

ПРОГЕРИЯ (ОБЗОР)

С. Р. Утц — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней, профессор, доктор медицинских наук; **Е.Е. Тальникова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра кожных и венерических болезней, студентка 6 курса; **В.Н. Шерстнева** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра кожных и венерических болезней, ассистент, кандидат медицинских наук; **Е.В. Румянцева** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра кожных и венерических болезней, доцент, кандидат медицинских наук.

PROGERIA (REVIEW)

S. R. Utz — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Skin and Venereal Diseases, Professor, Doctor of Medical Science; **E. E. Talnikova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Skin and Venereal Diseases, the 6th year student; **V. N. Sherstneva** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Skin and Venereal Diseases, Assistant of Professor, Candidate of Medical Science; **E. V. Rumyantseva** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Skin and Venereal Diseases, Docent, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 9.09.2014 г.

Дата принятия в печать — 22.09.2014 г.

Утц С. Р., Тальникова Е. Е., Шерстнева В. Н., Румянцева Е. В. Прогерия (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (3): 522–524.

Представлены данные литературы, отражающие этиологию, клинику и дифференциальный диагноз прогерии детского возраста и взрослых.

Ключевые слова: преждевременное старение, наследственность, детский возраст, взрослые.

Utz SR, Talnikova EE, Sherstneva VN, Rumyantseva EV. Progeria (review). Saratov Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10 (3): 522–524.

The data of literature, reflecting etiology, clinical features and differential diagnosis of progeria of childhood and adult are presented.

Key words: premature ageing, heredity, childhood, adults.

Все в мире имеет свой срок существования. Человеческий организм рассчитан на определенный период жизни, различный для каждого индивидуума. Известный русский ученый И.И. Мечников считал смерть раньше ста пятидесяти лет «насильственной». По мнению многих крупных исследователей, человек должен жить в среднем до ста шестидесяти лет. К сожалению, наука не имеет никакого средства против физиологического старения, которое неизбежно, как и существенные изменения, характерные для него [1].

Старение — нормальный непрерывный физиологический процесс, который является неотъемлемой, составной частью жизни. Эта проблема затронута еще Цицероном в его произведении «De senectute» («О старости»): «...всегда существовала необходимость в каком-то завершении, и когда время наступает, нам приходится, подобно плодам деревьев или плодам земли, в известной мере увядать и опадать».

В течение всей жизни в организме постоянно происходят изменения, без которых его существование невозможно. Считается, что от рождения и до определенного возраста человек растет и развивается, но только в 25 лет обывателям становятся последние хрящи в эпифизах трубчатых костей, и рост затормаживается, поэтому этот возрастной период считается переломным моментом, с которого начинается движение к старости [2].

В медицинском и социально-экономическом плане преждевременное старение приобретает наибольшее значение в ассоциации с возрастными болезнями, которые развиваются быстро, приводят к одряхлению и инвалидности. Некоторые авторы считают, что атеросклероз является одним из факторов, определяющих характер старения и его темп. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы ухудшается в большей степени, чем при фи-

зиологическом («нормальном») угасании организма. Прогрессирующий склероз сосудов мозга по своим симптомам напоминает одряхление организма такими признаками, как изменение кожи, волос, осанки, и иногда рассматривается в качестве возможной «модели» преждевременного старения [3].

При некоторых заболеваниях наступает ускорение темпа старения, и пациент выглядит значительно старше своих сверстников. Особое место по раннему проявлению занимают синдромы преждевременной старости наследственной природы, представляющие явную патологию. Это так называемые прогерии.

Прогерия (греч. progerōs преждевременно состарившийся) — комплексная мезоэктодермальная дисплазия [4]. Выделяют две формы прогерии: детская — Hutchinson Gilford Progeria Syndrome (HGPS); прогерия взрослых — синдром Вернера [5].

Преждевременное старение в детском возрасте было описано в 1886 г. английским врачом Dr. Jonathan Hutchinson у ребенка 6 лет, оно проявлялось атрофией кожи и её придатков [6]. Термин «прогерия» был введен Dr. Gilford, изучившим клинико-морфологические особенности этой патологии [7, 8].

HGPS вызван спорадической аутосомно-доминантной мутацией в гене LMNA, который осуществляет синтез белка Lamin A, являющегося основой клеточного ядра и носящего название прогерин. Он способствует нестабильности ядер, приводя к ускорению процесса старения и развитию прогерии [9]. Также имеются данные о возможном его расположении на 1-й хромосоме [10] (рисунок).

Первые признаки заболевания возникают у детей на первом или втором году жизни. Больные имеют характерный внешний вид: низкий рост, относительно большую голову и уменьшенную лицевую часть черепа, тонкий клювовидный нос, микрогнатию, экзофтальм, оттопыренные уши. Кроме того, отмечается уменьшение подкожной жировой клетчатки, гиперпигментация, истончение кожи, которая становится сухой, морщинистой, местами склеродермоподобной. Ногтевые пластинки дистрофичные,

Ответственный автор — Тальникова Екатерина Евгеньевна
Тел.: +79271391984
E-mail: mina_tlt@mail.ru



Прогерия детского возраста

аномальной формы, могут полностью отсутствовать. Наблюдается преждевременное поседение волос, тотальная алопеция. Брови и ресницы редкие, тонкие. Больные отстают в половом развитии. Интеллект не страдает. В крови повышен уровень холестерина и липопротеидов. Имеет место изменение коллагеновых волокон: дезорганизация, утолщение, снижение растворимости. Продолжительность жизни от 7 до 27 лет. Большинство больных погибают от атеросклеротических осложнений и злокачественных новообразований. На аутопсии выявляются генерализованный атеросклероз, фиброз миокарда; отложение жироподобного вещества в мозге, коре надпочечников, почках, печени, половых желез; истончение коркового слоя в костях [5, 11].

Некоторые клинические признаки, сходные с синдромом Гетчинсона–Гилфорда, присущи семейной акрогерии Готтрона. Эта патология проявляется при рождении или в первые годы жизни и является наследственной и семейной. Сопровождается истончением кожи верхних конечностей, преимущественно кистей. Сквозь дряблую полупрозрачную желтовато-белого цвета атрофическую кожу просвечивают сосуды. Пальцы конусовидно истончены (акромикрия) [12].

Патогенетического лечения и профилактики *progeria infantum* в настоящее время не существует. Однако фондом Progeria Research Foundation проведен ряд клинических испытаний. Согласно этим исследованиям, препарат Lonafarnib типа фарнезилтрансферазы ингибитор (ФТИ), изначально разработанный для лечения рака, оказался эффективным в отношении прогерии. У каждого больного прогерией наблюдалось улучшение по одному из четырех параметров: повышение массы тела, улучшение слуха, улучшение костной структуры и, самое главное, повышение гибкости кровеносных сосудов [13].

В качестве симптоматической терапии применяются антиоксидантные препараты, витамин Е и дру-

гие лекарственные средства. Пациентам рекомендуется избегать воздействия травмирующих факторов на кожу [14].

Дифференциальная диагностика детской прогерии проводится с синдромом Коккейна, для которого характерно: непропорциональная карликовость, диффузный пигментный ретинит с обесцвечиванием диска зрительного нерва, глухота, атаксический тремор, повышенная чувствительность к ультрафиолетовым лучам и снижение интеллекта.

Следует также отличать синдром Гетчинсона–Гилфорда от синдрома Ульриха–Фремерей–Доны — врожденного симптомокомплекса, проявляющегося треугольной формой черепа с расходящимися швами, катарактой, гипотрихозом с очаговой алопецией вдоль костных швов.

Дифференциальный диагноз с синдромом Ханхарта (гипофизарно-церебральный нанизм) базируется на наличии ранних геродермических изменений на лице, которое становится морщинистым, пропорциональной карликовости в сочетании с гипогенитализмом, иногда гипотиреозом. В крови снижена щелочная фосфатаза, отмечается анемия и лимфоцитопения, в моче — снижение уровня тирео- и гонадотропных гормонов.

При синдроме Ротмунда–Томпсона отсутствуют карликовость, евнухоидизм и патология сердечно-сосудистой системы [4].

Прогерия взрослых (син.: синдром Вернера) наследуется по аутосомно-рецессивному типу, при этом имеет место сцепление с группой маркеров 8-й хромосомы [10, 14]. Впервые этот синдром был описан Вернером в 1904 г. в диссертации «Катаракта в соединении со склеродермией» у четырех братьев и сестер. В 20% случаев отмечались кровнородственные браки [15].

Имеются данные о нарушении метаболизма соединительной ткани при этом синдроме, что подтверждается изменениями пролиферативной активности фибробластов и наличием дефекта синтеза гликозаминогликанов [10]. Повышенная гиалинизация базальных мембран вызывает сдавление семявыводящих канальцев у мужчин, патологию овариальной системы у женщин, что приводит к бесплодию. По этой же причине нарушается функция печени, почек, желез внутренней секреции. Гистологическая картина: атрофия эпидермиса, дермы, скопление меланоцитов в базальном слое эпидермиса, гиалинизация и атеросклероз сосудов [14]. Манифестирует заболевание в возрасте 14–18 лет. Носит прогрессивное течение [16].

