

И.А. Чикова¹, Н.В. Бучинская¹, М.М. Костик¹, В.В. Авраменко¹, О.Л. Красногорская¹,
Р.А. Насыров¹, Т. Леваде², В.Г. Часнык¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Российская Федерация

² Лаборатория биохимии метаболизма института биологии Университетской Клиники, Пурпан, Тулуза, Франция

Болезнь Фарбера — характеристика заболевания с описанием клинических случаев

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 07.05.2014 г., принята к печати: 26.12.2014 г.

Представлены клинические проявления болезни Фарбера (липогранулематоз, OMIM 228000), подходы к диагностике, дифференциальной диагностике заболевания. Болезнь Фарбера имеет много «масок» различных заболеваний, таких как ювенильный артрит, хроническая крапивница, папилломатоз гортани и др. Наиболее эффективным методом лечения следует считать трансплантацию костного мозга, которая способствует снижению степени инвалидизации и улучшает качество жизни ребенка. Разработан препарат для ферментозаместительной терапии болезни Фарбера, находящийся на стадии клинических испытаний. Также в статье подробно описаны два собственных клинических наблюдения болезни Фарбера различных типов. Один случай — история болезни мальчика в возрасте 10 лет со II–III типом заболевания, второй — случай смерти от I (классического) типа болезни Фарбера в возрасте 4 лет 3 мес.

Ключевые слова: дети, болезнь Фарбера, кислая церамидаза, церамид, гранулемы.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (6): 78–84)

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Фарбера (липогранулематоз; OMIM 228000) — очень редкое ауточномно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное дефицитом кислой церамидазы. Распространенность болезни Фарбера составляет < 1 случая на 1 млн человек. Впервые болезнь описана в 1952 г. американским педиатром Сидни Фарбером. Основа патогенеза заболевания — снижение активности фермента, что вызывает накопление избытка церамида в клетках. Это приводит к их повреждению и гибели, а также к развитию аутовоспалительных реакций.

Церамид — вещество, относящееся к группе сфинголипидов, а само заболевание входит в группу сфинголипидозов. Сфинголипиды — широко распространенные компоненты клеточных мембран. Многие из них являются

биоактивными липидными медиаторами, играющими важную роль в межклеточном взаимодействии [1]. Образование церамида в организме идет тремя основными путями: синтез *de novo*, образование в результате расщепления сфингомиелина сфингомиелиназой и восстановление из сфингозина. Каскад биохимических реакций включает расщепление сфингомиелина на церамид и фосфатидилхолин под действием сфингомиелиназы, а далее расщепление церамида до сфингозина и жирной кислоты под действием церамидазы. Схема обмена церамида представлена на рис. 1 [2].

Церамидазы — ключевые ферменты, регулирующие клеточные уровни биоактивных сфинголипидов: церамида, сфингозина и сфингозин-1-фосфата. Выделяют 3 вида церамидаз в зависимости от оптимума pH, при котором они работают: кислую, нейтральную

I.A. Chikova¹, N.V. Buchinskaya¹, M.M. Kostik¹, V.V. Avramenko¹, O.L. Krasnogorskaya¹, R.A. Nasirov¹, T. Levade²,
V.G. Chasnyk¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation

² Laboratoire de Biochimie Metabolique, Institut Federatif de Biologie, CHU Purpan, Toulouse, France

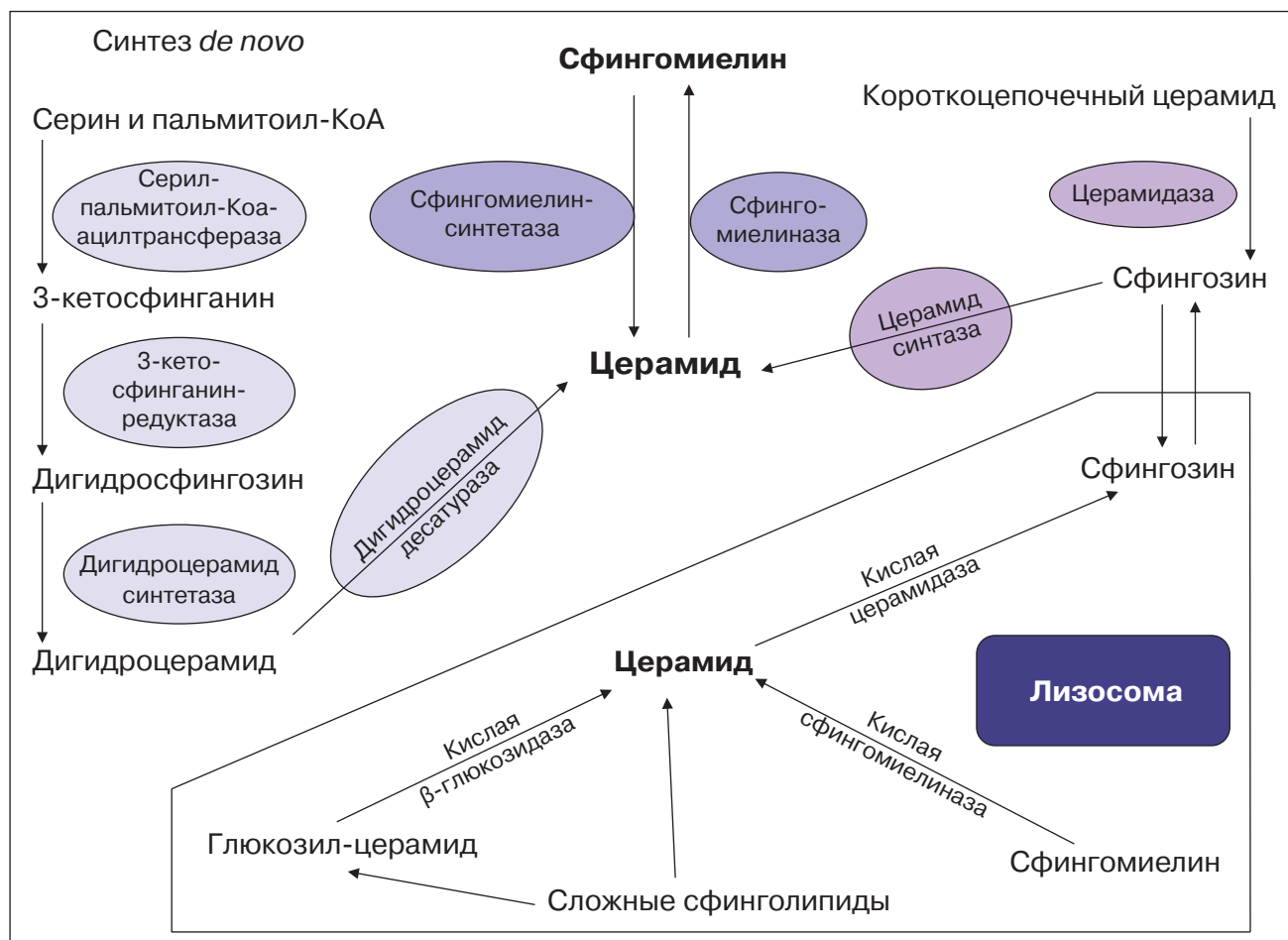
Farber Disease — Disease Description with Case Reports

