



© Коллектив авторов, 2023

УДК 616-056.7 : 612.67

DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-3-92-99

М. А. Корженевская*, С. В. Кашина, Т. Л. Гиндина, О. Л. Романова, В. А. Середина, С. А. Лаптиеv

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТКИ С ПРОГЕРОИДНЫМ ФЕНОТИПОМ

Поступила в редакцию 23.05.2023 г.; принята к печати 06.12.2023 г.

Резюме

В настоящее время в медицинской генетике сохраняется значительный разрыв между реальной врачебной помощью и научными достижениями в области молекулярно-биологических технологий. Диагноз наследственной патологии ставится нечасто, а генетические знания не спеша входят в медицинскую практику. Большая часть больных с наследственными заболеваниями имеет совершенно другие диагнозы и лечится у специалистов по принципу ведущего клинического симптома, как, например, умственная отсталость, скелетные деформации, глазная патология, тугоухость, атрофические, ихтиозоподобные или псориазоформные изменения кожи и т. д. Клиника наследственной патологии нередко бывает похожа на хорошо известные и часто встречающиеся болезни, поскольку существует фенотипическое сходство между генетически гетерогенными заболеваниями. При этом ошибочная диагностика приводит к патогенетически неоправданному лечению. В нашей работе описан клинический случай прогероидного синдрома, подтвержденного цитогенетической диагностикой на базе ПСПбГМУ. Пациентка на протяжении 26 лет наблюдалась с различными дерматологическими синдромами. При мультидисциплинарном подходе к верификации наследственного заболевания врачам-дерматовенерологам и врачам-генетикам удалось уточнить наследственный характер поражения кожи у пациентки и подтвердить у нее прогероидный синдром.

Ключевые слова: прогероидный фенотип, стигмы дизэмбриогенеза и малые аномалии развития, особенности фенотипа при наследственных синдромах

Для цитирования: Корженевская М. А., Кашина С. В., Гиндина Т. Л., Романова О. Л., Середина В. А., Лаптиеv С. А. Морфологические особенности пациентки с прогероидным фенотипом. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(3):92–99. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-92-99.

* **Автор для связи:** Марина Анатольевна Корженевская, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: korgmar@rambler.ru.

Marina A. Korzhenevskaya*, Svetlana V. Kashina, Tatyana L. Gindina, Oksana L. Romanova, Vera A. Seredina, Sergey A. Laptiev,

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

MORPHOLOGICAL FEATURES OF A PATIENT WITH PROGEROID PHENOTYPE

Received 23.05.2023; accepted 06.12.2023

Currently, in medical genetics, there is a significant gap between real medical care and scientific achievements in the field of molecular biological technologies. The diagnosis of hereditary pathology is made infrequently, and genetic knowledge is slowly entering medical practice. Most patients with hereditary disorders are under completely different diagnoses and are treated by specialists according to the principle of the leading clinical symptom, such as, for example, mental retardation, skeletal deformities, ocular pathology, hearing loss, atrophic, ichthyosis-like or psoriasiform skin changes, etc. The clinic of hereditary diseases is often similar to well-known and frequently occurring diseases, since there is a phenotypic similarity of genetically heterogeneous diseases. Misdiagnosis leads to pathogenetically unjustified treatment. In our work, we described a clinical case of progeroid syndrome that confirmed by cytogenetic diagnostics based on the Pavlov University (Saint Petersburg, Russia). The patient has been observed with various dermatological syndromes for 26 years. With a multidisciplinary

approach to the verification of hereditary disease, dermatovenereologists and geneticists were able to define the hereditary nature of the skin lesion in the patient and confirm her progeroid syndrome.

Keywords: progeroid phenotype, dysembryogenesis stigmas and minor developmental anomalies, phenotypic features in hereditary syndromes

For citation: Korzhenevskaya M. A., Kashina S. V., Gindina T. L., Romanova O. L., Seredina V. A., Laptiev S. A. Morphological features of a patient with progeroid phenotype. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(3):92–99. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-92-99.

* **Corresponding author:** Marina A. Korzhenevskaya, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: korgmar@rambler.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденные и наследственные болезни откладывают специфический отпечаток на фенотип или внешний облик пациента. Каждый пациент с конкретным наследственным заболеванием имеет свой особый индивидуальный генотип (генетический ландшафт), определяющий характерную клиническую картину или фенотип заболевания. Опытный глаз специалиста может сразу заметить немаловажные признаки патологии: несоответствие физического или умственного развития возрасту больного, наличие у него специфических черт лица, изменение строения черепа, конечностей, кожи, волос, зубов и т. д. Поскольку наследственная и врожденная патология встречаются у пациентов детского и взрослого возраста, то врачи любой специальности в своей практике должны обладать навыком выявления малых аномалий развития (МАР), называемых стигмами дизэмбриогенеза.

