

14. Mohamad Ashari ZS, Sulong S, Hassan R, Husin A, Sim GA, Abdul Wahid SF. Low level of TERC gene amplification between chronic myeloid leukaemia patients resistant and respond to imatinib mesylate treatment. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15 (4): 1863–1869.

15. Visnovsky J, Kudela E, Farkasova A, Balharek T, Krkoska M, Danko J. Amplification of TERT and TERC genes in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2014; 35 (6): 518–522.

16. Kool M, Jones DT, Jäger N, Northcott PA, Pugh TJ, Hovestadt V, Piro RM, Esparza LA, Markant SL, Remke M, Milde T, Bourdeaut F, Ryzhova M, Sturm D, Pfaff E, Stark S, Hutter S, Seker-Cin H, Johann P, Bender S, Schmidt C, Rausch T, Shih D, Reimand J, Sieber L, Wittmann A, Linke L, Witt H, Weber UD, Zapatka M, König R, Beroukhi R, Berghold G, van Sluis P, Volckmann R, Koster J, Versteeg R, Schmidt S, Wolf S, Lawrenz C, Bartholomae CC, von Kalle C, Unterberg A, Herold-Mende C, Hofer S, Kulozik AE, von Deimling A, Scheurle W, Felsberg J, Reifenberger G, Hasselblatt M, Crawford JR, Grant GA, Jabado N, Perry A, Coudrey C, Croul S, Zadeh G, Korbel JO, Doz F, Delattre O, Bader GD, McCabe MG, Collins VP, Kieran MW, Cho YJ, Pomeroy SL, Witt O, Brors B, Taylor MD, Schüller U, Korshunov A, Eils R, Wechsler-Reya RJ, Lichter P, Pfister SM; ICGC PedBrain Tumor Project. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothened inhibition. *Cancer Cell.* 2014; 25 (3): 393–405. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.02.004>

17. Lorenzetto E, Brenca M, Boeri M, Verri C, Piccinin E, Gasparini P, Facchinetti F, Rossi S, Salvatore G, Massimino M, Sozzi G, Maestro R, Modena P. YAP1 acts as oncogenic target of 11q22 amplification in multiple cancer subtypes. *Oncotarget.* 2014; 5 (9): 2608–2621.

18. Dey A, Robitaille M, Remke M, Maier C, Malhotra A, Gregorieff A, Wrana JL, Taylor MD, Angers S, Kenney AM. YB-1 is elevated in medulloblastoma and drives proliferation in Sonic hedgehog-dependent cerebellar granule neuron progenitor cells and medulloblastoma cells. *Oncogene.* 2016; 35 (32): 4256–4268. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.491>

19. Pajtler KW, Witt H, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Kratochwil F, Wani K, Tatevosian R, Punchihewa C, Johann P, Reimand J, Warnatz HJ, Ryzhova M, Mack S, Ramaswamy V, Capper D, Schweizer L, Sieber L, Wittmann A, Huang Z, van

Sluis P, Volckmann R, Koster J, Versteeg R, Fufts D, Toledano H, Avigad S, Hoffman LM, Donson AM, Foreman N, Hewer E, Zitterbart K, Gilbert M, Armstrong TS, Gupta N, Allen JC, Karajannis MA, Zagzag D, Hasselblatt M, Kulozik AE, Witt O, Collins VP, von Hoff K, Rutkowski S, Pietsch T, Bader G, Yaspo ML, von Deimling A, Lichter P, Taylor MD, Gilbertson R, Ellison DW, Aldape K, Korshunov A, Kool M, Pfister SM. Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups. *Cancer Cell.* 2015; 27 (5): 728–743. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.04.002>

20. Lynn M, Shah N, Conroy J, Ennis S, Morris T, Betts D, O'Sullivan M. A study of alveolar rhabdomyosarcoma copy number alterations by single nucleotide polymorphism analysis. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2014; 22 (3): 213–221. <https://doi.org/10.1097/PDM.000000000000030>

21. Yu W, Inoue J, Imoto I, Matsuo Y, Karpas A, Inazawa J. GPC5 is a possible target for the 13q31-q32 amplification detected in lymphoma cell lines. *J. Hum. Genet.* 2003; 48 (6): 331–335.

22. Northcott PA, Fernandez-L A, Hagan JP, Ellison DW, Grajkowska W, Gillespie Y, Grundy R, Van Meter T, Rutka JT, Croce CM, Kenney AM, Taylor MD. The miR-17/92 polycistron is up-regulated in sonic hedgehog-driven medulloblastomas and induced by N-myc in sonic hedgehog-treated cerebellar neural precursors. *Cancer Res.* 2009; 69 (8): 3249–3255. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4710>

23. Catala M, Poirier J. Georges Marinesco (1863–1938): neurologist, neurohistologist and neuropathologist. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2012; 53 (4): 869–877.

24. Aramaki Y, Shimokawa S, Nakashima S, Nakamura Y. A case of medulloblastoma. *No Shinkei Geka.* 2011; 39 (11): 1073–1077.

25. Benson R, Mallick S, Bhanu Prasad V, Haresh KP, Gupta S, Julka PK, Rath GK. Medulloblastoma treated with craniospinal radiation and adjuvant chemotherapy: Report of 4 cases and review of the literature. *J. Egypt Natl. Canc. Inst.* 2015; 27 (2): 109–111. <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2015.03.001>

26. Burger PC, Scheithauer BW. Tumors of the Central Nervous System (AFIP atlas of tumor pathology, Series 4. Fascicle 7). *Am. Reg. Pathol. (Washington DC).* 2007; 596: xiv.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-275-281
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-275-281>

Г.Б. Сагоян, Д.Ю. Качанов, М.А. Курникова, А.М. Сулейманова, Н.А. Большаков, В.Ю. Роцин, Г.В. Терещенко, А.В. Пшонкин, Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ДЮШЕННА У РЕБЕНКА С ВРОЖДЕННОЙ ИНФАНТИЛЬНОЙ ФИБРОСАРКОМОЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПРАВОГО ПЛЕЧА

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва, РФ



Злокачественные новообразования (ЗНО) у детей первого года жизни имеют самый высокий показатель заболеваемости среди детей всех возрастов и составляют 20–25 случаев на 100 000 детей. Показана ассоциация целого ряда наследственных синдромов с развитием ЗНО у детей.

Контактная информация:

Сагоян Гарик Барисович – врач детский онколог клинической онкологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (495) 287-65-70, E-mail: sagoyan-garik@mail.ru
Статья поступила 3.06.19, принята к печати 20.07.19.

Contact Information:

Sagoyan Garik Barisovich – pediatric oncologist of clinical oncology, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev
Address: Russia, 117997, Moscow, SPS-7, Samory Mashela str., 1
Tel.: (495) 287-65-70, E-mail: sagoyan-garik@mail.ru
Received on Jun. 3, 2019, submitted for publication on Jul. 20, 2019.

Инфантальная фибросаркома (ИФ) относится к редким видам ЗНО детского возраста, являясь при этом наиболее частым видом сарком мягких тканей в периоде новорожденности. В настоящей статье описан клинический случай ранней диагностики мышечной дистрофии Дюшенна (МДД) у ребенка с врожденной ИФ мягких тканей правого плеча. В литературе описаны единичные клинические наблюдения возникновения ЗНО у детей с МДД. В статье обсуждаются вопросы взаимосвязи МДД с развитием ЗНО у детей и возможные молекулярные механизмы, лежащие в основе данной ассоциации.

Ключевые слова: инфантальная фибросаркома, мышечная дистрофия Дюшенна, дети.

Цит.: Г.Б. Сагоян, Д.Ю. Качанов, М.А. Курникова, А.М. Сулейманова, Н.А. Большаков, В.Ю. Рошчин, Г.В. Терещенко, А.В. Пшонкин, Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева. Ранняя диагностика мышечной дистрофии Дюшенна у ребенка с врожденной инфантальной фибросаркомой мягких тканей правого плеча. *Педиатрия*. 2019; 98 (4): 275–281.

G.B. Sagoyan, D.Yu. Kachanov, M.A. Kurnikova, A.M. Suleymanova, N.A. Bolshakov, V.Yu. Roshchin, G.V. Tereshchenko, A.V. Pshonkin, T.V. Shamanskaya, S.R. Varfolomeeva

EARLY DIAGNOSIS OF DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY IN A CHILD WITH CONGENITAL INFANTILE FIBROSARCOMA OF RIGHT SHOULDER SOFT TISSUES

National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

Malignant neoplasms (MNP) in children of the first year of life have the highest incidence rate among children of all ages and occur in 20–25 cases per 100 000 children. The article shows the association of a number of hereditary syndromes with MNP development in children. Infantile fibrosarcoma (IF) is a rare type of pediatric MNP, being the most frequent type of soft tissue sarcoma in the neonatal period. This article describes a clinical case of early diagnosis of Duchenne muscular dystrophy (DMD) in a child with congenital IF of right shoulder soft tissues. The literature describes just a few clinical observations of MNP in children with DMD. The article discusses the relationship of DMD with MNP development in children and possible molecular mechanisms of this association.

Keywords: infantile fibrosarcoma, Duchenne muscular dystrophy, children.

Quote: G.B. Sagoyan, D.Yu. Kachanov, M.A. Kurnikova, A.M. Suleymanova, N.A. Bolshakov, V.Yu. Roshchin, G.V. Tereshchenko, A.V. Pshonkin, T.V. Shamanskaya, S.R. Varfolomeeva. Early diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in a child with congenital infantile fibrosarcoma of right shoulder soft tissues. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 275–281.

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — наследственное X-сцепленное рецессивное заболевание, распространенность которого составляет 1 случай на 3600–6000 мальчиков, рожденных живыми [1, 2]. Диагноз МДД в большинстве случаев устанавливают в возрасте около 5 лет, первые симптомы возникают до 3 лет [3]. В связи с прогрессированием мышечной слабости в среднем до 13-летнего возраста пациенты теряют способность к самостоятельному передвижению. Постепенно развиваются респираторные, ортопедические и кардиологические осложнения, и при отсутствии медицинского вмешательства средний возраст наступления смерти больных составляет 19 лет [4]. МДД развивается вследствие aberrаций (чаще всего делеций) гена, кодирующего белок дистрофин (DMD; локус Хр21.2). Данные изменения приводят к недостаточной выработке или нарушению структуры белка дистрофина. МДД не рассматривается как классическое наследственное заболевание, ассоциированное с повышенным риском развития злокачественного новообразования (ЗНО), однако в международной литературе описано развитие различных видов опухолей у пациентов с МДД.

Инфантальная фибросаркома (ИФ) — редкая злокачественная опухоль мягких тканей у детей периода новорожденности [5, 6]. ИФ встречается с частотой 1% от всех ЗНО у детей первого года жизни. ИФ составляет 24% от сарком мягких тканей, занимая в их структуре 2-е место после рабдомиосаркомы (РМС) у детей первого года жизни [7]. ИФ развивается в течение первых 5 лет жизни [8, 9]. В 80% случаев заболевание диагностируется в течение первого года жизни, в 30% случаев ИФ обнаруживается при рождении [8, 10]. Чаще возникает у мальчиков, чем у девочек. Как правило, ИФ поражает верхние и нижние конечности. К редким локализациям относят туловище, область головы и шеи и желудочно-кишечный тракт [11].

Этиология ИФ остается неизвестной, однако для ИФ характерным является выявление реципрокной транслокации t(12;15)(p13, q25) с формированием химерного гена *ETV6/NTRK3* [12].

ИФ представляет собой медленно растущую, безболезненную опухоль. При ИФ метастазы возникают редко (менее 10%) и в основном локализируются в легких, костях и лимфатических узлах [13]. Клинические проявления зависят от размера, лока-

лизации и степени инвазии и распространенности опухоли. Не описано генетических синдромов, predisполагающих к развитию ИФ.

Лечение ИФ требует междисциплинарного подхода. Основным методом лечения является радикальное хирургическое удаление опухоли. Химиотерапия (ХТ) рекомендуется для пациентов с неоперабельными опухолями, такой подход в большинстве случаев позволяет избежать ампутации и сохранить функционально активную конечность [14]. В свою очередь, Loh et al. продемонстрировали, что неoadъювантная ХТ с последующим хирургическим удалением опухоли улучшает результаты лечения [15].

Общая 5-летняя выживаемость (ОВ) при радикальной операции достигает 80–90% [16–18].

В статье описан клинический случай ранней диагностики МДД у ребенка с врожденной ИФ мягких тканей правого плеча.

Клиническое наблюдение

Ребенок Д. родился от женщины 30 лет без соматической патологии, от II беременности (I беременность – своевременные роды, мальчик 3 лет, задержка темпов раннего моторного развития), II своевременных, самостоятельных родов на 39-й неделе гестации, массой тела 3600 г, длиной тела 54 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Мать ребенка состояла на учете в женской консультации с 6-й недели беременности, пренатальные скрининги выполнены в срок (12-я, 18-я, 37-я недели гестации), патологии не выявлено. При осмотре в родильном зале на передне-боковой поверхности правого плеча выявлено образование, возвышающееся над кожей, темно-вишневого цвета, с участками повреждения тканей, занимает 2/3 правого плеча, размером 10x13 см. Состояние ребенка после родов расценено как крайне тяжелое за счет массивного кровотечения из поврежденных тканей новообразованного правого плеча, что потребовало наложения давящей повязки с гемостатической губкой.

В возрасте 3 ч ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных по месту жительства, где было выполнено обследование.

В биохимическом анализе крови выявлено повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 154,9 Ед/л (норма 0–56 ЕД/л).

На 2-е сутки жизни была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) мягких тканей правого плеча: выявлено объемное новообразование, представляющее собой массивное образование мягких тканей правого плеча, размером 6,5x5x4 см (объем 67 см³).

По результатам проведенного обследования по месту жительства у пациента было заподозрено новообразование сосудистого генеза.

Для дальнейшего дообследования и определения тактики ведения ребенок был госпитализирован в Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ). Родители пациента дали согласие на использование информации о нем, в т.ч. фотографий, в научных исследованиях и публикациях.

При поступлении в возрасте 7 дней состояние мальчика расценивалось как тяжелое по основному

заболеванию, стабильное. У ребенка на правом плече отмечалось объемное образование, при пальпации плотное, безболезненное, под повязкой обширная кровоточащая раневая поверхность.

Ребенку проведено комплексное обследование.

Определение концентраций онкомаркеров в крови: альфа-фетопротеин, нейронспецифическая энолаза, бета-хорионический гонадотропин, ферритин – в пределах возрастной нормы, за исключением лактатдегидрогенизы (ЛДГ) – 1034 Ед/л (норма 0–451 Ед/л).

В биохимическом анализе крови сохранялось повышение АСТ до 156 Ед/л, общего билирубина до 88,5 мкмоль/л (норма 0–17 мкмоль/л).

МСКТ мягких тканей правого плеча выявила увеличение объема правого плеча за счет наличия мягкотканного образования неоднородной структуры, плотностью от 23 до 53 НУ, размером 8x7x6 см (объем 175 см³). После внутривенного контрастирования в артериальную фазу в передне-нижних отделах образования определялся участок активного контрастирования (до 1500–1780 НУ) размером 11x24 мм, обусловленный наличием артерио-венозной мальформации с постепенным вымыванием контрастного препарата до 500–730 НУ в венозную фазу, до 150–160 НУ в паренхиматозную фазу и полное вымывание в отсроченную фазу сканирования. В толще образования и по передней поверхности образования с переходом далее на предплечье проходили извитые сосуды максимальным диаметром до 2,5–3 мм, впадающие в правую подключичную вену. Остальной мягкотканый компонент слабо неравномерно накапливал контрастный препарат до 63–65 НУ, четкой границы образования с прилежащими мышцами плеча не получено. Структура правой плечевой кости и правой лопатки не изменена (рис. 1).

КТ органов грудной клетки не выявило вторичных изменений. По данным миелограммы, атипичных клеток не найдено.

Ребенок был консультирован неврологом, очаговой неврологической симптоматики не выявлено,

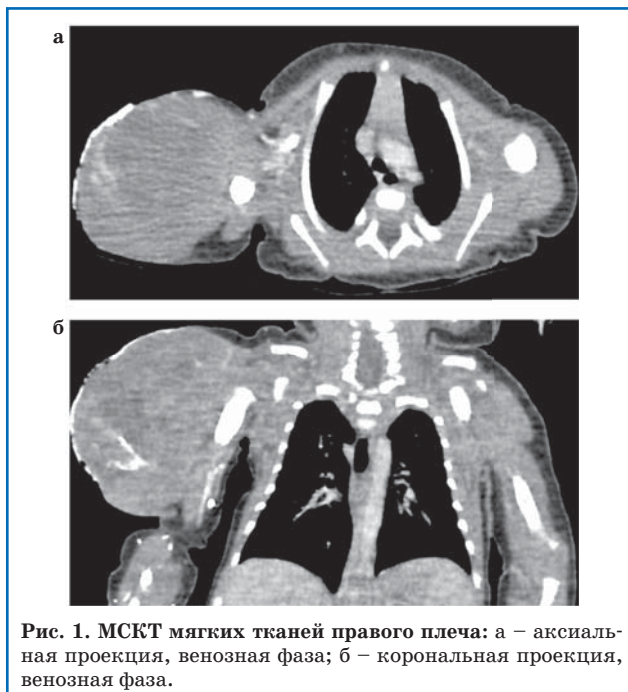


Рис. 1. МСКТ мягких тканей правого плеча: а – аксиальная проекция, венозная фаза; б – корональная проекция, венозная фаза.

отмечались снижение мышечной силы на правой руке и гипертрофия икроножных мышц.

После проведения необходимого объема диагностических процедур выполнена открытая биопсия новообразования правого плеча. По данным гистологического исследования, в операционном материале определялись фрагменты солидной опухоли с инвазивным ростом в прилегающие мягкие ткани. Неопластическая ткань состояла из относительно мономорфных овоидных или веретеновидных клеток со средним ядерно-цитоплазматическим соотношением. Клетки формировали короткие, разнонаправленные пучки. Ядра содержали мелкоглыбчатый хроматин. Цитоплазма без четких контуров, амфифильная. Просматривался реактивный фон из лимфоцитов. Обращала на себя внимание высокая митотическая активность.

Проведено иммуногистохимическое исследование: клетки опухоли тотально позитивны к анти-Vimentin (виментин), фокальные позитивные реакции отмечены с антителами SMA (гладкомышечный актин), CD99, TLE-1 (Transducin-like enhancer of split 1), с остальными антителами отмечались отрицательные реакции.

Заключение: гистологическая картина и иммунофенотип соответствовали инфантильной фибросаркоме (рис. 2).

По данным цитогенетического исследования методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH), обнаружена перестройка гена *ETV6*, что позволило окончательно подтвердить диагноз.

Таким образом, на основании комплексного обследования в возрасте 17 дней установлен клинический диагноз: инфантильная фибросаркома мягких тканей правого плеча. T2bN0M0, III клиническая группа по IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study – Межгрупповое исследование по РМС).

Учитывая верифицированный диагноз, проведено дообследование.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) мягких тканей туловища, определялось массивное объемное образование правой плечевой области почти до уровня дистального метафиза, преимущественно по передней поверхности, размером около 7,5x5,6x4,7 см, объем 102 см³, неоднородной структуры, преимущественно за счет участков кровоизлияния, с нечетким неровным контуром по латеральному краю на уровне кожного покрова. При внутривенном введении контрастного препарата отмечалось накопление парамагнетика, преимущественно в артериальную фазу. Прослеживались питающие сосуды. По данным диффузионно-взвешенных изображений (DWI – Diffusion Weighted Imaging), отмечено ограничение диффузии солидным компонентом – от 0,72 до 0,9x10⁻³ мм²/с. Образование достаточно четко отграничено от мышечной ткани (рис. 3).

Выполнена сцинтиграфия костей скелета с технецием, по данным которой признаков метастатического поражения костей скелета не выявлено, отмечается диффузное накопление радиофармпрепарата в области первичного поражения в мягких тканях правого плеча.

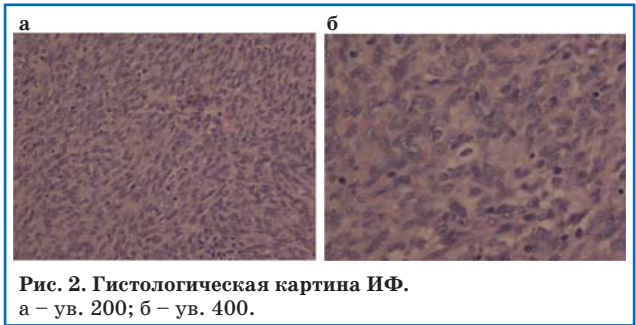


Рис. 2. Гистологическая картина ИФ. а – ув. 200; б – ув. 400.



Рис. 3. МРТ мягких тканей туловища (корональная проекция).

Ребенку начато проведение полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу CWS-guidance (Cooperative Weichteil Sarkom Study), версии 2009 по схеме VA (винкристин 1,5 мг/м², актиномицин Д 1,5 мг/м²) 1 цикл 4 недели (согласно рекомендациям протокола CWS-guidance, учитывая, что возраст пациента менее 3 мес, расчет препаратов проводили на кг массы тела +50% редукция дозы).

По данным МРТ правого плеча, выполненной после первого и второго цикла ПХТ в сравнении с данными инициальной МРТ сохранялось массивное объемное образование в мягких тканях правого плеча, выражено неоднородной кистозно-солидной структуры с геморрагическими компонентами в кистозной части (за счет распада?), распространяющееся от уровня плечевого сустава до нижней трети плечевой кости, с неровными контурами, размерами до 3,4x2,6x5,3 см, объем 24 см³ (после 2 циклов ПХТ), ранее 5x3x7,6 см, объем 59 см³ (после одного цикла ПХТ), инициально 7,5x5,6x4,7 см, объем 102 см³.

Ребенок переносил ПХТ удовлетворительно (профиль токсичности: гематологическая и печеночная – II–III степени). Следует отметить, что на фоне проводимой терапии у ребенка наблюдалось снижение до двух норм значений трансаминаз (АЛТ до 60 Ед/л, АСТ до 80 Ед/л) и ЛДГ до 700 Ед/л, общего билирубина до 8 мкмоль/л по сравнению с инициальными значениями при поступлении в НМИЦ ДГОИ.

Таким образом, учитывая сокращение объема опухоли на 76,5% суммарно после 2 циклов (8 недель) ПХТ и возможность проведения органосохраняющей операции, в возрасте 4 мес выполнено оперативное лечение – удаление опухоли правого плеча. По данным гистологического заключения, отмечен индуцированный терапевтический патоморфоз III степени. Объем оперативного вмешательства был интерпрети-

Случаи МДД и ЗНО, опубликованные в литературе

Авторы, год	ЗНО	Возраст на момент постановки диагноза ЗНО	Лечение	Длительность наблюдения на момент написания статьи, мес
Johnston et al., 1986 [23]	Нейробластома	7 мес	ХЛ, ХТ	25
Svarch et al., 1988 [24]	Острый лимфобластный лейкоз	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Rossbach et al., 1999 [25]	Рабдомиосаркома	4 года	Биопсия, ХТ, ЛТ	Неизвестно
Korones et al., 2001 [26]	Нефробластома	3 года	ХТ, ХЛ, ЛТ	6
Jakab et al., 2002 [27]	Рабдомиосаркома	7 лет	ХТ, ХЛ, ЛТ	30
Saldanha et al., 2005 [28]	Рабдомиосаркома	5 лет	ХЛ	Неизвестно
Doddihal & Jalali, 2007 [29]	Медуллобластома	7 лет	ХЛ, ЛТ	8
Akker et al., 2012 [30]	Медуллобластома	9 лет	ХТ, ХЛ, ЛТ	36
Собственное наблюдение	Инфантильная фибросаркома	17 дней	ХТ, ХЛ	9

ХТ – химиотерапия, ХЛ – хирургическое лечение, ЛТ – лучевая терапия.

рован как R1-резекция за счет наличия опухолевых клеток в одном из краев резекции.

Согласно рекомендациям протокола CWS-guidance, версии 2009 пациентам с вышеуказанным диагнозом и объемом резекции (R1) проведение адьювантной ПХТ не показано и ребенок может быть оставлен под динамическим наблюдением. Однако, учитывая разрыв капсулы опухоли в родах в сочетании с результатами оперативного лечения, было принято решение о проведении одного цикла ПХТ по схеме VA.

В послеоперационном периоде отмечено повышение в динамике трансаминаз (АЛТ с 60 до 162 Ед/л, АСТ с 80 до 323 Ед/л), ЛДГ (с 700 до 1100 Ед/л), общего билирубина до 18 мкмоль/л неясной этиологии, в связи с чем решено воздержаться от проведения ПХТ на время проведения дообследования.

Ребенку с целью исключения инфекционной патологии (цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), герпес 1-го и 2-го типа, вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), гепатиты В и С), рабдомиолиза, веноокклюзионной болезни печени, токсического/лекарственного гепатита, формирующегося фиброза печени выполнено дообследование в объеме полимеразной цепной реакции (ПЦР) на вирусы семейства герпеса, гепатиты, определение уровня креатининфосфокиназы (КФК), коагулограммы, ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, акустического импульсно-волнового (ARFI) УЗИ печени, эхокардиографии, электрокардиографии – патологии не выявлено, за исключением повышения уровня КФК до 5000 ЕД/л (норма менее 295 ЕД/л) на 22-е сутки после операции.

В динамике отмечено дальнейшее повышение уровня КФК до 11 116 ЕД/л.

Учитывая повышение трансаминаз, ЛДГ, отмеченное до начала специфической терапии, обнаружение высоких значений КФК в динамике на фоне

лечения, а также принимая во внимание мужской пол больного и наличие старшего брата с задержкой темпов раннего моторного развития и исключения по результатам дообследования инфекционного поражения печени и патологии сердечно-сосудистой системы, была заподозрена МДД. Дифференциально-диагностический ряд включал также токсический гепатит, учитывая предшествующую ХТ с использованием актиномицина Д.

Таким образом, ввиду повышения трансаминаз, билирубина, КФК, ЛДГ неясной этиологии было принято решение об окончании ХТ, ребенок был оставлен под динамическим наблюдением.

По данным выполненного контрольного обследования (МРТ правого плеча) в возрасте 7 мес через 3 мес от оперативного вмешательства, данных за рецидив основного заболевания не получено.

Кровь пациента в возрасте 4 мес была направлена в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» для проведения бесплатного генотипирования больных с диагнозом «мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера». Исследование проводили с использованием кастомной панели «Limb-Gridle Muscular Dystrophies», для пробоподготовки использована технология ультрамультиплексной ПЦР с последующим секвенированием на секвенаторе нового поколения Ion S5™ (Thermo Fisher Scientific, США). В возрасте 7 мес получены результаты секвенирования. Выявлен ранее описанный A.L. Kneppers et. al. [18] как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 12 гена *DMD NM_004006*: с.1471C>T (GRCh37/hg19: chrX:32632431G>A) в гемизиготном состоянии. Выявленный вариант приводит к нонсенс-замене (p. Gln491Ter) и появлению преждевременного терминирующего кодона. Выявленный вариант валидирован методом прямого секвенирования по Сенгеру.

Ребенок консультирован генетиком и неврологом, диагноз МДД подтвержден.

У старшего брата пробанда при осмотре выявлены снижение мышечной силы в верхних и нижних конечностях, гипертрофия икроножных мышц, нарушение походки, использование приема Говерса при подъеме из положения сидя, а также по данным биохимического анализа крови повышение АЛТ до 619 Ед/л, АСТ до 331 Ед/л, КФК до 23 998 Ед/л, ЛДГ до 1396 Ед/л. В этой связи кровь старшего ребенка также направлена на проведение молекулярно-генетического исследования для выявления мутации в гене дистрофина, ранее обнаруженной у младшего брата. Следует отметить, что у матери отмечено повышение КФК до 570 Ед/л.

В настоящее время оба ребенка находятся под наблюдением невролога.

Обсуждение

Мышечные дистрофии представляют собой гетерогенную группу генетических расстройств, характеризующихся прогрессирующей потерей силы скелетных мышц. Одной из самых распространенных и тяжелых форм мышечной дистрофии является X-сцепленная рецессивная МДД [20]. Развитие ИФ у ребенка с МДД ранее не описано и не ясно, является ли это событие случайным или отмечается причинно-следственная связь между двумя состояниями.

Связь между геном дистрофина и развитием ЗНО мало изучена. Большая часть наших знаний о ЗНО и МДД основана на исследованиях на животных (мышь MDX) с дефицитом дистрофина. Так, известно, что у более старых мышей MDX есть склонность к развитию РМС. Предполагается, что пожизненная дегенерация и регенерация миофибрилл увеличивают вероятность спонтанных мутаций, в связи с чем отмечается высокий риск развития РМС [21].

Исследование, опубликованное в Cell Reports в 2019 г. учеными из Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute, продемонстрировало, что у мышей с МДД может развиваться РМС. В ходе исследования ученые обнаружили, что у мышей с более тяжелой МДД РМС развивается раньше, указывая на то, что

усиленная мышечная дегенерация способствует развитию ЗНО. Определено два гена (*Ccl11* и *Rgs5*), связанных с ростом опухоли [22].

В литературе описаны единичные клинические случаи возникновения ЗНО у пациентов с МДД, при этом отмечается значительное разнообразие гистологических вариантов ЗНО (см. таблицу).

Наше наблюдение представляет большой интерес, учитывая, что это первый клинический случай развития ИФ у ребенка с МДД, диагностированной в 4 мес жизни.

Заключение


Данное клиническое наблюдение демонстрирует важность междисциплинарного подхода и комплексного обследования пациентов с ЗНО с необъяснимым повышением АСТ, АЛТ и ЛДГ и необходимости определения уровня КФК для ранней диагностики мышечной дистрофии.

В настоящее время нет точных данных о частоте возникновения ЗНО у пациентов с МДД и в литературе описаны единичные клинические наблюдения [23–30].

Будущие исследования должны ответить на вопрос о том, увеличится ли заболеваемость ЗНО пациентов с МДД на фоне внедрения новых методов лечения МДД и ожидаемого увеличения продолжительности жизни больных.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sagoyan G.B.  0000-0002-7846-3473
 Kachanov D.Yu.  0000-0002-3704-8783
 Kurnikova M.A.  0000-0003-0900-6874
 Suleymanova A.M.  0000-0002-5489-1879
 Bolshakov N.A.  0000-0001-6313-6712
 Roshchin V.Yu.  0000-0002-9375-7517
 Tereshenko G.V.  0000-0001-7317-7104
 Pshonkin A.V.  0000-0002-2057-2036
 Shamanskaya T.V.  0000-0002-3767-4477
 Varfolomeeva S.R.  0000-0001-6131-1783

Литература

- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (1): 77–93.
- Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Moxley R, Florence J, King WM, Pandya S, Robison J, Schierbecker J, Johnson EW, Walter J. Zeiter. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. *Neurology.* 1989; 39 (4): 475–481.
- Johnson EW, Walter J. Zeiter. Lecture: pathokinesiology of Duchenne muscular dystrophy: implications for management. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1977; 58: 4–7.
- Sutherland DH, Olshen R, Cooper L, Wyatt M, Leach J, Mubarak S, Schultz P. The pathomechanics of gait in Duchenne muscular dystrophy. *Dev. Med. Child Neurol.* 1981; 23: 3–22.
- Kaatsch P, Spix C. German Childhood Cancer Registry—Annual Report 2015 (1980–2014). Institute for Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI), at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2015.
- Качанов Д.Ю., Тамазян Г.В., Крючко Н.В., Добрынина Ю.В. Злокачественные новообразования у детей первого года жизни. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2010; 9 (1): 14–21.
- Parida L, Fernandez-Pineda I, Uffman JK, Davidoff AM, Krasin MJ, Pappo A, Rao BN. Clinical management of infantile fibrosarcoma: a retrospective single-institution review. *Pediatr. Surg. Int.* 2013; 29 (7): 703–708.
- Cecchetto G, Carli M, Alaggio R, Dall'Igna P, Bisogno G, Scarzello G, Zanetti I, Durante G, Inserra A, Siracusa F, Guglielmi M. Italian Cooperative Group. Fibrosarcoma in pediatric patients: results of the Italian cooperative group studies (1979–1995). *J. Surg. Oncol.* 2001; 78: 225–231.
- Ferguson WS. Advances in the adjuvant treatment of infantile fibrosarcoma. *Expert. Rev. Anticancer Ther.* 2003; 3: 185–191.
- Coffin CM, Dehner LP. Soft tissue tumors in first year of life: a report of 190 cases. *Pediatr. Pathol.* 1990; 10: 509–526.
- Zeytun H, Okur MH, Basuguy E, Arslan S, Aydogdu B,

Turku G, Arslan MS. Congenital-infantile fibrosarcoma of the ileocecal region: the first case presentation. *Pediatr. Surg. Int.* 2016; 32 (1): 97–99.

12. Knezevich SR, McFadden DE, Tao W, Lim JF, Sorensen PH. A novel ETV6-NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma. *Nat. Genet.* 1998; 18 (2): 184–187.

13. Sultan I, Casanova M, Al-Jumaily U, Meazza C, Rodriguez-Galindo C, Ferrari A. Soft tissue sarcomas in the first year of life. *Eur. J. Cancer.* 2010; 46 (13): 2449–2456.

14. Orbach D, Rey A, Cecchetto G, Oberlin O, Casanova M, Thebaud E, Scopinaro M, Bisogno G, Carli M, Ferrari A. Infantile fibrosarcoma: management based on European experience. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (2): 318–323.

15. Loh ML, Ahn P, Perez-Atayde AR, Gebhardt MC, Shamberger RC, Grier HE. Treatment of infantile fibrosarcoma with chemotherapy and surgery: results from the Dana-Farber Cancer Institute and Children's Hospital, Boston. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002; 24 (9): 722–726.

16. Orbach D, Brennan B, De Paoli A, Gallego S, Mudry P, Francotte N, van Noesel M, Kelsey A, Alaggio R, Ranchère D, De Salvo GL, Casanova M, Bergeron C, Merks JH, Jenney M, Stevens MC, Bisogno G, Ferrari A. Conservative strategy in infantile fibrosarcoma is possible: the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group experience. *Eur. J. Cancer.* 2016; 57: 1–9.

