

©Т. М. Косовська, В. О. Косовська

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»**ВИПАДОК СИНДРОМУ ПРАДЕРА – ВІЛЛІ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ ПЕДІАТРА**

Синдром Прадера – Віллі – комплексне мультисистемне генетичне захворювання, яке має аутосомно-рецесивний тип успадкування. В основі розвитку даної патології лежить зміна 15-ї хромосоми (15q11-q13): делеція батьківської копії імпринтованої ділянки проксимального відділу довгого плеча 15-ї хромосоми, рідше – уніпарентна материнська дисомія 15-ї хромосоми або інактивція генетичного матеріалу батьківської 15-ї хромосоми. Синдром має багато специфічних клінічних ознак: інфантильна м'язова гіпотонія, затримка фізичного розвитку та розумова відсталість, гіпогонадотропний гіпогонадізм, поведінкові розлади, характерний вираз обличчя, низький зріст та акромікрія. Патогномонічними ознаками є гіперфагія та прогресивний розвиток ожиріння. Рання діагностика захворювання вже на першому році життя дає можливість провести своєчасну корекцію метаболічних і гормональних розладів та покращити прогноз для кожного окремого пацієнта. На сьогодні розроблено схему діагностичних критеріїв (головні, мінімальні та додаткові). Для уточнення діагнозу з успіхом проводять генетичне тестування, яке включає в себе хромосомний аналіз (молекулярно-цитогенетичне дослідження, каріотипування). Актуальними при даному синдромі є виключення всіх несприятливих факторів у допологовий період розвитку дитини, пренатальна діагностика, проведення медико-генетичного консультування з метою попередження народження дитини зі спадковим захворюванням. Оскільки синдром Прадера – Віллі може виникнути в абсолютно здорових батьків, для своєчасної діагностики необхідно звертати увагу на пренатальну діагностику. Для пренатальної діагностики даного синдрому використовують метод флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) під час проведення біопсії ворсин хоріона або амніоцентезу. Ризик народження дитини із синдромом Прадера – Віллі у сім'ї, де вже є один хворий нащадок, залежить від механізму виникнення генетичної хвороби. На жаль, це захворювання не завжди діагностують вчасно, незважаючи на різноманітність діагностичних критеріїв. Недостатньо вивченим залишається питання підтримувальної гормонотерапії соматотропним гормоном, що може запобігти ряду ускладнень, характерних для синдрому, та покращити якість життя дітей із синдромом Прадера – Віллі в майбутньому. Своєчасне встановлення діагнозу синдрому Прадера – Віллі має значний вплив на здоров'я та якість життя осіб із даною патологією.

Ключові слова: синдром Прадера – Віллі; клінічні ознаки; генетичне дослідження; діти.

СЛУЧАЙ СИНДРОМА ПРАДЕРА – ВИЛЛИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Синдром Прадера – Вилли – комплексное мультисистемное генетическое заболевание, которое имеет аутосомно-рецессивный тип наследственности. В основе развития данной патологии лежит изменение 15-й хромосомы (15q11-q13): делеция родительской копии импринтированного участка проксимального отдела длинного плеча 15-й хромосомы, реже – уніпарентная материнская дисомия 15-й хромосомы или інактивация генетического материала родительской 15-й хромосомы. Синдром имеет много специфических клинических признаков: инфантильная мышечная гипотония, задержка физического развития и умственная отсталость, гипогонадотропный гипогонадизм, поведенческие расстройства, характерное выражение лица, низкий рост и акромикрія. Патогномоническими признаками являются гиперфагия и прогрессивное развитие ожирения. Ранняя диагностика заболевания уже на первом году жизни дает возможность провести своевременную коррекцию метаболических и гормональных расстройств и улучшить прогноз для каждого отдельного пациента. На сегодняшний день разработана схема диагностических критериев (главные, минимальные и дополнительные). Для уточнения диагноза с успехом проводят генетическое тестирование, которое включает в себя хромосомный анализ (молекулярно-ультразвуковое исследование, каріотипирование). Актуальными при данном синдроме являются исключение всех неблагоприятных факторов в дородовом периоде развития ребенка, пренатальная диагностика, проведение медико-генетического консультирования с целью предупреждения рождения ребенка с наследственным заболеванием. Поскольку синдром Прадера – Вилли может возникнуть у совершенно здоровых родителей, для своевременной диагностики необходимо обращать внимание на пренатальную диагностику. Для пренатальной диагностики данного синдрома используют метод флуоресцентной гибридации *in situ* (FISH) во время проведения биопсии ворсин хориона или амніоцентеза. Риск рождения ребенка с синдромом Прадера – Вилли в семье, где уже есть один больной ребенок, зависит от механизма возникновения генетической болезни. К сожалению, это заболевание не всегда диагностируют вовремя, несмотря на разнообразие диагностических критериев. Недостаточно изученным остается вопрос поддерживающей гормонотерапии соматотропным гормоном, что может предотвратить ряд осложнений, характерных для синдрома, и улучшить качество жизни детей с синдромом Прадера – Вилли в будущем. Своевременная постановка диагноза синдрома Прадера – Вилли имеет значительное влияние на здоровье и качество жизни лиц с данной патологией.