МАР характеризуются морфологическими изменениями отдельных органов или тканей, выходящими за пределы вариации нормы, которые не сопровождаются нарушением функции органа, а также не являются существенным косметическим дефектом. МАР могут затрагивать почти все структуры тела человека, они не требуют лечения, но имеют диагностическое и прогностическое значение. Возникновение этих вариантов связывают с эмбриональным или с плодным периодом морфогенеза человека, хотя чаще всего МАР проявляются как нарушения гистогенеза. На сегодняшний день у человека описано более 200 МАР, большая часть из которых локализована на лице, кистях и стопах. Однако только около 80 из них важны в диагностике наследственных заболеваний. Анализ МАР у здоровых и больных людей показывает их различную диагностическую и прогностическую значимость, поэтому среди МАР принято выделять фоновые признаки и, собственно, микроаномалии [1, 2].

Фоновые признаки широко распространены в популяции, они равновероятно встречаются у здоровых и больных лиц. К фоновым признакам можно отнести форму или овал лица, разрез глаз, синопсиз, свободную или приросшую мочку уха. В свою очередь, микроаномалии чаще встречаются в популяции у лиц с наследственной патологией, нежели у здоровых. К ним можно отнести гипоплию гипертелоризм глаз, короткий или длинный

фильтр, седловидное переносье, клювовидный нос, эпикант, необычную форму ушной раковины, низкое расположение ушей, гипоплазию челюстей, аномалии зубов, пальцев кистей и стоп, низкий рост, алопеции и др. По четкости регистрации аномалии развития можно разделить на 3 группы:

1) альтернативные, которые могут быть или не быть, например, насечки на ухе, папилломы, дефекты скальпа;

2) измерительные, которые определяются числовыми значениями, например, удлинение, укорочение или смещение части тела или органа;

3) описательные — изменения цвета и формы тканей, волос, кожи.

Велико значение тех МАР, которые у здоровых лиц почти не встречаются, так как их выявление позволяет заподозрить наследственную патологию у пациентов. Именно поэтому многие исследователи склонны рассматривать микроаномалии как маркеры наследственных и врожденных болезней. Например, к микропроявлениям крупного врожденного порока — расщелины губы и неба относят аномалии фронтальных зубов верхней челюсти, асимметрию носовой перегородки, рубец на верхней губе, гипертелоризм, раздвоение язычка и аномалии резцов и клыков.

Необходимо учитывать не только количество одновременно обнаруживаемых МАР, но и их своеобразные сочетания. Так, антимонолоидный разрез глаз, эпикант, гипертелоризм, плоская переносица, разная длина мизинцев на руках, клинодактилия и плоскостопие чаще всего наблюдаются у детей с тетрадой Фалло. Гипертелоризм глаз и сосков в сочетании с полидактилией часто предполагает пороки мочевыводящей системы [1, 2].

Внешний вид больных наследственными заболеваниями часто столь специфичен, что делает их более похожими друг на друга, чем на своих родителей. Например, при мукополисахаридозах пациенты имеют гротескные грубые черты лица с толстыми губами, гипертрихоз и маленький рост, при синдроме Вильямса — необычное лицо (лицо «эльфа») создается коротким носом, эпикантом, длинным фильтром и полными щеками. А при синдроме Рассела — Сильвера отмечается хрупкое телосложение, псевдогидроцефалия, треугольное лицо и маленький рот с опущенными уголками, придающий печальный вид.

Большинство специалистов проявляет склонность к гипердиагностике стигм дизэмбриогенеза у

пациентов с предполагаемой наследственной патологией. Поэтому при подозрении на генетическое заболевание крайне важно привлекать специалистов из области медицинской генетики. При подозрении на наследственный характер заболевания важно обследовать не только одного пациента, но и членов его семьи. Врач-генетик, используя знания о происхождении и механизмах развития нарушений морфогенеза, определит превышение порога стигматизации и дифференцирует клинически важные стигмы и внутрисемейные особенности фенотипа пациента [2].

В клинической генетике и синдромологии наличие у пациента суммарного сочетания МАР, равного 5 и более, рассматривается как чрезвычайно важный диагностический признак, свидетельствующий о высокой вероятности проявления наследственного синдрома или серьезных нарушений эмбриогенеза в виде врожденных пороков развития, нередко требующих последующих инвазивных вмешательств для лечения. Существует поразительное сходство между сочетаниями микроаномалий при некоторых прогероидных синдромах и группой редких генетических нарушений, имитирующих физиологическое старение. Термин «прогероид» означает «похожий на преждевременное старение», которое проявляется в результате накопления спонтанных мутаций в ДНК при воздействии активных форм кислорода (ROS), химических интеркалирующих агентов и облучения.

Цель данной работы состояла в выявлении особенностей фенотипа пациентки с диагнозом «обыкновенный псориаз», позволяющих отнести ее состояние к наследственному прогероидному синдрому и получить цитогенетическое подтверждение наследственной патологии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Обследована пациентка А., госпитализированная в клинику дерматовенерологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова для уточнения диагноза в декабре 2023 г. Пациентка наблюдалась и обследовалась у дерматологов с 2017 г. с диагнозом «Вульгарный псориаз». Однако исходя из анализа истории болезни установлено, что пациентка с рождения имела несколько выставленных диагнозов: атопический дерматит, врожденный ихтиоз (2000), синдром Неттертона (2001), псориаз (2006) и синдром Ротмунда — Томсона (2008).

Для уточнения диагноза в клинике проводили комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, которое включало общеклинические методы в сочетании с клиничко-генеалогическим и специальным цитогенетическим анализом.

Для определения хромосомной нестабильности использовали цитогенетический тест с мито-

мицином С, который применяется в клинической практике для диагностики заболеваний с нарушением репарации ДНК, в частности, у пациентов с анемией Фанкони [3]. Клетки крови выращивали в 2 стимулированных фитогемагглютинином (ФГА) культурах: с митомицином С и без него. Культивирование проводили в 5,0 мл питательной среды RPMI-1640 (Биолот, Россия) и 1,0 мл эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone, США) в течение 72 часов при температуре 37 °С. На этапе постановки клеточной культуры для стимуляции деления лимфоцитов в обе культуральные среды вносили 400 мкл ФГА (Lectin from Phaseolus Vulgaris, Sigma, США) в концентрации 1 мг/мл, и только в 1 – 50 мкл раствора митомицина С (*Streptomyces caespitosus*, Sigma, США) в концентрации 300 нМ. Приготовление цитогенетических препаратов осуществляли по ранее описанной методике [4]. Анализировали 100 метафазных пластинок, гомогенно окрашенных красителем эозином-метиленовым синим по Май — Грюнвальду (Абрис, Россия). Идентификацию хромосомных перестроек осуществляли в соответствии с Международной цитогенетической номенклатурой хромосом человека [5]. Хромосомный анализ был проведен 2 независимыми исследователями. За аберрацию считали хроматидный пробел, разрыв хроматиды, трехлучевую хромосому, четырехлучевую хромосому и другие фигуры хроматидного обмена. Изменения хромосомного типа, такие как дицентрики, ацентрические фрагменты и кольцевые хромосомы, в окончательный анализ не включали. В качестве негативного контроля использовали данные 30 пациентов с идиопатической апластической анемией, лимфоциты которых культивировали при тех же условиях. Для оценки результата использовали пороговые значения, установленные в работе Н. Seyschab et al. (1995) [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К прогериям или прогероидным синдромам относят свыше десятка заболеваний, характеризующихся сочетанием общих признаков, к которым относят специфическое поражение кожи: врожденную пойкилодермию, гиперкератоз, пятнистую эритему. Последняя выглядит как очаги атрофии, пятнистой или сетчатой пигментации с расширенными мелкими кровеносными сосудами (телеангиэктазиями). Поражение кожи наблюдается чаще всего на открытых участках тела — в области передней и боковых поверхностей шеи, декольте. При этом кожа чувствительна к ультрафиолету.

Из других признаков отмечены: ранняя катаракта (у 50 % пациентов); дистрофия роговицы, дистрофия волос (редкие волосы, алопеция); дистрофия или гипоплазия ногтей; дистрофия зубов (олигодонтия, гиподонтия); прогнатия; высокий

голос; заостренный «птичий» нос; низкий рост, гипогонадизм, умственная отсталость (у 13 %); нарушение оссификации, дефекты костей, маленькие кисти и стопы; увеличенный риск развития злокачественных новообразований [2, 9, 11, 12, 16]. Такой описанный выше редкий наследственный симптомокомплекс встречается при прогероидных синдромах Блума, Вернера, Хатчинсона — Гилфорда и Ротмунда — Томсона, известного как врожденная пойкилодермия [7, 8].

Все синдромы прогероидной группы считаются моногенными и обусловлены мутациями генов, связанных с ферментами репарации ДНК, которые относятся либо к белкам, подобным геликазе RecQ, либо к белкам эксцизионной репарации нуклеотидов (NER), либо к белкам ядерной оболочки (ламина А/С, прогерин), участвующим в организации хроматина [9].

Из истории болезни известно, что пробанд — пациентка А., 26,5 лет, родилась от второй беременности; первая беременность матери пробанда закончилась рождением ребенка женского пола, который умер сразу после рождения с диагнозом ихтиоз (рис. 1).

Анализ даже такой малочисленной родословной, состоящей всего из 2 поколений и 4 членов семьи, позволяет заподозрить наследственный характер предполагаемого заболевания, поскольку 3 члена родословной имеют один и тот же патологический признак — ихтиозоподобное поражение кожи, а первый ребенок умер до 1 года жизни с диагнозом «Ихтиоз». В конкретной семье соотношение лиц с изучаемым признаком и без него может отличаться от теоретически ожидаемых соотношений за счет случайного распределения хромосом в процессе гаметогенеза у родителей. Тем не менее, характер родословной позволяет сделать определенный вывод о доминантном типе наследования патологии с неполной пенетрантностью.

