

А.Л. Кунгурцева, А.В. Витебская

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Прогероидный синдром Коккейна

Контактная информация:

Кунгурцева Анастасия Леонидовна, аспирант кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (499) 248-64-79, e-mail: kungurtseva.al@mail.ru

Статья поступила: 15.02.2024, принята к печати: 16.06.2024

Синдром Коккейна — редкое генетическое заболевание из группы синдромов преждевременного старения, связанное с нарушением репарации ДНК. Синдром характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования и вызван патогенными вариантами генов *ERCC8*, *ERCC6*, *XPB* (*ERCC3*), *XPB* (*ERCC2*) и *XPG* (*ERCC5*). Распространенность составляет 1 случай на 2,5 млн населения. Клиническая картина проявляется нарушением работы нервной и сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, тяжелой задержкой роста и дефицитом массы тела. Средняя продолжительность жизни пациентов варьирует от 5 до 30 лет и зависит от типа и тяжести заболевания. Патогенетическое лечение не разработано. В статье представлены результаты последних исследований по вопросам диагностики и лечения заболевания.

Ключевые слова: синдром Коккейна, синдромы преждевременного старения, нарушение репарации ДНК, УФ-излучение

Для цитирования: Кунгурцева А.Л., Витебская А.В. Прогероидный синдром Коккейна. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(3):124–130. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2767>

124

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Коккейна — редкое генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное патогенными вариантами в генах *ERCC8* (синдром типа А) и *ERCC6* (синдром типа В), а также в генах *XPB* (*ERCC3*), *XPB* (*ERCC2*) и *XPG* (*ERCC5*) [1, 2]. Последние три приводят к редкому сочетанию синдрома Коккейна с пигментной ксеродермой [1, 3]. Заболевание характеризуется аномальной фоточувствительностью, низкорослостью, поражением центральной и периферической нервной системы, когнитивным дефицитом, а также нарушениями зрения и слуха [1–3]. Кроме того, синдром Коккейна ассоциирован с преждевременным старением, в связи с чем заболевание относят к группе сегментарных прогероидных синдромов, вызванных нарушением репарации ДНК [4]. Распространенность составляет 1 случай на 2,5 млн населения [1].

История изучения заболевания началась в 1936 г., когда английский педиатр Эдвард Коккейн (Edward Cockayne) описал двух сибсов (девочка 7 лет 11 мес и мальчик 6 лет 3 мес) с микроцефалией, низкорослостью и диспропорциональным строением, умственной

отсталостью, снижением слуха и зрения. Он назвал свою работу «Карликовость с атрофией сетчатки и глухотой» [5]. Спустя 10 лет, в 1946 г., Эдвард Коккейн опубликовал работу, посвященную наблюдению за теми же пациентами с прогрессирующей потерей слуха, зрительными нарушениями и контрактурами суставов [6]. Позже, в 1950 г., английские педиатры Мария Дингуолл (Mary Dingwall) и Кэтрин Нил (Catherine Neill) в своей работе «Синдром, напоминающий прогерия» описали сибсов с микроцефалией, карликовостью, кальцинатами головного мозга, задержкой психомоторного развития, тугоухостью и вальгусной деформацией стоп, отметив сходство как с описанным в 1946 г. синдромом Коккейна, так и с синдромом Хатчинсона – Гилфорда (детская прогерия). Впоследствии заболевание также получило название «синдром Нил – Дингуолл» [7]. В декабре 1995 г. впервые был описан третий тип синдрома Коккейна. Венгерские генетики Эндрю Чеизел (Andrew Czeizel) и Марта Марчалко (Marta Marchalko) представили описание пациентки с характерными симптомами синдрома Коккейна, но с нормальным ростом и высоким уровнем интеллекта (IQ 128) [8].

Anastasiya L. Kungurtseva, Alisa V. Vitebskaya

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Progeroid Cockayne Syndrome

Cockayne syndrome is a rare genetic disease from the group of premature aging syndromes associated with impaired DNA repair. The syndrome is autosomal recessive, and it is caused by pathogenic variants in *ERCC8*, *ERCC6*, *XPB* (*ERCC3*), *XPB* (*ERCC2*), and *XPG* (*ERCC5*) genes. Its prevalence is 1 case per 2.5 million people. The clinical signs include nervous, cardiovascular and musculoskeletal systems impairments, severe growth retardation, and body weight deficiency. The average life expectancy of these patients varies from 5 to 30 years and depends on the disease type and severity. There is no pathogenetic treatment. This article presents the results of the latest research on the disease diagnosis and management.

Keywords: Cockayne syndrome, premature aging syndromes, impaired DNA repair, UV radiation

For citation: Kungurtseva Anastasiya L., Vitebskaya Alisa V. Progeroid Cockayne Syndrome. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2024;23(3):124–130. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2767>

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Синдром Коккейна типов А и В наследуется аутомно-рецессивно и вызван биаллельными вариантами в генах *ERCC8* (5q12-q31) и *ERCC6* (10q11) соответственно. Мутации могут быть обнаружены по всей последовательности гена и представлены почти всеми типами (инсерция, делеция, мутации сайта сплайсинга, нонсенс- и миссенс-мутации). По разным данным, от 62 до 80% случаев синдрома Коккейна вызвано изменениями гена *ERCC6* [9, 10]. Известно также, что биаллельные варианты в гене *ERCC6* являются причиной 70% случаев цереброокулофациоскелетного синдрома (англ. cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome; COFS), который имеет сходные с синдромом Коккейна клинические проявления, в связи с чем некоторые авторы считают его одним из типов синдрома Коккейна, проявляющимся еще во внутриутробном периоде [11, 12].