Ключевые слова: синдром Прадера – Вилли; клинические признаки; генетическое исследование; дети.

EVENT OF THE PRADER-WILLI SYNDROME IN THE CLINICAL PRACTICE OF PEDIATRICIAN

Prader-Willi syndrome is a complex multisystem genetic disease that has an autosomal recessive type of inheritance. The basis of the development of this pathology is the change of the 15th chromosome (15q11-q13): the deletion of the parent copy of the imprinted portion of the proximal long shoulder segment of the 15th chromosome, rarely – the uniform maternal disomy of the 15th chromosome or the inactivation of the genetic material of the parental 15th chromosome. The syndrome has many

specific clinical features: infantile muscle hypotonia, delayed physical development and mental retardation, hypogonadotropic hypogonadism, behavioral disorders, characteristic facial expressions, low growth and acromicriasis. Pathognomonic signs are hyperphage and progressive development of obesity. Early diagnosis of the disease already in the first year of life makes it possible to timely correct the metabolic and hormonal disorders and improve the outlook for each individual patient. To date, a scheme of diagnostic criteria has been developed (main, minimal and additional). To clarify the diagnosis, a genetic testing test, which includes a chromosomal analysis (molecular cytogenetic study, karyotyping), is performed successfully. Actual in this syndrome is the exclusion of all unfavorable factors in the prenatal period of child development, prenatal diagnosis, conducting of medical genetic counseling in order to prevent the birth of a child with hereditary illness. Since Prader-Willi syndrome may occur in completely healthy parents, for timely diagnosis, attention should be paid to prenatal diagnosis. For prenatal diagnosis of this syndrome, a method of fluorescence hybridization in situ (FISH) is used during chorionic villus or amniocentesis biopsy. The risk of the birth of a child with a PWV in a family where there is already one sick child depends on the mechanism of the occurrence of a genetic disease. Unfortunately, this disease is not always diagnosed on time, despite the diversity of diagnostic criteria. The issue of supporting hormonal therapy with a somatotrophic hormone, which can prevent a number of complications characteristic of the syndrome, and improve the quality of life of children with Prader-Willi syndrome in the future remains insufficiently studied. Timely diagnosis of Prader-Willi syndrome has a significant impact on the health and quality of life of people with this pathology.

Key words: Prader-Willi syndrome; clinical signs; diagnosis; children.

Синдром Прадера – Віллі – комплексне мультисистемне генетичне захворювання, що зустрічається з частотою 1:10 000–25 000 новонароджених та з однаковою поширеністю серед хлопчиків і дівчаток незалежно від раси чи народності [1].

Уперше захворювання в дівчинки-підлітка описав у 1887 р. Дж. Ленгдон Даун. У неї було діагностовано ожиріння, маленький зріст, зниження розумової діяльності та функції яєчників. У 1956 р. швейцарські лікарі Андреа Прадер, Алексис Лабхарт і Генріх Віллі описали цей синдром більш детально і висловили припущення про аутосомно-рецесивний тип успадкування. Потім з'явилися повідомлення про можливість аутосомно-домінантної передачі хвороби [2, 3]. Підтвердженням даних гіпотез були сімейні випадки дев'яти хворих (п'яти хлопчиків і чотирьох дівчаток віком від 5 до 23 років) з подібними клінічними проявами, притаманними даній патології [4]. З 1970 р. цей розлад отримав назву «синдром Прадера – Віллі» [5].

Основні генетичні аспекти синдрому Прадера – Віллі. Як правило, людина отримує по одній копії 15-ї хромосоми від матері та батька. Через дію імпринтингу активність копій вищезазначених генів, що були успадковані від матері, дуже низька або взагалі відсутня, тобто виражені тільки батьківські копії генів.

Народження хворої дитини зумовлене делецією батьківської копії імпринтованих SNRPN генів малого ядерного рибонуклеопротеїнового поліпептиду N і гена *pcd11*, який розміщений поруч із кластерами мРНК: SNORD64, SNORD107, SNORD108, двома копіями SNORD109, 29 копією SNORD116 (HBI-85) і 48 копією SNORD115 (HBI-52). Вони розташовані на ділянці проксимального відділу довгого плеча 15-ї хромосоми в ділянці 15q11-13 [6]. Так званий PWS/AS регіон може бути втрачений у результаті дії одного з декількох генетичних механізмів, у більшості випадків через мутації.