Со слов матери пробанда, дочь больна с 1 месяца жизни, когда появились первые высыпания на коже щек и подбородке в виде красных пятен, которые затем к 1 году жизни распространились на

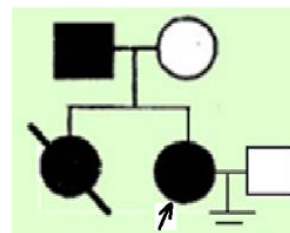


Рис. 1. Родословная пациентки А. На родословной прослеживается доминантный тип наследования заболевания в семье (пояснения в тексте)

Fig. 1. Genealogy of the patient A. The dominant type of hereditary disease in the family is traced on the genealogy (explanations in the text)

весь кожный покров. В связи с регулярными обострениями со стороны кожного патологического процесса и поражением кожи груди, спины, конечностей и лица пациентка была неоднократно проконсультирована, обследована, и проходила стационарное лечение с некоторым положительным эффектом в виде регресса части высыпаний. Однако стойкой ремиссии на фоне лечения добиться не удалось. С 2017 г. по настоящее время пациентка наблюдается у дерматологов с диагнозом «Псориаз вульгарный» (рис. 2).

Дерматологический статус больной во время ее пребывания в клинике ПСПбГМУ им. И. П. Павлова был расценен как проявления анулярного пустулезного псориаза. Пациентка отмечала повышенную светочувствительность кожи. При этом непораженная кожа была обычного цвета, тургор и эластичность соответствовали возрасту. Потоотделение было не нарушено, отмечалось умеренное салоотделение, оволосение по женскому типу. Видимые слизистые не были изменены, определялся красный стойкий дермографизм, умеренно выраженный пиломоторный рефлекс. Периферические лимфоузлы не были увеличены. Поражение кожи носило распространенный характер с тенденцией к эритродермии. Кожа лба была гиперемизированная с мелкопластинчатым шелушением, на коже щек отмечалась сетчатая гиперемия с телеангиэктазиями. Кожа подбородка была отеочной, застой-



Рис. 2. Фенотип пациентки А. (описание в тексте)

Fig. 2. Phenotype of the patient A. (description in the text)



Рис. 3. Особенности строения лица пациентки А.
(описание в тексте)
Fig. 3. Features of the facial structure of the patient A.
(description in the text)

но-красного цвета. На коже шеи имелись очаги отечной эритемы с мелкопластинчатым шелушением. Высыпания на коже туловища были представлены множественными пятнами, папулами красного цвета, местами сливающимися в крупные с четкими границами очаги, покрытыми крупными серовато-белого цвета чешуйками. Кожа верхних и нижних конечностей была инфильтрирована, пальпаторно ощущалось уплотнение тканей кожи. На фоне застойной эритемы и сетчатого цианотичного рисунка (ливедо) имелись участки атрофии, гипер- и гипопигментации, придающие коже пестрый вид (пойкилодермия). На коже нижних конечностей, преимущественно на передней поверхности бедер, визуализировались множественные пустулы, при вскрытии которых формировались эрозии с серовато-серебристыми пластинчатыми чешуйко-корками. Кожа волосистой части головы была красного цвета с диффузной алопецией с сохранением волосяных фолликулов и выраженным мелко- и среднепластинчатым шелушением. В теменной области имелись очаги с нечеткими границами, покрытые толстыми беловато-желтыми сухими чешуйками, плотно прилегающими к коже. В области подмышечных впадин, лобка было выявлено поредение волос. Ногтевые пластинки кистей, покрытые гель-лаком, были затруднены для осмотра. На стопах отмечалось тотальное поражение всех ногтевых пластинок (пахионихия). Ногтевые пластинки были утолщенные, тусклые, желтовато-белого цвета (ксантонихия), а также частично деформированные со стороны свободного края (рис. 2).

Невозможно не обратить внимания на морфологические особенности фенотипа пробанда: голова большая, лицо с отеком на щеках; микрогения и олигодентия нижней челюсти; лоб выпуклый; нос маленький, «птичий»; носовая перегородка искривлена, асимметричное расположение глаз; низко расположенные ушные раковины (рис. 3); пахионихия ногтей нижних конечностей;

волосы редкие, с очагами алопеции на голове; односторонний язвенный кератит; высокий голос, остеопороз; руки разной длины; маленькие кисти и стопы; рост низкий 147 см, вес 42 кг; пациентка А. замужем 3,5 года, детей нет, беременностей не было, отмечается сниженная фертильность.

