

Черневская Н.А., Ельшина О.Д., Федулова Э.Н.,

Черневский Д.К., Пудалов Д.Б.

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ДЕЛЕЦИИ 1P36 И СИНДРОМА ПРАДЕРА–ВИЛЛИ**ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1****Резюме****Обоснование.**

Ожирение — это многофакторное заболевание, которое стало одной из самых серьезных и распространенных проблем педиатрии с частотой от 1,7 до 6,3%. Генетически обусловленные формы достаточно трудно диагностировать и отличить между собой, синдром Прадера–Вилли – наиболее распространенное заболевание данной группы. Важно дифференцировать его от других синдромов с помощью генетических методов. Ниже представлено первое в России описание девочки, наблюдавшейся с подозрением на синдром Прадера–Вилли, у которой в результате полногеномного секвенирования была выявлена делеция 1p36. Девочка с 7 месяцев наблюдалась неврологом по поводу мышечной гипотонии, а в 2 года – с подозрением на синдромальную патологию (гипотония, ожирение, задержка развития), в связи с чем госпитализирована в Институт педиатрии ПИМУ. По результатам дообследования было предположено наличие синдрома Прадера–Вилли, однако анализ метилирования гена SNRPN не подтвердил диагноз. В дальнейшем выполнено секвенирование генома, которое выявило делецию 1p36 – синдром, фенотипически схожий с синдромом Прадера–Вилли. Данный случай дополняет информацию о сложности дифференциальной диагностики синдромального ожирения у детей и представляет подробное сравнение этих нозологий.

Ключевые слова: дети, клинический случай, ожирение, делеция 1p36, синдром Прадера–Вилли

Chernevskay N.A., Elshina O.D., Fedulova E.N., Chernevsky D.K., Pudalov D.B.

CHALLENGES IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF 1P36 DELETION SYNDROME AND PRADER–WILLI SYNDROME**“Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, Russia, 603005**

Background. *Obesity is a multifactorial disorder that has become one of the most serious and widespread pediatric problems, with an incidence ranging from 1.7% to 6.3%. Genetically determined forms are difficult to diagnose and distinguish from each other, with Prader-Willi syndrome being the most common of these disorders. Accurate differentiation from other syndromic forms of obesity is essential and requires the use of genetic diagnostic methods. We present the first description in Russia of a girl initially observed with suspected Prader–Willi syndrome in whom whole-genome sequencing revealed a 1p36 deletion.*

The girl had been followed by a neurologist since the age of 7 months because of muscular hypotonia. At the age of 2 years, she was evaluated for a suspected syndromic disorder (hypotonia, obesity, and developmental delay) and was hospitalized at the Institute of Pediatrics of PIMU. Based on the results of further clinical evaluation, Prader–Willi syndrome was suspected; however, methylation analysis of the SNRPN gene did not confirm the diagnosis. Subsequent whole-genome sequencing identified a 1p36 deletion, a syndrome with a phenotype that may resemble Prader–Willi syndrome.

This case highlights the challenges of the differential diagnosis of syndromic obesity in children and provides a detailed comparison of these nosological entities.

Keywords: children, case report, obesity, 1p36 deletion, Prader–Willi syndrome

Обоснование.

Ожирение — это многофакторное заболевание, которое стало одной из самых серьёзных и распространённых проблем педиатрии с частотой от 1,7 до 6,3% [1].

Выделяют различные медицинские причины ожирения (эндокринные, церебральные, лекарственно-индуцированные и другие). В последние годы все большее внимание уделяется роли генетических механизмов, которые рассматриваются как ключевые детерминанты индивидуальной восприимчивости к развитию ожирения [2]. По данным эпидемиологических и генетических исследований, наследуемость индекса массы тела в общей популяции составляет в среднем 40–50%, тогда как в отдельных субпопуляциях с ожирением этот показатель может достигать 80%, что свидетельствует о существенном вкладе наследственных факторов в формирование риска данного заболевания [3]. Генетически обусловленную форму достаточно трудно отличить от других, так как частым и основным звеном патогенеза являются нарушения пищевого поведения [4].

Особой формой наследственного ожирения можно выделить синдромальный вариант, сопровождающийся дополнительными клиническими проявлениями, такими как задержка развития, особенности фенотипа (увеличение массы тела, многочисленные кожные складки на туловище, мышечная гипотония, маленькие кисти) и врождённые пороки развития [5]. Самым частым и известным является синдром Прадера–Вилли.

Синдром Прадера–Вилли (OMIM 176270) – генетический синдром, вызванный потерей экспрессии участка отцовской хромосомы 15q11-q13. Основные клинические проявления данного синдрома включают мышечную гипотонию, плохой аппетит и трудности кормления в младенчестве, за которыми в раннем детстве следует переедание и постепенное развитие патологического ожирения (при отсутствии контроля потребления пищи), задержка двигательного и речевого развития, нарушение когнитивных навыков [6].

Однако в ряде клинических случаев возникает необходимость дифференциальной диагностики синдрома Прадера–Вилли с другими наследственными синдромами, например Барде–Бидля, Темпла, Шаафа–Янга и со многими другими заболеваниями с микрохромосомными перестройками: делецией 1p36, делецией 2p, делецией 6q, дупликацией 6q, делецией 15q, дупликацией 15q, делецией 19p и другими [5, 7]. Выявление точного этиологического фактора крайне важно для индивидуального подхода к ведению ребенка и консультирования его семьи. Для постановки диагноза используются различные методы генетической диагностики, например высокопроизводительное секвенирование [8] и молекулярное кариотипирование с помощью хромосомного микроматричного анализа [9].

Ниже представлено первое в России описание девочки, наблюдавшейся с подозрением на синдром Прадера–Вилли, у которой в результате полногеномного секвенирования была выявлена делеция 1p36.

Клинический пример.

Девочка, 3 года и 7 месяцев, была дважды госпитализирована в неврологическое отделение Института педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

При первой госпитализации в 2 года и 3 месяца.

Анамнез жизни. Со слов родителей пациента, девочка от четвертой беременности (первая – замершая, 2 – здоровая девочка, 3 – здоровая девочка, 4 – пробанд), протекавшей с умеренной задержкой роста плода, третьих родов естественным путем на сроке 39 недель. Перинатальный период был отягощен слабостью родовой деятельности, 12-часовым безводным периодом. Оценка по шкале Апгар соответствовала 8/8 баллам, вес при рождении был 3 200 г, длина тела – 49 см. Неонатальный и аудиологический скрининги были проведены в родильном доме и не выявили отклонений. На естественном вскармливании девочка находилась до 1 года 9 месяцев. Семейный анамнез отягощен: у двоюродной сестры матери пациентки с 4 месяцев тяжелое заболевание нервной системы (точный диагноз неизвестен). Родственный брак родителей отрицается.

Анамнез заболевания. В возрасте 7 месяцев родители впервые обратились к неврологу по месту жительства с жалобами на отставание в развитии двигательных навыков (самостоятельно не сидит, неактивно переворачивается). При осмотре невролог обратил внимание на снижение мышечного

тонуса преимущественно в мышцах спины (положение сидя не поддерживает, складывается вперед) и установил диагноз «синдром мышечной гипотонии неясного генеза, задержка стато-моторного развития». Врачом было рекомендовано амбулаторное дообследование: проведение биохимического анализа крови: определение активности креатинфосфокиназы (КФК), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), оценка концентрации миоглобина, лактата). Все показатели были в пределах референсных значений. Было проведено кариотипирование, которое не выявило хромосомных анеуплоидий – 46, XX. Скрининг частых лизосомных болезней накопления показал отрицательный результат, делеция экзона 7 гена SMN1 не была выявлена. Было назначено динамическое наблюдение и Бобат-терапия, на фоне которой в 8 месяцев отмечалась положительная динамика в развитии моторных навыков (начала активно переворачиваться, более уверенно сидеть, вставать на четвереньки). Родители обратились на следующий осмотр к неврологу в 2 года с жалобами на отставание в развитии интеллектуальных навыков и речевого развития (в речи имели место только отдельные звуки и лепет, из слов только «мама», «папа»). При осмотре невролога было отмечено: прогресс в развитии моторных навыков (девочка освоила самостоятельную ходьбу в 1 год 9 мес.), однако сохранялась гипотония, отмечалось значительное увеличение массы тела. Врачом было заподозрено наличие синдромального ожирения с нарушениями интеллектуального развития, в связи с чем девочка была направлена на госпитализацию.

Физикальная диагностика. При госпитализации на момент осмотра выявлено наличие лепета, отсутствие звукоподражания, выполняет простые инструкции, есть жестовая коммуникация, однако мало повторяет действий за взрослыми. В речи отдельные слоги («ма», «па»), звуки. Отсутствуют сюжетные игры.

При оценке моторного развития объем активных и пассивных движений в конечностях полный. Мышечный тонус диффузно снижен. Походка неуверенная. Обращает на себя внимание физическое развитие ребенка: масса тела – 17 кг, рост – 89 см (SDS ИМТ +3,37). По другим органам и системам патологии не было выявлено.

Лабораторные исследования. При исследовании общего и биохимического анализов крови (определение активности КФК, АСТ, АЛТ, ЛДГ, оценки концентрации миоглобина, лактата), общего анализа мочи – патологии не было выявлено.

Инструментальные исследования. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной области и почек – изменений не обнаружено. По данным электронейромиографии выявлены признаки умеренного снижения проводимости по малоберцовым и большеберцовым нервам. При проведении двухчасового видеомониторинга электроэнцефалограммы эпилептиформная активность не была зарегистрирована, отмечено, что корковая ритмика сформирована соответственно возрасту. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены признаки перивентрикулярной лейкопатии обеих затылочных долей (вероятно постгипоксического характера).

Консультации узких специалистов. Девочка была консультирована эндокринологом: исключена патология щитовидной железы. При осмотре сурдолога нарушения слуха не было выявлено. По результатам консультации генетика выявлены фенотипические особенности (увеличение массы тела, многочисленные кожные складки на туловище, мышечная гипотония, маленькие кисти), в связи с наличием которых был заподозрен синдром Прадера–Вилли, что потребовало исследования метилирования гена SNRPN, при отрицательном результате которого рекомендовано выполнение секвенирования генома.

Генетические исследования. В связи с подозрением о наличии синдрома Прадера–Вилли девочке была выполнена метилспецифическая полимеразная цепная реакция гена SNRPN, которая не выявила аномального метилирования. Нормальное метилирование гена SNRPN исключает абсолютное большинство причин синдрома Прадера–Вилли, однако в научной литературе описаны случаи этого синдрома с нормальным метилированием при наличии делеции центра импринтинга или патогенных вариантов в генах хромосомы 15. Учитывая этот факт, а также наличие двоюродной тети с тяжелым неврологическим нарушением, было принято решение о выполнении полногеномного секвенирования, которое имеет возможность выявлять как моногенные заболевания, так и

микрохромосомные изменения.

При второй госпитализации в 3 года и 7 месяцев.

Анамнез жизни и заболевания прежние; у пробанда родилась родная сестра, 5 месяцев, патологии выявлено не было.

Физикальная диагностика. При госпитализации на момент осмотра девочка доступна продуктивному контакту, при этом зрительный контакт был неустойчивым. Понимание речи бытовое, сниженное. Запас знаний и представлений о себе и окружающем снижен. В речи девочка использует несколько простых слов («мама», «папа», «на», «дай»), причем эти слова она использует при обращении ко всем (женщины – «мама», мужчины – «папа»). Звукоподражания и слова за взрослыми не повторяет. Девочка проявляет интерес к предложенным игрушкам, выполняет простые инструкции, но достаточно выборочно. Выделяет 4 основных цвета, умеет соотносить предметы по цвету и форме, при этом геометрические фигуры не удается дифференцировать, а также путает категории величины. Отмечается диффузная мышечная гипотония, при этом девочка ходит самостоятельно с опорой на полную стопу, но препятствия перешагивает неуверенно, по лестнице поднимается и спускается с поддержкой за руку или поручень. Выявлено отсутствие способности прыгать и бегать. Навыки самообслуживания и опрятности в стадии становления (не умеет самостоятельно есть и одеваться). Сохраняется избыточный вес (длина тела – 102 см, масса тела – 25 кг, SDS ИМТ – +4,92). По другим органам и системам патологии не было выявлено.

Лабораторные исследования. При исследовании общего и биохимического анализов крови (определение активности КФК, АСТ, АЛТ, ЛДГ, оценка концентрации миоглобина, лактата), общего анализа мочи изменений выявлено не было.