Farber disease (lipogranulomatosis, OMIM 228000) — is extremely rare autosomal-recessive disorder from group of lysosomal storage disorders, due to deficiency of acid ceramidase activity enzyme. Farber disease has a lot of clinical masques and resembles to different inflammatory disorders, such as juvenile arthritis, chronic urticaria, larynx papillomatosis and others. Most effective therapeutic method is bone marrow transplantation, which leads to minimization of disabling and improve quality of life. Currently a medication for enzyme replacement therapy of Farber disease is produced and it is under the clinical trials. We describe clinical course of two patients with different types of Farber disease. First case — 10 years old boy with II–III type of disease, and second — with fatal outcome in the age of 4 years 3 months of boy with I (classical) type of Farber disease.

Key words: children, Farber disease, acid ceramidase, ceramide, granulomas.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (6): 78–84)

Рис. 1. Схема обмена церамида. Адаптировано и переведено из [2]



Примечание. Три основных пути синтеза церамида: синтез *de novo*, образование в результате расщепления сфингомиелина сфингомиелиназой и восстановление из сфингозина.

и щелочную. Кислая церамидаза — лизосомный фермент, дефект которого приводит к накоплению церамида в клетке, что лежит в основе патогенеза болезни Фарбера. Активация кислой церамидазы блокирует церамидопосредованную гибель клетки и апоптоз, индуцированный фактором некроза опухоли (ФНО) α . Также известно, что кислая церамидаза ответственна за ФНО α -опосредованную индукцию простагландина E_2 [3]. Показано, что церамид является негативным регулятором продукции ФНО α [4]. Накопление клетками церамида может приводить к снижению интенсивности синтеза ФНО α , оказывать влияние на системный иммунный ответ и снижать сопротивляемость организма к инфекционным агентам [4]. Известно, что дети с болезнями накопления (в частности, с болезнью Фарбера) относятся к группе часто и длительно болеющих [5]. При генетическом типировании выделены мутации гена лизосомной кислой церамидазы (ASAH), приводящие к снижению активности кодируемого фермента. Ген ASAH картирован на 8p22-p21.3.

В мировой литературе описано не более 100 случаев этого заболевания [5]. Патология характеризуется классической триадой: суставным синдромом, наличием подкожных узелков и поражением гортани. В числе других симптомов, типичных для болезней накопления, выделяют гепатоспленомегалию, поражение органа

зрения (симптом «вишневой косточки» — наблюдаемое при офтальмоскопии четкое выделение темно-красной центральной ямки на фоне бледной мутной сетчатки), помутнение роговицы, катаракту, задержку психомоторного развития, гипотонию мышц конечностей вплоть до мышечной атрофии с развитием кахексии. Первые симптомы заболевания обычно появляются уже на первом году жизни. В связи с выраженным суставным синдромом данная патология напоминает тяжелые формы ювенильного артрита и требует проведения соответствующей дифференциальной диагностики [6, 7]. В основе хронического деструктивного артрита при болезни Фарбера лежит сочетание эффектов, вызванных отложением церамида в тканях, образующих сустав, а также развитие иммунопатологических процессов, схожих с иммунным воспалением при ревматоидном артрите. Известно, что накопление церамида в клетках синовиальной оболочки приводит к активации лимфоцитов, экспрессирующих рецептор сигналов к индукции апоптоза — Fas-антиген [8].

Выделяют несколько типов заболевания [9].

- Тип I — классический (ранний инфантильный). Характеризуется триадой симптомов с возможным присоединением умственной отсталости и поражением легких. Смерть наступает в раннем детстве (как правило, до четырехлетнего возраста).

- Типы II и III — сравнительно легкие варианты: доминируют поражение гортани, артрит, формирование гранулем. Интеллект сохранен, отсутствует поражение легких и печени. Продолжительность жизни — 10 и более лет.
- Тип IV — неонатальный — характеризуется водяной плод, поражением печени, селезенки, легких. Смерть наступает в возрасте до 6 мес в связи с массивным накоплением липидов в печени, селезенке, лимфатической узлах и тимусе. Имеет место поражение центральной нервной системы.
- Тип V — преобладает поражение центральной нервной системы (параличи, умственная отсталость, миоклонус, задержка речи) при сравнительно нетяжелом поражении суставов и нетяжелом гранулематозном поражении кожи.
- Тип VI представляет собой сочетание болезни Фарбера типа I с болезнью Сандофа — другой лизосомной болезнью накопления, вызванной снижением активности фермента гексозаминидазы A и B. Оба фермента (церамидаза и гексозаминидаза A и B) участвуют в катаболизме гликофинголипидов [10].

Кроме того, по данным литературы, один пациент был классифицирован как имеющий тип VII заболевания, представленный комбинацией дефицита глюкоцереброзидазы, галактоцереброзидазы и церамидазы в связи с мутацией в просапозине, являющемся предшественником белка-активатора ферментов, участвующих в деградации сфинголипидов [11].

Помимо основных типов, приведенных выше, описано несколько случаев варибельного течения болезни Фарбера. М. Mugañan и соавт. описали случай болезни Фарбера у девочки в возрасте одного года, имевшей сочетание типов I и V болезни в сочетании с нейросенсорной тугоухостью [12]. М. Koga и соавт. описали случай болезни Фарбера с гастроинтестинальным поражением [13], а S. J. Qualman и соавт. — случай болезни Фарбера у двух сибсов, один из которых, помимо типичных проявлений, также имел нефропатию [14].

Основным методом диагностики болезни Фарбера является генетическое типирование, однако также возможно определение активности кислой церамидазы в фибробластах кожи и лейкоцитах, морфологическое исследование гранулем (наличие больших пенистых гистиоцитов, ШИК-позитивная реакция на липиды, гиалиноз). Для пренатальной диагностики применяют определение содержания церамида в ворсинах хориона [9, 15].

По своим характеристикам (редкое угрожающее жизни и здоровью хроническое заболевание с частотой менее 10 на 100 тыс., для которого существует ферментозаместительная терапия, ФЗТ) болезнь Фарбера относится к группе орфанных заболеваний. Разработана специфическая ФЗТ рекомбинантной человеческой кислой церамидазой. В 2015 г. планируется запуск клинического испытания эффективности и безопасности препарата. В настоящее время возможно проведение трансплантации костного мозга (ТКМ) для форм болезни без вовлечения центральной нервной системы, однако необходимо учитывать риски и осложнения, возникновение которых возможно при проведении процедуры ТКМ [8, 15, 16]. Аллогенная ТКМ приводит к полному разрешению гранулем и контрактур суставов, значительно улучшая

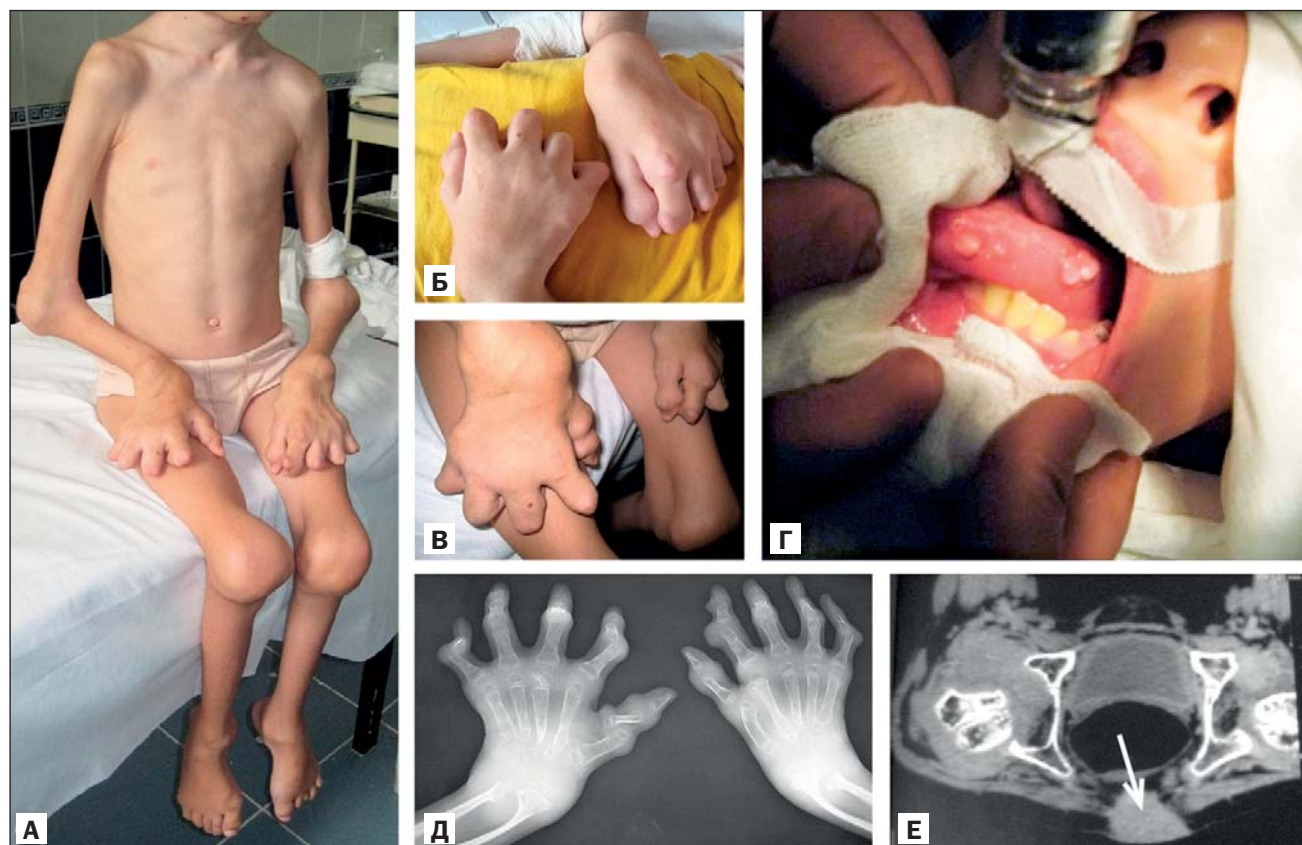
таким образом качество жизни пациентов [8]. Новым методом лечения, который разрабатывается на приматах и мышах, является генная терапия. Использование лентивирусов, кодированных церамидазой, приводит к значительному снижению содержания церамида в клетках печени и селезенки [17]. Лечение новорожденных мышей одной инъекцией человеческого ACDase-кодированного лентивектора уменьшило степень тяжести заболевания: было отмечено ускорение линейного роста животных, снижение содержания церамида и увеличение продолжительности жизни [18].

В качестве примера мы хотели бы представить собственный опыт диагностики болезни Фарбера разных типов у двух пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Мальчик Н., возраст 10 лет, поступил в клинику с жалобами на боль в коленных суставах, выраженную деформацию суставов верхних и нижних конечностей. Дебют болезни произошел в шестимесячном возрасте. Заболевание манифестировало с развития контрактуры левого локтевого сустава, контрактур мелких суставов левой кисти, появления параклинической воспалительной активности в анализах крови (СОЭ 32 мм/ч, норма до 15 мм/ч). К 1,5 годам у ребенка отмечено развитие тяжелого полиартикулярного поражения с вовлечением плечевых, локтевых, лучезапястных суставов, мелких суставов кистей, тазобедренных, коленных, голеностопных суставов, мелких суставов стоп в сочетании с высокой воспалительной активностью процесса. Помимо выраженного суставного синдрома обращал на себя внимание низкий темп прибавки веса. Поставлен диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, вариант Стилла, прогрессирующее течение». Пациент получал гормональные и цитостатические препараты и внутривенный иммуноглобулин. На фоне лечения отмечено прогрессирование заболевания. К 3 годам жизни присоединилось поражение гортани в виде множественных образований в подскладочном пространстве, которые трактовали как папилломатоз гортани. К этому моменту мальчик получал гидроксихлорохин, метилпреднизолон, метотрексат. Заболевание носило непрерывно-рецидивирующее течение, торпидное к проводимой терапии. Прогрессирование суставного синдрома привело к полной потере функций суставов верхних и нижних конечностей, формированию периартикулярных конгломератов, фиброзных анкилозов, множественных артрозов, подвывихов суставов. В феврале 2012 г. отменен метилпреднизолон, монотерапию метотрексатом получал нерегулярно в связи с частыми эпизодами респираторных инфекций. В мае 2012 г. ребенок был госпитализирован в клинику нашего университета. При поступлении обращало на себя внимание вынужденное положение тела с приведенными верхними и нижними конечностями, отсутствие опоры, выраженная мышечная атрофия, отсутствие подкожно-жировой клетчатки, грубый голос. По боковым поверхностям языка — безболезненные образования хрящевой плотности диаметром до 1 см. Имело место выраженное ограничение движений во всех отделах позвоночника и однотипные изменения во всех суставах (плечевые, локтевые, лучезапястные, проксимальные межфаланговые суставы и дистальные межфаланговые суставы кистей, тазобедренные, коленные, голеностоп-

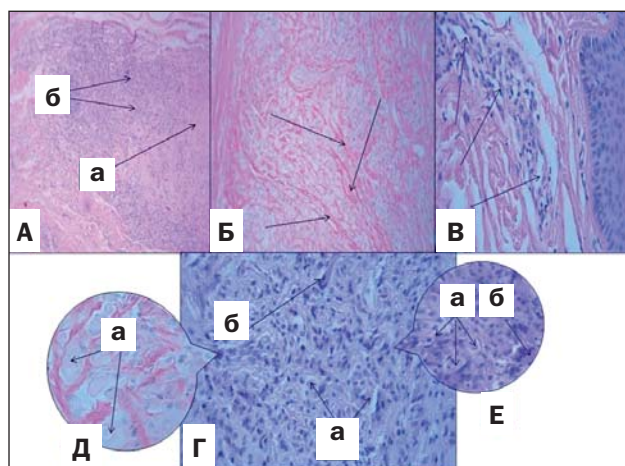
Рис. 2. А — общий вид больного (деформация с массивными конгломератами в области локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей и стоп); Б, В — выраженная деформация кистей, деформация всех мелких суставов кистей, выраженные сгибательные контрактуры в проксимальных межфаланговых суставах; Г — гранулемы на боковой поверхности языка; Д — рентгенограмма кистей; Е — компьютерная томограмма крестцового отдела позвоночника. Стрелкой отмечено образование в области копчика



ные, межфаланговые суставы стоп). Вокруг всех суставов — массивные периартикулярные конгломераты без признаков местного воспаления, контрактуры, анкилозы (рис. 2). Определялось плотноэластическое образование в области крестца. Параклинически — проявления высокой воспалительной активности процесса — СОЭ 12–33 мм/ч, С-реактивный белок 12–40 мг/л (норма менее 5,0 мг/л). Была выполнена биопсия образований в области крестца, гранулем разной степени зрелости в области проксимального межфалангового сустава II пальца правой кисти и языка. Морфологические изменения в исследованных тканях были одинаковыми, но различались в зависимости от срока возникновения. Повсеместно выявлялись обширные очаги некроза, окруженные развивающейся грануляционной тканью с явлениями склероза. В более «старых» очагах соединительная ткань была более грубой, с явлениями гиалиноза. Между волокнами соединительной ткани определялись множественные гранулемы, состоящие из разных по степени зрелости клеток: большое число ксантомных клеток, немногочисленные гигантские клетки, лимфоциты. При окраске на липиды Суданом отмечено положительное окрашивание ксантомных клеток, а при окраске реактивом Шиффа — очаговые скопления ШИК-позитивных клеток (рис. 3).

При иммунологическом обследовании выявлено повышенное содержание интерлейкина 1β.

Рис. 3. Гистологическая картина кожи с гранулемой



Примечание. А — очаг некроза (а), окруженный созревающей грануляционной тканью (б). Окраска гематоксилином и эозином, ×50. Б — выраженное разрастание соединительной ткани в дерме (стрелки). Окраска пикрофуксином по Ван Гизону, ×50. В — мелкие сосуды с периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрацией (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, ×100. Г — гранулема, ксантомные клетки (а), многоядерные гигантские клетки (б). Окраска гематоксилином и эозином, ×100. Д — окраска пикрофуксином по Ван Гизону, ×400. Е — окраска гематоксилином и эозином, ×400. Ксантомные клетки (а), многоядерные гигантские клетки (б).

Профессором Т. Levade из Университета Тулузы (Франция) было проведено генетическое типирование, в результате которого установлено, что пациент имеет мутацию (*p.Arg254Gly*) в экзоне 10 гена *ASAH*, а также является гомозиготным носителем следующих полиморфных вариантов: *c.214G>A (p.Val72Met)*, *c.277A>G (p.Ile93Val)* и *c.737T>C (p.Val246Ala)*. На основании результатов генетического типирования мальчику диагностирована болезнь Фарбера.

В 2014 г. ребенку была выполнена ТКМ, приведшая к быстрому исчезновению гранулем и значительному увеличению объема движений в пораженных суставах.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Мальчик Д., возраст 4 года. До 1 года рос и развивался соответственно возрасту, в 1,5 мес держал голову, к 6 мес ползал, к 1 году жизни ходил с поддержкой. К 1,5 годам отмечено выраженное дисгармоничное развитие за счет дефицита массы тела (ниже 3-го перцентиля) с нормальным ростом; регресс всех приобретенных навыков; грубая задержка речевого развития. Это совпало с прекращением грудного вскармливания. Тогда же стали появляться рецидивирующие участки уплотнения кожи и подкожной клетчатки, а также подкожные гранулемы в области лопаток, плечевых суставов, крестца, которые родители вскрывали и дренировали самостоятельно. С 1 года 11 мес наблюдался в медико-генетическом центре с диагнозом «Органическое поражение центральной нервной системы, в структуре нарушения обмена аминокислот (?) Грубое отставание психомоторного развития». К 2 годам жизни имел вынужденное положение тела с приведенными к животу конечностями, деформацией коленных суставов, дистальных и проксимальных межфаланговых суставов кистей и стоп с развитием контрактур; задержка психомоторного развития сохранялась. Обнаружены множество подкожных гранулем диаметром до 1 см с преимущественной окологлаукозной локализацией, стридорозное дыхание, выраженная гипотрофия мышц верхних и нижних конечностей, мышц передней брюшной стенки, выраженная белково-калорийная недостаточность. Из органного поражения наблюдалась гепатоспленомегалия, миокардиодистрофия, ангиопатия сетчатки. Лабораторно отмечалось незначительное повышение активности трансаминаз. В 3 года 8 мес ребенку проведен частичный анализ гена *ASAH*: выявлено изменение нуклеотидной последовательности GAT-GAA в экзоне 3 гена в гетерозиготном состоянии, приведшее к замене аминокислот *Asp124Glu*, а также изменение нуклеотидной последовательности, обусловившее замену аминокислот *Pro71Gln*. На основании данных генетического исследования была диагностирована болезнь Фарбера.

В возрасте 4 лет и 3 мес пациент скончался вследствие развития пневмонии и полиорганной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь Фарбера в силу полиморфизма клинических проявлений имеет много «масок», напоминающих различные заболевания, такие как ювенильный артрит, папилломатоз гортани и ряд других. Подобно больным с другими орфанными заболеваниями, пациенты с болезнью Фарбера с различными диагнозами длительно наблюда-

ются врачами разных специальностей. Наличие воспалительной активности в анализах крови делает это заболевание «нетипичным» в ряду наследственных патологий, т.к. принято считать, что наследственные болезни обмена веществ зачастую протекают без воспалительной активности. Ранний дебют заболевания, грануляции вокруг суставов, охриплость голоса, морфологическое исследование гранулем помогают осуществить дифференциальную диагностику и своевременно провести генетическое типирование. Наличие полиорганного поражения, особенно при наличии признаков поражения центральной нервной системы, позволяет быстро заподозрить заболевание из группы наследственных болезней обмена. При моносистемном поражении (гранулематозный артрит) у детей с сохранной функцией центральной нервной системы и воспалительной активностью заподозрить болезнь Фарбера весьма сложно. Группа международных экспертов, занимающихся изучением болезни Фарбера, считает, что большинство пациентов с болезнью Фарбера «скрываются» под маской ювенильного артрита. Специфическими особенностями, позволяющими отличить болезнь Фарбера от ювенильного артрита, являются ранний возраст дебюта (второе полугодие жизни), раннее формирование контрактур, выраженные периартикулярные пролиферативные изменения «хрящевой плотности», отсутствие экссудативного компонента (выпот в суставах), быстрое формирование подвывихов, отсутствие иммунологической активности болезни (антинуклеарного и ревматоидного фактора).

Подходы к лечению окончательно не разработаны. Паллиативная помощь включает в себя применение глюкокортикоидов, трахеостомию (при развитии выраженных дыхательных нарушений), а также хирургическое удаление гранулем [15, 19]. Впервые в 1997 г. была опубликована статья по хирургическому удалению гранулем из полости рта, затруднявших принятие пищи, у пациентки с болезнью Фарбера в возрасте 12 лет, брат которой погиб от того же заболевания в возрасте 2 лет [19]. В нашем наблюдении (клинический пример № 1) пациенту проводилось удаление гранулем из подскладочного пространства гортани в возрасте 4 лет. Следует отметить, что только через 10 лет с помощью компьютерной томографии было обнаружено появление новой гранулемы в подскладочном пространстве. При эндовидеоларингоскопическом исследовании гранулема имела небольшие размеры и не препятствовала дыханию. Также в нашей клинике осуществлялось удаление гранулем языка, препятствовавших принятию пищи, и периартикулярных гранулем. Спустя 2 года после оперативного вмешательства отмечено появление новой единичной гранулемы языка.

Рецидивы после удаления гранулем, как правило, возникают в отдаленном периоде. Следует отметить, что пациент, равно как и первый описанный случай хирургического лечения относятся к сравнительно нетяжелым формам болезни Фарбера, тогда как большинство пациентов с тяжелыми проявлениями болезни погибает в возрасте до двух лет. Основным хирургическим методом лечения для них остается наложение трахеостомы при выраженном стенозе подскладочного пространства гранулемами.

При раннем обнаружении заболевания в прогностическом плане наиболее благоприятным методом лечения является проведение ТКМ, которая способствует сниже-

нию степени инвалидизации и улучшает качество жизни ребенка. С одной стороны, ТКМ приводит к быстрому разрешению периферических гранулем и улучшению общего состояния ребенка, но, с другой, она не оказывает существенного влияния на патологический процесс в центральной нервной системе, что ограничивает применение этого метода лечения у тяжелых пациентов с болезнью Фарбера [17, 20–24].

Впервые применение ТКМ у пациента с болезнью Фарбера было описано в 1989 г.: 18-месячный ребенок с тяжелой формой болезни Фарбера с поражением центральной нервной системы погиб спустя 6 мес по причине прогрессирующего поражения центральной нервной системы [21]. Следующее применение ТКМ (2000 г.) при болезни Фарбера у девочки в возрасте 9,5 мес с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата привело к разрешению подкожных гранулем, нормализации затрудненного дыхания и купированию болевого синдрома уже через 2 мес после вмешательства. Отмечено нарастание активности кислой церамидазы с 6 (пре-ТКМ) до 44% (уровень здоровых доноров). В последующем зафиксировано уменьшение числа клеток, содержащих донорскую ДНК, до 1% к 21 мес после ТКМ при сохранном уровне активности кислой церамидазы. Однако, несмотря на это, у ребенка прогрессировало поражение центральной нервной системы с развитием тяжелой нейрокогнитивной дисфункции, приведшей к гибели спустя 28 мес после ТКМ, без усиления процесса вне центральной нервной системы [22].

Первые успешные ТКМ у двух пациентов с легким вариантом болезни Фарбера (тип II/III) без висцерального поражения описаны в 2004 г. [24].

Кроме того, для лечения заболевания были предприняты попытки применения противовоспалительных (глю-

кокортикоиды) и антицитокиновых препаратов. Однако было показано, что они оказывают лишь симптоматический эффект в виде улучшения параметров воспалительной активности и уменьшения степени выраженности болевого суставного синдрома [25].

Впоследствии была получена рекомбинантная человеческая кислая церамидаза, однако до настоящего времени не вполне ясно, насколько фермент способен проникать в центральную нервную систему и влиять на мозговую симптоматику [26]. Вероятнее всего, в будущем лечение болезни Фарбера будет основываться на сочетании применения ФЗТ и ТКМ.

