИВЛ, однако отмечался низкий комплаенс со стороны пациента, что препятствовало дальнейшей настройке параметров, оценке эффективности терапии. Отмечается частичное элиминирование респираторных событий во сне, положительная динамика в виде нормализации значений сатурации, уменьшения представленности дневной сонливости, уменьшения степени гиперкапнии по данным газового состава крови, уменьшения массы тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные клинические наблюдения демонстрируют многообразие нарушений дыхания во сне у детей с синдромом Прадера-Вилли, в том числе возможное их сочетание у одного пациента. Выраженность нарушений нарастала с возрастом и во всех случаях достигла тяжелой и крайне тяжелой степени, потребовав респираторной поддержки. Приверженность респираторной поддержке требует достаточной степени осознанности и может быть снижена у пациентов с синдромом Прадера-Вилли в связи с их интеллектуальными особенностями. Все специалисты, оказывающие помощь пациентам данной группы, должны быть осведомлены о высоком риске реализации нарушений дыхания во сне и необходимости проведения специфических исследований сна, в том числе капнографического мониторинга. Наличие смешанного характера нарушений дыхания (обструктивный и центральный) ограничивает использование одноуровневой вентиляции в пользу двухуровневой (BiPAP S/T). Персистирующая гипоксемия, нарушение архитектуры сна усугубляют когнитивный, интеллектуальный дефицит, метаболические, сердечно-сосудистые проявления синдрома, а их устранение существенно улучшает как данные показатели, так и качество жизни пациентов и их семей. Немаловажным является и достижение оптимального комплаенса к терапии, что требует индивидуального подхода, проведения поведенческих методов терапии с привлечением к мультидисциплинарной команде психолога.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome — Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev.* Nov 2019;15(4):207–44.
2. Butler MG, Thompson T. Prader-Willi Syndrome: Clinical and Genetic Findings. *The Endocrinologist.* Jul 2000;10(4 Suppl 1):3S–16S.
3. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, et al. Speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov 2019;93(11):4183–97.
4. Tauber M, Hoybye C. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Apr 2021;9(4):235–46.
5. Imran S, Arganbright JM, Ingram DG. Sleep Disordered Breathing in Neurodevelopmental Disorders. *Curr Sleep Med Rep.* Jun 1, 2021;7(2):48–56.
6. Sedky K, Bennett DS, Pumariega A. Prader Willi Syndrome and Obstructive Sleep Apnea: Co-occurrence in the Pediatric Population. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* Apr 15, 2014;10(4):403–9.
7. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* Sep 2012;130(3):e714–755.
8. Abel F, Tan HL, Negro V, et al. Hypoventilation disproportionate to OSAS severity in children with Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child.* Feb 2019;104(2):166–71.
9. Ingram DG, Singh AV, Ehsan Z, Birnbaum BF. Obstructive Sleep Apnea and Pulmonary Hypertension in Children. *Paediatr Respir Rev.* Jun 2017;23:33–9.
10. Singh A, Ingram D, Muzumdar H. Sleep-Disordered Breathing in the Context of Pulmonary Hypertension in Pediatric Patients with Co-Morbid Conditions: Case Series and Review of the Literature. *J Sleep Disord Med Care.* Apr, 2018.
11. Clements AC, Dai X, Walsh JM, et al. Outcomes of Adenotonsillectomy for Obstructive Sleep Apnea in Prader-Willi Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *The Laryngoscope.* Apr 2021;131(4):898–906.
12. Xiao KK, Tomur S, Beckerman R, et al. Orthognathic Correction in Prader-Willi Syndrome: Occlusion and Sleep Restored. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* Mar 2019;56(3):415–8.
13. Ishihara Y, Sugawara Y, Ei Hsu Hlaing E, et al. Orthodontic correction of severe Class II malocclusion in a patient with Prader-Willi syndrome. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod.* Nov 2018;154(5):718–32.

14. Duis J, Pullen LC, Picone M, et al. Diagnosis and management of sleep disorders in Prader-Willi syndrome. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. Jun 1, 2022;18(6):1687–96.

15. Khayat A, Narang I, Bin-Hasan S, et al. Longitudinal evaluation of sleep disordered breathing in infants with Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child*. Jul 2017;102(7):634–8.

16. Lecka-Ambroziak A, Jędrzejczak M, Wysocka-Mincewicz M, Szalecki M. Sleep-related breathing disorders in patients with Prader-Willi syndrome depending on the period of growth hormone treatment. *Endokrynol Pol*. 2017;68(6):676–81.

17. Menendez AA. Abnormal ventilatory responses in patients with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr*. Nov 1999;158(11):941–2.

18. Gozal D, Arens R, Omlin KJ, et al. Absent peripheral chemosensitivity in Prader-Willi syndrome. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Nov 1994;77(5):2231–6.

19. Gillett ES, Perez IA. Disorders of Sleep and Ventilatory Control in Prader-Willi Syndrome. *Diseases*. Jul 8, 2016;4(3):23.

20. Cohen M, Hamilton J, Narang I. Clinically Important Age-Related Differences in Sleep Related Disordered Breathing in Infants and Children with Prader-Willi Syndrome. *PLoS ONE*. Jun 30, 2014;9(6):e101012.

21. Urquhart DS, Gulliver T, Williams G, et al. Central sleep-disordered breathing and the effects of oxygen therapy in infants with Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child*. Aug 2013;98(8):592–5.

Информация об авторах:

Бородин Александр Вячеславович, младший научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Скобина Анастасия Игоревна, врач-педиатр отделения педиатрии и медицинской реабилитации № 2 Детского лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тодиева Анастасия Михайловна, к.м.н., заведующий отделением педиатрии и медицинской реабилитации № 2 Детского лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Артамонова Ирина Никитична, младший научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Петрова Наталья Александровна, к.м.н., доцент, заведующий НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Borodin Alexander V., MD, junior researcher at the Research laboratory for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Skobina Anastasia I., MD, pediatrician at the Department of Pediatrics and Medical Rehabilitation No. 2 of the Children's Treatment and Rehabilitation Complex of the Almazov National Medical Research Centre;

Todieva Anastasia M., MD, PhD, Head of the Department of Pediatrics and Medical Rehabilitation No. 2 of the Children's Treatment and Rehabilitation Complex of the Almazov National Medical Research Centre;

Artamonova Irina N., MD, Junior Researcher, Research Laboratory of Physiology and Pathology of Newborns, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Petrova Natalia A., MD, PhD, Associate Professor, Head of the the Research Laboratory of Physiology and Pathology of Newborns, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre.