

Драчук Е.Ю., Марданова Д.Р.

СИНДРОМ ХАДЧЕНСОНА-ГИЛФОРДА (ПРОГЕРИЯ)*Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа*

Обзор посвящен синдрому Хадченсона-Гилфорда (детской прогерии), его патогенезу, различным клиническим проявлениям. В результате исследования были найдены наиболее эффективные методы диагностики детской прогерии, а также методы её лечения и перспективы в изучении данного заболевания.

Ключевые слова: заболевание, дети, синдром, наследственность

Drachuk E.Y., Mardanova D.R.

HUTCHINSON-GILFORD PROGERIA SYNDROME (PROGERIA)*Bashkir State Medical University, Ufa*

The review is dedicated to Hutchinson-Gilford syndrome (pediatric progeria), its pathogenesis, and various clinical manifestations. As a result of the research, the most effective methods of diagnosing pediatric progeria were found, as well as methods of its treatment and perspectives in the study of this disease.

Keywords: disease, children, syndrome, heredity

Старение характеризуется постоянным ухудшением физических и физиологических функций, что приводит к снижению функциональных возможностей и повышению уязвимости к болезням и смерти. На клеточном уровне были идентифицированы различные признаки старения: геномная нестабильность, истощение теломер, эпигенетические нарушения, потеря протеостаза, клеточное старение, митохондриальная дисфункция, дерегулированное восприятие питательных веществ, истощение стволовых клеток и изменение межклеточной коммуникации. Изучение этих механизмов помогло понять процесс старения и разработать методы лечения, которые потенциально могут повлиять на старение. Альтернативной стратегией для понимания старения человека является изучение прогероидных синдромов (синдром Коккейна и синдром Кеппена-Любинского), группы очень редких заболеваний, характеризующихся ускоренным старением и наличием клинических особенностей, напоминающих нормальное старение [5]. Наиболее ярко признаки преждевременного старения проявляются при прогерии, или синдроме Хатчинсона - Гилфорда - редком заболевании из группы ламинопатий, характеризующимся преждевременным старением с поражением кожи, костей и сердечно-сосудистой системы. Его название происходит от греческого pro – раньше, gerontos – старец. 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. Впервые об этой болезни узнали еще в 90-е годы, огласку которой придал Джонатан Хатчинсон – известный британский врач. Он описал случай преждевременного старения у шестилетнего мальчика,

которое проявлялось в виде атрофии кожи и её придатков. Позже его соотечественник Гастингс Гилфорд ввёл термин «прогерия» [6].

Этиология

В процессе старения, будь то естественное или ускоренное, происходят изменения на клеточном уровне, включая специфические трансформации ядра. Одним из ключевых элементов этих изменений является ядерная мембрана, состоящая из ламинов, которые обеспечивают структурную целостность ядра и стабильность генома [1]. Прогерия вызвана спорадической аутосомно-доминантной мутацией в гене LMNA, который осуществляет синтез белка ламина А, являющегося основой клеточного ядра. Он способствует нестабильности ядер, приводя к ускорению процесса старения и развитию прогерии [13].

Патогенез

Ядерная мембрана состоит из двух слоев билипидов: внутреннего и внешнего. К внутреннему слою прилегает ядерная пластинка, сформированная из ламинов типа А и В. Здесь фарнезил добавляется к белку ламину, который помогает ему достичь ядерной пластинки, далее фарнезил срезается, позволяя ламину встроиться в ядерную пластинку, после чего образуется прочная ядерная оболочка без аномалий [1]. В клетке прогерии с Ламин А, продукт альтернативного сплайсинга гена LMNA, располагается ближе к внутренней поверхности и экспрессируется в дифференцированных клетках. Мутация создает альтернативный сайт сплайсинга, который приводит к производству укороченной версии белка, известного как прогерин. В отличие от полноразмерного белка, прогерин не интегрируется должным образом в ядерную пластинку, что разрушает ядерный каркас и вызывает множество проблем. Из-за отсутствия кода фарнезил не может быть удален из слоя и белок начинает накапливаться в ядерной оболочке, что приводит к тому, что сама ядерная оболочка образует ямочки и соответственно становится нестабильной [7].