Для семей, имеющих детей с болезнью Фарбера, разработаны способы пренатальной диагностики, что имеет важное значение как для медико-генетического консультирования, так и для выбора тактики ведения пациента, у которого болезнь Фарбера диагностирована еще внутриутробно. В настоящее время это возможно в лаборатории наследственных болезней обмена Медико-генетического научного центра г. Москвы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Фарбера — редкое аутосомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, имеющее полиморфную клиническую картину. О нем следует помнить в случаях выявления раннего суставного поражения с формированием гранулем, контрактур и подвывихов суставов. Диагностический поиск включает в себя оценку активности фермента церамидазы, молекулярно-генетическое типирование и морфологическую диагностику. Ранняя диагностика дает возможность улучшить качество и продолжительность жизни пациентов, поскольку позволяет применять современные методы лечения (ТКМ и ФЗТ) на ранних этапах, до развития тяжелых необратимых висцеральных поражений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

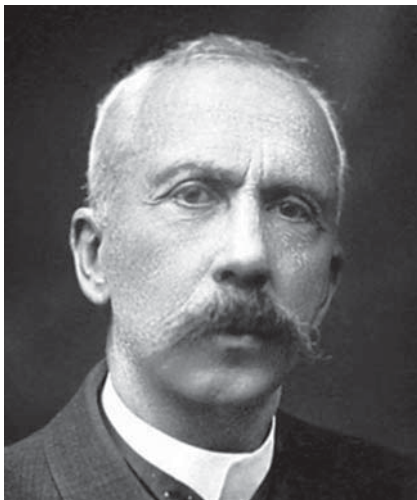
Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Futerman A.H., Riezman H. The ins and outs of sphingolipid synthesis. *Trends Cell Biol.* 2005; 15 (6): 312–318.
2. Kitatani K., Ildkowiak-Baldys J., Hannun Y.A. The sphingolipid salvage pathway in ceramide metabolism and signaling. *Cell. Signal.* 2008; 20 (6): 1010–1018.
3. Zeidan Y.H., Pettus B.J., Elojeimy S., Taha T., Obeid L.M., Kawamori T., Norris J.S., Hannun Y.A. Acid ceramidase but not acid sphingomyelinase is required for tumor necrosis factor induced PGE2 production. *J. Biol. Chem.* 2006; 281 (34): 24695–24703.
4. Rozenova K.A., Deevska G.M., Karakashian A.A., Nikolova-Karakashian M.N. Studies on the role of acid sphingomyelinase and ceramide in the regulation of tumor necrosis factor (TNF)-converting enzyme activity and TNF secretion in macrophages. *J. Biol. Chem.* 2010; 285 (27): 21103–21113.
5. Moser H.W., Linke T., Fensom A.H., Levade T., Sandhoff K. Acid ceramidase deficiency: Farber lipogranulomatosis. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*, 8th edn. C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle (eds.). New York: Mc-Graw Hill. 2001. P. 3573–3588.
6. Mondal R.K., Nandi M., Datta S., Hira M. Disseminated Lipogranulomatosis. *Indian Pediatrics.* 2009; 46 (2): 175–177.
7. Kostik M.M., Chikova I.A., Avramenko V.V., Vasyakina L.I., Le Trionnaire E., Chasnyk V.G., Levade T. Farber lipogranulomatosis with predominant joint involvement mimicking juvenile idiopathic arthritis. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2013; 36 (6): 1079–1080.
8. Ehler K., Frosch M., Fehse N., Zander A., Roth J., Vormoor J. Farber disease: clinical presentation, pathogenesis and a new approach to treatment. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2007; 5: 15.
9. McGovern M.M., Desnick R.J. Lipidoses. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th edn. R.E. Behrman, R.M. Kliegman, H.B. Jenson, B.F. Stanton (eds.). Philadelphia: WB Saunders Company. 2007. P. 593–601.
10. Fusch C., Huenges R., Moser H.W., Sewell A.C., Roggendorf W., Kusterman-Kuhl B., Poulos A., Carey W.F., Harzer K. A case combined Farber and Sandhoff' disease. *Eur. J. Pediatr.* 1989; 148 (6): 558–562.
11. Schnabel D., Schroder M., Furst W., Klein A., Hurwitz R., Zenk T., Weber J., Harzer K., Paton B.C., Poulos A., Suzuki K., Sandhoff K. Simultaneous deficiency of sphingolipid activator proteins 1 and 2 is caused by a mutation in the initiation codon of their common gene. *J. Biochem Chem.* 1992; 267 (5): 3312–3315.

12. Muranjan M., Agarwal S., Lahiri K., Bashyam M. Novel Biochemical Abnormalities and Genotype in Farber Disease. *Indian Pediatr.* 2012; 49 (4): 320–322.
13. Koga M., Ishihara T., Uchino F., Fujiwaki T. An autopsy case of Farber's lipogranulomatosis in a Japanese boy with gastrointestinal involvement. *Acta Pathol. Jpn.* 1992; 42: 42–48.
14. Qualman S.J., Moser H.W., Valle D., Moser A.E., Antonarakis S.E., Boitnott J.K., Zinkham W.H. Farber disease: pathologic diagnosis in sibs with phenotypic variability. *Am. J. Med. Genet. Suppl.* 1987; 3: 233–241.
15. Levade T., Sandhoff K., Schulze H., Medin J.A. Acid ceramidase deficiency: Farber lipogranulomatosis. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Chapter 143. *New York: McGraw-Hill.* 2009. P. 3573–3588.
16. Kim Y.J., Park S.J., Park C.K. A Case of Farber Lipogranulomatosis. *J. Korean Med. Sci.* 1998; 13: 95–98.
17. Walia J.S., Neschadim A., Lopez-Perez O., Alayoubi A., Fan X., Carpentier S., Madden M., Lee C.J., Cheung F., Jaffray D.A., Levade T., McCart J.A., Medin J.A. Autologous transplantation of lentivector/acid ceramidase-transduced hematopoietic cells in nonhuman primates. *Hum. Gene Ther.* 2011; 22 (6): 679–687.
18. Alayoubi A.M., Wang J.C., Au B.C., Carpentier S., Garsia V., Dworski S., El-Ghamrasni S., Kirouac K.N., Exertier M.J., Xiong Z.J., Prive G.G., Simonaro C.M., Casas J., Fabrias G., Schuchman E.H., Turner P.V., Hakem R., Levade T., Medin J.A. Systemic ceramide accumulation leads to severe and varied pathological consequences. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5 (6): 827–842.
19. Haraoka G., Muraoka M., Yoshioka N., Wakami S., Hayashi I. First case of surgical treatment of Farber's disease. *Ann. Plast. Surg.* 1997; 39 (4): 405–410.
20. Ehler K., Roth J., Frosch M., Fehse N., Zander N., Vormoor J. Farber's disease without central nervous system involvement: bone-marrow transplantation provides a promising new approach. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65 (12): 1665–1666.
21. Souillet G., Guiband P., Fensom A.H., Maire I., Zabet M.T. Outcome of displacement bone marrow transplantation in Farber's disease: a report of a case. In: Hobbs JR, ed. *Correction of certain genetic diseases by transplantation. London: COGENT.* 1989. P. 137–141.
22. Yeager A.M., Uhas K.A., Coles C.D., Davis P.C., Krause W.L., Moser H.W. Bone marrow transplantation for infantile ceramidase deficiency (Farber disease). *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26 (3): 357–363.
23. Malatack J.J., Consolini D.M., Bayever E. The status of hematopoietic stem cell transplantation in lysosomal storage disease. *Pediatr. Neurol.* 2003; 29: 391–403.
24. Vormoor J., Ehler K., Groll A.H., Koch H.G., Frosch M., Roth J. Successful hematopoietic stem cell transplantation in Farber disease. *J. Pediatr.* 2004; 144 (1): 132–134.
25. Solyom A., Karabul N., Hugle B., Simonaro C., Schuchman E. Polyarticular arthritis as presenting feature of farber disease: a lysosomal storage disease involving inflammation. *Pediatr. Rheumatol.* 2014; 12 (Suppl. 1): 285.
26. URL: [http://www.plexcera.com/treatment-farber/\(available:25.10.2015\)](http://www.plexcera.com/treatment-farber/(available:25.10.2015)).

Из истории медицины



Шарль Рише (1850–1935)

Французский физиолог уже через год после получения медицинского диплома в своей докторской диссертации впервые доказал наличие соляной кислоты в секрете желудка у млекопитающих, птиц и беспозвоночных. Кроме того, он обнаружил, что во время пищеварения в желудке присутствует одна из форм молочной кислоты.

Рише интересовался микробиологией. Работая с Ж. Эрикуром, он обнаружил бактерию *Staphylococcus*, вызывающую смертельное заболевание у кроликов, но лишь ограниченные гнойники у инфицированных собак. Прямое переливание кроликам в вену крови собак с целью передать им устойчивость к бактерии оказывало ток-

сическое действие. Однако, если кровь собак переливали кроликам в брюшинную полость (пространство между листками брюшины), из которой кровь медленно всасывалась, то передача устойчивости осуществлялась успешно, и кролики приобретали иммунитет к последующим инфицированиям *Staphylococcus*.

Свою «гемотерапию» (названную впоследствии сывороточной терапией, или серотерапией) ученые решили применить к заболеваниям человека. Они начали с «неудачного» выбора — туберкулеза. И хотя сами авторы вынуждены были признать, что их первоначальная цель не достигнута, однако они обнаружили, что кормление сырым мясом приводит к улучшению состояния больных туберкулезом собак. В 1900 г. Рише доказал, что зомотерапия (питание соком сырого мяса) может быть эффективным средством лечения туберкулеза у человека.

Усовершенствовать познания в токсикологии Рише помогла научная экспедиция в Средиземном море с принцем Монако, где ему было поручено исследовать ядовитые шупальца португальского кораблика. Вернувшись во Францию, ученый начал сравнительное исследование яда морской анемоны. Он вводил собакам яд в различных концентрациях, чтобы определить токсическую дозу. Если собаки выживали, через несколько недель им повторно вводился яд. И, как писал Рише, «вдруг обнаружился потрясающий факт, в который я сам поверил с огромным трудом: когда собакам повторно вводились гораздо меньшие дозы яда, они очень быстро погибали». Ученый назвал

это явление анафилаксией, т.к. оно было противоположно профилактическому (предупредительному) эффекту обычной иммунизации.

Анафилаксия имеет важнейшее значение для медицины. Так, противодифтерийная сыворотка, разработанная Берингом, не всегда приносила желаемый эффект: у некоторых больных развивалась бурная реакция на нее, вплоть до смертельного исхода. В соответствии с данными Рише, они погибали от анафилактического шока — чрезмерной аллергической реакции на инородные белки. У лиц с повышенной чувствительностью анафилаксию могут вызвать лошадиная сыворотка, применяемая для иммунизации против столбнячного токсина, укусы пчел, введение пеницилина. Независимо от природы антигена некоторые симптомы анафилаксии одинаковы: рвота, зуд, снижение артериального давления, потеря сознания, затрудненное дыхание, снижение температуры и даже смертельный исход.

В 1913 г. Рише была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине «В знак признания его работ по анафилаксии». В Нобелевской лекции ученый указал, что, если анафилаксия и является «несчастливым случаем для отдельного индивидуума, она в то же время необходима для вида в целом, часто за счет отдельных особей... так как предохраняет вид от кровосмешения». Тем самым поддерживается индивидуальность каждого вида.

Благодаря работам Рише врачи не только поняли ценность профилактики, но и узнали ее оборотную сторону.