Патогенные варианты в генах *XPB* (*ERCC3*, 2q14.3), *XPD* (*ERCC2*, 19q13.32) и *XPG* (*ERCC5*, 13q33.1) вызывают редкие сочетания синдрома Коккейна с пигментной ксеродермой, а также характерны для синдрома чувствительности к ультрафиолетовому излучению (англ. ultraviolet sensitivity syndrome; UVSS), который, по мнению разных авторов, также считается частью спектра синдрома Коккейна [9, 12]. Установлено, что указанные гены кодируют белки, участвующие в эксцизионной репарации нуклеотидов (англ. nucleotide excision repair; NER) — универсальном механизме репарации ДНК. В норме эти белки действуют в такой последовательности: распознают повреждение — раскручивают молекулы ДНК — удаляют олигонуклеотид, содержащий поврежденный нуклеотид, — восстанавливают нуклеотидную последовательность [13, 14]. Распознавание повреждений происходит посредством глобальной геномной NER (англ. global genome nucleotide excision repair; GG-NER), удаляющей повреждения во всем геноме, включая нетранскрибируемую нить и «молчащую» структуру хроматина, и транскрипционной NER (англ. transcription-coupled nucleotide excision repair; TC-NER), участвующей в устранении повреждений в транскрибируемых участках генома [14, 15].

В патогенезе синдрома Коккейна TC-NER принимает непосредственное участие. Доказано, что гены *ERCC8* и *ERCC6* кодируют белки CSA (Cockayne syndrome A) и CSB (Cockayne syndrome B) соответственно, необходимые для осуществления TC-NER. В норме TC-NER запускается остановкой РНК-полимеразы II (по данным разных авторов, возможно также воздействие на РНК-полимеразу I и III) в ответ на поврежденный участок ДНК. Далее белки CSA и CSB вытесняют РНК-полимеразу, а на поврежденном участке ДНК формируется мультифункциональный транскрипционный фактор (англ. multi-functional transcription factor; TFIIH), контролирующий и поддерживающий работу геликаз — ферментов, разделяющих цепи двухцепочечных молекул ДНК. Лигирование сформированного участка осуществляют ДНК-лигаза I, ДНК-лигаза IIIa и XRCC1 (белок, являющийся интегральным регулятором эксцизионной репарации оснований). По окончании процесса репарации к ДНК вновь присоединяются CSA и CSB, и транскрипция РНК-полимеразным комплексом продолжается [15, 16].

При мутациях в генах *ERCC8* и *ERCC6* у пациентов с синдромом Коккейна возникает дефект механизма эксцизионной репарации нуклеотидов, который вызван повреждением транскрипционно активной ДНК ультрафиолетовым излучением. Как известно, все пациенты

с синдромом Коккейна имеют гиперчувствительность к ультрафиолетовому излучению, а преждевременное старение обусловлено ультрафиолет-индуцированным повреждением ДНК и преждевременным апоптозом клеток. При облучении ультрафиолетом фибробластов кожи больных с синдромом Коккейна процесс репарации ДНК замедляется [15–17].

В группе синдромов преждевременного старения синдром Коккейна объединен с пигментной ксеродермой и трихотриодистрофией, патогенез которых также связан с TC-NER [15]. Однако синдром Коккейна, в отличие от остальных заболеваний этой группы, не ассоциирован с высоким риском злокачественных новообразований, что связывают с ингибированием клеточного роста из-за апоптоза клеток с поврежденной ДНК [18]. В настоящее время данный вопрос остается предметом дискуссий [18].

Синдром Коккейна также связан с митохондриальной дисфункцией. Есть мнение, что белки CSB помогают рекрутировать, стабилизировать и/или удерживать белки эксцизионной репарации оснований (англ. base excision repair; BER) в репарационных комплексах, связанных с внутренней митохондриальной мембраной [19]. Предполагается, что при патологических изменениях в гене *ERCC6* фенотип заболевания обусловлен митохондриальной дисфункцией с повышенными потреблением кислорода, мембранным потенциалом и продукцией активных форм кислорода (АФК). Белок CSB действует через репарацию нуклеотидов ДНК, связанную с транскрипцией. Дефект вызывает активацию поли-АДФ-рибозополимеразы I (poly(ADP-ribose) polymerase 1; PARP1). Поли-АДФ-рибозилирование — это энергозатратный процесс, приводящий к увеличению потребления АФК и, следовательно, к снижению их количества. Чтобы увеличить выработку энергии в митохондриях, клетки уменьшают количество митохондриальных белков. Это ведет к повышению мембранного потенциала и, следовательно, к увеличению образования АФК, которые еще больше повреждают ДНК [20].

В 2023 г. были опубликованы результаты изучения ДНК генома фибробластов кожи, выделенных у семи пациентов с синдромом Коккейна. Выявлены значительные изменения метилирования ДНК в масштабах всего генома, существенно опережающие календарный (паспортный) возраст пациентов [21]. Кроме того, отмечено резкое увеличение эпигенетического возраста фибробластов (биологический возраст, оцениваемый в том числе по выраженности метилирования ДНК) больных синдромом Коккейна. При сравнении с результатами исследований пациентов с другими синдромами преждевременного старения обнаружено, что эпигенетическая сигнатура при синдроме Коккейна ближе к физиологическому старению, чем у пациентов с синдромом Хатчинсона — Гилфорда или синдромом Вернера, что позволяет рассматривать синдром Коккейна как модель ускоренного физиологического старения [21]. При этом известно, что у пациентов с синдромом Коккейна не нарушены длина теломер (концевые участки хромосом, образованные одноцепочечной ДНК и состоящие из множества повторяющихся единиц последовательности GGGTTA) и/или активность теломеразы [22, 23].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Исторически выделяют четыре типа синдрома Коккейна, хотя ряд исследователей полагают, что четких различий между типами нет [2, 24]. Считается, что тип I — это классический вариант синдрома, при кото-

ром основные клинические признаки заболевания возникают на первом-втором году жизни, степень тяжести — умеренная [2]. Тип II — тяжелая форма синдрома, признаки заболевания проявляются с рождения [2, 25]. Прогрессирующей формой типа II синдрома Коккейна (по мнению некоторых авторов) является цереброокулофациоскелетный синдром [12]. Тип III — наиболее легкая форма синдрома с поздним началом клинических проявлений (после 2 лет) [2, 25]. Четвертым типом синдрома Коккейна считается его сочетание с пигментной ксеродермой — крайне редкое состояние с тяжелым прогрессирующим течением [26]. В настоящее время считается, что генотип синдрома Коккейна типа A (*ERCC8*) проявляется фенотипом типа I, а типа B (*ERCC6*) — фенотипом типа II [27].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Выраженность клинических проявлений синдрома Коккейна зависит от типа заболевания. Так, при типе I при рождении отмечаются преимущественно нормальные массо-ростовые показатели, специфический фенотип отсутствует. Больные приобретают навыки самостоятельной ходьбы, прогрессирует речевое развитие, однако впоследствии отмечается регресс психомоторного развития [1, 2, 34]. Заболевание проявляется на первом-втором году жизни, характеризуется формированием специфического фенотипа (микроцефалия, глубоко посаженные глаза, «сморщенная» кожа, микрогнатия нижней челюсти, длинные пальцы рук и ног), светочувствительностью кожи, снижением темпов роста и набора массы тела (между 5 и 22 мес жизни) с последующей тяжелой задержкой роста ($< 2,5$ SD) и дефицитом массы, прогрессирующим снижением слуха и ухудшением зрения (в том числе развитием катаракты), поражением центральной и периферической нервной системы, нарушением работы сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата. Средняя продолжительность жизни — 16 лет [26, 27].

При типе II в большинстве случаев отмечаются пре- и постнатальная задержка роста, микроцефалия, прогрессирующий дефицит массы тела, врожденная катаракта, неонатальные контрактуры позвоночника и суставов, неврологические нарушения с тяжелой задержкой психомоторного развития, а также специфический фенотип (микроцефалия, запавшие глаза). По мере роста и развития сохраняются тяжелый дефицит массы и задержка роста с прогрессирующими симптомами и признаками поражения нервной и сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, нарушения зрения и слуха, светочувствительность кожи. Средняя продолжительность жизни — около 5 лет [1, 2, 27].

Цереброокулофациоскелетный синдром манифестирует пренатально, является тяжелым, прогрессирующим вариантом типа II синдрома Коккейна [11]. Клинически проявляется тяжелой внутриутробной задержкой роста, пренатальной микроцефалией, артрогрипозом с последующей постнатальной задержкой роста и дефицитом массы тела, врожденной катарактой, микрогнатией, сгибательными контрактурами локтевых и коленных суставов, генерализованным остеопорозом. Как правило, пациенты погибают в первые 3 года жизни [11, 12].

Основные симптомы синдрома Коккейна типа III проявляются после 2-летнего возраста, часто в подростковом периоде [1]. Отмечается задержка роста с легкими неврологическими нарушениями, прогрессирующей атаксией и светочувствительностью кожи. Известно, что

при типе III заболевания возможны нормальное речевое развитие и сохранение интеллекта [28, 29].

Сочетание пигментной ксеродермы и синдрома Коккейна отличается определенной корреляцией «генотип — фенотип». Так, при генетических вариантах в гене *XPB* (*ERCC3*) пациенты имеют более легкий фенотип заболевания: запавшие глаза, крючкообразный нос, пигментные изменения кожи, нормальные рост и масса, гипогонадизм, выраженная поздняя нейропатия со смешанными демиелинизирующими и аксональными признаками, у некоторых больных развивается рак кожи. Продолжительность жизни — ≥ 50 лет [30, 31]. При мутациях в гене *XPB* (*ERCC2*) отмечается тяжелый фенотип заболевания, характеризующийся задержкой внутриутробного развития, пренатальной микроцефалией, крипторхизмом, врожденной катарактой, тяжелыми нарушениями работы нервной системы, пигментными изменениями и атрофией кожи. Описаны случаи развития множественных опухолей кожи. Средняя продолжительность жизни неизвестна [32]. Мутации в гене *XPG* (*ERCC5*), так же как и в гене *XPB* (*ERCC2*), вызывают развитие тяжелого фенотипа заболевания с похожими клиническими признаками, однако существует мало данных об опухолевых процессах кожи при данной форме синдрома Коккейна [32].

Нарушение слуха

Нейросенсорная тугоухость — один из главных клинических симптомов синдрома Коккейна, описанный еще Эдвардом Коккейном в 1936 г. [5]. Выраженность снижения слуха напрямую связана с тяжестью клинических проявлений и типом синдрома. У большинства пациентов снижение слуха отмечается на втором-третьем году жизни с последующим прогрессированием. При тяжелом течении синдрома наблюдается неонатальная потеря слуха. При более легком течении, наоборот, снижение слуха может манифестировать относительно поздно — в подростковом возрасте [25, 33]. Патогенез потери слуха в полной мере не изучен. В числе причин отмечают поражение волосковых клеток улитки, поражение слуховых путей ствола мозга, замедление или отсутствие слуховых реакций ствола мозга [1, 34].

Нарушение зрения

При синдроме Коккейна описаны врожденная катаракта, дистрофия сетчатки, энофтальм, атрофия зрительных нервов, нистагм, псевдопапиллоэдема, ксерофтальмия, косоглазие, дальновзоркость и помутнение роговицы. Врожденная катаракта и дистрофия сетчатки являются классическими проявлениями синдрома Коккейна и имеют разные сроки манифестации в зависимости от типа заболевания [1, 35]. Катаракта, проявляющаяся в первые 3 года жизни, — признак легкой или умеренной тяжести заболевания. Напротив, врожденная катаракта — предиктор типа II синдрома Коккейна. Оперативное вмешательство по удалению врожденной катаракты в первые 3 мес жизни существенно снижает риски прогрессирующей потери зрения, однако может представлять технические трудности из-за энофтальма [36]. После операции у большинства пациентов развивается помутнение задней части хрусталика, что может потребовать повторного оперативного вмешательства [36]. Зачастую назначение интраокулярных линз невозможно из-за анатомических аномалий, в связи с чем возможна только очковая коррекция [37]. Еще одним классическим нарушением при синдроме Коккейна является дистрофия сетчатки, которая в боль-

шинстве случаев проявляется аномальной пигментацией типа «соль с перцем» и прогрессирует на протяжении всей жизни пациентов [33].

Нервная система

Значительная часть клинических проявлений синдрома Коккейна представлена неврологическими нарушениями, которые во многом определяют тяжесть течения заболевания. Одним из классических проявлений фенотипа при синдроме Коккейна является микроцефалия. В большинстве случаев при рождении отмечается нормальная окружность головы, а микроцефалия проявляется в процессе роста и развития вследствие низких темпов увеличения окружности головы до полной остановки в возрасте до 2 лет [37]. Средняя окружность головы пациентов с синдромом Коккейна типа I значительно ниже нормы [37]. Микроцефалия при рождении свидетельствует о тяжелом течении заболевания [37].

Типичным для пациентов с синдромом Коккейна является первичное повреждение олигодендроцитов и шванновских клеток (леммоцитов) [38]. С течением жизни возникают точечная потеря миелина («тигроидная лейкодистрофия») и сегментарная демиелинизирующая периферическая нейропатия [38]. Лейкодистрофия развивается в коре головного мозга, мозолистом теле, внутренней капсуле головного мозга, менее затрагивает мозжечок и ствол головного мозга. Полное отсутствие миелинизации наблюдается при тяжелом типе синдрома Коккейна и его подтипе — цереброокулофациоскелетном синдроме [1, 11]. Кроме того, при магнитно-резонансной томографии головного мозга у большинства (до 95%) пациентов с синдромом Коккейна может быть обнаружена двусторонняя кальцификация базальных ганглиев, зубчатого ядра и подкоркового белого вещества, в большинстве случаев развивающаяся после 3 лет жизни [38, 39]. Течение болезни сопровождается прогрессирующей атрофией головного мозга, нарастанием периферической нейропатии, приводящей к мышечной гипотонии, нейрогенному мочевому пузырю, гипер- и арефлексии, судорожным расстройствам и тремору; возможны инсульты и субдуральные кровоизлияния, вентрикуломегалия [38, 40].

Тяжелые поражения нервной системы, особенно в совокупности с поражением слуха и зрения, приводят к формированию прогрессирующей когнитивной дисфункции и умственной отсталости [1, 38, 40].

Сердечно-сосудистая система

У пациентов часто отмечается атеросклероз, характерный для возраст-ассоциированных заболеваний [41]. Описаны случаи фиброзных и кальцифицирующих васкулопатий, артериальной гипертензии, кардиомиопатии, расширение аорты. Возрастные изменения сосудов головного мозга незначительны, однако тяжелый атеро- и артериолосклероз могут стать причиной инсульта [38, 41].

Опорно-двигательный аппарат

У всех больных наблюдаются контрактуры крупных и мелких суставов, кифосколиоз. При тяжелом типе синдрома Коккейна отмечаются неонатальные контрактуры позвоночника и суставов [1, 24].

Эндокринная система

Нарушения функций гипоталамо-гипофизарной системы, щитовидной железы и надпочечников у больных с синдромом Коккейна не описаны. При легком тече-

нии заболевания и дожитии до подросткового возраста появление вторичных половых признаков происходит в соответствующие возрасту сроки. Имеется единичное описание рождения ребенка пациенткой с синдромом Коккейна [41].

Зубочелюстная система

У большинства пациентов отмечаются различные зубочелюстные аномалии: ретрогнатия, микрогнатия, высоко изогнутое узкое небо, скученность зубов, гиподонтия (преимущественно отсутствие постоянного бокового резца, вторых премоляров), резцы отверткообразной формы, микродонтия, радикуломегалия, множественный кариес зубов (связан преимущественно с аномалиями эмали) и гипоплазия эмали. Прорезывание зубов обычно происходит в соответствующие возрасту сроки [42].

Пищеварительная система

У пациентов с синдромом Коккейна описаны гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, поражение печени, варьирующее от умеренного повышения уровня печеночных ферментов до холестатической болезни печени и печеночно-клеточной недостаточности [1, 2]. Описана серия случаев развития осложнений со стороны пищеварительной системы у пациентов с синдромом Коккейна, принимавших метронидазол. У 8 пациентов (8% от всей когорты) после терапии метронидазолом развилась острая печеночная недостаточность, в 3 случаях — с летальным исходом. Интервал между первоначальным введением препарата и смертью составил от 6 до 11 сут. Механизм гепатотоксичности неизвестен. В настоящее время синдром Коккейна рассматривается как абсолютное противопоказание к применению метронидазола [43].