При проведении инструментальных исследований, в сравнении с результатами во время первой госпитализации, отрицательной динамики выявлено не было.

Генетические исследования. При проведении полногеномного секвенирования в 3 года 4 месяца была выявлена дистальная делеция участка 152 генов короткого плеча хромосомы 1 с примерными границами 456421-2235422. Таким образом, согласно МКБ-10, был установлен диагноз Q93.5 синдром делеции 1p36.

Лечение, которое проводилось в стационаре, включало индивидуальную кинезиотерапию, общий лечебный массаж, механотерапию с помощью имитатора опорной нагрузки «Корвит», механотерапию на беговой дорожке, кинезиотерапию в лечебном нагрузочном костюме «Адели», биоптрон компакт, занятия с логопедом-дефектологом.

Прогноз.

В перспективе планируется проведение ребенку хромосомного микроматричного анализа в качестве референсного метода определения частичных делеций и их точных границ, а также кариотипирование родителей для исключения наличия у них сбалансированных транслокаций и инсерций.

Учитывая относительно небольшое количество описаний синдрома делеции 1p36, отличия границ делеции и значительные клинические отличия различных пациентов, невозможно определить точный прогноз у конкретного пациента. Специфическая терапия для данной нозологии отсутствует, однако необходимым является динамическое наблюдение, симптоматическое и реабилитационное лечение. Предполагается, что у ребёнка постепенно вырабатывается адаптивное поведение (неадекватное или неконструктивное поведение заменяется более конструктивным), улучшается социальное взаимодействие и развивается крупная и мелкая моторика, но достичь возрастной нормы не представляется возможным. Требуется наблюдение невролога для мониторинга двигательного, речевого и интеллектуального развития, а также эндокринолога для контроля массы тела и своевременного выявления возможной гиперинсулинемии с нарушением метаболизма глюкозы, что может привести к сахарному диабету 2 типа [10].

В абсолютном большинстве случаев делеция 1p36 возникает de novo, то есть спонтанно. Вероятность повторения заболевания в семье низкая.

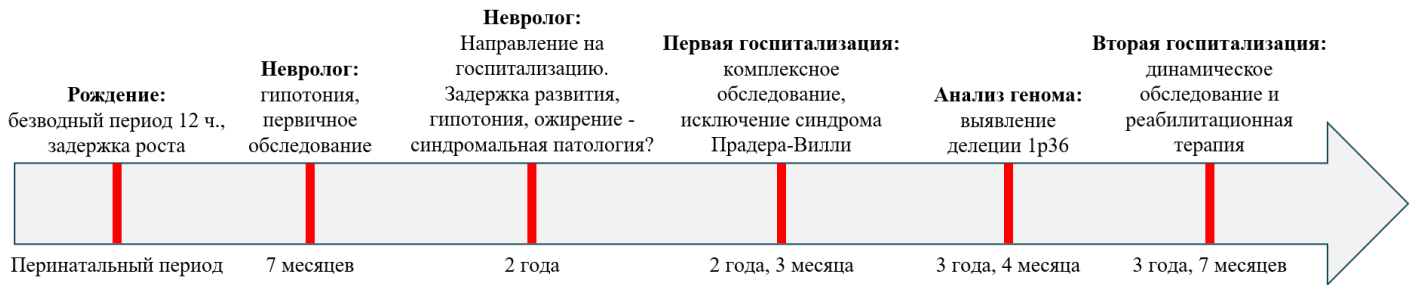
Временная шкала

Рис 1. Описываемый пациент: хронология диагностического поиска

Обсуждение.

Синдром делеции 1p36 (гетерозиготная частичная моносомия короткого плеча хромосомы 1; OMIM 607872) – это один из наиболее распространённых синдромов делеции (встречается у 1/5000–1/10 000 новорождённых), характеризующийся широким клиническим полиморфизмом: лицевыми особенностями, нарушением интеллектуального развития, гипотонией, повышением индекса массы тела, эпилепсией, врождёнными аномалиями сердца, аномалиями головного мозга, тугоухостью [11]. Не все пациенты имеют все вышеперечисленные симптомы, проводятся исследования по корреляции между размером делеции и количеством наблюдаемых клинических признаков, но они до сих пор не могут объяснить все различия [12, 13]. До недавнего времени хромосомный микроматричный анализ был наиболее подходящим методом генетической диагностики, однако в настоящее время высокопроизводительное секвенирование с анализом вариантов числа копий также может применяться для выявления делеции 1p36 [14].

Фенотип пациентов с делецией 1p36 может мимикрировать под фенотип синдрома Прадера–Вилли. У пациентов с делецией 1p36 в ряде случаев описывается фенотип, сходный с синдромом Прадера–Вилли, включающий гиперфагию, ожирение и нарушения пищевого поведения. Наиболее часто отмечаются такие проявления, как компульсивное пищевое поведение, а также нарушения механизмов насыщения. Наличие данных особенностей подтверждается как описаниями отдельных клинических случаев, так и результатами сравнительных групповых исследований [15]. Согласно многоцентровому консенсусному подходу, верной тактикой является исключение относительно быстрыми и дешевыми генетическими методами синдрома Прадера–Вилли в первую очередь у детей с гипотонией (наряду с имеющей таргетную терапию спинальную мышечную атрофию) и ожирением [16].

По данным зарубежных научных публикаций, у пациентов с гипотонией, задержкой развития, ожирением и/или гиперфагией, а также поведенческими проблемами, у которых не было выявлено синдрома Прадера–Вилли, является целесообразным исключение микрохромосомных аномалий, с особым вниманием к региону короткого плеча 1-ой хромосомы [9, 17, 18, 19].

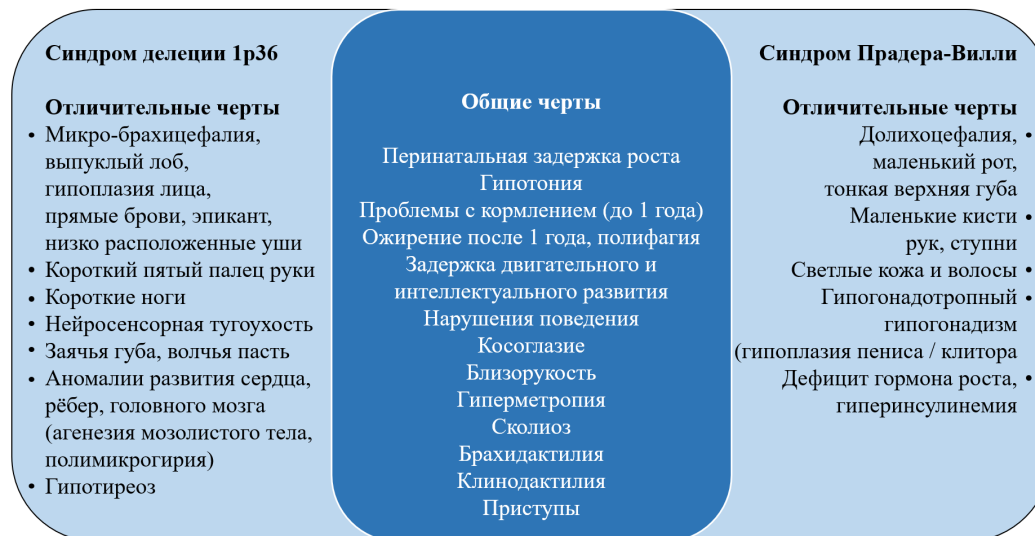


Рис. 2. Клиническое сходство и отличие синдрома делеции 1p36 и синдрома Прадера–Вилли (информация адаптирована и визуализирована с сайта OMIM)

Заключение.

Любое патологическое увеличение массы тела у ребенка требует проведение тщательного обследования и наблюдения для своевременного выявления причин, которые могут быть генетическими. Дифференциальная диагностика синдромальных форм ожирения представляет трудную задачу в виду схожести различных патологий. В данной статье представлена необходимость сохранения настороженности на наличие делеции 1p36 у пациентов с гипотонией, задержкой развития, ожирением и/или гиперфагией, даже при подозрении на синдром Прадера–Вилли. Данный случай дополняет имеющиеся литературные данные о сложности дифференциальной диагностики и диктует необходимость использования молекулярно-генетических методов для установления верного диагноза. Требуется дальнейшее изучение различных форм ожирения у детей, в том числе генетически обусловленных, для создания оптимального алгоритма диагностики.