Кроме того, в истории болезни в 2001 г. описан гипертензивно-гидроцефальный синдром в стадии субкомпенсации и ЗПР (задержка психического развития).

Сравнительный анализ совокупности перечисленных признаков позволяет сделать вывод о специфических прогероидных особенностях фенотипа пациентки, сходных с клиническими проявлениями синдрома Ротмунда — Томсона, который в большинстве случаев имеет семейный характер заболевания, чаще проявляясь у лиц женского пола (таблица) [7, 10 — 16].

Из представленных в таблице данных следует, что у пациентки А. отмечается большинство признаков, характерных для синдрома Ротмунда — Томсона за исключением развития ювенильной катаракты, седловидного переноса и истончения бровей. Сходство клинической картины пациентки с симптомокомплексом синдрома Ротмунда — Томсона наблюдалось с первых месяцев жизни [2, 14]. Оно проявлялось эритемами на коже лица, в первую очередь в области щек, лба, подбородка, с распространением их на разгибательные поверхности рук, ног, ягодицы, и последующим развитием пойкилодермии, хотя у пациентки А. поражается практически вся кожа туловища, тогда как при синдроме Ротмунда — Томсона кожа туловища обычно не поражается.

Результаты проведенного гистопатологического исследования совпадают с характеристиками пойкилодермии (таблица), включающими гиперкератоз, истончение эпидермиса, неравномерную пигментацию и дистрофию клеток базального слоя, расширенные сосуды (телеангиэктазии) и разной степени выраженности инфильтраты из лимфоцитов и гистиоцитов [14, 17].

Различают легкий и тяжелый вариант синдрома Ротмунда — Томсона, имеющие разные типы наследования — аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью соответственно. Причины легкого варианта пока не установлены, в то время как тяжелому варианту свойственна мутация в гене RECQL4 [18].

Белки Рес представляют собой семейство консервативных ферментов — АТФ-зависимых геликаз, участвующих в репарации ДНК, предотвращая «незаконную рекомбинацию» и поддерживая стабильность клеточного генома. ДНК-геликазы в норме связываются с двухцепочечной ДНК и временно разрывают в ней водородные связи между комплементарными азотистыми основаниями противоположных цепей, раскручивая двойную спираль. При этом открывается ферментативный

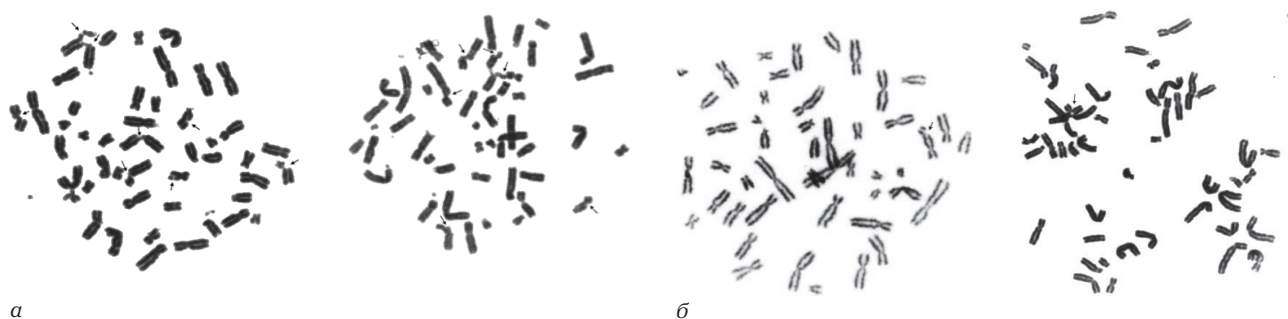


Рис. 4. Индуцированные митомизином С хроматидные aberrации в культивированных лимфоцитах крови пациентки (а) и пациентов контрольной группы (б) (показаны стрелками)

Fig. 4. Mitomycin-C induced chromatid aberrations in cultured blood lymphocytes of the patient (a) and patients in control group (b) (shown by arrows)

доступ к нуклеотидам, необходимый для репликации генома перед клеточным делением или для восстановления одно- и двуниевых разрывов ДНК [9, 19, 20].

Дефекты RecQ-геликаз приводят к нарушению работы ферментов репарации, изменению метилирования ДНК в гипо- и гиперметилированных участках генома, увеличению активности транспозонов и, как следствие этого, к возникновению точек разрывов в ДНК, что сопровождается хромосомными aberrациями и геномной нестабильностью. В таких aberrантных клетках ускоряется процесс укорочения теломер, увеличивается темп спонтанного мутирования генов контроля клеточной пролиферации, что может приводить к злокачественной трансформации клеток. Отсюда следует, что пациенты с прогероидными синдромами имеют повышенную предрасположенность к развитию новообразований (чаще остеосарком) и старческого фенотипа [9, 8, 16, 19, 20].