Функция почек

Примерно у 60–70% пациентов отмечаются заболевания почек [44, 45]. Описаны случаи гиперfiltrации, микроальбуминурии, гиперальдостеронизма без почечной недостаточности или стеноза почечных артерий, кистозно-очагового сегментарного гломерулосклероза, артериосклероза, тубулоинтерстициального фиброза и канальцевой атрофии; почечная недостаточность. Прогноз для жизни при развитии заболевания почек у больных с синдромом Коккейна крайне неблагоприятный [45–47].

На сегодняшний день определены диагностические критерии синдрома Коккейна, из которых основными («большими») критериями являются прогрессирующая микроцефалия, задержка роста и психомоторного развития, а второстепенными («малыми») — прогрессирующая нейросенсорная тугоухость, пигментная ретинопатия и/или катаракта, кожная фоточувствительность, гипоплазия эмали и энофтальмия [1].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

На наш взгляд, дифференциальная диагностика с синдромом Хатчинсона – Гилфорда, синдромом Блума и синдромом Ротмунда – Томсона невозможна ввиду различий патогенеза, фенотипа, клинических проявлений заболеваний, подходов к наблюдению и лечению, притом что перечисленные синдромы также отнесены к синдромам преждевременного старения. Дифференциальная диагностика синдрома Коккейна проводится с синдромом чувствительности к ультрафиолетовому излучению, пигментной ксеродермой, синдромом Айкарди – Гутьереса и синдромом Секкеля.

Синдром чувствительности к ультрафиолетовому излучению

Ультраорфанное заболевание, связанное с биаллельными вариантами в гене *UVSSA*, приводящими к дефициту репарации ДНК. Последний связан с транскрипцией и иссечением нуклеотидов (TC-NER), устраняющими повреждения ДНК в активно транскрибируемых генах [48]. При синдроме чувствительности к ультрафиолетовому излучению, в отличие от синдрома Коккейна, не отмечено случаев неврологических нарушений, отклонений в развитии или онкологических заболеваний. В 2005 г. было выдвинуто предположение, что CSB-клетки, в отличие от UVSS-клеток, испытывают сложности в реактивации поврежденных плазмид окислительными основаниями, что объясняет данные различия [49, 50].

В 2022 г. была использована система CRISPR-Cas9 (система редактирования генома) для разрушения экзона 1 гена *UVSSA* в линии клеток эмбриональной почки человека HEK293 [51]. Нокаутированные клетки продемонстрировали предсказанную чувствительность к повреждениям, блокирующим транскрипцию, вызванным ультрафиолетовым излучением, точно так же, как в клеточных линиях пациентов с синдромом Коккейна. Остановка транскрипции в линии клеток с нокаутом *UVSSA* привела к ATM- (серин/треонинная протеинкиназа) -зависимому фосфорилированию H2Aх (гистон репарации ДНК) и задержке синтеза ДНК, устраняемой ингибитором ATM. Потеря белка *UVSSA* не повышала чувствительность к окислительному повреждению или к ингибиторам поли-АДФ-рибозополимеразы, в отличие от клеток больных с синдромом Коккейна [52].

Пигментная ксеродерма

Редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанное с мутациями в генах *XPA*, *XPB* (*ERCC3*), *XPC*, *XPD* (*ERCC2*), *XPE* (*DDB2*), *XPF* (*ERCC4*), *XPB* (*ERCC5*) и *XPV* (*POLH*) [51].

Клинические проявления пигментной ксеродермы напрямую зависят от типа мутации, а также тяжести и длительности воздействия солнечного света [51]. Манифестирует заболевание в среднем с 2 лет, но представлены описания солнечных ожогов у пациентов с пигментной ксеродермой и в первые недели жизни [51, 53]. Реакция на солнечный свет в большинстве случаев проявляется множественной веснушчатой пигментацией на открытых участках кожи [51, 53]. При отсутствии защиты от солнечного излучения отмечается появление признаков фотостарения кожи — прогрессирующие сухость, огрубление и атрофичность кожных покровов, их гипер- и гипопигментация [51, 53].

В отличие от синдрома Коккейна, пигментная ксеродерма характеризуется высоким риском развития онкологических заболеваний. Риск немеланомного рака кожи при данном заболевании в 10 тыс. раз выше, чем у здоровых людей [54]. Помимо этого, отмечается 50-кратное увеличение риска развития висцеральных злокачественных новообразований, особенно центральной нервной системы [54]. Высоким является и риск развития плоскоклеточного рака кончика языка [54].

Воздействие солнечного света при пигментной ксеродерме вызывает поражение органов зрения. Развивается тяжелый кератит, приводящий к помутнению и васкуляризации роговицы, а также к развитию злокачественных новообразований век и меланоме глаза [55]. У большинства пациентов наблюдается светобоязнь [55].

У 30% пациентов отмечаются неврологические симптомы и умственная отсталость [56]. Неврологические

нарушения являются результатом прогрессирующей дегенерации нейронов, что впоследствии приводит к нейро-сенсорной глухоте, атаксии, арефлексии, микроцефалии и умственной отсталости, что характерно и для синдрома Коккейна. У пациентов с патогенными вариантами в генах *XPC*, *XPE* и *XPV* редко наблюдаются сильные реакции на солнечные ожоги и/или неврологические нарушения, что связано с их особым влиянием на NER [56].

Синдром Айкарди – Гутьереса

Редкое нейродегенеративное наследственное ауто-иммунное заболевание, связанное с нарушением ответа на интерферон при вирусных инфекциях и вызванное генетическими изменениями в генах *TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR*, *IFIH*, *LSM11*, *RNU7-1* [57, 58]. Клинические проявления включают в себя задержку психомоторного развития, прогрессирующую микроцефалию, кальцификацию базальных ганглиев, кистозные образования белого вещества головного мозга, спастичность и дистонию. У большинства пациентов развивается эритема со светочувствительностью, которая и напоминает симптомы синдрома Коккейна [57, 58].

Синдром Секкеля

Редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное генетическими вариантами в генах *ATR*, *RBBP8*, *CENPJ*, *CEP152*, *CEP63*, *NIN*, *DNA2*, *TRAP1* и *NSMCE2* [59, 60]. Синдром Секкеля характеризуется пре- и постнатальной задержкой роста и дефицитом массы тела, тяжелой микроцефалией, микрогнатией, низко посаженными ушами, клювовидным носом с сопутствующими тяжелыми неврологическими нарушениями и умственной отсталостью, что требует дифференциальной диагностики с синдромом Коккейна типа II, который также проявляется с рождения [59, 60].

ЛЕЧЕНИЕ

Пациентам с синдромом Коккейна необходимо наблюдаться междисциплинарной командой врачей (детский эндокринолог, невролог, офтальмолог, оториноларинголог, сурдолог, ортопед) с целью своевременного обнаружения осложнений и их коррекции. Полный спектр специалистов и кратность наблюдений определяются по показаниям. В настоящее время патогенетическое лечение синдрома Коккейна отсутствует, однако ведется разработка генотерапевтических препаратов. Так, в 2020 г. S. Wang и соавт. опубликовали результаты работы по генерации индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) из фибробластов пациента с синдромом Коккейна с гетерозиготными мутациями в гене *ERCC6* (с.643G>T в экзоне 4 и с.3776C>A в экзоне 18) [61]. Далее они получили ИПСК с генной коррекцией (GC-iPSC), используя метод генного редактирования CRISPR/Cas9. ИПСК и GC-iPSCs были дифференцированы в мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и нервные стволовые клетки (НСК). Генная коррекция привела к восстановлению способности к репарации ДНК, снижению преждевременного апоптоза и, как следствие, отсрочила преждевременное старение, в том числе после воздействия ультрафиолетового облучения или репликативного стресса. Полученные из CS-iPSC МСК с генной коррекцией продемонстрировали высокую жизнеспособность по сравнению с пораженными клетками, сохранили высокую стабильность генома и не образовывали опухолей *in vivo*. Результаты этого исследования демонстрируют потенциал терапии

больных с синдромом Коккейна с использованием ауто-логичных стволовых клеток [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с редкостью синдрома Коккейна необходимы дополнительные исследования клинических проявлений заболевания. Учитывая вариабельность фенотипа болезни, наличие патологии органов зрения, слуха, поражения опорно-двигательного аппарата и нарушение работы нервной, пищеварительной и сердечно-сосудистой систем, сложна и дифференциальная диагностика данного заболевания, что приводит к ошибочным диагнозам и неверной тактике ведения пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Л. Кунгурцева — выработка концепции, работа с данными и анализ данных, написание и редакционная подготовка рукописи.

А.В. Витебская — выработка концепции, работа с данными и анализ данных, редакционная подготовка рукописи, руководство.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anastasiya L. Kungurtseva — conception, data processing data analysis, manuscript writing and editing.

Alisa V. Vitebskaya — conception, data processing data analysis, manuscript editing, guidance.

ORCID

А.Л. Кунгурцева

<https://orcid.org/0000-0001-7363-3093>

А.В. Витебская

<https://orcid.org/0000-0001-5689-0194>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Karikkineth AC, Scheibye-Knudsen M, Fivenson E, et al. Cockayne syndrome: Clinical features, model systems and pathways. *Ageing Res Rev*. 2017;33:3–17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.002>
- Hafsi W, Saleh HM. Cockayne Syndrome. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525998>. Accessed on June 09, 2024.
- Chikhaoui A, Kraoua I, Calmels N, et al. Heterogeneous clinical features in Cockayne syndrome patients and siblings carrying the same CSA mutations. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):121. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02257-1>
- Milosic F, Hengstschiäger M, Osmanagic-Myers S. Premature aging in genetic diseases: what conclusions can be drawn for physiological aging. *Front Aging*. 2024;4:1327833. doi: <https://doi.org/10.3389/fragi.2023.1327833>
- Cockayne EA. Dwarfism with retinal atrophy and deafness. *Arch Dis Child*. 1936;11(61):1–8. doi: <https://doi.org/10.1136/ad.11.61.1>
- Cockayne EA. Dwarfism with Retinal Atrophy and Deafness. *Arch Dis Child*. 1946;21(105):52–54.
- Neill CA, Dingwall MM. A syndrome resembling progeria: A review of two cases. *Arch Dis Child*. 1950;25(123):213–223. doi: <https://doi.org/10.1136/ad.25.123.213>
- Czeizel AE, Marchalkó M. Cockayne syndrome type III with high intelligence. *Clin Genet*. 1995;48(6):331–333. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1995.tb04121.x>
- Calmels N, Botta E, Jia N, et al. Functional and clinical relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome. *J Med Genet*. 2018;55(5):329–343. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104877>
- Kashiyama K, Nakazawa Y, Pilz DT, et al. Malfunction of nuclease ERCC1-XPF results in diverse clinical manifestations and causes Cockayne syndrome, xeroderma pigmentosum, and Fanconi anemia. *Am J Hum Genet*. 2013;92(5):807–819. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.04.007>
- Sirchia F, Fantasia I, Feresin A, et al. Prenatal findings of cataract and arthrogryposis: recurrence of cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome and review of differential diagnosis. *BMC Med Genomics*. 2021;14(1):89. doi: <https://doi.org/10.1186/s12920-021-00939-6>
- Le Van Quyen P, Calmels N, Bonnière M, et al. Prenatal diagnosis of cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome: Report of three fetuses and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2020;182(5):1236–1242. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61520>

- Гуцол Л.О., Минакина Л.Н., Непомнящих С.Ф. и др. Основные белки эксцизионной репарации нуклеотидов у человека // *Байкальский медицинский журнал*. — 2015. — Т. 137. — № 6. — С. 33–36. [Gutsol LO, Minakina LN, Nepomniashikh SF. Key Nucleotide Excision Repair Proteins in Humans. *Baikal Medical Journal*. 2015;137(6):33–36. (In Russ).]
- Петрусева И.О., Евдокимов А.Н., Лаврик О.И. Молекулярные механизмы действия системы общегеномной эксцизионной репарации нуклеотидов // *Acta Naturae*. — 2014. — Т. 6. — № 1. — С. 24–36. [Petruseva IO, Evdokimov AN, Lavrik OI. Molekulyarnye mekhanizmy deistviya sistemy obshchegenomnoi eksstzionnoi reparatsii nukleotidov. *Acta Naturae*. 2014;6(1):24–36. (In Russ).]
- Hoag A, Duan M, Mao P. The role of Transcription Factor IIF complex in nucleotide excision repair. *Environ Mol Mutagen*. 2024;65(Suppl 1):72–81. doi: <https://doi.org/10.1002/em.22568>
- Theil AF, Häckes D, Lans H. TFIIH central activity in nucleotide excision repair to prevent disease. *DNA Repair (Amst)*. 2023;132:103568. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2023.103568>
- Venema J, Mullenders LH, Natarajan AT, et al. The genetic defect in Cockayne syndrome is associated with a defect in repair of UV-induced DNA damage in transcriptionally active DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(12):4707–4711. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.87.12.4707>
- Caputo M, Frontini M, Velez-Cruz R, et al. The CSB repair factor is overexpressed in cancer cells, increases apoptotic resistance, and promotes tumor growth. *DNA Repair (Amst)*. 2013;12(4):293–299. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2013.01.008>
- Scheibye-Knudsen M, Scheibye-Alsing K, Canugovi C, et al. A novel diagnostic tool reveals mitochondrial pathology in human diseases and aging. *Aging (Albany NY)*. 2013;5(3):192–208. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.100546>
- Boetefuer EL, Lake RJ, Dreval K, Fan HY. Poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP1) promotes oxidative stress-induced association of Cockayne syndrome group B protein with chromatin. *J Biol Chem*. 2018;293(46):17863–17874. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.004548>
- Crochemore C, Chica C, Garagnani P, et al. Epigenomic signature of accelerated ageing in progeroid Cockayne syndrome. *Aging Cell*. 2023;22(10):e13959. doi: <https://doi.org/10.1111/acel.13959>
- Giardini MA, Segatto M, da Silva MS, et al. Telomere and telomerase biology. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014;125:1–40. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397898-1.00001-3>
- Revy P, Kannengiesser C, Bertuch AA. Genetics of human telomere biology disorders. *Nat Rev Genet*. 2023;24(2):86–108. doi: <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00527-z>

24. Moriwaki S. Cockayne Syndrome. *Brain Nerve*. 2019;71(4):390–393. doi: <https://doi.org/10.11477/mf.1416201282>
25. Laugel V. Cockayne syndrome: the expanding clinical and mutational spectrum. *Mech Ageing Dev*. 2013;134(5-6):161–170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2013.02.006>
26. Wilson BT, Stark Z, Sutton RE, et al. The Cockayne Syndrome Natural History (CoSynH) study: clinical findings in 102 individuals and recommendations for care. *Genet Med*. 2016;18(5):483–493. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.110>
27. Baer S, Tuzin N, Kang PB, et al. Growth charts in Cockayne syndrome type 1 and type 2. *Eur J Med Genet*. 2021;64(1):104105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.104105>
28. Natale V. A comprehensive description of the severity groups in Cockayne syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(5):1081–1095. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33933>
29. Spitz MA, Severac F, Obringer C, et al. Diagnostic and severity scores for Cockayne syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):63. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01686-8>
30. Dev N, Aggarwal P. Xeroderma pigmentosum-Cockayne syndrome complex. *Indian J Med Res*. 2020;152(Suppl 1):S74–S75. doi: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2097_19
31. Piccione M, Belloni Fortina A, Ferri G, et al. Xeroderma Pigmentosum: General Aspects and Management. *J Pers Med*. 2021;11(11):1146. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm11111146>
32. Natale V, Raquer H. Xeroderma pigmentosum-Cockayne syndrome complex. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):65. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0616-2>
33. Sartorelli J, Travaglini L, Macchiaiolo M, et al. Spectrum of ERCC6-Related Cockayne Syndrome (Type B): From Mild to Severe Forms. *Genes (Basel)*. 2024;15(4):508. doi: <https://doi.org/10.3390/genes15040508>
34. Iwasaki S, Kaga K. Chronological changes of auditory brainstem responses in Cockayne's syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1994;30(3):211–221. doi: [https://doi.org/10.1016/0165-5876\(94\)90062-0](https://doi.org/10.1016/0165-5876(94)90062-0)
35. Brodsky MC, Renaud DL. Pseudopapilledema in Cockayne syndrome. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021;22:101035. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2021.101035>
36. McElvanney AM, Wooldridge WJ, Khan AA, et al. Ophthalmic management of Cockayne's syndrome. *Eye (Lond)*. 1996;10(Pt 1):61–64. doi: <https://doi.org/10.1038/eye.1996.9>
37. Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome: review of 140 cases. *Am J Med Genet*. 1992;42(1):68–84. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320420115>
38. Rajamani G, Stafki SA, Daugherty AL, et al. Cognitive Decline and Other Late-Stage Neurologic Complications in Cockayne Syndrome. *Neurol Clin Pract*. 2024;14(4):e200309. doi: <https://doi.org/10.1212/CPJ.000000000000200309>
39. Koob M, Laugel V, Durand M, et al. Neuroimaging in Cockayne syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(9):1623–1630. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2135>
40. Scaioli V, D'Arrigo S, Pantaleoni C. Unusual neurophysiological features in Cockayne's syndrome: a report of two cases as a contribution to diagnosis and classification. *Brain Dev*. 2004;26(4):273–280. doi: [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(03\)00130-X](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(03)00130-X)
41. Hayashi M, Miwa-Saito N, Tanuma N, et al. Brain vascular changes in Cockayne syndrome. *Neuropathology*. 2012;32(2):113–117. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2011.01241.x>
42. Tamura A, Yamaguchi K, Yanagida R, et al. Physical, oral, and swallowing functions of three patients with type a xeroderma pigmentosum: a report of three cases. *BMC Oral Health*. 2024;24(1):163. doi: <https://doi.org/10.1186/s12903-024-03933-3>
43. Wilson BT, Strong A, O'Kelly S, et al. Metronidazole Toxicity in Cockayne Syndrome: A Case Series. *Pediatrics*. 2015;136(3):e706–e708. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0531>
44. Stern-Delfils A, Spitz MA, Durand M, et al. Renal disease in Cockayne syndrome. *Eur J Med Genet*. 2020;63(1):103612. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.01.002>
45. Kubota M, Ohta S, Ando A, et al. Nationwide survey of Cockayne syndrome in Japan: Incidence, clinical course and prognosis. *Pediatr Int*. 2015;57(3):339–347. doi: <https://doi.org/10.1111/ped.12635>
46. Ben Chehida A, Ghali N, Ben Abdelaziz R, et al. Renal Involvement in 2 Siblings With Cockayne Syndrome. *Iran J Kidney Dis*. 2017;11(3):253–255.
47. Muzammal M, Ali MZ, Ahmad S, et al. The molecular genetics of UV-Sensitive syndrome: A rare dermal anomaly. *J Pak Med Assoc*. 2021;71(10):2391–2396. doi: <https://doi.org/10.47391/JPMA.03-476>
48. Yew YW, Giordano CN, Spivak G, Lim HW. Understanding photodermatoses associated with defective DNA repair: Photosensitive syndromes without associated cancer predisposition. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(5):873–882. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.03.044>
49. Spivak G. UV-sensitive syndrome. *Mutat Res*. 2005;577(1-2):162–169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2005.03.017>
50. Kordon MM, Arron S, Cleaver JE, et al. The UVSSA protein is part of a genome integrity homeostasis network with links to transcription-coupled DNA repair and ATM signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(11):e2116254119. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.2116254119>
51. Brambullo T, Colonna MR, Vindigni V, et al. Xeroderma Pigmentosum: A Genetic Condition Skin Cancer Correlated-A Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2022;2022:8549532. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/8549532>
52. Black JO. Xeroderma Pigmentosum. *Head Neck Pathol*. 2016;10(2):139–144. doi: <https://doi.org/10.1007/s12105-016-0707-8>
53. Stefanini M, Kraemer KHK. Xeroderma pigmentosum. In: *Neurocutaneous Diseases*. Ruggieri M, Pascual-Castroviejo I, Di Rocco C, eds. Wien; New York: Springer; 2008. pp. 771–792.
54. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet*. 2011;48(3):168–176. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.083022>
55. Ramkumar HL, Brooks BP, Cao X, et al. Ophthalmic manifestations and histopathology of xeroderma pigmentosum: two clinicopathological cases and a review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2011;56(4):348–361. doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2011.03.001>
56. Garcia-Moreno H, Langbehn DR, Abiona A, et al. Neurological disease in xeroderma pigmentosum: prospective cohort study of its features and progression. *Brain*. 2023;146(12):5044–5059. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awad266>
57. Oleksy B, Mierzewska H, Tryfon J, et al. Aicardi-Goutières Syndrome due to a SAMHD1 Mutation Presenting with Deep White Matter Cysts. *Mol Syndromol*. 2022;13(2):132–138. doi: <https://doi.org/10.1159/000518941>
58. Senju C, Nakazawa Y, Shimada M, et al. Aicardi-Goutières syndrome with SAMHD1 deficiency can be diagnosed by unscheduled DNA synthesis test. *Front Pediatr*. 2022;10:1048002. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1048002>
59. Ouattara ABL, Barro M, Nacro SF, et al. The Seckel syndrome: A case observed in the pediatric department of the University Hospital Center Sourou Sanou (Burkina Faso). *Pediatr Rep*. 2020;12(1):8231. doi: <https://doi.org/10.4081/pr.2020.8231>
60. Saeidi M, Shahbandari M. A Child with Seckel Syndrome and Arterial Stenosis: Case Report and Literature Review. *Int Med Case Rep J*. 2020;13:159–163. doi: <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S241601>
61. Wang S, Min Z, Ji Q, et al. Rescue of premature aging defects in Cockayne syndrome stem cells by CRISPR/Cas9-mediated gene correction. *Protein Cell*. 2020;11(1):1–22. doi: <https://doi.org/10.1007/s13238-019-0623-2>