Информированное согласие.

От законных представителей пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования и лечения (дата подписания – 02.12.2024).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

1. Черневская Н.А. – выработка концепции, работа с данными и их анализ, обзор литературы, написание черновика рукописи, редакционная подготовка рукописи (20%).
2. Ельшина О.Д. – ведение пациента, работа с данными (результаты лабораторного и инструментального обследования) и их анализ, написание черновика рукописи (30%).
3. Федулова Э.Н. – подготовка материалов статьи и методическое сопровождение, методическая и экспертная помощь в ходе исследования (20%).
4. Черневский Д.К. – анализ результатов генетического исследования, написание черновика рукописи, обзор литературы (20%).
5. Пудалов Д.Б. – работа с медицинской документацией, сбор данных катамнеза, участие в подготовке материалов статьи (10%).

Информация о соответствии статьи научной дисциплине:

3.1.21. – Педиатрия

Список литературы:

1. Spinelli A., Buoncristiano M., Kovacs V.A., et al. Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries. *Obes Facts*. 2019; 12 (2): 244–258. doi:10.1159/000500436.
2. Hinney A., Körner A., Fischer-Posovszky P. The promise of new anti-obesity therapies arising from knowledge of genetic obesity traits. *Nat Rev Endocrinol*. 2022; 18 (10): 623–637. doi:10.1038/s41574-022-00716-0.
3. Bouchard C. Genetics of Obesity: What We Have Learned Over Decades of Research. *Obesity (Silver Spring)*. 2021; 29 (5): 802–820. doi:10.1002/oby.23116.
4. Clément K., Mosbah H., Poitou C. Rare genetic forms of obesity: From gene to therapy. *Physiol Behav*. 2020; 227: 113134. doi:10.1016/j.physbeh.2020.113134.
5. Carvalho L.M.L., Jorge A.A.L., Bertola D.R., Krepischi A.C.V., Rosenberg C. A Comprehensive Review of Syndromic Forms of Obesity: Genetic Etiology, Clinical Features and Molecular Diagnosis. *Curr Obes Rep*. 2024; 13 (2): 313–337. doi:10.1007/s13679-023-00543-y.
6. Juriaans A.F., Kerkhof G.F., Hokken-Koelega A.C.S. The Spectrum of the Prader-Willi-like Pheno- and Genotype: A Review of the Literature. *Endocr Rev*. 2022; 43 (1): 1–18. doi:10.1210/endrev/bnab026.
7. Православная О.В. и др. Современные особенности ведения детей с синдромом Прадера–Вилли. Вопросы детской диетологии. 2023. 21. 4. 59–64.
8. Kleinendorst L., Massink M.P.G., Cooiman M.I., et al. Genetic obesity: next-generation sequencing results of 1230 patients with obesity. *J Med Genet*. 2018; 55 (9): 578–586. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105315.
9. D'Angelo C.S., Varela M.C., de Castro C.I.E., et al. Chromosomal microarray analysis in the genetic evaluation of 279 patients with syndromic obesity. *Mol Cytogenet*. 2018; 11: 14. Published 2018 Feb. 5. doi:10.1186/s13039-018-0363-7.
10. Stagi S., Lapi E., Pantaleo M., Chiarelli F., Seminara S., de Martino M. Type II diabetes and impaired glucose tolerance due to severe hyperinsulinism in patients with 1p36 deletion syndrome and a Prader-Willi-like phenotype. *BMC Med Genet*. 2014; 15: 16. Published 2014 Jan. 30. doi:10.1186/1471-2350-15-16.
11. Jordan V.K., Zaveri H.P., Scott D.A. 1p36 deletion syndrome: an update. *Appl Clin Genet*. 2015; 8: 189–200. Published 2015 Aug. 27. doi:10.2147/TACG.S65698.
12. Jacquin C., Landais E., Poirsier C., et al. 1p36 deletion syndrome: Review and mapping with further characterization of the phenotype, a new cohort of 86 patients. *Am J Med Genet A*. 2023; 191 (2): 445–458. doi:10.1002/ajmg.a.63041.
13. Gajecka M., Mackay K.L., Shaffer L.G. Monosomy 1p36 deletion syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007; 145C (4): 346–356. doi:10.1002/ajmg.c.30154.
14. Toshimitsu M., Nagaoka S., Kobori S., et al. Exome-First Approach in Fetal Akinesia Reveals Chromosome 1p36 Deletion Syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2019; 2019: 6753184. Published 2019 Oct. 2. doi:10.1155/2019/6753184.
15. Welham A., Lau J., Moss J., et al. Are Angelman and Prader-Willi syndromes more similar than we thought? Food-related behavior problems in Angelman, Cornelia de Lange, fragile X, Prader-Willi and 1p36 deletion syndromes. *Am J Med Genet A*. 2015; 167A (3): 572–578. doi:10.1002/ajmg.a.36923.
16. Morton S.U., Christodoulou J., Costain G., et al. Multicenter Consensus Approach to Evaluation of Neonatal Hypotonia in the Genomic Era: A Review. *JAMA Neurol*. 2022; 79 (4): 405–413. doi:10.1001/jamaneurol.2022.0067.
17. Tsuyusaki Y., Yoshihashi H., Furuya N., et al. 1p36 deletion syndrome associated with Prader-Willi-like phenotype. *Pediatr Int*. 2010; 52 (4): 547–550. doi:10.1111/j.1442-200X.2010.03090.x.
18. Öglane-Shlik E., Puusepp S., Talvik I., et al. Monosomy 1p36 – a multifaceted and still enigmatic syndrome: four clinically diverse cases with shared white matter abnormalities. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014; 18 (3): 338–346. doi:10.1016/j.ejpn.2014.01.008.
19. Sangu N., Shimojima K., Shimada S., Ando T., Yamamoto T. Growth patterns of patients with 1p36 deletion syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2014; 54 (2): 82–86. doi:10.1111/cga.12029.

