

Н.В. Бучинская¹, А.Ж. Ахенбекова², А.А. Бугыбай³, М.М. Костик^{4, 5}¹ Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Российская Федерация² Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан³ Научный центр педиатрии и детской хирургии, Алматы, Республика Казахстан⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация⁵ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Прогерия (синдром Хатчинсона – Гилфорда): обзор литературы и клинический случай

Контактная информация:

Бучинская Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, педиатр, ревматолог, врач-генетик консультативного отделения Санкт-Петербургского государственного казенного учреждения «Диагностический центр (медико-генетический)»

Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Тобольская, д. 5, тел.: +7 (812) 241-24-84, e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Статья поступила: 17.04.2022, принята к печати: 14.06.2022

Прогерия, или синдром Хатчинсона – Гилфорда — редкое заболевание из группы ламинопатий, характеризующееся преждевременным старением с поражением кожи, костей и сердечно-сосудистой системы. В основе патогенеза лежат патогенные варианты в гене LMNA, приводящие к аномалии морфологии ядерной мембраны, нарушению экспрессии генов, изменению структуры хроматина, дисфункции митохондрий, дефектам репарации ДНК и альтернативного сплайсинга, ускорению укорочения теломер. Основные проявления болезни — поражения кожи (склеродермоподобный синдром и нарушение пигментации), липодистрофия, позднее прорезывание и скученность зубов, алопеция, дистрофия ногтей, явления остеопороза конечных фаланг, вальгусная деформация тазобедренных суставов и контрактуры суставов, атеросклероз, тугоухость, ранние инфаркты и инсульты. Склеродермоподобные изменения кожи, остеопороз, гиббательные контрактуры межфаланговых суставов кистей, остеоартрит тазобедренных суставов требуют дифференциальной диагностики с ревматическими заболеваниями. Основой ведения больных с прогерией являются профилактика и лечение сердечно-сосудистых проявлений заболевания (ранних инсультов и инфарктов, артериальной гипертензии и атеросклероза), повышение качества жизни и ежедневной активности пациентов. Изучается эффективность терапии больных с прогерией с применением ингибиторов фарнезилтрансферазы (монотерапия; комбинация с бисфосфонатами или статинами), ретиноидов и 1,25(OH)₂ — витамина D₃. Настоящий литературный обзор дополнен описанием клинического случая прогерии у девочки. Диагноз подтвержден секвенированием гена LMNA (по Сэнгеру), выявлен ранее описанный патогенный вариант гена в экзоне 11 (с.1824C>T, rs58596362) в гетерозиготном состоянии (p.Gly608Gly, NM_170707.3).

Ключевые слова: прогерия, синдром Хатчинсона – Гилфорда, преждевременное старение, ген LMNA, врожденная склеродермия, лечение

Для цитирования: Бучинская Н.В., Ахенбекова А.Ж., Бугыбай А.А., Костик М.М. Прогерия (синдром Хатчинсона – Гилфорда): обзор литературы и клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(3):253–264. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2431>

ВВЕДЕНИЕ

Прогерия, или синдром Хатчинсона – Гилфорда — редкое генетически детерминированное заболевание детского возраста, характеризующееся преждевременным старением с поражением кожи, костей и сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Впервые описана Хатчинсоном в 1886 г. [3]. Заболевание относится к группе ламинопатий [4], включающих разнообразные нозологические формы. Помимо прогерии, это мышечные дистрофии (например, мышечная дистрофия Эмери – Дрейфуса), периферические невропатии (как Шарко – Мари – Тутта), липодистрофии, атипичный синдром Вернера и рестриктивная дерматопатия [5, 6].

Частота прогерии составляет 1 случай на 20 млн человек или 1 на 4 млн новорожденных [5]. По данным на 2017 г., в мире насчитывалось приблизительно

350–400 детей с синдромом Хатчинсона – Гилфорда. В Российской Федерации описаны единичные случаи этого заболевания [7]. Важность изучения прогерии продиктована необходимостью и вместе с тем сложностью разработки эффективной терапии, обусловленной в том числе и малочисленностью пациентов. Кроме того, изучение заболевания может помочь в объяснении механизмов физиологического старения и борьбе с ним [8].

Патогенез

Во время физиологического или преждевременного старения происходят процессы клеточной альтерации, включающие специфические изменения ядра, в том числе изменения ядерной мембраны (ламینی), которая является клеточным компартментом, обеспечивающим жесткость структуры ядра и стабильность генома [9–11].

Ядерная мембрана состоит из двух билипидных слоев: внутренней и внешней мембраны. К внутренней мембране прилежит ядерная пластинка, построенная из промежуточных филаментов типа V — ламина А-типа (первично ламин А/С) и ламина В-типа. Последний экспрессируется всеми типами клеток и располагается на периферии ядерной мембраны [6]. Структура ламина В кодируется генами *LMNB1* и *LMNB2* [12]. Ламин А — это продукт альтернативного сплайсинга гена *LMNA*, располагается по внутренней поверхности ядерной мембраны и экспрессируется дифференцированными клетками [12]. В процессе преобразования преламина А в зрелый ламин А первый подвергается фарнезилированию — посттрансляционному изменению белка, заключающемуся в присоединении фарнезильной группы (3 изопреновых единицы или 15-углеродный (C₁₅) «хвост») с помощью фермента фарнезилтрансферазы к СААХ-боксу С-конца белка, и метилированию С-конца. В дальнейшем под действием эндопротеазы ZMPSTE24 происходит отрезание 15 оснований от С-конца [6, 12]. Полученный продукт сплайсинга и есть зрелый ламин А, готовый к взаимодействию с ядерной мембраной (рис. 1). Основная роль ламин в ядре клетки — структурная. Они обеспечивают закрепление хроматина и транскрипционных факторов на периферии ядра, компартиментализацию генома для осуществления правильности процессов транскрипции, трансляции, репарации, а также служат для передачи сигналов от цитоскелета в ядро [10]. В дополнение к этому экспрессия ламин напрямую связана с механической стабильностью ядра, ригидностью и пластичностью тканей [10].

При классической форме прогерии в 90% случаев причиной болезни является патогенный вариант гена *LMNA* (с.1824C>T) [5, 13], приводящий к сдвигу рамки считывания и появлению аномального белка прогерина, который представляет собой не подвергшийся посттрансляционным изменениям ламин А. В отличие от ламина А, прогерин имеет фарнезилированный «хвост», что при-

водит к изменению функции белка и связанным с этим аномалиям морфологии ядерной мембраны, нарушению экспрессии ядерных генов, изменению структуры хроматина, дисфункции митохондрий, дефектам репарации ДНК и альтернативного сплайсинга, ускорению укорочения теломера [14]. Микроструктурная характеристика клеток при прогерии (изучено на примере фибробластов) заключается в изменении морфологии ядра: оно увеличено в размерах, неправильной формы с протрузиями мембраны, содержащими хроматин. Происходит утолщение ядерной мембраны и дезорганизация ядерных пор и хроматина [14]. Изменения морфологии ядра усиливаются при пролиферации клетки, сопровождаются накоплением прогерина и иммобилизацией ламина А на ядерной ламине. Во время митоза прогерин приводит к дефектам сегрегации хромосом и геномной нестабильности, лежащей в основе физиологического старения. Накопление прогерина приводит к большей жесткости ядерной мембраны фибробластов и, как следствие, к уменьшению устойчивости клеток к механическому воздействию [4]. Это объясняет патогенез изменения тканей, испытывающих большую механическую нагрузку (мышечной, костной и сердечно-сосудистой) [15].

Клиническая картина

К основным проявлениям прогерии относятся кожные изменения, истончение подкожной жировой клетчатки (липодистрофия), позднее прорезывание и скученность зубов, алопеция, дистрофия ногтей, признаки остеопороза конечных фаланг, вальгусная деформация тазобедренных суставов и контрактуры суставов, атеросклероз, тугоухость, ранние инфаркты миокарда и инсульты [5, 16].