Генетичний дефект може виникнути в одному з трьох напрямків:

1. У 70 % усіх випадків причиною є втрата частини гамети батька – видалення батьківської хромосоми 15q11-q13 (рис. 1). Цієї малої делеції зазвичай не виявляють за допомогою звичайного генетичного аналізу, такого, як каріотипування при амніоцентезі [7].

2. У 20–30 % хворих виявляють нормальний каріотип за цитогенетичним дослідженням, за допомогою молекулярно-біологічних методів – уніпарентну материнську дисомію 15-ї хромосоми. У цих хворих відсутня батьківська 15-та хромосома. Така своєрідна «гомозиготизація» відбувається в результаті нерівного кросинговеру або соматичної рекомбінації за механізмом конверсії генів.

3. В 1–3 % усіх пацієнтів відзначають метилювання, тобто модифікацію молекули ДНК без якої-небудь зміни самої послідовності генів. При цьому в молекулі деякі атоми заміщуються іншими, які не можуть повністю виконувати функцію тих, яких вони заміняють. У них виникає інактивація генетичного матеріалу батьківської 15-ї хромосоми: випадкові мутації (тобто діти із синдромом Прадера – Віллі можуть народитися в абсолютно здорових батьків), хромосомні транслокації і делеції гена [8].

Патологія має аутосомно-домінантний тип успадкування, при якому неправильний ген може передатися дитині від одного з батьків, і в даному випадку це буде батько. Є ще один варіант появи захворювання – успадкування двох хромосом тільки одного з батьків.

Клінічні прояви синдрому Прадера – Віллі. Розрізняють основні фенотипи:

1. Класичний, або типовий, фенотип розвивається при мутації, яка сталася в генах батька.

2. Другий фенотип має більш легкі симптоми, і дитина практично не відрізняється за інтелектом від своїх однолітків. При цьому мутація відбувається в генах, які дістаються дитині від матері.

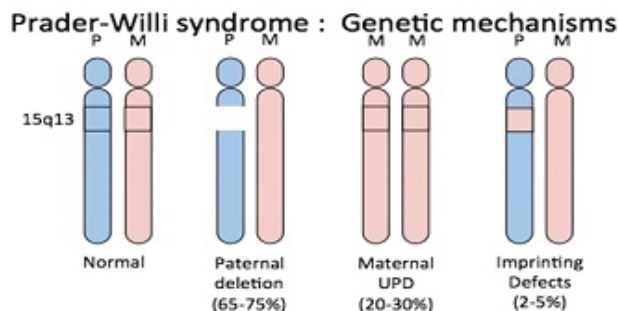


Рис. 1. Зміни хромосом при синдромі Прадера – Віллі.

3. Третій тип є найтяжчим. У цьому випадку в дитини практично відразу після народження діагностують патологію серця (на тлі мутації в материнських генах або при наявності додаткової 15-ї хромосоми).

Даний синдром має багато специфічних ознак: інфантильна м'язова гіпотонія, затримка фізичного розвитку та розумова відсталість, гіпогонадотропний гіпогонадизм, поведінкові розлади, характерний вираз обличчя, низький зріст та акромікрія. Патогномонічними ознаками цього синдрому є функціональна нездатність гіпоталамуса: низький зріст, прогресивний розвиток ожиріння центрального генезу, гіпогонадизм, остеопороз [9].

Клінічна картина даного синдрому буває різною – все залежить від віку пацієнта.

Внутрішньоутробні ознаки: зниження активності руху плода, гіпотрофія, багатоводдя, сідничне передлежання плода.

Після народження в дитини наявні такі ознаки: асфіксія під час пологів або відразу після народження, летаргія, зниження смоктального рефлексу, іноді – повна його відсутність, швидкий розвиток дистрофії, різний ступінь м'язової гіпотонії, що призводить до порушення моторного розвитку, слабкий крик, можлива дисплазія кульшових суглобів, утруднене дихання, нестабільність температури, гіпоплазія статевих органів (крипторхізм, гіпоплазія калитки, гіпоплазія клітора), гіпогонадизм.