References:

1. Spinelli A., Buoncristiano M., Kovacs V.A., et al. Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries. *Obes Facts*. 2019; 12 (2): 244–258. doi:10.1159/000500436.
2. Hinney A., Körner A., Fischer-Posovszky P. The promise of new anti-obesity therapies arising from knowledge of genetic obesity traits. *Nat Rev Endocrinol*. 2022; 18 (10): 623–637. doi:10.1038/s41574-022-00716-0.
3. Bouchard C. Genetics of Obesity: What We Have Learned Over Decades of Research. *Obesity (Silver Spring)*. 2021; 29 (5): 802–820. doi:10.1002/oby.23116.
4. Clément K., Mosbah H., Poitou C. Rare genetic forms of obesity: From gene to therapy. *Physiol Behav*. 2020; 227: 113134. doi:10.1016/j.physbeh.2020.113134.
5. Carvalho L.M.L., Jorge A.A.L., Bertola D.R., Krepischi A.C.V., Rosenberg C. A Comprehensive Review of Syndromic Forms of Obesity: Genetic Etiology, Clinical Features and Molecular Diagnosis. *Curr Obes Rep*. 2024; 13 (2): 313–337. doi:10.1007/s13679-023-00543-y.
6. Juriaans A.F., Kerkhof G.F., Hokken-Koelega A.C.S. The Spectrum of the Prader-Willi-like Pheno- and Genotype: A Review of the Literature. *Endocr Rev*. 2022; 43 (1): 1–18. doi:10.1210/endrev/bnab026.
7. Pravoslavna O.V. et al. Modern Features of Management of Children with Prader-Willi Syndrome. *Issues of Pediatric Nutrition*. 2023; 21 (4). 59–64. in Russian.
8. Kleinendorst L., Massink M.P.G., Cooman M.I., et al. Genetic obesity: next-generation sequencing results of 1230 patients with obesity. *J Med Genet*. 2018; 55 (9): 578–586. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105315.
9. D'Angelo C.S., Varela M.C., de Castro C.I.E., et al. Chromosomal microarray analysis in the genetic evaluation of 279 patients with syndromic obesity. *Mol Cytogenet*. 2018; 11: 14. Published 2018 Feb. 5. doi:10.1186/s13039-018-0363-7.
10. Stagi S., Lapi E., Pantaleo M., Chiarelli F., Seminara S., de Martino M. Type II diabetes and impaired glucose tolerance due to severe hyperinsulinism in patients with 1p36 deletion syndrome and a Prader-Willi-like phenotype. *BMC Med Genet*. 2014; 15: 16. Published 2014 Jan. 30. doi:10.1186/1471-2350-15-16.
11. Jordan V.K., Zaveri H.P., Scott D.A. 1p36 deletion syndrome: an update. *Appl Clin Genet*. 2015; 8: 189–200. Published 2015 Aug. 27. doi:10.2147/TACG.S65698.
12. Jacquin C., Landais E., Poirsier C., et al. 1p36 deletion syndrome: Review and mapping with further characterization of the phenotype, a new cohort of 86 patients. *Am J Med Genet A*. 2023; 191 (2): 445–458. doi:10.1002/ajmg.a.63041.
13. Gajecka M., Mackay K.L., Shaffer L.G. Monosomy 1p36 deletion syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007; 145C (4): 346–356. doi:10.1002/ajmg.c.30154.
14. Toshimitsu M., Nagaoka S., Kobori S., et al. Exome-First Approach in Fetal Akinesia Reveals Chromosome 1p36 Deletion Syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2019; 2019: 6753184. Published 2019 Oct. 2. doi:10.1155/2019/6753184.
15. Welham A., Lau J., Moss J., et al. Are Angelman and Prader-Willi syndromes more similar than we thought? Food-related behavior problems in Angelman, Cornelia de Lange, fragile X, Prader-Willi and 1p36 deletion syndromes. *Am J Med Genet A*. 2015; 167A (3): 572–578. doi:10.1002/ajmg.a.36923.
16. Morton S.U., Christodoulou J., Costain G., et al. Multicenter Consensus Approach to Evaluation of Neonatal Hypotonia in the Genomic Era: A Review. *JAMA Neurol*. 2022; 79 (4): 405–413. doi:10.1001/jamaneurol.2022.0067.
17. Tsuyusaki Y., Yoshihashi H., Furuya N., et al. 1p36 deletion syndrome associated with Prader-Willi-like phenotype. *Pediatr Int*. 2010; 52 (4): 547–550. doi:10.1111/j.1442-200X.2010.03090.x.
18. Öiglanc-Shlik E., Puusepp S., Talvik I., et al. Monosomy 1p36 – a multifaceted and still enigmatic syndrome: four clinically diverse cases with shared white matter abnormalities. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014; 18 (3): 338–346. doi:10.1016/j.ejpn.2014.01.008.
19. Sangu N., Shimojima K., Shimada S., Ando T., Yamamoto T. Growth patterns of patients with 1p36 deletion syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2014; 54 (2): 82–86. doi:10.1111/cga.12029.