Диагноз синдрома Ротмунда — Томсона требуется подтверждать с помощью молекулярно-генетического метода — секвенирования гена *RECQL4*. Однако по литературным данным примерно у 30 % больных с этим синдромом мутации гена *RECQL4* не определяются, в то время как хромосомная нестабильность в клетках может быть выявлена [21, 22]. Поэтому мы сочли целесообразным проводить дорогостоящее секвенирование данного гена и провели митомизиновый тест, который обнаружил у пациентки геномную нестабильность, косвенно подтверждая нарушение процессов репарации ДНК, лежащих в основе формирования прогероидного фенотипа, в том числе синдрома Ротмунда — Томсона.

Результаты цитогенетического теста пациентки показали, что в культуре с митомизином С содержание клеток с хроматидными aberrациями достигало 80 %, а среднее количество aberrаций на поврежденную клетку было 2,88. В свою очередь, в культуре клеток без митомизина С доля aberrантных клеток составила 6 % со средним количеством aberrаций на aberrантную клетку — 1,2. В группе контроля спонтанных хроматидных aberrаций в

культурах клеток без митомизина С выявлено не было. В контрольных культурах с митомизином С среднее количество клеток с aberrациями составило $24,17 \pm 9,87$ %, а среднее количество aberrаций на поврежденную клетку — $1,41 \pm 0,28$. Результат цитогенетического теста пациентки был оценен как положительный. На рис. 4 представлены метафазные пластинки с хроматидными повреждениями, характерными для заболеваний с нарушенной репарацией ДНК, в культивированных лимфоцитах крови пациентки (а) и пациентов контрольной группы (б).

На основании анализа МАР или стигм дизэмбриогенеза, а также их количества, выявлены прогероидные особенности фенотипа пациентки А.; проведен клинко-генеалогический анализ, который позволил определить наследственный синдромальный характер прогероидного фенотипа пробанда и тип его наследования как доминантный с неполной пенетрантностью; выполнен цитогенетический тест на геномную нестабильность на лимфоцитах крови, который выявил характерные хромосомные aberrации, что подтверждает нарушение репарации ДНК и позволяет установить диагноз прогероидного фенотипа, сходного с синдромом Ротмунда — Томсона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика прогероидных синдромов имеет определенные трудности, связанные с потенциально огромным числом генов, вовлеченных в процесс репарации ДНК. При этом нестабильность генома может проявляться в виде множественных генетических изменений неклонального характера, возникающих *de novo*. Поскольку большинство синдромов имеют аутомно-рецессивный тип наследования, то довольно сложно заподозрить группу прогероидных заболеваний, особенно в случае отсутствия семейного анамнеза наследственной патологии. На сегодняшний день диагноз прогероидных синдромов в основном устанавливается с учетом только клинических данных, хотя для большинства из них возможно применение специальных методов цитогенетической диагностики,

способных зафиксировать увеличение частоты спонтанных и/или индуцированных хромосомных aberrаций.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбунова В. Н., Корженевская М. А., Анисимова Л. Е. и др. Генетика в клинической практике. Рук. для врачей / под ред. В. Н. Горбуновой, М. А. Корженевской. – СПб: СпецЛит, 2015. – 329 с.
2. Кеннет Л. Д. Наследственные синдромы по Дэвиду Смит. Атлас-справочник, перевод с англ. / под ред. А. Г. Азова. – М: «Практика», 2011. – 1024 с.
3. Oostra A. B., Nieuwint A. W., Joenje H. et al. Diagnosis of Fanconi anemia: Chromosomal breakage analysis // *Anemia*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 238731. DOI: 10.1155/2012/238731.
4. Гиндина Т. Л., Мамаев Н. Н., Бархатов И. М. и др. Сложные повреждения хромосом у больных с рецидивами острых лейкозов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Терапевтический архив*. – 2012. – Т. 84, № 8. – С. 61–66.
5. McGowan-Jordan J., Hastings J., Moore S. ISCN 2020: An international system for human cytogenomic nomenclature. – Karger, 2020. DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-06867-2.
6. Seyschab H., Friedl R., Sun Y. et al. Comparative evaluation of diepoxybutane sensitivity and cell cycle blockage in the diagnosis of Fanconi anemia // *Blood*. – 1995. – Vol. 85, № 8. – P. 2233–2237. PMID: 7718895.
7. Otsu U., Moriwaki S., Iki M. et al. Early blistering, poikiloderma, hypohidrosis, alopecia and exocrine pancreatic hypofunction: A peculiar variant of Rothmund Thomson syndrome // *Eur J Dermatol*. – 2008. – Vol. 18. – P. 632–4.
8. Kuntz T., Koushk-Jalali B., Tigges C. et al. Human papillomavirus-induced cutaneous and mucosal lesions in a patient with Rothmund-Thomson syndrome // *Acta DermVenereol*. – 2020. – Vol. 100, № 15. – P. 5845. DOI: 10.2340/00015555-3596 PMID: PMC9207650.
9. Голоунина О. О., Фадеев В. В., Белая Ж. Е. Наследственные синдромы с обнаружением преждевременного старения // *Остеопороз и остеопатии*. – 2019. – Т. 22, № 3. – С. 4–18.
10. Wang L. L., Plon S. E. Rothmund-Thomson Syndrome // *Gene Reviews*. – Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2020. PMID: 20301415.
11. Kumar P., Sharma P. K., Gautam R. K. et al. Late-onset Rothmund-Thomson syndrome // *Int J Dermatol*. – 2007. – Vol. 46. – P. 492–493. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2007.03248.x.