Первые симптомы

Новорожденный ребенок с прогерией, как правило, выглядит обычно, имеет нормальные антропометрические показатели [17]. Некоторые новорожденные могут

Natalia V. Buchinskaya¹, Aida Zh. Akhenbekova², Aliya A. Bugybay³, Mikhail M. Kostik^{4, 5}

¹ Saint-Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint-Petersburg, Russian Federation

² Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan Republic

³ Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty, Kazakhstan Republic

⁴ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁵ Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russian Federation

Progeria (Hutchinson-Gilford Syndrome): Literature Review and Clinical Case

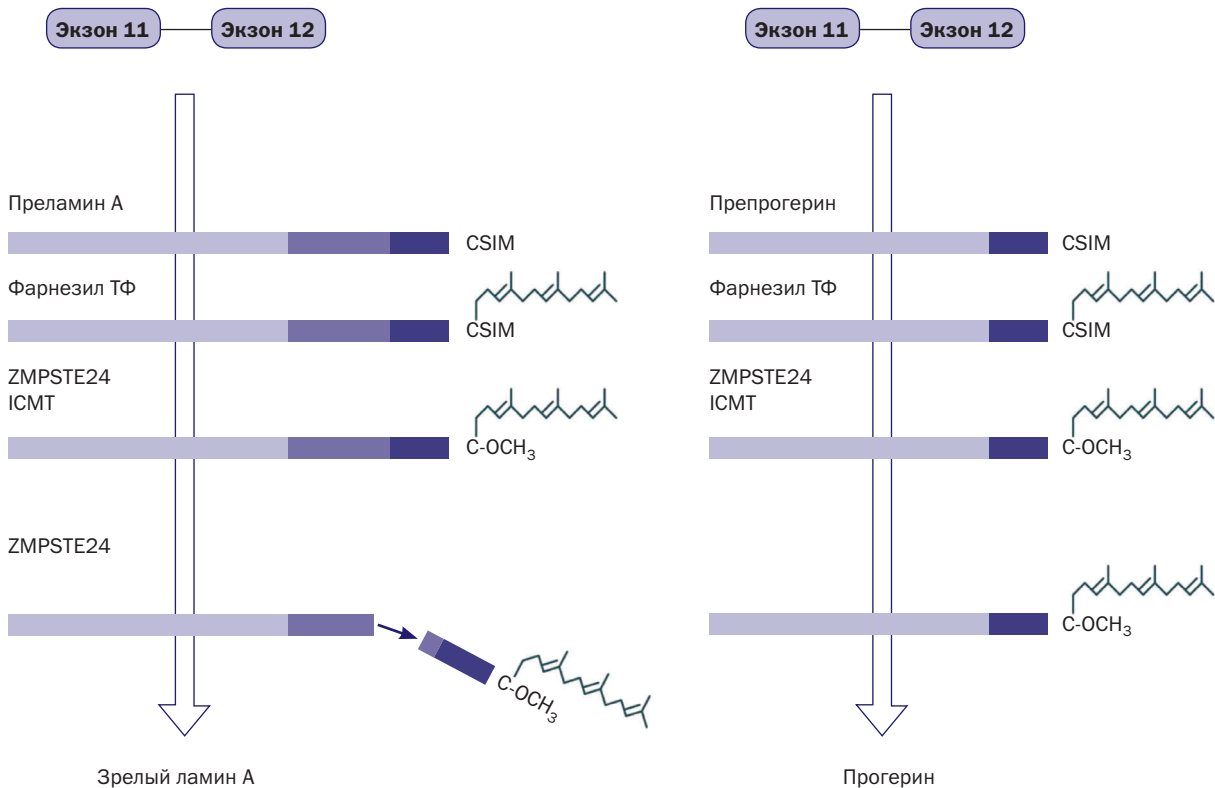
Progeria, or Hutchinson-Gilford Syndrome is a rare disease from the group of laminopathies characterized by premature aging with skin, bones and cardiovascular system lesions. Pathogenesis is based on pathogenic variants in the LMNA gene leading to anomalies in the nuclear membrane morphology, gene expression disruption, chromatin structure changes, mitochondrial dysfunction, DNA repair and alternative splicing defects, and telomere shortening acceleration. Major manifestations of the disease are: skin lesions (scleroderma-like syndrome and pigmented lesions), lipodystrophy, late teeth eruption, teeth crowding, alopecia, nail dystrophy, osteolysis of distal phalanges, hip joints valgus deformation, joints contractures, atherosclerosis, hearing loss, early heart attacks and strokes. Scleroderma-like skin changes, osteoporosis, flexion contractures of hands' interphalangeal joints, and hip joints osteoarthritis require differential diagnosis with rheumatic diseases. The basic strategy in management of patients with progeria is the prevention and treatment of its cardiovascular manifestations (early strokes and heart attacks, arterial hypertension, and atherosclerosis), as well as the increase of patients' quality of life and daily activity. The efficacy of therapy in patients with progeria via the use of farnesyltransferase inhibitors (monotherapy; combination with bisphosphonates or statins), retinoids, and 1,25(OH)₂ — vitamin D3 is studied. This literature review is updated with clinical case description of a girl with progeria. The diagnosis was confirmed by sequencing of the LMNA gene (Sanger), and previously described pathogenic variant in exon 11 (c.1824C>T, rs58596362) in the heterozygous state (p.Gly608Gly, NM_170707.3) was revealed.

Keywords: progeria, Hutchinson-Gilford Syndrome, premature aging, LMNA gene, congenital scleroderma, treatment

For citation: Buchinskaya Natalia V., Akhenbekova Aida Zh., Bugybay Aliya A., Kostik Mikhail M. Progeria (Hutchinson-Gilford Syndrome): Literature Review and Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(3):253–264. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2431>

Рис. 1. Процессинг гена *LMNA* с образованием ламина А в норме (слева) и с образованием прогерина при прогерии (справа). На рисунке не закрашена основная часть белка ламина А (как в составе преламина А, так и в составе препрогерина), штрихом показаны 50 аминокислотных оснований в белке-предшественнике, темным выделен С-концевой пептид

Fig. 1. *LMNA* gene processing with lamin A production is normal (left) and progerin production in progeria (right). The figure does not show the main part of the lamin A protein (both in prelamin A and in preprogerin), dashes show 50 amino acid bases in preprotein, C-terminal peptide is shown with dark color



Примечание. Слева: зрелый ламин А образуется из преламина А, который подвергается сначала сплайсингу и метилированию С-концевого пептида, а затем фарнезилированию. Далее протеаза ZMPSTE24 отрезает фарнезилированный С-концевой пептид. Справа: при прогерии патогенные варианты в экзоне 11 активируют криптогенный сайт сплайсинга, приводя к делеции 50 аминокислотных оснований в белке-предшественнике. Эта делеция затрагивает сайт для присоединения протеазы ZMPSTE24 в С-концевом пептиде, соответственно, протеаза не может присоединиться к С-концу, не происходит «отрезания» фарнезилированного С-концевого пептида. Происходит накопление фарнезилированного прогерина.

Источник: Gonzalo S. et al., 2017 [4] (адаптировано, публикуется с сокращениями).

Note. On the left: mature lamin A generates from prelamin A, that undergoes firstly splicing and methylation of C-terminal peptide, and then farnesylation. Then protease ZMPSTE24 cuts off the farnesylated C-terminal peptide. On the right: in case of progeria, pathogenic variants in exon 11 activate the cryptogenic splicing site and lead to the deletion of 50 amino acid bases in preprotein. This deletion affects the attachment site of protease ZMPSTE24 on C-terminal peptide, thus, protease cannot attach to C-terminal peptide and there is no “cutting” of the farnesylated C-terminal peptide. Farnesylated progerin accumulates.

Source: Gonzalo S. et al., 2017 [4] (adapted, published abridged).

иметь признаки периорального цианоза [4]. Описан случай внутриутробной задержки роста с микрогнатией и расщелиной твердого неба у ребенка с тяжелой формой синдрома Хатчинсона – Гилфорда [18]. Отсутствие симптомов у большинства новорожденных объясняют сниженной экспрессией прогерина в низкодифференцированных клетках эмбриона. Клинические симптомы заболевания появляются уже по мере достижения порогового уровня накопления прогерина [19].

Одними из первых проявлений заболевания являются изменения кожи. Так, почти у 80% больных отмечается склеродермоподобный синдром (средний возраст появления — 1,9 мес), в 24% случаев изменения кожи отмечаются при рождении [20]. Хотя степень поражения может варьировать, типичными для прогерии являются очаги гипо- и гиперпигментации, точечная пигментация, зоны уплотнения кожи, ограничивающие движения. Склеродермоподобные изменения придают коже «рябой вид» с измененной пигментацией, часто появляются на

животе, ягодицах и нижних конечностях [20]. Такие изменения кожи могут стать причиной установления ошибочного диагноза врожденной системной склеродермии [21–23].

Позднее, в возрасте 9–12 мес, у ребенка могут быть отмечены недостаточная прибавка массы тела, изменения кожи, алопеция, сон с приоткрытыми глазами, периоральный цианоз, выступающие вены головы и снижение объема движений в суставах [17]. Со временем эти проблемы усиливаются, приводя к формированию характерного фенотипа. В частности, рост не превышает 123 см, масса тела — 30 кг [24], степень дефицита массы тела не зависит от пола больного [25]. С возрастом дефицит массы тела и роста относительно паспортного возраста нарастает [24]. К возрасту 10 мес начинается выпадение волос вплоть до полной их потери на голове, лице, включая брови, и в конечном итоге тотальной алопеции ближе к 2 годам [26]. К возрасту около 2 лет формируются типичные краниофациальные изменения: микрогнатия,

выступающие глаза и клювовидный нос [26]. Истончение и заострение черт лица связано с потерей подкожно-жировой клетчатки [26]. У пациентов отмечаются множественные аномалии зубов: раннее выпадение, скученность зубов, иногда с формированием двойного зубного ряда, гиподонтия постоянных зубов [24]. Снижение слуха с формированием низкочастотной кондуктивной тугоухости обусловлено изменением хрящей наружного и внутреннего уха, а также отосклерозом (тимпаносклерозом и фиброзированием слуховых косточек среднего уха) и развивается во второй декаде жизни [27]. Лагофтальм приводит к синдрому сухого глаза, формированию язвочки или помутнению роговицы [5].

Прогерия только частично отражает процесс естественного старения. Не отмечается изменений печени, почек, легких и желудочно-кишечного тракта. Основные изменения касаются тканей мезенхимального происхождения [19]. Потеря подкожно-жировой клетчатки имеет значение не только с эстетической точки зрения — это и дискомфорт при ходьбе из-за снижения амортизирующей функции жировой клетчатки стопы [28].

Аномалии костей и суставов

Характерными признаками синдрома Хатчинсона – Гилфорда являются изменения костей и суставов, постепенно прогрессирующие в скелетную дисплазию в результате структурных изменений костного матрикса (по данным высокоразрешающей периферической количественной компьютерной томографии) [24]. Изменения костной системы включают гипоплазию ключиц, истончение ребер, *соха valga* и акроостеолит [24]. При этом для пациентов с прогерией нехарактерно формирование патологических переломов и увеличение риска травматических переломов [29], кроме переломов костей черепа вследствие нарушения остеогенеза [29]. Персистирование передних и задних родничков, расширение швов и истончение костей свода черепа возможно до 9-летнего возраста [23]. Аvascularные некрозы головки бедренной кости могут вызывать боль и нарушение походки. *Соха valga* приводит к формированию специфической «шаркающей» походки с широкой базой [5].

Одним из характерных проявлений прогерии является развитие остеоартрита тазобедренных суставов — это хроническое невоспалительное прогрессирующее поражение суставов, характеризующееся поражением гиалинового хряща вследствие дисплазии и нестабильности тазобедренных суставов [2]. Клинически остеоартрит тазобедренных суставов проявляется болевым синдромом, деформацией сустава и ограничением движений.

Поражение сердечно-сосудистой системы

Наиболее значимой проблемой при синдроме Хатчинсона – Гилфорда являются кардиоваскулярные осложнения, которые выступают основной причиной смерти больных [4]. У пациентов развивается прогрессирующий атеросклероз, приводящий к миокардиальной ишемии, инфаркту миокарда, инсульту [2]. Атеросклероз, развивающийся при прогерии, как и в случае возрастного атеросклероза взрослых, характеризуется формированием атеросклеротических бляшек, их кальцификацией и воспалением. Но при этом дети с прогерией не имеют гиперхолестеринемии или повышенной концентрации С-реактивного белка, часто обнаруживаемых при атеросклерозе у взрослых [30]. Изменения сосудистой стенки при прогерии связаны с развитием фиброза, который приводит к ригидности сосудистого русла и формирова-

нию гипертензии и у некоторых пациентов — к удлинению интервала QT на ЭКГ [17].

По некоторым данным, наиболее распространенным и ранним кардиальным проявлением прогерии является диастолическая дисфункция левого желудочка [31]. Позднее, на втором десятилетии жизни, появляются признаки дисфункции клапанов сердца и гипертрофия миокарда левого желудочка [31]. Согласно V.M. Silvera и соавт., около половины детей к 8 годам имеют рентгенологические признаки перенесенного инсульта, а в возрасте между 5 и 10 годами обычными становятся инфаркты миокарда [32]. На втором десятилетии жизни возможно формирование систолической дисфункции, сопровождающейся у части пациентов симптомами коронарной недостаточности (непереносимость физической нагрузки, ишемические боли) [5]. Большинство инсультов протекают бессимптомно [25]. Вместе с тем для детей с прогерией нехарактерно снижение памяти или интеллекта, что типично для сосудистых изменений при естественном старении [25]. Это может быть обусловлено наличием в ЦНС miR-9 (специфичной для головного мозга микро-РНК), подавляющей экспрессию ламина А, а следовательно, при прогерии — его аналога прогерина [33]. Хотя для детей с синдромом Хатчинсона – Гилфорда нехарактерно поражение нейронов головного мозга, они имеют такую неврологическую симптоматику, как головные боли, мышечная слабость или судороги в результате снижения кровотока в головном мозге и сниженной васкуляризации. Головные боли могут иметь мигреноподобный характер [25].

Лабораторная диагностика

Показатели костного метаболизма (остеокальцин, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, 25(OH)D и гормоны паращитовидных желез), как правило, находятся в пределах референсных значений [24, 34]. Как уже было отмечено выше, даже при наличии признаков выраженного атеросклероза для пациентов с прогерией нехарактерно изменение липидного профиля: концентрации холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов сохраняются в пределах референсных значений, хотя концентрация липопротеинов высокой плотности с возрастом может снижаться [5].

Основой диагностики прогерии является молекулярно-генетическое исследование гена *LMNA*. Для классической прогерии характерны патогенные варианты *c.1824C>T* и *c.1822G>A* [5]. Пенетрантность — 100% [16].

Инструментальная диагностика

Фиброз сосудистой стенки и ее ригидность можно обнаружить при УЗИ крупных сосудов [31]. УЗИ сердца позволяет выявить как ранние изменения миокарда — развитие диастолической дисфункции и гипертрофии, так и присоединяющееся клапанное поражение с признаками кальцификации фиброзного кольца митрального клапана и/или хорд аортального клапана, приводящее к развитию стеноза клапанов или их недостаточности во второй декаде жизни [17, 31]. На ЭКГ обнаруживают удлинение QT, признаки транзиторной ишемии миокарда, перенесенных инфарктов [31]. С целью верификации зон ишемии и перенесенных инсультов показано проведение МРТ головного мозга в сосудистом режиме [25].

При УЗИ суставов могут быть выявлены признаки дисплазии и эрозии хряща, при рентгенографии тазобедренных суставов пациента с остеоартритом — признаки эрозии хряща, субхондральный склероз, кисты и краевые остеофиты [2]. При проведении компьютерной томографии

и денситометрии обнаруживается снижение минеральной плотности костей с более выраженным остеопорозом на концах трубчатых костей. Возможно формирование аваскулярных некрозов, в том числе головки бедренной кости, резорбция дистальных концов ключицы, истончение и переломы ребер, расширение швов черепа и длительная персистенция родничков (до 9 лет). Описаны фокальные кортикальные дефекты, обнаруживаемые при рентгенографии длинных трубчатых костей [29], кальцификаты вокруг суставов (обнаруживаются приблизительно в 40% случаев), сгибательные контрактуры межфаланговых суставов кистей [1, 5, 34]. Кальцификаты являются гидроксипатитами, близкими по составу к содержащимся в костной ткани [34]. Костный возраст пациентов может быть различен, он может соответствовать паспортному, но также возможно отставание или опережение [2].

Проведение аудиограммы необходимо для установления снижения слуха; как правило, диагностируется низкочастотная кондуктивная тугоухость [27].

Терапия прогерии Коррекция симптомов, ассоциированных с прогерией

Эта терапия, направленная на повышение качества жизни пациентов и замедление прогрессирования заболевания за счет снижения выраженности атеросклеротических изменений, поддержания деятельности сердечно-сосудистой системы, объема движений в суставах.

Для коррекции массо-ростового дефицита возможно применение гормона роста, что приводит к увеличению окончательного роста на 10%, а массы тела — на 50% [17]. Кроме того, рекомендован рацион с повышенной калорийностью, частым приемом пищи малыми порциями. Для повышения калорийности рациона в блюда добавляют растительные масла, авокадо, сухое молоко, орехи, сыр. Также возможно использование специализированных (высококалорийных) смесей, напитков или добавок для перекусов [2].

Для коррекции синдрома сухого глаза и профилактики кератита применяют препараты искусственной слезы. На ночь возможно использование специальных повязок для сна, предотвращающих открывание глаз во сне [2].

Дети с прогерией должны чаще посещать стоматолога. Необходима профилактика кариеса и пародонтоза. Помимо стандартных гигиенических процедур, показано использование зубных паст с повышенным содержанием фтора, а также дополнительное профилактическое фторирование зубов [2]. При скученности зубов, неправильном прорезывании или образовании ущемления десен возможно проведение экстракции здоровых зубов [2].

Возможен прием низких доз аспирина (2–3 мг/кг) ежедневно или в режиме через день для профилактики тромбообразования [2].

Дискутируется необходимость применения статинов. Как монотерапия препараты этого класса показаны только при нарушениях липидного обмена. Проводятся исследования эффективности комбинированной терапии, включающей лонафарниб (ингибитор фарнезилтрансферазы), золедроновую кислоту (бисфосфонат) и парвастатин [35–37]. По предварительным данным, такая терапия приводит к увеличению продолжительности жизни, увеличению минеральной плотности костей, но не значимой динамике по поражению сердечно-сосудистой системы [40].

Нарушение минерального обмена, проявляющееся остеопорозом и внескелетными кальцификатами, корректируется применением бисфосфонатов [29].

Физиотерапия используется для облегчения боли, увеличения объема движений при тугоподвижности суставов, остеоартрите, остеолитических поражениях крупных суставов [2]. При необходимости должна быть выполнена ортопедическая коррекция с использованием приспособлений для облегчения передвижения (ходунки, трости, инвалидные кресла), а также ортезов для позиционной коррекции контрактур. Оперативное лечение контрактур рассматривают как крайний вариант терапии в связи с тяжестью основного заболевания, поражением сердечно-сосудистой системы, техническими сложностями проведения анестезиологического пособия [2]. Для повышения мобильности суставов и профилактики контрактур показаны кинезиотерапия и/или лечебная физкультура, включая плавание. Проводятся упражнения для увеличения объема движений, мягкого растяжения мышц. Занятия в бассейне детей с прогерией имеют некоторые особенности. В связи с дефицитом подкожно-жировой клетчатки пациентам сложнее удерживаться на воде, температура воды 28–30 °C ощущается пациентами как экстремально холодная. Поэтому занятия рекомендовано проводить в специальных поддерживающих приспособлениях для плавания в теплом бассейне [2].

Патогенетическая терапия

Ингибиторы фарнезилтрансферазы. Для ингибирования превращения преламина А в ламин А (в случае прогерии — преламина А в прогерин) на этапе фарнезилрования был разработан препарат лонафарниб (lonafarnib). Исследования ингибитора фарнезилазы на лабораторных мышах показали сходные результаты, свидетельствующие об эффективности препарата [38, 39]. В 2-летнем клиническом исследовании получены положительные результаты терапии, свидетельствующие о замедлении скорости пульсовой волны, увеличении плотности стенки сонной артерии (ультразвуковые исследования), снижении частоты инсультов, головных болей и судорог [28, 36]. Однако терапия привела к увеличению продолжительности жизни пациентов всего на 1,6 года. Поэтому в настоящий момент продолжают исследования эффективности комбинированной терапии лонафарнибом и статинами (парвастатин) [40], а также лонафарнибом и бисфосфонатами (золедронат) [37]. Любое сочетание препаратов, содержащее ингибитор фарнезилтрансферазы, приводит к правильной реорганизации генома в интерфазном ядре [41].

Иммуносупрессоры. В числе препаратов с таким механизмом действия у больных с прогерией применяют рапамицин и сульфорафан. Рапамицин повышает выведение прогерина за счет аутофагии [42]. Кроме того, под действием рапамицина в культуре фибробластов пациентов с прогерией происходит восстановление формы ядра [42]. Сульфорафан — препарат растительного происхождения с похожим механизмом действия — также активирует элиминацию прогерина за счет работы протеосом и активации процесса аутофагии [43]. Продемонстрирован успешный пример комбинированной терапии производного рапамицина (эверолимуса) и ингибитора фарнезилтрансферазы (лонафарниба) в исследовании фазы I/II (NCT02579044), в котором приняли участие 80 пациентов с прогерией. Комбинированная терапия показала (исследование завершено в декабре 2021 г.) эффективность в правильном позиционировании хромосом на периферии ядра и прикреплении теломер к цитоскелету ядра [41].

Ингибиторы N-ацетилтрансферазы-10 (NAT 10). Использование ингибитора NAT 10 — ремоделина (remodelin) — это альтернативная стратегия для лечения ламинопатий и старения. Исследования на клеточных линиях пациентов с прогерией показали, что ремоделин за счет ингибирования NAT 10, субстратом которой является тубулин, реорганизует микротрубочки, восстанавливая таким образом структуру ядра и организацию хроматина [10, 44]. Показано также, что ремоделин восстанавливает ядерно-цитоплазматический транспорт через ядерные поры, в частности транспорт в ядро клетки белка транспортин-1 (TNPO-1). Этот процесс играет важную роль в поддержании скорости роста и делении клетки [45]. В настоящее время продолжают исследоваться влияния ремоделина на экспрессию генов и его потенциальных терапевтических эффектов на моделях мышей с прогерией [44], а также на клеточных линиях фибробластов пациентов с прогерией [10].

Ретиноиды. Положительный эффект применения витамина А впервые продемонстрировали J. Swift и соавт. (2013) на модели клеточных линий [10]. Было установлено, что транскрипция ламина А при применении витамина А / ретиноидов увеличивалась. Позже было показано, что промотор гена *LMNA* содержит нуклеотидную последовательность RARE (retinoic acid responsive element), способную взаимодействовать с ретиноевой кислотой, в результате чего происходит усиление транскрипционной активности [46]. Также была исследована роль витамина А в форме карбоновой кислоты (полностью *транс*-ретиноевой кислоты — *alltrans* retinoic acid; ATRA), приводящей по механизму отрицательной регуляции к снижению продукции прогерина в культуре фибробластов [46]. Показаны эффективность и синергизм ATRA и рапамицина в модели культуры фибробластов, применение которых приводило к снижению продукции прогерина, восстановлению формы ядра (под влиянием ATRA) и структуры хроматина (под влиянием рапамицина) [46]. В исследованиях на культуре фибробластов N. Kubben и соавт. показано, что ретиноиды позволяют уменьшить возрастные изменения в фибробластах кожи пациентов с прогерией за счет снижения экспрессии ламина А, а следовательно, и прогерина. Снижение накоплений приводит к замедлению процессов старения [47].

Витамин D. Исследование R. Kreienkamp и соавт. показало [48], что в клетках пациентов с синдромом Хатчинсона – Гилфорда при накоплении прогерина снижается уровень экспрессии рецептора витамина D и факторов репарации ДНК (BRCA1 и 53BP1). Эти патологические изменения восстанавливаются при введении $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Применение витамина D положительно влияет на морфологию ядерной мембраны (увеличивает ее жесткость), поддерживает процессы репарации ДНК и снижает темпы преждевременного старения [48]. Важным было открытие ключевой роли $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ / рецептора витамина D в регуляции экспрессии гена *LMNA*, так же как и экспрессии факторов репарации (BRCA1 и 53BP1) [48]. Кроме того, показано, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ снижает продукцию прогерина в клетках пациентов с прогерией [48]. Таким образом, витамин D можно признать потенциально эффективным для лечения прогерии и других ламинопатий, сопровождающихся дефицитом экспрессии рецептора витамина D, и для заболеваний, в основе патогенеза которых лежит нарушение морфологии ядерной мембраны и репарации ДНК. Перспективным считается применение $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и для приостановления накопления прогерина при процессах физиологического старения [48].

Ингибиторы янус-киназ. Анализ генов, ассоциированных с развитием основных проявлений прогерии (атеросклероз, артрит, алопеция и липодистрофия), выявил 17 генов, связанных со всеми четырьмя патологиями, 14 из которых были связаны с сигнальным путем JAK1/2-STAT1 [49]. В этой связи была проверена гипотеза об эффективности барицитиниба (ингибитор янус-киназы 1 и 2) в культуре фибробластов пациентов с прогерией [49]. Применение барицитиниба увеличивало скорость роста пациентов, уменьшало накопление прогерина и снижало продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов IL-4, 6, 18 и фактора некроза опухоли альфа). Полученные результаты показали, что чрезмерная активация сигнального пути JAK-STAT опосредует преждевременное старение, а его ингибирование может оказаться полезным для лечения больных с прогерией [49].

Нейрональный пептид Y (neuropeptide Y, низкомолекулярный нейропептид) предназначен для лечения дефицита питания, острых стрессовых расстройств или посттравматических стрессовых расстройств у людей. Исследования нейропептида Y на клеточной линии фибробластов показали, что он снижает экспрессию прогерина, стимулирует процессы аутофагии, повышает процессы репарации ДНК *in vitro* [50].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О пациенте: девочка Б., родилась и проживает в Республике Казахстан. В настоящий момент (июнь 2022) пробанду 9 лет 6 мес. Девочка от третьей, нормально протекавшей беременности (предыдущие завершены медицинским абортom), родилась путем кесарева сечения с массой тела 3650 г, длиной тела 53 см, APGAR — 7/86. Родители здоровы (не имеют хронических соматических заболеваний и признаков прогерии), брак не родственник, наследственность не отягощена по врожденным порокам развития, многофакторным и хромосомным заболеваниям до 3-го поколения.

С рождения на спине и животе кожа была истонченной, но плотной, гладкой и выглядела как после ожога. На ногах и ягодицах кожа была уплотнена, утолщена и выглядела как «апельсиновая корка». При осмотре педиатром был заподозрен дерматомиозит/склеродермия. Ребенок был госпитализирован в стационар (г. Алматы) в возрасте 2,5 мес. На момент госпитализации масса тела составляла 5 кг, длина тела — 59 см (согласно критериям ВОЗ, рост — 61,4 перцентиль / z-score 0,29; масса тела — 23,6 перцентиль / z-score -0,72; масса тела / рост — 9,8 перцентиль / z-score -1,3; ИМТ — 14,4 кг/м² / z-score -1,21). У девочки имелись склеродермоподобные изменения кожи нижних конечностей, живота и спины и ограничение движений в коленных, тазобедренных суставах вследствие уплотнения и иммобилизации кожи. Изменения лица включали истончение носа, микростирию, тонкие губы и бедную мимику (рис. 2).

При обследовании не было обнаружено признаков поражения внутренних органов, повышения концентрации воспалительных маркеров в сыворотке крови (СОЭ, С-реактивный белок, антинуклеарный фактор), кроме незначительного повышения концентрации ревматоидного фактора. На основании клинической картины был установлен диагноз «системная склеродермия» и инициирована терапия системными кортикостероидами (метипред) и гидроксихлорохином с дальнейшей сменой гидроксихлорохина на метотрексат. На фоне терапии отмечены уменьшение плотности кожи и подлежащих тканей, увеличение объема движений в суставах. Вместе с тем во втором полугодии жизни сохранялось истончение

Рис. 2. Девочка Б., возраст 2 мес. Первые симптомы и признаки прогерии

Fig. 2. Girl B., 2 months. First manifestations and signs of progeria



Примечание. А — склеродермоподобные изменения кожи нижних конечностей, сопровождавшиеся ограничением движений в коленных суставах; Б — истончение спинки носа, бледность носогубного треугольника, тонкая верхняя губа.

Источник: из архива семьи.

Note. А — scleroderma-like changes of the skin of lower limbs associated with restriction of movement in knee joints; Б — nasal dorsum thinning, paleness of nasolabial triangle, thin upper lip.

Source: from family archive.

черт лица, отмечены формирование выступающих лобных бугров, начало алопеции (рис. 3). В возрасте 1,5 лет была выявлена ониходистрофия и началось выпадение волос, к двум годам развилась тотальная алопеция с потерей бровей и ресниц, отмечены отставание в росте и выраженный дефицит массы тела. По мере прогрессирования заболевания к возрасту 3 года 5 мес происходило нарастание кожного процесса, дефицита массы и отставания

Рис. 3. Девочка Б. Прогрессирование фенотипических проявлений прогерии ко второму полугодю жизни (на фото ребенку 6,5 мес)

Fig. 3. Girl B. Progression of progeria phenotypic manifestations in the second half year (the child is 6.5 months old on the photo)



Примечание. Истонченные спинка, кончик и крылья носа, выступающие лобные бугры, тонкие губы.

Источник: Бучинская Н.В. и соавт., 2021.

Note. Nasal dorsum, nose tip and alae thinning, frontal bossing, thin lips.

Source: Buchinskaya N.V. et al., 2021.

в росте, но не было обнаружено поражения внутренних органов (по данным ультразвуковой диагностики), воспалительной или аутоиммунной активности (рис. 4).

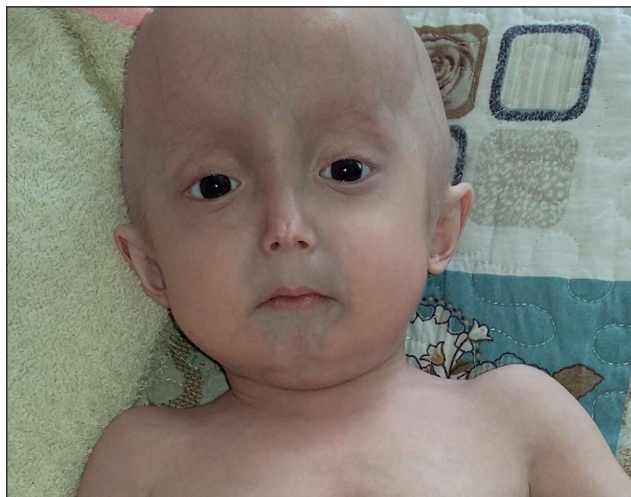
В возрасте 4 лет в связи с неэффективностью базисной терапии проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, продолжено введение метотрексата и инициирована терапия ритуксимабом. Диагноз: «Смешанное заболевание соединительной ткани: системная склеродермия, распространенная форма. Ювенильный идиопатический артрит. Соматогенный нанизм». Показатели физического развития в возрасте 4 лет: масса тела — около 9,5 кг, рост — 87 см, ИМТ — 12,6 кг/м² (согласно критериям ВОЗ: рост — z-score -3,66; масса тела — z-score -3,96; масса тела / рост — 0,4 перцентиль / z-score -2,64; ИМТ 12,6 кг/м² / z-score -2,25). На фоне лечения за год отмечены прибавка в массе тела (+1 кг), в росте (+3 см), а также положительные изменения состояния кожи. В возрасте 4 лет 9 мес по данным рентгенологического исследования кистей костный возраст составил 2 года.

В возрасте 5 лет девочка впервые осмотрена генетиком, проведено кариотипирование: кариотип 46,XX — нормальный женский, но в 15% клеток выявлена нестабильность хромосом. По клинической картине был предположен диагноз «прогерия», в связи с чем отменена базисная иммуносупрессивная терапия. В течение одного года после отмены лечения развились контрактуры мелких суставов кистей и стоп, ограничение движений в коленных суставах, кожа продолжила истончаться, сохранялись дефицит массы тела, алопеция и низкорослость. К 6 годам рост составлял 93 см, масса тела — 11,5 кг, ИМТ — 13,3 кг/м² (рис. 5, 6). Интеллектуальное развитие соответствовало возрасту, отмечалось некоторое опережение по сравнению со сверстниками — по заключению лечащего врача и опроснику IQ для детей.

В возрасте 6 лет 4 мес проведено молекулярно-генетическое исследование — таргетное секвенирование гена *LMNA* (по Сэнгеру): выявлен ранее описанный вариант в экзоне 11 гена *LMNA* (c.1824C>T,

Рис. 4. Девочка Б. Прогрессирование проявлений прогерии к возрасту 3 лет 5 мес

Fig. 4. Girl B. Progression of progeria manifestations by the age of 3 years 5 months



Примечание. Практически тотальная алопеция с отсутствием бровей и ресниц. Выраженный венозный рисунок в области лобных бугров, переносицы, носогубного треугольника. Источник: Бучинская Н.В. и соавт., 2021.

Note. Almost total alopecia with no eyebrows or eyelashes. Intense venous pattern on frontal tubers, nasal dorsum, nasolabial triangle. Source: Buchinskaya N.V. et al., 2021.

Рис. 5. Девочка Б. Прогрессирование проявлений прогерии к возрасту 5 лет 7 мес

Fig. 5. Girl B. Progression of progeria manifestations by the age of 5 years 7 months



Примечание. Истончение и атрофия кожи и подкожно-жировой клетчатки в динамике, дефицит массы и отставание в росте, тотальная алопеция.

Источник: Бучинская Н.В. и соавт., 2021.

Note. Skin and subcutaneous adipose tissue thinning and atrophy over time, weight deficit, growth retardation, and total alopecia. Source: Buchinskaya N.V. et al., 2021.

rs58596362) в гетерозиготном состоянии, активирующий криптогенный сайт сплайсинга в экзоне 11 гена LMNA, что приводит к образованию белка, делегирующего 50 аминокислот вблизи терминального С-конца (p.Gly608Gly, NM_170707.3). Данный вариант описан как патогенный и являющийся причиной синдрома прогерии. Молекулярно-генетическое исследование родителей пробанда не проводилось.

В возрасте 6 лет 10 мес впервые произошло транзиторное нарушение мозгового кровообращения. Ребенок был госпитализирован. Выписана с диагнозом: «Прогерия (детская форма синдрома Хатчинсона – Гилфорда). Преходящее нарушение мозгового кровообращения». В возрасте 7 лет девочка пошла в общеобразовательную школу, до настоящего времени успешно учится.

В возрасте 8 лет 8 мес госпитализирована в детскую городскую клиническую больницу по месту жительства с жалобами на онемение рук и ног, больше справа, головные боли, боли в области сердца. При осмотре (по данным медицинской документации): девочка с дефицитом роста и массы тела, имеет деформацию грудной клетки. Черты лица заострены, выступающие лобные бугры, микрогнатия. Склеродермоподобные изменения кожи лица, бедность мимики. Тотальная алопеция. Атрофические изменения дермы, подкожно-жировой клетчатки конечностей. Кожа морщинистая, истончена, выраженный венозный рисунок. На нижних конечностях и в нижней части туловища кожа резко уплотнена, натянута, не собирается в складку, спаяна

Рис. 6. Девочка Б. Прогрессирование проявлений прогерии к возрасту 5 лет 10 мес

Fig. 6. Girl B. Progression of progeria manifestations by the age of 5 years 10 months



Примечание. Дальнейшее нарастание дефицита подкожно-жировой клетчатки, развитие контрактур мелких суставов кисти, ониходистрофия.

Источник: Бучинская Н.В. и соавт. 2021.

Note. Further subcutaneous adipose tissue thinning, development of hand's small joints contractures, onychodystrophy. Source: Buchinskaya N.V. et al., 2021.

с подлежащими тканями, поверхность кожи блестящая. В результате атрофии подкожно-жировой клетчатки при пальпации отмечаются бугристость и болезненность. Местная температура не изменена. Ногти на пальцах стоп атрофированы. Имеется ограничение движений в коленных и тазобедренных суставах за счет фиброно-склеротических изменений без признаков воспалительной активности. Контрактуры коленных, голеностопных и межфаланговых суставов кистей рук. Ходит самостоятельно. Деформация грудной клетки по типу воронкообразной. Отмечается одышка при физической нагрузке. Сатурация — 97%. Артериальное давление — 100/50 мм рт. ст. В легких аускультативно дыхание везикулярное. Верхушечный толчок в 5-м межреберье, разлитой. Границы относительной сердечной тупости: правая — по правому краю грудины, левая — влево от срединно-ключичной линии на 1 см, верхняя — третье ребро. Аускультативно сердечные тоны ритмичные, приглушены. При пальпации печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. В клиническом анализе крови лейкоцитоз — до $14,6 \times 10^9/\text{л}$ (норма $9\text{--}11 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ — 7 мм/ч (норма 4–15 мм/ч). В биохимическом анализе крови С-реактивный белок — 0,4 мг/л (норма < 5 мг/л), ревматоидный фактор отрицательный. Концентрация билирубина, глюкозы, холестерина и триглицеридов сыворотки крови, а также активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в пределах референсных значений. Протромбиновое время — 13,8 с (норма 9–15 с), протромбиновый индекс — 83,3 (норма 78–130), МНО — 1,11 (норма 0,8–1,2), концентрация фибриногена — 1,84 г/л (норма 2–4 г/л), АЧТВ — 35,9 с (норма 25,4–36,9 с). С возраста 8 лет 8 мес и до настоящего момента (9 лет 6 мес) получает антиагрегант (ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид 75 мг по 1/3 таб. 1 раз/сут на ночь), периферический вазодилататор (пентоксифиллин 100 мг 1 раз/сут, курсами по 3 нед. 3–4 курса в год), для улучшения метаболизма миокарда и нейросенсорных органов в условиях ишемии — триметазидин (20 мг/сут), а также неселективный адrenoблокатор (карведилол 2,1 мг/сут).

В возрасте 9 лет 5 мес состояние девочки относительно стабильное. В клинической картине превалирует кардиальный синдром — тахикардия до 150/мин, приступы которой сопровождаются рвотой, головной болью

и носовыми кровотечениями, а также повышение артериального давления до 130–140 мм рт. ст. Параметры физического развития за последний год практически не изменились: масса тела девочки составляет 12,5 кг, рост — 106 см, ИМТ — $11,1 \text{ кг}/\text{м}^2$. По данным УЗИ крупных артерий верхних конечностей — подключичная, подмышечная, плечевая, локтевая и лучевая артерии обеих верхних конечностей проходимы, кровоток магистрального типа, скоростные показатели в пределах нормы, симметричные. Признаков спектрального расширения потока не выявлено. Комплекс интима-медиа с дифференцировкой на слои. Глубокие и поверхностные вены не расширены, проходимы, поток монофазный. Геометрия исследованных сосудов не изменена. Лучевая артерия с обеих сторон: линейная скорость кровотока — 34 см/с, локтевая справа — 54 см/с, слева — 42 см/с. В артериях ладонных дуг линейная скорость кровотока справа — 34 см/с, слева — 24 см/с. Заключение: снижение скоростных показателей. УЗИ вен нижних конечностей — патологии не выявлено. При капилляроскопии: капилляры пальцев мелкие, истонченные, деформированы. Отмечается внутрикапиллярная агглютинация эритроцитов. Обильное разрастание соединительной ткани и выраженная отечность мягких тканей пальцев.

Временная шкала

Динамика симптомов заболевания в соотношении с применяемой терапией представлена на рис. 7.

Мнение матери пациента

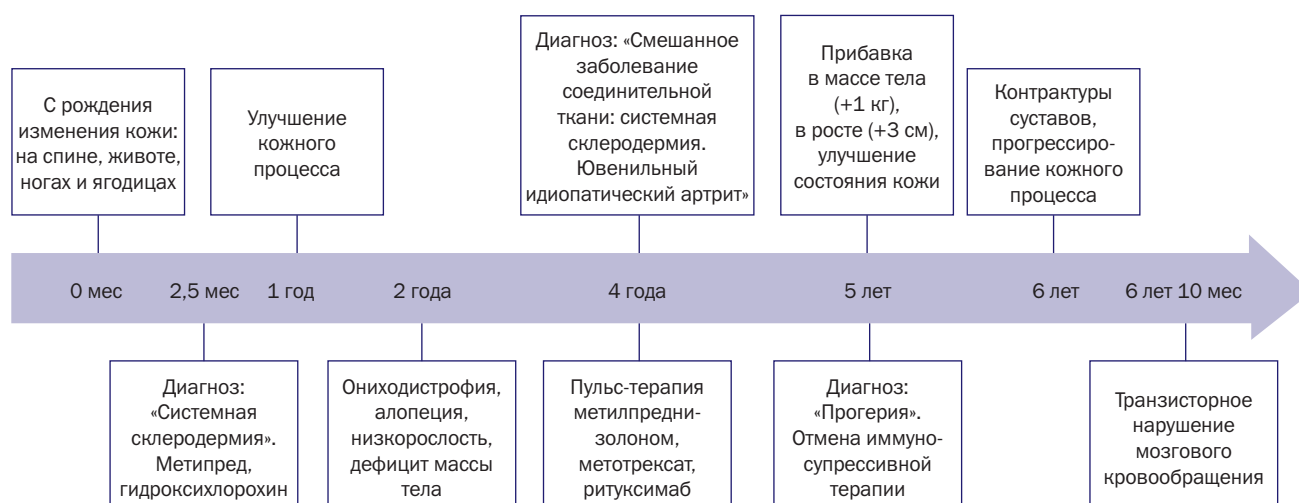
При приеме иммуносупрессоров не отмечала резкого ухудшения общего состояния ребенка по кожному процессу и поражению суставов. Вместе с тем отметила прибавку в росте после введения ритуксимаба.

ОБСУЖДЕНИЕ

Девочка с врожденным склеродермоподобным кожным синдромом, с вовлечением в процесс суставов (контрактуры), без системной воспалительной активности, без антинуклеарного фактора и специфических для склеродермии антител имела положительный эффект от системной глюкокортикостероидной и иммуносупрессивной терапии. Круг дифференциальной диагностики включал врожденную склеродермию, склеродермоподобные заболевания и прогерия. Ошибочная трактовка

Рис. 7. Динамика симптомов заболевания в соотношении с применяемой терапией

Fig. 7. Dynamics of disease symptoms according to the used treatment



диагноза при прогерии может объясняться редкостью и малоизвестностью патологии. Склеродермоподобные изменения в первые месяцы жизни являются редким, но характерным проявлением прогерии [18, 22]. Однако ювенильная форма системной склеродермии — более распространенная нозология, при которой кожные проявления являются наиболее типичным симптомом в детском возрасте, а поражение внутренних органов (легких, почек и сердечно-сосудистой системы) возникает в более поздние сроки [51].

Опубликованы работы, обосновывающие целесообразность применения противоревматических генно-инженерных биологических препаратов у больных с прогерией, в частности барицитиниба [49] и тоцилизумаба [52], за счет нейтрализации провоспалительного цитокина IL-6. В этой связи неправильная первоначальная трактовка диагноза позволила оценить эффективность противоревматической терапии при прогерии в клинической ситуации. На фоне проводимой терапии (гормональная терапия, метотрексат, ритуксимаб) у девочки отмечено увеличение массы тела, роста, а также положительная динамика склеродермоподобных изменений кожи, увеличение объема движений в суставах и уменьшение болевого синдрома.

Интеллект и память у детей с прогерией не страдают [2, 4]. Описанная нами пациентка имеет нормальный интеллект и хорошую память, обучается в обычной школе. Наибольшее отрицательное влияние на качество жизни детей с прогерией оказывают низкочастотная кондуктивная тугоухость, ранние инфаркты миокарда и инсульты [5]. Девочка к 7 годам перенесла транзиторную ишемическую атаку, что также соответствует ранее опубликованным сведениям [1, 2, 4], но не имеет тугоухости и не переносила инфаркт миокарда до возраста 9 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогерия — крайне редкое заболевание, не являющееся «стандартным» в круге дифференциальной диагностики при ранней манифестации системной ревматической патологии. Клинический случай наглядно демонстрирует необходимость распространения знаний о редкой наследственной патологии среди врачей различных специальностей для своевременной диагностики и коррекции терапии согласно нозологии. Но в описанном случае ошибочный диагноз системной склеродермии у ребенка позволил получить информацию об эффективности системной стероидной и иммуносупрессивной терапии и выявил необходимость рассмотрения других подходов к терапии уже известной нозологии.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя ребенка (от матери) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) и изображений пациента в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 30.01.2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Agarwal US, Sitaraman S, Mehta S, Panse G. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76(5):591. doi: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.69094>
2. *The Progeria Handbook. A guide for families and health providers of children with progeria*. Gordon LB, ed. The

INFORMED CONSENT

The legal representative (mother) has signed written voluntary informed consent on publication the clinical case description, medical data (results of diagnosis, treatment and observation) and patient's images in medical journal, electronic version included (signed on 30.01.2022).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Подготовка материалов рукописи выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

FINANCING SOURCE

The preparation of manuscript materials was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of Russian Federation (Agreement № 075-15-2022-301, 20.04.2022).

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли существенный вклад в концепцию, написание, доработку или исправление рукописи, окончательное утверждение для публикации и ответственность за целостность всех частей рукописи.

Н.В. Бучинская — литературный обзор, написание черновика статьи.

А.Ж. Ахенбекова, А.А. Бугыбай — сбор клинического материала, проведение исследований, описание клинического случая.

М.М. Костик — концепция статьи, установление диагноза, финальная проверка статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

All authors have made significant contribution to the concept, writing, revision, and editing the manuscript, approving the final version for publication, and responsibility for the manuscript integrity.

Natalia V. Buchinskaya — literature review, writing the draft.

Aida Zh. Akhenbekova, Aliya A. Bugybay — clinical material collection, conducting the studies, clinical case description.

Mikhail M. Kostik — manuscript concept, diagnosis, final verification of the manuscript.

ORCID

Н.В. Бучинская

<https://orcid.org/0000-0002-2335-3023>

А.Ж. Ахенбекова

<https://orcid.org/0000-0002-8329-4088>

А.А. Бугыбай

<https://orcid.org/0000-0002-7767-2900>

М.М. Костик

<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

Progeria Research Foundation; 2010. Available online: www.progeriaresearch.org/assets/files/PRFhandbook_0410.pdf. Accessed on July 01, 2022.

3. Hutchinson J. Case of congenital absence of hair, with atrophic condition of the skin and its appendages, in a boy whose mother

had been almost wholly bald from alopecia areata from the age of six. *Lancet*. 1886;1:923.

4. Gonzalo S, Kreienkamp R, Askjaer P. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: a premature aging disease caused by LMNA gene mutations. *Ageing Res Rev*. 2017;33:18–29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.06.007>

5. Gordon LB, Brown WT, Collins FS. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. 2003 Dec 12 [Updated 2019 Jan 17]. In: *GeneReviews [Internet]*. Adam MP, Ardinger HH, Pafon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.

6. Gonzalo S, Coll-Bonfill N. Genomic instability and innate immune responses to self-DNA in progeria. *Geroscience*. 2019;41(3):255–266. doi: <https://doi.org/10.1007/s11357-019-00082-2>

7. Фофанова О.В. Синдром Гетчинсона-Гилфорда (прогерия) // *Проблемы эндокринологии*. — 1995. — Т. 41. — № 4. — С. 24–26. — doi: <https://doi.org/10.14341/probl11459> [Fofanova OV. Syndrome Hutchinson-Gilford (progeria). *Problems of Endocrinology*. 1995;41(4):24–26. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/probl11459>]

8. Scaffidi P, Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. *Science*. 2006;312(5776):1059–1063. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1127168>

9. Burke B, Stewart CL. Functional architecture of the cell's nucleus in development, aging, and disease. *Curr Top Dev Biol*. 2014;109:1–52. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397920-9.00006-8>

10. Swift J, Ivanovska IL, Buxboim A, et al. Nuclear Lamin-A scales with tissue stiffness and enhances matrix-directed differentiation. *Science*. 2013;341(6149):1240104. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1240104>

11. Martins F, Souza J, Pereira CD, et al. Nuclear envelope dysfunction and its contribution to the aging process. *Ageing Cell*. 2020;19(5):e13143. doi: <https://doi.org/10.1111/acer.13143>

12. Vahabikashi A, Adam SA, Medalia O, Goldman RD. Nuclear lamins: Structure and function in mechanobiology. *APL Bioeng*. 2022;6(1):011503. doi: <https://doi.org/10.1063/5.0082656>

13. Gordon LB, Shapell H, Massaro J, et al. Association of Lonafarnib treatment vs no treatment with mortality rate in patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *JAMA*. 2018;319(16):1687–1695. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3264>

14. Goldman RD, Shumaker DK, Erdos MR, et al. Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(24):8963–8968. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0402943101>

15. Prokocimer M, Barkan R, Gruenbaum Y. Hutchinson-Gilford progeria syndrome through the lens of transcription. *Ageing Cell*. 2013;12(4):533–543. doi: <https://doi.org/10.1111/acer.12070>

16. Hutchinson-gilford progeria syndrome; HGPS. In: *OMIM® Online Mendelian Inheritance in Man® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders*. Updated June 4, 2022. Available online: <https://omim.org/entry/176670>. Accessed on July 02, 2022.

17. Merideth MA, Gordon LB, Clauss S, et al. Phenotype and course of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *NEJMoa*. 2008;358(6):592–604. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706898>

18. Sevenants L, Wouters C, De Sandre-Giovannoli A, et al. Tight skin and limited joint movements as early presentation of Hutchinson-Gilford progeria in a 7-week-old infant. *Eur J Pediatr*. 2005;164(5):283–286. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-005-1635-x>

19. Zhang J, Lian Q, Zhu G, et al. A human iPSC model of Hutchinson Gilford Progeria reveals vascular smooth muscle and mesenchymal stem cell defects. *Cell Stem Cell*. 2011;8(1):31–45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.12.002>

20. Rork JF, Huang JT, Gordon LB, et al. Initial cutaneous manifestations of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(2):196–202. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.12284>

21. Huang S, Liang Y, Wu W, et al. Analysis of a case with typical Hutchinson-Gilford progeria syndrome with scleroderma-like skin changes and review of literature. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2014;52(2):112–116.

22. Erdem N, Güneş AT, Avci O, Osma E. A case of Hutchinson-Gilford progeria syndrome mimicking scleroderma in early infancy. *Dermatology*. 1994;188(4):318–321. doi: <https://doi.org/10.1159/000247175>

23. Stevens AM, Torok KS, Li SC, et al. From immunopathogenesis of juvenile systemic sclerosis. *Front Immunol*. 2019;10:1352. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01352>

24. Gordon CM, Gordon LB, Snyder BD, et al. Hutchinson-Gilford progeria is a skeletal dysplasia. *J Bone Miner Res*. 2011;26(7):1670–1679. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.392>

25. Ullrich NJ, Gordon LB. Chapter 18 — Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:249–264. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62702-5.00018-4>

26. Domingo DL, Trujillo MI, Council SE, et al. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: oral and craniofacial phenotype. *Oral Dis*. 2009;15(3):187–195. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2009.01521.x>

27. Guardiani E, Zalewski C, Brewer C, et al. Otologic and audiologic manifestations of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Laryngoscope*. 2011;121(10):2250–2255. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.22151>

28. Gordon LB, Massaro J, D'Agostino RB Sr, et al. Impact of farnesylation inhibitors on survival in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Circulation*. 2014;130(1):27–34. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008285>

29. Cleveland RH, Gordon LB, Kleinman ME, et al. A prospective study of radiographic manifestations in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Pediatr Radiol*. 2012;42(9):1089–1098. doi: <https://doi.org/10.1007/s00247-012-2423-1>

30. Gordon LB, Harten IA, Patti ME, Lichtenstein AH. Reduced adiponectin and HDL cholesterol without elevated C-reactive protein: clues to the biology of premature atherosclerosis in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *J Pediatr*. 2005;146(3):336–341. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.10.064>

31. Prakash A, Gordon LB, Kleinmann M, et al. Cardiac abnormalities in patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *JAMA Cardiol*. 2018;3(4):326–334. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.5235>

32. Silvera VM, Gordon LB, Orbach DB, et al. Imaging characteristics of cerebrovascular arteriopathy and stroke in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Am J Neuroradiol*. 2013;34(5):1091–1097. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3341>

33. Jung HL, Coffinier C, Choe Y, et al. Regulation of prelamin A but not lamin C by miR-9, a brain-specific microRNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(7):E423–E431. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1111780109>

34. Gordon CM, Cleveland RH, Baltrusaitis K, et al. Extraskelatal Calcifications in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Bone*. 2019;125:103–111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.05.008>

35. Varela I, Pereira S, Ugalde AP, et al. Combined treatment with statins and aminobisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging. *Nat Med*. 2008;14(7):767–772. doi: <https://doi.org/10.1038/nm1786>

36. Gordon LB, Kleinman ME, Miller DT, et al. Clinical trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(41):16666–16671. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1202529109>

37. Study of Zoledronic Acid, Pravastatin, and Lonafarnib for Patients With Progeria. In: *U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov*. Available online: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00916747>. Accessed on July 02, 2022.

38. Fong LG, Frost D, Meta M, et al. A protein farnesyltransferase inhibitor ameliorates disease in mouse model of progeria. *Science*. 2006;311(5767):1621–1623. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1124875>

39. Yang SH, Meta M, Qiao X, et al. A farnesyltransferase inhibitor improves disease phenotypes in mice with a Hutchinson-Gilford progeria syndrome mutation. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2115–2121. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI28968>

40. Gordon LB, Kleinman ME, Massaro J, et al. Clinical trial of protein farnesylation inhibitors lonafarnib, pravastatin

- tatin and zoledronic acid in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Circulation*. 2016;134(2):114–125. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022188>
41. Bikkul MU, Clements CS, Godwin LS, et al. Farnesyltransferase inhibitor and rapamycin correct aberrant genome organization and decrease DNA damage respectively in Hutchinson-Gilford progeria syndrome fibroblasts. *Biogerontology*. 2018;19(6):579–602. doi: <https://doi.org/10.1007/s10522-018-9758-4>
42. Cao K, Graziotto JJ, Blair CD, et al. Rapamycin reverses cellular phenotypes and enhances mutant protein clearance in Hutchinson-Gilford progeria syndrome cells. *Sci Transl Med*. 2011;3(89):89ra58. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002346>
43. Gabriel D, Roedl D, Gordon LB, Djabali K. Sulforaphane enhances progerin clearance in Hutchinson-Gilford progeria fibroblasts. *Aging Cell*. 2015;14(1):78–91. doi: <https://doi.org/10.1111/accel.12300>
44. Larrieu D, Britton S, Demir M, et al. Chemical inhibitor of NAT10 corrects defects of laminopathic cells. *Science*. 2014;344(6183):527–532. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1252651>
45. Larrieu D, Vive E, Robson S, et al. Inhibition of the acetyltransferase NAT10 normalizes progeric and aging cell by rebalancing the Transportin-1 nuclear import pathway. *Sci Signal*. 2018;11(537):eaar5401. doi: <https://doi.org/10.1126/scisignal.aar5401>
46. Pellegrini C, Columbaro M, Capanni C, et al. All-trans retinoic acid and rapamycin normalize Hutchinson Gilford progeria fibroblast phenotype. *Oncotarget*. 2015;6(30):29914–29928. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4939>
47. Kubben N, Brimacombe KR, Donegan M, et al. A high-content imaging-based screening pipeline for the systematic identification of anti-progeroid compounds. *Methods*. 2016;96:46–58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2015.08.024>
48. Kreienkamp R, Croke M, Neumann MA, et al. Vitamin D receptor signaling improves Hutchinson-Gilford progeria syndrome cellular phenotypes. *Oncotarget*. 2016;7(21):30018–30031. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9065>
49. Liu C, Arnold R, Henriques G, Djabali K. Inhibition of JAK-STAT signaling with Baricitinib reduces inflammation and improves cellular homeostasis in progeria cells. *Cells*. 2019;8(10):1276. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8101276>
50. Aveleira CA, Ferreira-Marques M, Cortes L, et al. Neuropeptide Y enhances progerin clearance and ameliorates the senescent phenotype of human Hutchinson-Gilford progeria syndrome cells. *glz280. J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(6):1073–1078. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glz280>
51. Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. Juvenile Scleroderma-What has Changed in the Meantime? *Curr Rheumatol Rev*. 2018;14(3):219–225. doi: <https://doi.org/10.2174/1573397114666180423105056>
52. Squarizoni S, Schena E. Interleukin-6 neutralization ameliorates symptoms in prematurely aged mice. *Aging Cell*. 2021;20(1):e13285. doi: <https://doi.org/10.1111/accel.13285>

ПЕРВАЯ ПОМОЩЬ ДЕТЯМ.**СОВЕТЫ ДЛЯ ТЕХ, КТО ХОЧЕТ ПОМОЧЬ, КОГДА РЕБЕНКУ ПЛОХО,****2-е изд.**

Авторы: Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Эфендиева К.Е. и др.
М.: ПедиатрЪ, 2022. — 112 с.

Издание позволит расширить кругозор в области оказания первой помощи пострадавшему и необходимых действий в конкретной сложившейся ситуации. Во втором издании пособия экспертами Союза педиатров России была обновлена информация по алгоритму действий при неотложных состояниях, внесены дополнения согласно отечественным и международным рекомендациям. Издание будет полезно не только родителям, педагогам и медицинским работникам, но и всем читателям с активной жизненной позицией.

Мы надеемся, что, прочитав данную книгу, вы повысите уровень своих знаний и не растеряетесь при оказании первой помощи детям в экстренной ситуации, что позволит спасти жизнь ребенку.

**! СКОРО В ПРОДАЖЕ**