Сведения об авторах:

1. **Черневская Наталья Александровна**, ассистент кафедры педиатрии им. Ф.Д. Агафонова, e-mail: natfedorina@mail.ru, ORCID ID: 0009-0001-7087-215X.
2. **Ельшина Оксана Дмитриевна**, заведующий отделением, врач-невролог, e-mail: elshinaod@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8280-6814.
3. **Федулова Эльвира Николаевна**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии им. Ф.Д. Агафонова, заведующий педиатрическим отделением, e-mail: fedulova04@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-1774-0692.
4. **Черневский Денис Константинович**, к.м.н., врач-генетик консультативно-диагностического отделения, e-mail: dk_ch@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-9734-017X.
5. **Пудалов Даниил Борисович**, студент 3 курса педиатрического факультета, e-mail: danypudalov@gmail.com, ORCID ID: 0009-0004-8936-3218.

Author information:

1. **Chernevskaya N.A.**, Assistant of the Department of Pediatrics named after F.D. Agafonov, e-mail: natfedorina@mail.ru, ORCID ID: 0009-0001-7087-215X.
2. **Elshina O.D.**, Head of the Department, Neurologist e-mail: elshinaod@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8280-6814.
3. **Fedulova E.N.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics named after F.D. Agafonov, Head of Pediatric Department; e-mail: fedulova04@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-1774-0692.
4. **Chernevsky D.K.**, Candidate of Medical Sciences, Medical Geneticist of the Consultative and Diagnostic Department, e-mail: dk_ch@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-9734-017X.
5. **Pudalov D.B.**, 3rd-year student of the Faculty of Pediatrics, e-mail: danypudalov@gmail.com, ORCID ID: 0009-0004-8936-3218.

Информация

Дата опубликования – 27.04.26