Ознаки даного синдрому в ранньому дитинстві: затримка фізичного та психомоторного розвитку – дитина пізно починає тримати голову, сидіти (близько 11–12 місяців від народження), повзати (в 15–16 місяців), ходити (у 24–27 місяців), говорити (в 38–39 місяців), швидко втомлюваність, надмірна сонливість, аномалії окорухового апарату (косоокість, ектропіон, глаукома); патологія ротової порожнини (мікродонтія, гіпоплазія емалі, карієс зубів, неправильний прикус, густа слина); розлади артикуляції, адинамія, знижена больова чутливість, гіпотермія, сколіоз, апное під час сну, гіпопигментація волосся, шкіри та райдужки, сколіоз [10].

Недостатня маса тіла у віці 6 місяців – 6 років змінюється прогресивним розвитком ожиріння, переважно

на тулубі й у проксимальних відділах кінцівок, унаслідок гіперфагії, що є патогномонічним проявом захворювання. Зазвичай цей етап починається приблизно у 2 роки та характеризується затримкою росту.

До основних клінічних проявів також належать: помірна розумова відсталість, поведінкові розлади – різка зміна настрою, істерики, впертість, нав'язливо-спонукальна поведінка; харчова поведінка характеризується постійним пошуком їжі, споживанням будь-яких продуктів, навіть брудних [1, 2].

Основними ознаками в підлітковому віці є: затримка статевого дозрівання, низький зріст (за відсутності лікування становить 155 см для чоловіків та 147 см для жінок), прогресуюче ожиріння, аномальна гнучкість (рис. 2).

Як правило, діти із синдромом Прадера – Віллі мають хорошу довготривалу зорову пам'ять, вони можуть навчитися читати, мають багатий пасивний словниковий запас, проте мовленнєві здібності суттєво поступаються їх розумінню. Слухова та короткострокова зорова пам'ять, звукова концентрація уваги перебувають на досить низькому рівні, так само, як здібності до точних дисциплін і письма [4, 5]. Характерні риси обличчя: високий і вузький лоб, мигдалеподібні очі з тонкими, опущеними вниз повіками, великий та широкий ніс із вузькою спинкою носа, відкритий рот із тонкою верхньою губою, гіпопигментація шкіри, волосся, рогики, страбізм. Маленькі кисті та ступні зазвичай помітно у віці 10 років, середня довжина ступні дорослої жінки – 20,3 см, чоловіка – 22,3 см (рис. 3, 4) [4].

У 1993 р. Холм (Holm), Кессіді (Cassidy), Батлер (Butler) розробили схему діагностичних критеріїв (головні, мінімальні та додаткові). Основний критерій оцінюють в 1 бал, мінімальний – у 0,5 бала. Додаткового критерію не оцінюють, але він може бути підтвердженням діагнозу генетичної хвороби. У дітей віком до 3 років синдром Прадера – Віллі клінічно діагностують за наявності 5 ознак (3 головних критеріїв та 2 мінімальних), у дітей, яким понад 3 роки, – за наявності 8 ознак (4 головних і 4 мінімальних) (табл. 1) [11].

Діагностика синдрому Прадера – Віллі. Для уточнення діагнозу синдрому Прадера – Віллі необхідно про-

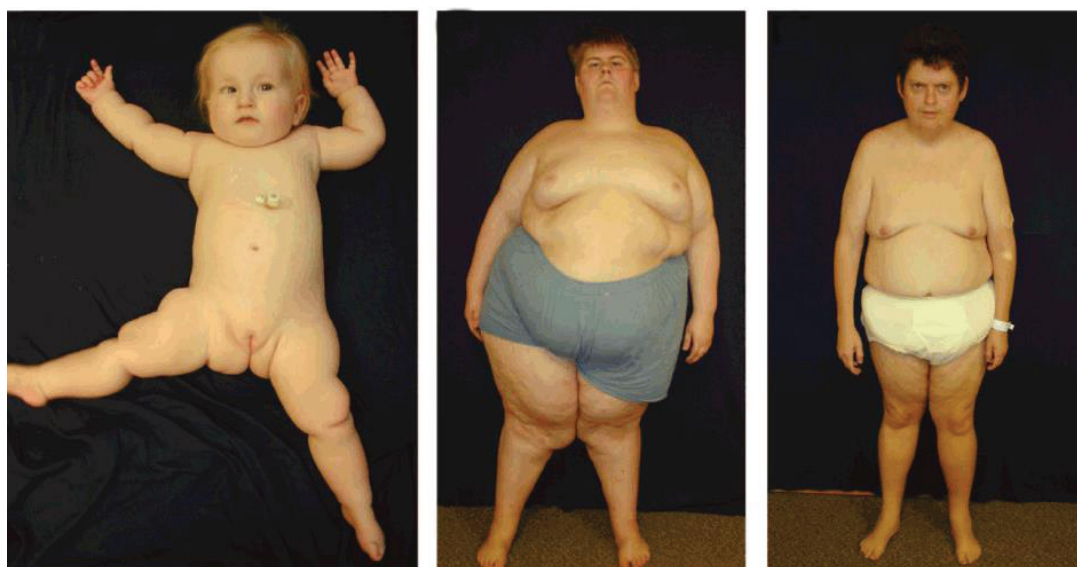


Рис. 2. Ожиріння при синдромі Прадера – Віллі.