Клиническая картина

Пациенты с прогерией – это дети, внешне здоровые при рождении, у которых в течение 1–2 лет появляются признаки прогрессирующего преждевременного старения. Первый признак заболевания – это дерматологические изменения, которые отмечаются на коже и всегда проявляются как первые признаки прогерии. У детей различают обесцвеченные и стянутые участки, которые частично ограничивают движения, точечную пигментацию, кожа на некоторых конечностях определяется как мягкая и выпуклая. В течение жизни волосы выпадают, причем происходит это с первых годов; после этого на коже головы остаются лишь мягкие, пушистые, редкие и незрелые волосы, ресницы практически отсутствуют, так же как и бровные волоски [10].

Отсутствие прибавки массы тела у детей с прогерией наблюдается в возрасте от нескольких месяцев примерно до двух лет. Все это приводит к серьезной задержке физического развития, о чем свидетельствует развитие генерализованной липоатрофии с явным истощением конечностей, периоральный цианоз и выраженная подкожная венозная сеть на голове, шее и туловище. Средний рост детей с прогерией составляет примерно до 1 метра, средняя масса тела не превышает 15 кг. Дефицит массы тела более выражен, чем дефицит роста, и, так как он связан с потерей подкожного жира, то приводит к истощению [3].

Следующим признаком являются глазные аномалии. Вокруг глаз недостаточное количество подкожного жира, отчего кожа в этой области стянутая. Больные дети зачастую страдают дальновзоркостью. Вследствие ночного лагофтальма и экспозиционной кератопатии возникают симптомы поражения поверхности глаз, что может привести к изъязвлению и рубцеванию роговицы. Обычным явлением считается некоторая степень боязни света, даже не особо яркого [9].

В ротовой полости у детей выявляются следующие аномалии:

- 1) гиподонтия – отсутствие зубов в зубном ряду по причине недоразвития альвеолярных отростков по толщине и высоте
- 2) замедленное прорезывание зубов
- 3) анкилоглоссия, или сращение уздечки языка
- 4) генерализованная рецессия десен.
- 5) прорезывание зубов откладывается на долгие месяцы, а молочные зубы могут сохраняться на протяжении всей жизни

Нарушения со стороны костной и хрящевой ткани являются достаточно серьезными. В первую очередь наблюдается уникальная дисплазия скелета. Развитие костной структуры и плотности костной ткани представляет собой уникальную дисплазию скелета, причем которая совсем не связана с недостаточностью питания. Замечаются:

- 1) диспропорция лица, суженная переносица и ретрогнатия
- 2) короткие ключицы, отчего плечевой сустав нестабильный
- 3) выраженная деформация длинных трубчатых костей рук и ног
- 4) врожденный вывих бедра означает вывих головки бедренной кости из вертлужной впадины [8]

Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с прогерией колеблется от шести до двадцати лет, хотя большинство из них умирают в возрасте около тринадцати лет из-за инфаркта миокарда или инсульта [12]. Последнее может быть связано с повышенной жесткостью сосудов и окклюзионным заболеванием периферических артерий.

Кроме того, у некоторых из них наблюдалась ишемическая болезнь сердца из-за тяжелого атеросклероза правой коронарной артерии [11].

В ходе работы мы рассмотрели средние показатели здоровых детей и детей с прогерией, и на основе полученных результатов составили таблицу для большей наглядности.

Таблица 1.