Первыми признаками прогерии являются преждевременное старение волос и прогрессирующая алопеция. Больные низкого роста с маскообразным лицом, клювовидным носом и выступающим подбородком. Кожа истончена, блестящая, натянутая, особенно в области голеней, где отчетливо видна сеть кровеносных сосудов. Подкожно-жировая клетчатка и мышцы атрофированы, в силу чего конечности непропорционально тонкие. Отмечается нарушение пигментации (де- и гиперпигментация). В ряде случаев диагностируют ювенильную катаракту, нарушения эндокринной системы (гипогонадизм, сахарный диабет), атеросклероз, остеопороз, инфаркт миокарда. Кроме того, встречается ладонно-подошвенная кератодермия, дистрофические изменения ногтей пластинок. Иногда обнаруживаются дефекты интеллекта [14]. Высок риск развития меланомы, остеосаркомы, рака щитовидной железы и других видов опухолей

[17]. В периодической литературе также описаны случаи сочетания синдрома Вернера с псориазической эритродермией и несращением твердого неба [16, 18, 19]. Летальный исход чаще всего наступает после 40 лет от злокачественных новообразований или сердечно-сосудистой патологии. Лечение симптоматическое [14].

Синдром Вернера следует отличать от детской прогерии, старческой атрофии кожи синдрома Ротмунда — Томпсона.

Progeria infantum начинается в раннем детском возрасте. Проявляется отставанием в физическом и половом развитии, акромикрией, дистрофией зубов, отсутствием нарушений интеллекта, выраженной сердечно-сосудистой патологией, от которой летальный исход наступает обычно в молодом возрасте.

Старческая атрофия кожи отличается от прогерии взрослых более поздним (после 50 лет) развитием физического увядания, медленным прогрессирующим изменением тургора, эластичности, цвета и процессов регенерации кожи, постепенным поредением или выпадением волос на голове (алореция senilis). Ногти утолщаются, становятся ломкими. На лице в области лба и носа наблюдается гипертрофия сальных желез, на лбу иногда формируются желтоватого цвета узелки (adenoma sebaceum senile). Вокруг глаз в височных областях образуются очаги уплотнения с расширенными порами (сенильная эластома). Кроме того, возможны милиумподобные кисты, фолликулярный гиперкератоз и диффузные комедоны (синдром Фавре — Ракушо) [4].

В 1974 г. Gilkes описал наследственное заболевание, занимающее промежуточное положение между прогерией детской и взрослых и назвал его «метагерия».

При этом патологическом состоянии больные бывают высокого роста, астенического телосложения, с выдающейся центральной частью лица, большими глазами без экзофтальма, с редкими дистрофичными волосами и слабовыраженной кахексией. Имеет место дисгидроз ладоней и подошв. В области конечностей кожа тонкая с телеангиэктазиями и участками гиперпигментации. Отличительной чертой является наличие раннего атеросклероза и сахарного диабета.

Гистологически определяется атрофия кожи. Лечение симптоматическое [14, 20].

Несмотря на редкость возникновения прогерии, больные с преждевременным старением заслуживают внимания дерматологов, педиатров, генетиков и врачей других специальностей. Наличие комплекса разнообразных клинико-морфологических изменений, имеющих сходство с другими дерматозами, неблагоприятный прогноз и проведение только симптоматической терапии диктуют необходимость изучения патогенетических механизмов и создания эффективных методов лечения для коррекции психоэмоционального состояния больных прогерией и улучшения качества их жизни.

References (Литература)

1. Ayrapetov SG. Health, emotions, beauty. M.: Molodaya gvardiya, 1977; 11 p. Russian (Айрапетов С. Г. Здоровье, эмоции, красота. М.: Молодая гвардия, 1977; 11 с.)
2. Makhotin YV, Karev OV, Losev TN. A book about health: sourcebook. M.: Meditsina, 1988; 417 p. Russian (Махотин Ю. В., Карева О. В., Лосева Т. Н. Книга о здоровье. М.: Медицина, 1988; 417 с.)

3. Lazebnik LB, Vertkin AL, Konev YV, et al. Aging: professional medical approach. M.: Eksmo, 2014; 7 p. Russian (Лазебник Л. Б., Вёрткин А. Л., Конев Ю. В. и др. Старение: профессиональный врачебный подход. М.: Эксмо, 2014; 7 с.)

4. Berenbeyn BA, Studnitsin AA, eds. Differential diagnosis of skin diseases. M.: Meditsina, 1989; 538 p. Russian (Дифференциальная диагностика кожных болезней / под ред. Б. А. Беренбейна, А. А. Студницина. М.: Медицина, 1989; 538 с.)

5. Fedorov EV, et al. About congenital progeria. Pediatrics 1980; (4): 66. Russian (Федорова Е. В. и др. О врожденной прогерии. Педиатрия 1980; (4): 66)

6. Hutchinson J. A case of congenital absence of hair with atrophic condition of the skin and its appendages. Lancet 1886; (1): 923.

7. Gilford H. On a condition of mixed premature and immature development. Medico-Chirurgical Transactions 1897; (80): 17–45.

8. Gilford H. Progeria: a form of senilism. Practitioner 1904; (73): 188–217.

9. Burtner RC, Kennedy BK. Progeria syndromes and ageing: what is the connection? Nature review. Molecular cell biology 2010; (11): 567–578.

10. Skripkina YuK, ed. Skin and venereal diseases. M.: Meditsina, 1996; 305 p. Russian (Кожные и венерические болезни / под ред. Ю. К. Скрипкина. М.: Медицина, 1996; 305 с.)

11. Kozlova SI, Demikova NS, Semanova E, et al. Hereditary syndromes and genetic counseling. M.: Praktika, 1996; 230 p. Russian (Козлова С. И., Демикова Н. С., Семанова Е. и др. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: Практика, 1996; 230 с.)

12. Skripkin YuK., Kubanova AA, Prohorenkov VI, et al. Dermatological syndromology. Moskva — Krasnojarsk, 1998; 8 p. Russian (Скрипкин Ю. К., Кубанова А. А., Прохоренков В. И. и др. Дерматологическая синдромология. Москва — Красноярск, 1998; 8 с.)

13. Gordon LB, Kleinman ME, Miller DT, et al. Clinical Trial of a Farnesyltransferase Inhibitor in Children with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. Proceedings of the National Academy of Sciences 2012; 109 (41).

14. Sukolin IG. Clinical picture of hereditary dermatosis: Atlas-Handbook. M.: BINOM, 2013; 96 p. Russian (Суколин И. Г. Клиника наследственных дерматозов. Атлас-справочник. М.: БИНОМ, 2013; 96 с.)

15. Ponomarev AA, Kulikov EP, Karavaev NS, et al. Rare cutaneous — visceral syndromes. Rjazan, 1998; 94 p. Russian (Пономарев А. А., Куликов Е. П., Караваев Н. С. и др. Редкие кожно-висцеральные синдромы. Рязань, 1998; 94 с.)

16. Kalamkaryan AA, Mordovtsev VN, Trofimov LY. Clinical dermatology: a rare and atypical dermatitis. Er.: Hayastan, 1989; 567 p. Russian. (Каламкарян А. А., Мордовцев В. Н., Трофимова Л. Я. Клиническая дерматология: редкие и атипичные дерматозы. Ер.: Айастан, 1989; 567 с.)

17. Lubchenko LN, Chernenko PA, Natyra SA, et al. Clinical and genetic heterogeneity of melanoma. Malignant tumors 2012; 2 (2): 81–90. Russian (Любченко Л. Н., Черненко П. А., Хатырев С. А. и др. Клинико-генетическая гетерогенность меланомы кожи. Злокачественные опухоли 2012; 2 (2): 81–90.)

18. Butov YS, Ponomarev BA, Sasikov BM. The combination of psoriatic erythroderma and Werner,s syndrome in one patient. Journal of dermatology and venereology 1977; 3: 68–70. Russian (Бутов Ю. С., Пономарев Б. А., Сасиков Б. М. Сочетание псориазической эритродермии и синдрома Вернера у одного больного. Вестник дерматологии и венерологии 1977; (3): 68–70.)

19. Balyavichene GR. Werner,s syndrome in combination with a partial cleft palate. Journal of dermatology and venereology 1980; 6: 55–58. Russian (Балявичене Г. Р. Синдром Вернера в сочетании с частичным несращением твердого неба. Вестник дерматологии и венерологии 1980; (6): 55–58.)

20. Gilkes JJ, et al. The premature ageing syndromes. Report of eight cases and description of a new entity named meta-geria. Brit J Derm 1974; (91): 243–262.