Синдром Прадера – Віллі

Частота: 1/[10 000..25 000]

Делеція ділянки 15q11-13 батьківської хромосоми



Рис. 3. Низький зріст і мікроакрія при синдромі Прадера – Віллі.



Рис. 4. Клінічні ознаки синдрому Прадера – Віллі.

вести генетичне тестування [8, 11], яке включає в себе хромосомний аналіз (молекулярно-цитогенетичне дослідження, каріотипування) для виявлення мікроделеції 15-ї хромосоми в локусі 15q11.2-q13 та оцінку процесів метилювання в локусі (SNRPN and PW71) за допомогою блот-гібридизації за Саузерном або полімеразної ланцюгової реакції з використанням ДНК-праймерів з метою виявлення метилювання цитозину. Здорові особи мають

обидва (метилюваний та неметилюваний) алелі, тоді як особи з даною патологією – лише материнський метилюваний алель. Цитогенетичний аналіз високої точності може виявити делецію 15q11-q13, хоча зберігається великий відсоток отримання хибно-негативного або хибно-позитивного результату. Флуоресценція в гібридизації з використанням зондів у межах критичної ділянки синдрому (SNRPN чи DI 5SI 1) виявляє делеції звичайного розміру,

Таблиця 1. Критерії синдрому Прадера – Віллі

Великі критерії (кожен відповідає 1 балу)	Малі критерії (кожен відповідає 0,5 бала)
Загальна гіпотонія з пригніченням смоктального рефлексу (в неонатальний період та у грудному віці купіруються самостійно)	Недостатня рухливість плода, інфантильна летаргія, слабкий крик
Порушення харчування в ранньому віці, які потребують спеціальних маніпуляцій і призводять до затримки фізичного розвитку	Істеричність, упертість, ригідність, агресивність, спалахи невмотивованого гніву, obsесивно-компульсивні порушення, можуть роздирати, рвати власну шкіру
Надлишкова маса тіла або швидке її збільшення у віці від 1 до 6 років, центральне ожиріння	Схильність до крадіжок, патологічна спритність, негативізм (понад п'ять ознак)
Черепно-лицеві дисморфії (вузьке обличчя, доліхоцефалія, мигдалеподібний розріз очей, маленький рот, тонка верхня губа, опущені кути рота, вузька спинка носа (більше трьох ознак))	Порушення сну або ж нічні апное, низький зріст, сколіоз і кіфоз, остеопороз
Загальна затримка розвитку, розумова відсталість легкого або середнього ступеня, нездатність до навчання	Гіпопігментація шкіри та волосся. Маленькі кисті й/або ступні
Гіперфагія, нав'язливе ставлення до їжі	Вузькі кисті рук з ульнарною девіацією
Делеція 15q або материнська дисомія	Порушення мови, в'язка густа слина, карієс, дефекти мовленнєвої артикуляції, дислалія. Загальний розвиток: вміло складають картинки-пазли. Міопія, збіжна косоокість

що спричиняють це захворювання. Уніпарентну дисомію можна виявити за допомогою полімеразної ланцюгової реакції із застосуванням мікросателітних маркерів. Аналіз детекції уніпарентної дисомії потребує зразків від обох батьків та дитини із захворюванням.

Для раннього виявлення синдрому Прадера – Віллі використовують пренатальну діагностику. Метод флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) може бути визначальним діагностичним тестом для виявлення делеції в ділянці 15q під час проведення біопсії ворсин хоріона або амніоцентезу і підтвердження діагнозу. Ризик народження дитини з даною патологією в сім'ї, де вже є один хворий нащадок, залежить від механізму виникнення генетичної хвороби. Імовірність народження хворої дитини становить менше 1 %, якщо цей випадок зумовлений делецією гена або уніпарентною дисомією. Що стосується пацієнтів із мутацією в центрі імпринтингу, то тестують їх біологічних батьків на наявність асимптомних мутацій у центрі імпринтингу. Вказані мутації зумовлюють високий повторний ризик розвитку синдрому (50 %). У разі появи хромосомних транслокацій ризик виникнення розладу в наступної дитини становить 25 % [11, 12].

Ускладнення, що виникають унаслідок ожиріння, – апное під час сну, серцево-легенева недостатність, гіпертензія, тромбофлебіт, цукровий діабет 2 типу, вихи головки стегна та хронічний набряк ніг, є головними причинами високої захворюваності та смертності осіб із синдромом Прадера – Віллі.

На жаль, це захворювання не завжди виявляють вчасно, незважаючи на різноманітність діагностичних критеріїв. Своєчасно встановлений діагноз має значний вплив на здоров'я та якість життя пацієнтів. Контроль за характерним ожирінням та розладами поведінки є серйозним завданням для педіатрів, генетиків, ендокринологів, дієтологів, психіатрів. Основними напрямками лікування синдрому Прадера – Віллі є: початкова корекція м'язової гіпотонії або проблем вигодовування, лікування ожиріння, затримки росту, гіпогонадизму або гіпопітуїтаризму, поведінкових проблем, лікування інших ускладнень та

проявів цього захворювання (цукрового діабету, апное під час сну, синдрому Піквіка), контроль сколіозу, корекція страбізму [13].

Рекомендована збалансована гіпокалорійна дієта (1000 калорій із доповненням вітамінами і кальцієм) з раннього шкільного віку під ретельним контролем дієтолога. Лікування препаратами гормону росту зменшує масу тіла, корегує остеопенію, запобігає розвитку сколіозу і, в деяких хворих, корегує зміни поведінки. Вимірювання натщесерце в сироватці крові рівня зростання інсуліноподібного фактора-1 й інсуліноподібного фактора, що зв'язує білок-3, є скринінговим методом для визначення базового дефіциту гормону росту. Показанням до початку лікування соматотропним гормоном є доведена тенденція до затримки росту [14, 15].

Дане дослідження проведено на випадку з практики. Дівчинка У. віком 9 місяців була прийнята на стаціонарне лікування у неврологічне відділення Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні зі скаргами матері на відставання дитини в статокінетичному розвитку: не сидить, не ходить, виражена м'язова гіпотонія, проблеми з вигодовуванням та часте зригування.

З анамнезу життя: дитина від I доношеної вагітності, I фізіологічних пологів, народилась із масою тіла 3300 г, довжиною тіла 51 см. З народження спостерігали виражену м'язову гіпотонію, відсутність смоктального рефлексу. З перших днів життя дитина перебувала на штучному вигодовуванні через зонд протягом одного місяця.

При об'єктивному обстеженні: загальний стан дитини середнього ступеня тяжкості. Маса – 12 кг, зріст – 71 см. У неврологічному статусі: голівку утримувати важко, виражена м'язова гіпотонія, самостійно не сидить, знижена рухова активність, гіпогонадизм, ожиріння: підшкірно-жирова клітковина більш виражена на тулубі, в проксимальних відділах кінцівок, маленькі кисті й стопи, зниження рефлексів, опора на ніжки не чітка, множинні аномалії розвитку (мікродонтія, гіпоплазія хрящів вушних раковин, сплюснене перенісся). Шкіра бліда, гіпопігментована, волосся світле.

Проведено лабораторно-інструментальні обстеження, змін при яких не було виявлено. Гормони в щитоподібній залозі також у межах норми. При УЗД органів черевної порожнини суттєвої структурної патології не виявлено. Проведено консультації спеціалістів: ортопед – дисплазія кульшових суглобів, огляд генетика, невролога.

Дитину консультовано в медико-генетичному центрі Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», діагностовано: каріотип 46 XX, ish del (15) (q11-13)

(SNRPN) (рис. 5). Висновок: жіночий каріотип. FISH-методом виявлено мікрodelецію в локусі 15q11-13 (SNRPN), що свідчить на користь синдрому Прадера – Віллі.

Дитина постійно перебуває під наглядом спеціалістів: невролога, ендокринолога, дієтолога, гастроентеролога, офтальмолога, генетика й отримує симптоматичне лікування, ЛФК, корекцію раціону харчування (суворий режим приймання їжі, обмеження споживання легкозасвоюваних вуглеводів та жирів).

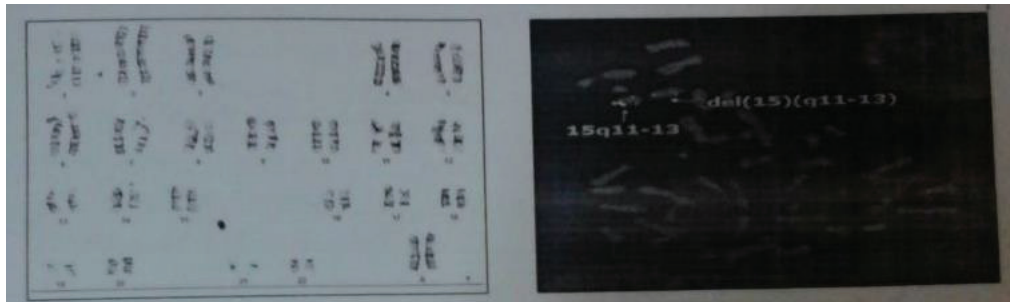


Рис. 5. Запис каріотипу згідно з Міжнародною номенклатурою International System for Human Cytogenetic Nomenclature.

