УДК 618.3-06	UDC618.3-06
СИНДРОМ НУНАН В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ	NOONAN SYNDROME IN OBSTETRIC PRACTICE
Шаповалова Ольга Александровна – канд. мед. наук, профессор	Shapovalova Olga Aleksandrovna – MD, professor
<i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар</i>	<i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»; SBEA HE «Kuban state medical university», Krasnodar</i>
Хананова Зарема Аскарбиевна	Khananova Zarema Askarbievna
<i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	<i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Тлехурай Анна Анатольевна	Tlekhurai Anna Anatolyevna
<i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	<i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Ярёменко Эмма Михайловна	Yaremenko Emma Mikhailovna
<i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	<i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Симптомы мультисистемного аутосомно-доминантного заболевания включают задержку роста, характерную пигментацию, черепно-лицевые и скелетные аномалии, отставание в интеллектуальном развитии разной степени выраженности, а также широкий спектр нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. В статье обосновано, что синдром Нунан (NS) влияет на все системы организма, характеризует сложную совокупность клинических симптомов. На основании клинических признаков определяют терапевтические последствия заболевания и необходимость наблюдения за здоровьем в течение жизни с учетом количества и частоты осложнений, зарегистрированных для NS. На протяжении детского и подросткового возраста важны постоянные сердечные, ростовые, нейropsychологические и аудиологические оценки. Доказано, что тяжесть NS варьирует от летальных внутриутробных проявлений до легких поражений с нормальной продолжительностью жизни и минимальным уровнем заболеваемости.	Symptoms of this multisystem autosomal dominant disorder include growth retardation, characteristic pigmentation, craniofacial and skeletal abnormalities, varying degrees of intellectual disability, and a wide range of cardiovascular disorders. The article substantiates that Noonan syndrome (NS) affects all body systems and is characterized by a complex set of clinical symptoms. Based on clinical features, the therapeutic consequences of the disease and the need for lifelong health monitoring are determined, taking into account the number and frequency of complications recorded for NS. Throughout childhood and adolescence, ongoing cardiac, growth, neuropsychological, and audiological assessments are important. It has been shown that the severity of NS varies from lethal intrauterine manifestations to mild lesions with a normal life expectancy and minimal morbidity.
Ключевые слова: СИНДРОМ НУНАН, АКУШЕРСТВО, ВРОЖДЕННЫЙ ПОРОК СЕРДЦА, ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ	Key words: NOONAN SYNDROME, OBSTETRICS, CONGENITAL HEART DEFECT, HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY, JUVENILE MYELOMONOCYTIC LEUKEMIA

Введение

Синдром Нунан (NS) – распространенное аутосомно-доминантное заболевание, клинически и генетически неоднородное. Основными его проявлениями являются низкий рост и врожденный порок сердца (ВПС), чаще всего со стенозом легочной артерии. Первоначальные описания сосредоточены на характерных чертах лица как части клинической картины. Доступность генетического тестирования продемонстрировала ее изменчивость, при которой поведенческие и эмоциональные особенности могут быть более выраженными. Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) присутствует примерно у 20 % пациентов, однако этот показатель сильно варьирует в зависимости от мутировавшего гена. Диагностические признаки синдрома Нунан (Diagnostic features of Noonan syndrome) отражены в таблице 1.

Таблица 1 – Диагностические признаки синдрома Нунан

Особенность	A (Основной)	Си (минор)
Уход за лицом	Типичная фация (черты лица NS меняются со временем и могут иметь незначительные различия). Требуется экспертная оценка [1]	Предполагаемые черты лица
Сердечный	Стеноз легочного клапана и/или гипертрофическая кардиомиопатия	Другие пороки сердца
Высота	<3-го перцентиля	<10-го перцентиля
Стенка грудной клетки	<i>Pectus carinatum/excavatum</i>	Широкая грудная клетка
История семьи	Родственник первой степени с определенным NS	Родственник первой степени с признаками, указывающими на нейрорептический синдром
Другой	Небольшая задержка развития, крипторхизм – дисплазия лимфатической системы	Незначительная задержка развития, крипторхизм или лимфатическая дисплазия

Окончательный клинический диагноз «синдром Нунан» (НС) возможен у лиц, соответствующих критериям:

1А + (один из 2А–6А или два из 2Б–6Б);

1Б + (два из 2А по 6А или три из 2Б по 6Б).