Сравнение средних показателей здоровых детей и детей с прогерией

Показатели	Ребенок с прогерией в 3 года	Ребенок без генетических и др. заболеваний
Средний рост	до 1 м	до 1,05 м
Средняя масса тела	до 15 кг	от 13 до 18 кг
Среднее увеличение массы тела за год	на 0,44 кг	на 2-3 кг в норме
Состояние кожи	стянутая кожа, обесцвечена в некоторых участках, заметна точечная пигментация	в норме (эластичная, упругая кожа, равномерного розового цвета)
Состояние волос	редкое количество волос, ресницы и брови практически отсутствуют	в норме
Состояние сердечно-сосудистой системы	Наблюдаются сердечные нарушения, ускоренное сужение просветов сосудов; встречаются следующие сердечно-сосудистые болезни: стенокардия, кардиомегалия, метаболический синдром	нарушений не наблюдается

Диагностика

Синдром Хатчинсона — Гилфорда — редкое заболевание, что усложняет его диагностику на ранних стадиях. Для установления диагноза применяются следующие методы:

1. Клинические обследования: врач проводит тщательное физическое обследование ребенка, обратив внимание на физические признаки старения, такие как потеря волос, атрофия кожи, диспропорция лица, суженная переносица, суставные деформации и другие.

2. Генетическое тестирование: молекулярные генетические исследования проводятся для поиска мутаций в гене, ответственном за прогерия (обычно LMNA ген) или других связанных генов.

3. Образовательная психолого-педагогическая дефектологическая экспертиза для выявления психофизических нарушений и установления индивидуального подхода к ребенку [4].

Методы лечения

Индивидуального метода лечения прогерии не существует. Однако обнаружение того, что прогерин постоянно фарнезилирован, открыло двери для поиска потенциальных лекарств с использованием ингибиторов фарнезилтрансферазы (FTI), которые ранее разрабатывались как потенциальные противораковые препараты и имели приемлемые побочные эффекты у детей. FTI были быстро и успешно протестированы доклинически на культуре клеток и модели животных, что показало улучшение симптомов заболевания при лечении FTI [15]. Проспективное индивидуальное клиническое исследование было начато в 2007 году с участием 26 пациентов в возрасте от 3 до 16 лет. Применение лонафарниба FTI в течение как минимум 2 лет приводило к улучшению прибавки массы тела, жесткости сосудов и структуры костей у некоторых пациентов, хотя степень улучшений варьировалась среди пациентов [16].

После начала первого клинического исследования сообщалось, что прогерин был частично модифицирован в культивируемых фибробластах прогерии путем геранилгеранилирования после лечения FTI [16]. Эту альтернативную модификацию можно блокировать статинами и аминокислотами, которые предотвращают выработку предшественников как фарнезила, так и геранилгеранила. Данный результат показал одно из возможных объяснений того, почему лечение FTI лишь незначительно продлило продолжительность жизни на мышинной модели и послужило толчком к проведению нескольких продолжающихся в настоящее время терапевтических исследований, в которых FTI сочетаются с правастатином (статином) и золедроновой кислотой (аминобисфосфонатом) [17].

Также для лечения прогерии возможно применение РНК-терапии. Поскольку мутация возникает в результате активации альтернативного сайта сплайсинга пре-мРНК, прогерия является главным кандидатом для подхода РНК-терапии посредством ингибирования или устранения этого сайта. Альтернативный подход заключается в удалении мРНК прогерина с использованием методов, основанных на терапии малыми интерферирующими РНК (миРНК) [14].

В то же время пациенты получают помощь у специализированных врачей, которые помогают им бороться с сопутствующими заболеваниями, в первую очередь связанными с сердечно-сосудистой системой. Для нормализации веса и роста детям назначают специальную диету и гормоны роста. Также важно регулярно посещать стоматолога для предотвращения кариеса и парадонтита. Для снижения болей и увеличения подвижности суставов применяются физиотерапия, кинезиотерапия, а также ортезы, ходунки, трости и инвалидные кресла при необходимости. Дефицит гормона лептина, вызванный недостатком жировой ткани, устраняется подкожным введением метрелептина.

Пациентам рекомендуется проходить регулярные профилактические обследования, включая ЭКГ, эхокардиограмму, УЗИ сонных артерий, неврологическое обследование, МРТ или МРА головы и шеи, анализ содержания жиров в крови (липидный профиль), стоматологическое обследование, рентген бедра, компьютерную томографию для оценки плотности костей, офтальмологическое обследование и аудиометрию [2].