ВИСНОВКИ. Синдром Прадера – Віллі – мульти-системний розлад із великим різноманіттям клінічних проявів, який має патогномонічні ознаки, що в більшості пацієнтів можуть бути виявлені протягом першого півріччя життя. Це дозволить провести своєчасну корекцію метаболічних і гормональних розладів та покращити якість життя пацієнтів. Для первинної медико-генетичної діагностики синдрому Прадера – Віллі необхідно використати клінічні та специфічні генетичні методи дослідження і провести консультування з питань інформатизації щодо визначення ризику народження хворих дітей у сім'ї. Ризик 50 % виникає тоді, коли збій викликаний мутацією, ризик 25 % залишається при транслокації батьківських хромосом і ризик менше 1 % буває в тих випадках, коли

перша дитина має делецію гена або однобатьківську партеногенетичну дисомію.

Описаний випадок синдрому Прадера – Віллі демонструє типові клінічні прояви, необхідність міждисциплінарного підходу та постійного моніторингу стану пацієнтів.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Актуальними при даному синдромі є виключення всіх несприятливих факторів у допологовий період розвитку дитини, проведення медико-генетичного консультування з метою попередження народження дитини із цим захворюванням. Оскільки синдром Прадера – Віллі може виникнути в абсолютно здорових батьків, для його своєчасного виявлення необхідно звертати особливу увагу на пренатальну діагностику.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Тозляян Е. В. Синдром Прадера – Вилли в практике педиатра / Е. В. Тозляян // Практика педиатра. – 2014. – Т. 2. – С. 32–39.
2. Sarda P. Prader-Willi syndrome / P. Sarda // Soins Pедиатр. Pueric. – 2013. – Vol. 274. – P. 20–23.
3. Prader-Willi syndrome: A case report and a Chinese literature review / J. Zhu, Q. Cao, N. Zhang, L. Zhao // Intractable Rare Dis. Res. – 2013. – Vol. 2 (4). – P. 123–126.
4. Cassidy S. B. Prader-Willi syndrome / S. B. Cassidy, D. J. Driscoll // Eur. J. Hum. Genet. – 2009. – Vol. 17 (1). – P. 3–13.
5. Prader-Willi syndrome / S. B. Cassidy, S. Schwartz, J. L. Miller, D. J. Driscoll // Genet. Med. – 2012. – Vol. 14 (1). – P. 10–26.
6. Everman D. B. Genetics of childhood disorders: XII. Genomic imprinting: breaking the rules / D. B. Everman, S. B. Cassidy // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. – 2000. – Vol. 39 (3). – P. 386–389.
7. Cassidy S. B. Prader-Willi and Angelman syndromes: sister imprinted disorders / S. B. Cassidy, E. Dykens, C. A. Williams // Am. J. Med. Genet. – 2000. – Vol. 97 (2). – P. 136–146.

8. Синдромы Прадера – Вилли и Ангельмана: возможности молекулярно-цитогенетической и цитогенетической диагностики / И. Ю. Юров, С. Г. Ворсанова, О. С. Куринная [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 1. – С. 49–53.
9. Особенности ожирения и метаболических нарушений при синдроме Прадера – Вилли у детей / Н. Н. Волеводз, Е. А. Богова, М. В. Немцова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60, № 1. – С. 24–31.
10. Rice L. J. Cognitive and behavioural aspects of Prader-Willi syndrome / L. J. Rice, S. L. Einfeld // Curr. Opin. Psychiatry. – 2015. – Vol. 28 (2). – P. 102–106.
11. Гузева В. И. Клинические трудности диагностики синдрома Прадера – Вилли / В. И. Гузева, Л. Б. Бессонова, К. А. Сеель // Педиатрия. – 2013. – Т. 4, № 2. – С. 81–84.
12. Prenatal diagnosis of Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome for fetuses with suspicious deletion of chromosomal region 15q11- q13 / C. W. Chang, H. K. Hsu, C. C. Kao [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2014. – Vol. 125 (1). – P. 18–21.