12. Guerrero González G. A., Martínez Cabriales S. A., Hernández Juárez A. A. et al. Rothmund Thomson syndrome: A 13 year follow up // *Case Rep Dermatol*. – 2014. – Vol. 6. – P. 176–9.
13. Cao F., Lu L., Abrams S. A., Hawthorne K. M. et al. Generalized metabolic bone disease and fracture risk in Rothmund-Thomson syndrome // *Hum Like A Wife*. – 2017. – Vol. 26, № 16. – P. 3046–3055. DOI: 10.1093/HMG/DDX178.
14. Sánchez-Padilla A. P., Valencia-Herrera A. M., Toledo-Bahena M. E. et al. Rothmund-Thomson syndrome: a case series from a tertiary pediatric hospital in Mexico // *Bol Med Hosp Infant Mex*. – 2022. – Vol. 79, № 1. – P. 56–61. DOI: 10.24875/BMHIM.21000013.
15. Sujaya M., Vikram K. M. Rothmund-Thomson syndrome // *Indian Dermatol Online J*. – 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 518–519. DOI: 10.4103/2229-5178.142533 PMID: PMC4228658.
16. Lanoue J., Goldenberg G. Basal cell carcinoma: A comprehensive review of existing and emerging nonsurgical therapies // *J Clin Aesthet Dermatol*. – 2016. – Vol. 9. – P. 26–36.
17. Мордовцев В. Н., Мордовцева В. В. Наследственные болезни и пороки развития кожи. Атлас. – М.: Наука, 2004. – 174 с.
18. Laritza L., Roversi G., Volpi L. Rothmund-Thomson syndrome // *Orphanet J Rare Dis*. – 2010. – Vol. 5. – P. 2. DOI: 10.1186/1750-1172-5-2.
19. Bahrti Ch. Z., Hickson I. D. RecQ helicases: suppressors of oncogenesis and premature aging // *Biochem J*. – 2003. – Vol. 374, № 3. – P. 577–606. DOI: 10.1042/BJ20030491.
20. Lu H., Shamanna R. A., Keyes G. et al. RECQL4 promotes resection of DNA ends during repair of double-stranded DNA breaks // *Cell Rep*. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 161–173. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.05.079.
21. Taylor A. M., Ellis N. A., Rothblum-Oviatt C., Meyer S. Chromosome instability syndromes // *Nature Reviews*. – 2019. – Vol. 5, № 1. – P. 64.
22. Wang L. L., Levy M. L., Lewis R. A. et al. Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients // *Am J Med Genet*. – 2001. – Vol. 102. – P. 11–17. DOI: 10.1002/1096-8628(20010722)102:1<11::AID-AJMG1413>3.0.CO;2-A.

REFERENCES

1. Gorbunova V. N., Korzhenevskaya M. A., Anisimova L. E. et al. Ed. Genetics in clinical practice. Pract. Guid / eds by Gorbunova V. N., Korzhenevskaya M. A. St. Petersburg, Spetslist, 2015:329. (In Russ.).
2. Kenneth L. J. Hereditary syndromes according to David Smith. Atlas-reference book, translation from English / eds by Azova A. G. Moscow, Practice, 2011:1024. (In Russ.).
3. Oostra A. B., Nieuwint A. W., Joenje H. et al. Diagnosis of Fanconi anemia: Chromosomal breakage analysis // *Anemia*. 2012;2012:238731. DOI: 10.1155/2012/238731.
4. Gindina T. L., Mamaev N. N., Barkhatov I. M. et al. Complex chromosome damages in patients with recurrent acute leukemias after allogeneic hematopoietic stem cell transplantations // *Terapevticheskii archiv*. 2012;84(8):61–66. (In Russ.). PMID: 22994092.
5. McGowan-Jordan J., Hastings J., Moore S. ISCN 2020: An international system for human cytogenomic nomenclature. Karger, 2020. DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-06867-2.
6. Seyschab H., Friedl R., Sun Y. et al. Comparative evaluation of diepoxybutane sensitivity and cell cycle blockage in the diagnosis of Fanconi anemia // *Blood*. 1995;85(8):2233–2237. PMID: 7718895.
7. Otsu U., Moriwaki S., Iki M. et al. Early blistering, poikiloderma, hypohidrosis, alopecia and exocrine pancreatic hypofunction: A peculiar variant of Rothmund Thomson syndrome // *Eur J Dermatol*. 2008;18:632–4.