Перспективы

Редкие заболевания часто отражают широко распространенные патологические явления и предоставляют уникальную возможность изучения физиологических процессов. Сходство между прогерией и нормальным старением распространяется на все уровни: от общих молекулярных особенностей до сходства симптомов. Примечательно, что прогерин вырабатывается у нормально стареющих людей, а также у пациентов с прогерией. Сердечно-сосудистая система имеет решающее значение при данном заболевании, поскольку сердечно-сосудистая недостаточность является источником почти всей смертности. С клинической точки зрения, прогерия представляет собой первичную васкулопатию, характеризующуюся ранним и распространенным ускоренным уплотнением сосудов с последующим развитием гипертензии, сосудистых бляшек, стенокардии, кардиомегалии и застойной сердечной недостаточности [18]. Исследование прогерии может дать возможность обнаружить новые элементы, которые могут влиять на компонент старения, связанный с сосудистыми заболеваниями. Кроме того, изучение прогерии помогло разобраться механизмы кальцификации сосудов при старении и атеросклерозе. Избыток преламина А или прогерина приводит к дисфункции кальция, а преламин А способствует кальцификации и старению гладкомышечных клеток сосудов, индуцируя стойкую передачу сигналов о повреждении ДНК [19]. Наиболее заметными среди них являются отсутствие ухудшения состояния нервной системы, включая деменцию, и отсутствие обнаруживаемых нарушений иммунной системы. Недавние исследования показали, что уровни прогерина в мозге очень низкие и что микроРНК miР-9 подавляет синтез ламина А в мозге [20]. Эти результаты позволяют предположить, что отсутствие симптомов в ЦНС у пациентов с

прогерией может быть связано с отсутствием прогерина в нервных клетках. Это также может иметь место при отсутствии недостатков иммунной системы. Более того, нехватка сообщений об опухолях или раке у пациентов предполагает низкую восприимчивость их клеток к злокачественной трансформации, в отличие от сильного увеличения восприимчивости к опухолям при нормальном старении. Отсутствие опухолей у пациентов с прогерией еще более удивительно, учитывая постоянно высокий уровень повреждения ДНК в клеточных линиях. Интересно, что недавние исследования с использованием мозаичных мышечных клеток ZMPSTE24 показали, что накопление преламина А предотвращает инвазию рака и приводит к снижению частоты инфильтрирующих карцином в связи с измененными компонентами внеклеточного матрикса [21]. Разработка терапевтических стратегий для прогерии стала результатом слияния открытия генов и обширных предварительных знаний о функции ламина А на момент открытия гена. После первых испытаний экспоненциальный рост понимания механизмов заболевания в сочетании с технологическими достижениями расширил сферу как потенциальных терапевтических целей, так и подходов. Все стратегии лечения, применяемые к прогерии, рассматриваются для также многих других заболеваний, и вполне вероятно, что опыт их применения окажется актуальным для более широкого медицинского сообщества [22].

Заключение и выводы

За прошедшие годы был достигнут значительный прогресс в понимании этого заболевания, однако многое еще предстоит узнать. По мере продвижения исследований детская прогерия продолжает раскрывать ранее неизвестные аспекты старения. При всех своих сложностях она представляет собой уникальную модель для изучения новых ролей ламина А и прогерина в клетке человека. Для выявления лучших способов терапии необходимо повысить уровень понимания биологии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пассарг, Э. Наглядная генетика : учебное пособие / Э. Пассарг ; перевод с английского Д. В. Ребрикова ; художник ред. В. А. Прокудин. — Москва : Лаборатория знаний, 2020.
2. Болезни обычные и необычные : Справочник / В. В. Думцев, С. С. Сурин, О. А. Чернявская и др. - Волгоград : ВолгГМУ, 2020. - 428 с.
3. Узалаева, Ш. А. Прогерия / Ш. А. Узалаева, А. З. Санова. — Текст : непосредственный // Молодой ученый. — 2019. — № 28 (266). — С. 197-198.
4. Патофизиология : учебное пособие : в 2 частях / А. В. Барон, В. С. Бондарь, О. В. Смирнова, Е. И. Шишацкая. — Красноярск : СФУ, 2018 — Часть 1 — 2018.
5. Schnabel F., Kornak U., Wollnik B. Premature aging disorders: A clinical and genetic compendium //Clinical Genetics. – 2021. – Т. 99. – №. 1. – С. 3-28.

6. Gordon, Audrey S. and Leslie B. Gordon. "The Progeria Research Foundation: its remarkable journey from obscurity to treatment." *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2 (2014): 1187 - 1195.
7. Levy N. et al. Functional exploration of A type lamins and associated proteins in patients affected with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome caused by G608G mutation in LMNA // *American Journal of Human Genetics*. – 2003. – T. 73. – №. 5. – C. 554-554.
8. Alves D. B. et al. Clinical and radiographic features of Hutchinson-Gilford progeria syndrome: A case report // *World Journal of Clinical Cases: WJCC*. – 2014. – T. 2. – №. 3. – C. 67.
9. Mantagos I. S. et al. Ophthalmologic features of progeria // *American Journal of Ophthalmology*. – 2017. – T. 182. – C. 126-132.
10. Rork J. F. et al. Initial cutaneous manifestations of Hutchinson-Gilford progeria syndrome // *Pediatric dermatology*. – 2014. – T. 31. – №. 2. – C. 196-202.
11. Zhang S. L. et al. Clinical manifestations and gene analysis of Hutchinson-Gilford progeria syndrome: A case report // *World Journal of Clinical Cases*. – 2022. – T. 10. – №. 15. – C. 5018.
12. Sinha J. K., Ghosh S., Raghunath M. Progeria: a rare genetic premature ageing disorder // *Indian Journal of Medical Research*. – 2014. – T. 139. – №. 5. – C. 667-674.
13. Burtner, Christopher R, and Brian K Kennedy. "Progeria syndromes and ageing: what is the connection?." *Nature reviews. Molecular cell biology* vol. 11,8 (2010): 567-78.
14. Padda IS, Mahtani AU, Patel P, Parmar M. Small Interfering RNA (siRNA) Therapy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 20, 2024.
15. Capell BC, Erdos MR, Madigan JP, Fiordalisi JJ, Varga R, Conneely KN, Gordon LB, Der CJ, Cox AD, Collins FS. Inhibiting farnesylation of progerin prevents the characteristic nuclear blebbing of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005 Sep 6;102(36):12879-84.
16. Gordon, Leslie B. et al. "Clinical trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109 (2012): 16666 - 16671.
17. Varela, I., Pereira, S., Ugalde, A. et al. Combined treatment with statins and aminobisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging. *Nat Med* 14, 767–772 (2008).
18. Gordon LB, Rothman FG, López-Otín C, Misteli T. Progeria: a paradigm for translational medicine. *Cell*. 2014;156(3):400-407.
19. Liu Y. et al. Prelamin A accelerates vascular calcification via activation of the DNA damage response and senescence-associated secretory phenotype in vascular smooth muscle cells // *Circulation research*. – 2013. – T. 112. – №. 10. – C.
20. Jung H. J. et al. Regulation of prelamin A but not lamin C by miR-9, a brain-specific microRNA // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2012. – T. 109. – №. 7. – C.
21. de La Rosa J. et al. Prelamin A causes progeria through cell-extrinsic mechanisms and prevents cancer invasion // *Nature communications*. – 2013. – T. 4. – №. 1. – C. 2268.
22. Kieran M. W., Gordon L., Kleinman M. New approaches to progeria // *Pediatrics*. – 2007. – T. 120. – №. 4. – C. 834-841.

Сведения об авторе статьи:

1. **Драчук Екатерина Юрьевна** - студент лечебного факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: dkatrine05@gmail.com

2. **Марданова Дарина Раилевна** - студент Л-103Б группы Лечебного факультета очной формы обучения ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: 2005darinik2005@gmail.com
3. **Корытина Гульназ Фаритовна** - д.б.н., профессор кафедры биологии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: guly_kory@mail.ru