13. Богова Е. А. Синдром Прадера – Вилли: новые возможности в лечении детей / Е. А. Богова, Н. Н. Волеводз // Проблемы эндокринологии. – 2013. – Т. 59, № 4. – С. 33–40.
14. Growth hormone therapy, muscle thickness and motor development in Prader-Willi syndrome: an RCT / L. Reus,

S. Pillen, D. J. Pelzer [et al.] // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 134 (6). – P. e1619–1627.

15. Prader-Willi syndrome: a case report with atypical developmental features / L. E. Sewaybricker, G. Guaragna-Filho, G. B. Paula [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 27 (9–10). – P. 983–988.

REFERENCES

1. Tozliyan, Ye.V. (2014). Sindrom Pradera-Villi v praktike pediatria [Prader-Willi syndrome in the practice of pediatrician]. *Praktika pediatria – Practice of Pediatrician*, 2, 32-39 [in Russian].
2. Sarda, P. (2013). Prader-Willi syndrome. *Soins Pediatr. Pueric.*, 274, 20-23.
3. Zhu, J., Cao, Q., Zhang, N., & Zhao, L. (2013). Prader-Willi syndrome: A case report and a Chinese literature review. *Intractable Rare Dis. Res.*, 2 (4), 123-126.
4. Cassidy, S.B., & Driscoll, D.J. (2009). Prader-Willi syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.*, 17 (1), 3-13.
5. Cassidy, S.B., Schwartz, S., Miller, J.L., & Driscoll, D.J. (2012). Prader-Willi syndrome. *Genet. Med.*, 14 (1), 10-26.
6. Everman, D.B., & Cassidy, S.B. (2000). Genetics of childhood disorders: XII. Genomic imprinting: breaking the rules. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 39 (3), 386-389.
7. Cassidy, S.B., Dykens, E., & Williams, C.A. (2000). Prader-Willi and Angelman syndromes: sister imprinted disorders. *Am. J. Med. Genet.*, 97 (2), 136-146.
8. Yurov, I.Yu., Vorsanova, S.G., Kurinnaya, O.S., Kolotiy, A.D., Demidova, I.A., Kravets, V.S., & Yurov, Yu.B. (2014). Sindromy Pradera-Villi i Angelmana: vozmozhnosti molekulyarnotsitogeneticheskoy i tsitogeneticheskoy diagnostiki. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova – Journal of Neurology and Psychiatry by S.S. Korsakov*, 114, 1, 49-53 [in Russian].
9. Volevodz, N.N., Bogova, Ye.A., Nemtsova, M.V., Yermakova, M.A., Chernova T.O., & Sazonova N.I. (2014). Osobennosti ozhireniya i metabolicheskikh narusheniy pri sindrome Pradera-Villi u detey [Features of obesity and metabolic disorders in Prader-Willi syndrome in children]. *Problemy endokrinologii – Problems of Endocrinology*, 60, 1, 24-31 [in Russian].
10. Rice, L.J., & Einfeld, S.L. (2015). Cognitive and behavioural aspects of Prader-Willi syndrome. *Curr. Opin. Psychiatry*, 28 (2), 102-106.
11. Guzeva, V.I., Bessonova, L.B., & Seyel, K.A. (2013). Klinicheskiye trudnosti diagnostiki sindroma Pradera-Villi [Clinical difficulties in the diagnosis of Prader-Willi syndrome]. *Pediatriya – Pediatrics*, 4, 2, 81-84 [in Russian].
12. Chang, C.W., Hsu, H.K., Kao, C.C., Huang, J.Y., & Kuo, P.L. (2014). Prenatal diagnosis of Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome for fetuses with suspicious deletion of chromosomal region 15q11- q13. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 125 (1), 18-21.
13. Bogova, Ye.A., & Volevodz, N.N. (2013). Sindrom Pradera-Villi: novyye vozmozhnosti v lechenii detey [Prader-Willi syndrome: new opportunities in the treatment of children]. *Problemy endokrinologii – Problems of Endocrinology*, 59, 4, 33-40 [in Russian].
14. Reus, L., Pillen, S., Pelzer, B.J., van Alfen-van der Velden, J.A., Hokken-Koelega, A.C., Zwarts, M., ... & Nijhuis-van der Sanden, M.W. (2014). Growth hormone therapy, muscle thickness and motor development in Prader-Willi syndrome: an RCT. *Pediatrics*, 134 (6), e1619-27.
15. Sewaybricker, L.E., Guaragna-Filho, G., Paula, G.B., Andrade, J.G., Tincani, B.J., D'Souza-Li, L., ... & Guerra-Júnior, G. (2014). Prader-Willi syndrome : a case report with atypical developmental features. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 27 (9-10), 983-988.

Отримано 10.07.18