Обычно предпринимают попытку молекулярного подтверждения диагноза. С учетом количества различных генов, патогенные варианты которых могут вызывать NS, целесообразность метода генетического тестирования должна определяться клиническим генетиком. Тестирование вариантов подтверждает диагноз NS в 90 % случаев; в 10 % случаев ответственный ген остается неизвестным. Благодаря использованию более масштабных панелей генов для диагностики нарушений развития возросло число пациентов, у которых NS выявлен с помощью молекулярно-генетического теста, а не предварительного клинического диагноза.

Клиника

Кардиология. Дети с НС, включая тех, у кого в младенчестве были нормальные электрокардиограмма (ЭКГ) и эхокардиограмма, должны проходить постоянное кардиологическое наблюдение. Оно включает ежегодные осмотры у детского кардиолога до трехлетнего возраста, с повторными оценками в школьном возрасте, в период полового созревания и при переходе к медицинским взрослым услугам.

Более 80 % пациентов с НС имеют поражение сердца [20], в основном стеноз легочного клапана (легочной артерии). Часто встречаются дефекты межпредсердной перегородки, и у 20 % пациентов наблюдается ГКМП. У большинства пациентов присутствует более одного сердечного дефекта [21]. ЭКГ обычно отличается от нормальной, фиксируют отклонение оси вправо и влево.

Предсердная тахикардия встречается редко при НС, хотя она диагностируется у пациентов с патогенными вариантами RAI1. Сообщается об атрезии коронарных артерий, эктазии и аневризмах [22–25]. Расширение корня аорты наблюдалось у 5 % пациентов в одной серии, однако это не требовало вмешательства [26]. Ретроспективное исследование 37 пациентов с НС, 16 из которых имели известный вариант, в основном RTPN11,

продемонстрировало расширение корня аорты и кольца, но не синотубулярного соединения и восходящей аорты [26]. Оно увеличивалось постепенно на протяжении определенного времени. Корень аорты был аневризматичным у 21 %, но естественное течение и оптимальное управление этим риском неизвестны.

Пациенты с NS и HCM имеют высокую частоту сопутствующих врожденных пороков сердца (CHD), проявлений в первый год жизни (57 %) и 15 % смертности, если диагностировано в младенчестве. Наблюдалась спонтанная регрессия HCM у 17 % пациентов, которые проявились в раннем возрасте. Частота HCM выше при NS из-за вариантов RAF1 или Ras-подобных без CAAX 1 (RIT1). При NS из-за вариантов RAF1 были описаны дилатационная кардиомиопатия у детей [27] и легочная артериальная гипертензия («Оценка предполагаемого критического врожденного порока сердца (CHD) у новорожденных» и «Гипертрофическая кардиомиопатия у детей: клинические проявления и диагностика» [28]).

Пациенты с патогенными вариантами RAF1 или RIT1 могут иметь тяжелую неонатальную кардиомиопатию [28, 29], и в этой клинической ситуации рекомендовано срочное тестирование гена RASopathy. Его потенциальная терапевтическая польза проиллюстрирована отдельными сообщениями о клинических ответах на таргетную терапию. Аналог рапамицина эверолимус продемонстрировал положительные эффекты у младенца с тяжелой ГКМП и вариантом Q510E RAF1 [30].

Показано, что траметиниб, ингибитор киназы MAPK/ERK (MEK), улучшает состояние сердечно-сосудистой системы у ряда критически больных детей с НС и ГКМП и может быть вариантом для пациентов с рефрактерной ГКМП [31–33].

Лечение аналогично терапии в общей популяции. В одном крупном ретроспективном исследовании у пациентов с НС и стенозом легочной

артерии наблюдали более высокий уровень повторного вмешательства после чрескожной баллонной пластики легочного клапана, чем у пациентов без НС, из-за диспластической его природы («Стеноз легочной артерии у младенцев и детей: лечение и результаты») [21].

Эндокринные – NS-специфические диаграммы роста доступны [19], но их полезность оспаривается из-за различных степеней низкого роста, наблюдаемых в различных генах, мутировавших при NS. Средний окончательный рост для мужчин с NS составляет 169,2 см (диапазон – от 153 до 188,7 см) и для женщин – 154,4 см (диапазон – от 146,1 до 167,8 см) без лечения гормоном роста, по сравнению со средним ростом в общей популяции европейского происхождения – 177 см для мужчин и 164 см для женщин [34]. Задержка роста чаще встречается у пациентов с NS-ассоциированными патогенными вариантами RTPN11, чем у пациентов с NS и вариантами фактора обмена гуаниновых нуклеотидов SOS Ras/Rac 1 (SOS1) [35]. Пубертатный скачок роста часто задерживается или отсутствует, а также наблюдается отставание костного возраста. Таким образом, потенциал роста сохраняется в третьем десятилетии жизни. Таким образом, дети ниже 50-го перцентиля роста по NS-специфической диаграмме роста или с замедлением его темпов должны быть направлены для консультации к эндокринологу.

Дефицит гормона роста (ГР) наблюдался у пациентов с НС, особенно с патогенными вариантами SHOC2, богатого лейцином повторного белка каркаса (SHOC2). Несмотря на опасения относительно риска обострения ГКМП или образования опухолей, терапия ГР представляется безопасной при НС [34] и приносит пользу тем, у кого дефицит ГР. Однако резистентность к ГР встречается чаще, чем дефицит, и преимущества введения ГР у этих пациентов могут быть незначительными. Доступность и нормативные процессы для терапии ГР существенно различаются в разных странах. Решение о предоставлении терапии ГР должно приниматься для

каждого пациента индивидуально на основе роста, его скорости, семейного телосложения, генотипа и любых существующих осложнений НС. Проблема оценки и лечения детей с низким ростом и дефицитом гормона роста подробно обсуждается отдельно.

У пациентов с NS следует проверять состояние щитовидной железы, поскольку аутоиммунный тиреоидит, который может проявляться в виде низкого роста/отсутствия набора веса, встречается относительно часто. Скрининг функции щитовидной железы (определение уровня аутоантител) рекомендовано проводить каждые три года или чаще, если возникают клинические опасения («Приобретенный гипотиреоз в детском и подростковом возрасте»).

Нейроразвитие и поведение – у пациентов с NS могут быть различные проблемы (задержка) нейроразвития: дефицит исполнительных функций, легкая умственная отсталость, расстройство аутистического спектра, синдром дефицита внимания и гиперактивность, структурные аномалии мозга, судороги, ангиопатии «моямая» и гипертрофическая невропатия.

Для детей с NS рекомендуется постоянное наблюдение за нейроразвитием. Должен быть низкий порог для проведения рутинной магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов со значительной задержкой нейроразвития, судорогами, увеличением периметра окружности головы или другими проблемами. Отсутствуют данные, которые свидетельствуют, что аномалии нейроразвития, выявленные при NS, должны лечиться иначе, чем аналогичные особенности, встречающиеся в общей популяции.

У некоторых пациентов с NS задерживаются основные моторные вехи и навыки экспрессивного (в большей степени, чем рецептивного) языка [2, 36]. В одном исследовании у пациентов (151 чел.) с NS наблюдалось увеличение среднего возраста нескольких этапов развития, включая сидение в 11 мес, ходьбу в 21 мес и использование простых предложений из

двух слов в 31 мес [2] по сравнению с нормальными вехами в 6–7 мес для сидения, 15 мес для самостоятельной ходьбы и использования фраз из двух слов в 24 мес.

Однако ранние этапы развития характерны для многих детей с нейрорептическим синдромом. Любые имеющиеся различия в развитии относительно незначительны и могут не проявляться до поступления в школу или в более позднем детстве. Существует корреляция между значительными трудностями в кормлении и более поздней и значительной задержкой развития [36]. Двигательные навыки остаются нарушенными в течение всего периода детства, что влияет на мелкую моторику и координацию. Продемонстрировано существенное ухудшение двигательной силы, производительности и выносливости [37], наряду со значительной мышечной болью. Эти проблемы остаются нерешенными.

Коэффициент интеллекта (IQ) имеет тенденцию быть слегка сниженным у детей с NS. Большинство людей функционируют в среднем диапазоне, согласно модели, которая непоследовательна в разных областях [36]. В детстве способности к визуальной обработке и визуально-моторной интеграции, а также артикуляция в школьном возрасте часто нарушаются, усугубляются потерей слуха. Нарушения прагматического (навыки социального) языка распространены, но не отражают постоянной картины [38].

У взрослых и у детей отмечают трудности с выполнением повседневных задач, которые зависят от исполнительных функций, предусматривающих рабочую память или самоконтроль. Компетентность в социальных навыках также снижается [36]. Необходимость в специальном обучении у детей с NS встречается редко, подробное нейропсихологическое тестирование продемонстрировало значительную образовательную и поведенческую заболеваемость. У детей с молекулярно подтвержденным

NS наблюдается высокий уровень расстройств аутистического спектра и синдрома дефицита внимания и гиперактивности [36, 39, 40].