8. Kuntz T., Koushk-Jalali B., Tigges C. et al. Human Papillomavirus-induced Cutaneous and Mucosal Lesions in a Patient with Rothmund-Thomson Syndrome // *Acta Derm-Venereol.* 2020;100(15):5845. DOI: 10.2340/00015555-3596 PMID: PMC9207650.
9. Golounina O. O., Fadeev V. V., Belaya Zh. E. Hereditary syndromes with detection of premature aging // *Osteoporosis and osteopathy.* 2019;22(3):4–18.
10. Wang L. L., Plon S. E. Rothmund-Thomson Syndrome // *Gene Reviews.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2020. PMID: 20301415.
11. Kumar P., Sharma P. K., Gautam R. K. et al. Late-onset Rothmund-Thomson syndrome // *Int J Dermatol.* 2007; 46:492–493. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2007.03248.x.
12. Guerrero González G. A., Martínez Cabrales S. A., Hernández Juárez A. A. et al. Rothmund Thomson syndrome: A 13 year follow up // *Case Rep Dermatol.* 2014;6:176–9.
13. Cao F., Lu L., Abrams S. A. et al. Generalized metabolic bone disease and fracture risk in Rothmund-Thomson syndrome // *Hum Like A Wife.* 2017;15;26(16):3046–3055. DOI: 10.1093/HMG/DDX178.
14. Sánchez-Padilla A. P., Valencia-Herrera A. M., Toledo-Bahena M. E. et al. Rothmund-Thomson syndrome: a case series from a tertiary pediatric hospital in Mexico // *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2022;79(1):56–61. DOI: 10.24875/BMHIM.21000013.
15. Sujaya M., Vikram K. M. Rothmund-Thomson syndrome // *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(4):518–519. DOI: 10.4103/2229-5178.142533 PMID: PMC4228658.
16. Lanoue J., Goldenberg G. Basal cell carcinoma: A comprehensive review of existing and emerging nonsurgical therapies // *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9:26–36.
17. Mordovtsev V. N., Mordovtseva V. V. Hereditary diseases and malformations of the skin. *Pract. Gid. Moscow, Science, 2004:174.* (In Russ.).
18. Laritza L., Roversi G., Volpi L. Rothmund-Thomson syndrome // *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:2. DOI: 10.1186/1750-1172-5-2.
19. Bahrati Ch. Z., Hickson I. D. RecQ helicases: suppressors of oncogenesis and premature aging // *Biochem J.* 2003; 374(3):577–606. DOI: 10.1042/BJ20030491.
20. Lu H., Shamanna R. A., Keyzers G. et al. RECQL4 promotes resection of DNA ends during repair of double-stranded DNA breaks // *Cell Rep.* 2016;16(1):161–173. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.05.079.
21. Taylor A. M., Ellis N. A., Rothblum-Oviatt C., Meyer S. Chromosome instability syndromes // *Nature Reviews.* 2019;5(1):64.
22. Wang L. L., Levy M. L., Lewis R. A. et al. Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients // *Am J Med Genet.* 2001;102:11–17. DOI: 10.1002/1096-8628(20010722)102:1<11::AID-AJMG1413>3.0.CO;2-A.

Информация об авторах

Лаптиев Сергей Александрович, кандидат биологических наук, врач-генетик, ассистент кафедры медицинской биологии и генетики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Корженевская Марина Анатольевна**, кандидат биологических наук, зав. кафедрой медицинской биологии и генетики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Гиндина Татьяна Леонидовна**, кандидат медицинских наук, врач-лабораторный генетик, зав. лабораторией цитогенетики и диагностики генетических заболеваний НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Кашина Светлана Владимировна**, клинический ординатор кафедры дерматовенерологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Романова Оксана Львовна**, кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог, доцент кафедры дерматовенерологии, кандидат биологических наук; **Середина Вера Алексеевна**, врач-дерматовенеролог клиники дерматовенерологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия).

Information about authors

Laptiev Sergey A., Cand. of Sci. (Biol.), Geneticist, Assistant of the Department of Medical Biology and Genetics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Korzhenevskaya Marina A.**, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Department of Medical Biology and Genetics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Gindina Tatyana L.**, Cand. of Sci. (Med.), Laboratory Geneticist Head of the Laboratory of Cytogenetics and Diagnosis of Genetic Diseases, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Kashina Svetlana V.**, Resident of the Department of Dermatovenereology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Romanova Oksana L.**, Cand. of Sci. (Med.), Dermatovenereologist, Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Cand. of Sci. (Biol.), Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Seredina Vera A.**, Dermatovenereologist of the Clinic for Dermatovenereology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia).