

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.

Ключевые слова: дети, врожденная недостаточность XIII коагуляционного фактора, диагностика.

Цит.: С.Я. Анмут, А.Н. Мамаев, Н.Е. Блажитко, М.А. Коваренко. Клинический случай тяжелой врожденной недостаточности фибринстабилизирующего фактора. *Педиатрия*. 2019; 98 (4): 281–284.

S.Y. Anmuth¹, A.N. Mamaev², N.E. Blagitko³, M.A. Kovarenko¹

CLINICAL CASE OF SEVERE CONGENITAL INSUFFICIENCY OF FIBRIN STABILIZING FACTOR

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²National Medical Research Center of Hematology, Altai branch, Barnaul; ³State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

The article describes a clinical case of severe congenital insufficiency of coagulation factor XIII (less than 1%) in a 5-year-old girl. Factor XIII deficiency is an extremely rare autosomal recessive disorder causing development of severe bleeding, often life-threatening. Diagnostics complexity of this pathology is associated with the absence of changes in classical tests of coagulation hemostasis (prothrombin time and activated partial thromboplastin time), which are not sensitive to defects in clot and fibrinolysis stabilization. To detect factor XIII deficiency a quantitative analysis of its activity is necessary.

Keywords: children, congenital insufficiency of coagulation factor XIII, diagnostics.

Quote: S.Y. Anmut, A.N. Mamaev, N.E. Blagitko, M.A. Kovarenko. Clinical case of severe congenital insufficiency of fibrin stabilizing factor. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 281–284.

Геморрагический синдром у детей является довольно распространенной клинической ситуацией. Определение типа кровоточивости и использование стандартных лабораторных тестов в большинстве случаев позволяют верифицировать нозологические формы. Трудности в уточнении генеза геморрагий возникают у детей с редкими коагулопатиями, в т.ч. и при дефиците коагуляционного фактора XIII (FXIII) – крайне редкого аутомно-рецессивного заболевания, приводящего к развитию тяжелых кровотечений, часто опасных для жизни. Затрудняют диагностику дефицита FXIII отсутствие готовности подавляющего большинства диагностических лабораторий в РФ обнаруживать этот геморрагический диатез вследствие его низкой распространенности, а также отсутствие каких-либо нарушений в скринирующих коагуляционных тестах.

FXIII, или фибринстабилизирующий фактор, является ключевым фактором свертывания крови, состоит из двух активных (А) и двух несущих (В) субъединиц в тетрамерной форме. Дефицит FXIII в основном является результатом недостаточности А-субъединицы. Коагуляционный фактор XIII относится к трансглутаминазам, катализирующим образование пептидных поперечных связей, что усиливает первоначальные функции субстратных белков, а также добавляет к ним новые функции [1]. Дефицит трансглутаминазы, ответственной за сшивание фибриновой сетки, вызывает опасные для жизни проблемы функционирования гемостаза вследствие нарушения стабильности сгустка [2].

Функции коагуляционного фактора XIII выходят далеко за рамки его роли в гемостазе. Трансглутаминазную активность этого протеина свя-

зывают с нормальным заживлением ран, фагоцитозом, ангиогенезом, взаимодействием эмбрионов и матки, ремоделированием кости и стабилизацией внеклеточного костного матрикса. FXIII участвует в патогенезе артериальной гипертензии и атеросклероза, в развитии обструкции дыхательных путей при астме. Для женщин с дефицитом этого белка характерны повторные самопроизвольные выкидыши, у мужчин может быть нарушена фертильность [1]. Очевидно, что FXIII является ферментом, участвующим в целом спектре реакций и взаимодействий, его роль в ряде биологических и патофизиологических процессах на сегодняшний день до конца не определена.

Первый случай дефицита фибринстабилизирующего фактора был зарегистрирован F. Duckert и соавт. в Швейцарии в 1960 г. [3], в настоящее время распространенность заболевания в общей популяции составляет 1 случай на 2–4 млн человек [4]. Международный комитет по номенклатуре факторов коагуляции в 1963 г. присвоил фибринстабилизирующему фактору римскую цифру XIII.

Геморрагический синдром при дефиците FXIII в большинстве случаев является достаточно выраженным. Как правило, первым классическим клиническим признаком становится кровотечение из пупочной ранки при отделении пуповины через несколько дней после рождения (примерно в 80% случаев). Часто братья и сестры пробанда умирают при рождении от внутричерепных кровоизлияний (ВЧК). Кровоизлияния в кожу и подкожную клетчатку приводят к тому, что ребенок часто покрыт экхимозами и гематомами. Серьезной проблемой являются кровотечения во время прорезывания зубов и меноррагии. Характерны крупные периферические и мышечные гематомы, возникающие

через некоторое время после незначительной травмы или физических упражнений без явных локальных повреждений. Внутрисуставные геморрагии нехарактерны. Кровотечения из слизистых оболочек (носовое, почечное и желудочно-кишечное) встречаются редко. Большинство смертей при дефиците фибринстабилизирующего фактора происходит в результате ВЧК (до 30% зарегистрированных случаев). Такого высокого риска ВЧК не наблюдается ни при каких других наследственных нарушениях свертывания [5].

Вторичный дефицит фибринстабилизирующего фактора всегда умеренный, как правило, не менее 20%. Снижение уровня субъединицы А нередко обнаруживается при патологии печени, как правило, в сочетании с другими проявлениями нарушения ее белково-синтетической функции. Кроме того, снижение фактора было отмечено при укусах змей, заболеваниях толстого кишечника, малярии, геморрагическом васкулите Шенлейна–Геноха, коллагенозах, коагулопатии потребления, наличии аутоантител [6, 7].

Для лечения геморрагического синдрома вследствие этого заболевания в большинстве стран применяют концентрат фактора XIII (Fibrogammin P) в дозе 10–20 МЕ/кг. Поскольку этот препарат не зарегистрирован в РФ, до настоящего времени для остановки кровотечения у детей с дефицитом FXIII используются криопреципитат и свежезамороженная плазма в режиме применения «профилактика» или «по требованию» [7]. Отсутствие профилактического лечения у этих пациентов связано с высокой летальностью. Однако недавние исследования по долгосрочной профилактике кровотечений введением рекомбинантного концентрата FXIII с периодом полувыведения из плазмы до 14 дней демонстрируют многообещающие результаты [8]. Препарат Catridecagog (коммерческое наименование Tretten в США и NovoThirteen в Европе, производство компании Novo Nordisk, Дания) – А-субъединица рекомбинантного фактора XIII, был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в 2014 г. [9].

Ниже представляем клинический случай дефицита FXIII у ребенка, подтвержденный снижением активности этого коагуляционного фермента до 1%.

Девочка Б., 5 лет, поступила в Государственную Новосибирскую областную клиническую больницу 10.02.2019 по поводу отсроченного длительного кровотечения из лунки удаленного зуба, которое было купировано введением препарата «Коагил-VII». Других проявлений кровоточивости на момент первичного осмотра не было.

Геморрагические проявления отмечались с рождения. Первый такой эпизод – кровотечение из пупочной ранки на фоне медленного заживления. В возрасте 7 мес перенесла острую иммунную тромбоцитопению с выраженным снижением числа тромбоцитов. В мае 2018 г. развилось кровотечение из ушибленной раны правой параорбитальной области, в декабре 2018 г. – кровотечение после экстракции зуба, потребовавшие введения нативной донорской плазмы и «Коагил-VII». Родители отмечают образование у ребенка синяков при минимальных травмах, периодические носовые кровотечения.

Девочка из двойни, роды в срок, путем кесарева сечения. Второй ребенок умер от кровотечения через 6 суток после рождения (со слов матери, документы не представлены). Наследственность по геморрагическим заболеваниям не уточнена, так как по факту смерти близнеца не представлены результаты аутопсии. Брак у родителей не близкородственный. Аллергологический анамнез не отягощен, вакцинация проводилась по Национальному календарю. Редко болела респираторными инфекциями.

При осмотре кожные покровы ребенка нормальной окраски, эластичность кожных покровов не повышена. Лимфоузлы не увеличены. Подвижность суставов не изменена. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД 17 в мин. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 88 в мин. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Отеков нет.

В общем анализе крови: анемия легкой степени (гемоглобин 92 г/л), лейкоциты $10,2 \cdot 10^9$ /л, лейкоцитарная формула не изменена, тромбоциты $249 \cdot 10^9$ /л. Биохимический анализ крови, включая функциональные тесты печени и почек, без особенностей. СРБ – 0,3 мг/л (норма 0–5 мг/л). Исследование параметров системы гемостаза отклонений от нормы не выявило: протромбиновое время 14 с (норма 12–16,4 с), протромбиновое отношение 1,05 (норма 0,85–1,15), МНО 1,06, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) 28,8 с (норма 24–36,9 с), фибриноген 200 мг/дл (норма 200–400 мг/дл), активность фактора Виллебранда 127% (норма 49–163%).

С учетом рецидивов анемизирующих геморрагий у девочки, отсутствия изменений в коагуляционном звене системы гемостаза, высказано предположение о наличии у ребенка редкого дефицита факторов свертывания крови. Для верификации диагноза пациентка направлена в Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» г. Барнаула.

При дополнительном обследовании в Алтайской лаборатории патологии гемостаза не обнаружено снижения антигена фактора Виллебранда (99%; норма 50–150%), его ристоцетин-кофакторной (89%; норма 60–150%) и коллагенсвязывающей активности (101%; норма 40–150%), а также дефицита коагуляционных факторов VIII, IX, XI (115%, 99%, 95% соответственно). Не выявлено каких-либо ингибиторов коагуляции. Выполнены исследования клеток периферической крови с целью определения размера тромбоцитов и наличия включений в лейкоциты. Гигантских форм кровяных пластинок не найдено. При электронной микроскопии не обнаружено морфологических дефектов, в т.ч. дефицита дельта-гранул. Обнаружено снижение активности коагуляционного фактора XIII до 1%, что соответствует тяжелой степени заболевания.


Обнаружение причины рецидивирующего геморрагического синдрома у ребенка позволило нам применить корректную терапию (гемотрансфузии свежезамороженной плазмы и препараты железа), для устранения геморрагических проявлений и восстановления уровня гемоглобина. Дополнительно, в связи с необходимостью регулярного применения компонен-

тов крови для лечения, было рекомендовано выполнить вакцинацию от гепатита В.

Таким образом, ранняя диагностика дефицита FXIII важна для правильного выбора лечения и предотвращения тяжелых геморрагических осложнений. Определение уровня FXIII может быть оправдано, когда классические тесты коагуляционного гемостаза (протромбиновое время и АПТВ) не изменены при наличии гематомного типа кровоточивости. Эти тесты нечувствительны к дефектам стабилизации сгустка

и фибринолиза, поэтому для обнаружения дефицита FXIII необходим количественный анализ активности этого фактора.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Anmouh S.Y.  0000-0002-5482-7113

Mamaev A.N.  0000-0002-3313-7295

Blagitko N.E.  0000-0002-1066-077X

Kovarenko M.A.  0000-0002-5012-0364

Литература

1. Mitchell JL, Mutch NJ. Let's cross-link: diverse functions of the promiscuous cellular transglutaminase factor XIII-A. *J. Thromb. Haemost.* 2019; 17 (1): 19–30.

2. Laki K, Lorand L. On the solubility of fibrin clots. *Science.* 1948; 108: 280.

3. Duckert F, Jung E, Shmerling D. A hithertoundescribed congenital haemorrhagic diathesis probably due to fibrin stabilizing factor deficiency. *Thrombos. Diath. Haemorrh.* 1960; 5: 179–186.

4. Biswas A, Ivaskevicius V, Thomas A, Oldenburg J. Coagulation factor XIII deficiency. Diagnosis, prevalence and management of inherited and acquired forms. *Hamostaseologie.* 2014; 34 (2): 160–166. doi: 10.5482/HAEMO-13-08-0046. Epub 2014 Feb 7.

5. Anwar R, Miloszewski KJ. Factor XIII Deficiency. *British Journal of Haematology.* 1999; 107: 468–484.

6. Yan MTS, Rydz N, Goodyear D, Sholzberg M. Acquired factor XIII deficiency: A review. *Transfus. Apher. Sci.* 2018; 57 (6): 724–730.

7. Mamaev A.H. Коагулопатии: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012: 264.

8. Odame JE, Chan AK, Wu JK, Breakey VR. Blood Factor XIII deficiency management: a review of the literature. *Coagul. Fibrinolysis.* 2014; 25 (3): 199–205.

9. Korte W. Catridecacog: a breakthrough in the treatment of congenital factor XIII A-subunit deficiency? *J. Blood Med.* 2014; 5: 107–113. doi: 10.2147/JBM.S35395. eCollection 2014.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-284-289

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-284-289>

О.Б. Кольбе¹, С.Г. Семин¹, И.М. Османов², Г.Б. Бекмурзаева²,
Е.В. Тамбиева², Е.Г. Куликова²

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОГО РАХИТА

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ²Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ, Москва, РФ



Гипофосфатемический рахит (фосфат-диабет) – заболевание, связанное с дефектом реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах, проявляющееся у детей фосфатурией, гипофосфатемией и выраженными рахитическими изменениями, резистентными к обычным дозам витамина D. В статье представлены генетические и биохимические аспекты наследственных вариантов заболевания, основные дифференциально-диагностические критерии и принципы лечения. Приведено описание клинического случая гипофосфатемического рахита X-сцепленного доминантного типа наследования у 3-летней девочки.

Ключевые слова: дети, гипофосфатемический рахит, регуляция реабсорбции фосфатов, витамин D.

Цит.: О.Б. Кольбе, С.Г. Семин, И.М. Османов, Г.Б. Бекмурзаева, Е.В. Тамбиева, Е.Г. Куликова. Клинический случай гипофосфатемического рахита. *Педиатрия.* 2019; 98 (4): 284–289.

Контактная информация:

Кольбе Ольга Борисовна – к.м.н., доц. каф. пропедевтики детских болезней Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (903) 772-92-99, E-mail: kolbeob@gmail.com
Статья поступила 12.12.18, принята к печати 15.05.19.

Contact Information:

Kolbe Olga Borisovna – Ph.D., associate prof. of Propedeutics of Pediatric Diseases Department, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1
Tel.: (903) 772-92-99, E-mail: kolbeob@gmail.com
Received on Dec. 12, 2018, submitted for publication on May 15, 2019.