17. Sulkowski JP, Raval MV, Browne M. Margin status and multimodal therapy in infantile fibrosarcoma. *Pediatr. Surg. Int.* 2013; 8 (29): 771–776.

18. Minard-Colin V, Orbach D, Martelli H, Bodemer C, Oberlin O. Soft tissue tumors in neonates. *Arch. Pediatr.* 2009; 16 (7): 1039–1048.

19. Kneppers AL, Deutz-Terlouw PP, den Dunnen JT, van Ommen GJ, Bakker E. Point mutation screening for 16 exons of the dystrophin gene by multiplex single-strand conformation polymorphism analysis. *Hum. Mutat.* 1995; 5 (3): 235–242.

20. Dalkilic I, Kunkel LM. Muscular dystrophies: genes to pathogenesis. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2003; 13 (3): 231–238.

21. Schmidt WM, Uddin MH, Dysek S, Moser-Thier K, Pirker C, Höger H, Ambros IM, Ambros PF, Berger W, Bittner RE. DNA damage, somatic aneuploidy, and malignant sarcoma susceptibility in muscular dystrophies. *PLoS Genet.* 2011; 7 (4): e1002042.

22. Boscolo SF, Fox D, Sacco A. Muscle Stem Cells Give Rise to Rhabdomyosarcomas in a Severe Mouse Model of Duchenne Muscular Dystrophy. *Cell Rep.* 2019; 26 (3): 689–701.e6.

23. Johnston KM, Zoger S, Golabi M, Mulvihill JJ. Neuroblastoma in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics.* 1986; 78 (6): 1170–1171.

24. Svarch E, Menéndez A, González A. Duchenne muscular dystrophy and acute lymphoblastic leukaemia. *Haematologia (Budap).* 1988; 21 (2): 123–124.

25. Rossbach HC, Lacson A, Grana NH, Barbosa JL. Duchenne muscular dystrophy and concomitant metastatic alveolar rhabdomyosarcoma. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1999; 21 (6): 528–530.

26. Korones DN, Brown MR, Palis J. «Liver function tests» are not always tests of liver function. *Am. J. Hematol.* 2001; 66 (1): 46–48.

27. Jakab Z, Szegedi I, Balogh E, Kiss C, Oláh E. Duchenne muscular dystrophy-rhabdomyosarcoma, ichthyosis vulgaris/acute monoblastic leukemia: association of rare genetic disorders and childhood malignant diseases. *Med. Pediatr. Oncol.* 2002; 39 (1): 66–68.

28. Saldanha RM, Gasparini JR, Silva LS, de Carli RR, de Castilhos VU, das Neves MM, Araújo FP, Sales PC, das Neves JF. Anesthesia for Duchenne muscular dystrophy patients: case reports. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2005; 55 (4): 445–449.

29. Doddihal H, Jalali R. Medulloblastoma in a child with Duchenne muscular dystrophy. *Childs Nerv. Syst.* 2007; 23 (5): 595–597.

30. van den Akker M, Northcott P, Taylor MD, Halliday W, Bartels U, Bouffet E. Anaplastic medulloblastoma in a child with Duchenne muscular dystrophy. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2012; 10 (1): 21–24.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-281-284
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-281-284>

С.Я. Анмут¹, А.Н. Мамаев², Н.Е. Благитко³, М.А. Коваренко¹

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОЙ ВРОЖДЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ФИБРИНСТАБИЛИЗИРУЮЩЕГО ФАКТОРА

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Новосибирск;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», Алтайский филиал, г. Барнаул;

³ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница, г. Новосибирск, РФ



В статье описан клинический случай тяжелой врожденной недостаточности XIII коагуляционного фактора (менее 1%) у девочки 5 лет. Дефицит XIII фактора – крайне редкое аутосомно-рецессивное заболевание, приводящее к развитию тяжелых кровотечений, часто опасных для жизни. Сложность диагностики представленной патологии связана с отсутствием изменений в классических тестах коагуляционного гемостаза (протромбиновое время и активированное парциальное тромбопластиновое время), которые не чувствительны к дефектам стабилизации сгустка и фибринолиза. Для обнаружения дефицита XIII фактора необходим количественный анализ его активности.

Контактная информация:

Анмут Сергей Яковлевич – к.м.н., доц. каф. педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ
Адрес: Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр-кт, 52
Тел.: (383) 346-22-45, E-mail: anmut2017@yandex.ru
Статья поступила 6.05.19, принята к печати 26.06.19.

Contact Information:

Anmut Sergey Yakovlevich – Ph.D., associate prof. of Pediatrics and Neonatology Department, Novosibirsk State Medical University
Address: Russia, 630091, Novosibirsk, Krasny prospect, 52
Tel.: (383) 346-22-45, E-mail: anmut2017@yandex.ru
Received on May 6, 2019, submitted for publication on Jun. 26, 2019.