Взрослые с синдромом нейролепсии, как правило, имеют более легкие когнитивные нарушения, чем дети, и функционируют так же, как и другие взрослые с аналогичным уровнем образования [41]. Для всех генов, связанных с синдромом нейролепсии, наблюдается широкий спектр интеллектуальных способностей.

Частота структурных аномалий мозга неясна [36]. Сообщалось о мальформации Киари и гидроцефалии [36]. Судороги наблюдаются у 13 % пациентов и могут иметь несколько подтипов [36]. Ангиопатия «моямая» описана у ряда детей с NS [42, 43], в том числе как характерный признак у двух лиц с патогенными вариантами CBL, выявленными при секвенировании экзома [44]. У этих пациентов ретроспективно обнаружены едва заметные признаки RAS-патии. Имеются сообщения о гипертрофической невропатии, аналогичной той, которая наблюдается у пациентов с нейрофиброматозом типа 1, у пациентов с патогенными вариантами в генах, связанных с NS [45].

Гематологические. С NS связаны различные гематологические проявления, включая миелопролиферативные заболевания, такие как ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ, JMML) («Злокачественные новообразования»). Гепатоспленомегалия, которая может разрешиться спонтанно, иногда наблюдается у пациентов с NS без других доказательств миелопролиферативного заболевания. У подгруппы пациентов с NS диагностированы системная красная волчанка, особенно с вариантами SHOC2, а также множество других аутоиммунных заболеваний в сочетании с вариантами CBL [46]. Аутоиммунный тиреоидит встречается чаще, чем в общей популяции.

Легкие синяки характерны для пациентов с вариантами RTPN11 [14]. Наблюдается повышенная тенденция к кровотечениям – умеренное у 39 %

и тяжелое у 18 % пациентов в одной небольшой серии [47]. У некоторых из них обнаружены частичный дефицит фактора VII, а также других факторов, зависящих от витамина К, нарушения коагуляции и дефекты функции тромбоцитов, агрегации и секреции. Тесты на коагуляцию и функцию тромбоцитов рекомендованы пациентам с подозрением на кровоточивость или перед операцией.

Пациентам с высоким риском ЮММЛ предлагается проводить общий анализ крови каждые три месяца, точный риск трудно определить, даже при известных вариантах сохраняется риск симптоматического интервального проявления. Предпочтительно информировать лиц, осуществляющих уход, и основных врачей о риске ЮММЛ и его признаках, предложен низкий порог для проверки общего анализа крови в случае возникновения каких-либо опасений.

Лимфатические. Лимфедема может присутствовать в любом возрасте при NS. Некоторые физические проявления, такие как перепончатость шеи и птоз, могут быть результатом отека в утробе матери. Выявлен специфический фенотип лимфедемы, состоящий из детского или взрослого начала двустороннего отека нижних конечностей, половых органов и хилезного рефлюкса с лимфореей [48]. Системное поражение, такое как хилоторакс или кишечная лимфангиэктазия, встречается часто и может прогрессировать. Хилезный рефлюкс является основным механизмом. Распространенный отек половых органов может быть единственным пораженным местом, что предусматривает специальное обследование.

Лечение лимфедемы стандартное – с физическими мерами и диетическими изменениями при системных проявлениях. Сообщалось о сложном хирургическом лечении вульварной лимфангиэктазии [48] и о реакции на ингибиторы МЭК (например, траметиниб) у пациентов с тяжелой лимфатической недостаточностью [33, 49, 50].

Почки. Описано множество аномалий почек в связи с NS. Лоханочная эктазия почек часто наблюдается у плодов при сканировании беременности, проводимом на 20 нед, и может разрешиться спонтанно. Распространены эктопия почек и структурные аномалии [2]. Таким образом, в постнатальном периоде после постановки диагноза показано УЗИ почек.

Кожа. Сухость кожи (ксероз) чаще встречается у людей с NS, чем у населения в целом. Ее можно контролировать с помощью стандартных рекомендаций, применения смягчающих средств, избегать воздействия усугубляющих факторов. Невусы и лентиго могут быть прогрессирующим признаком NS с возрастом, они имеют низкий злокачественный потенциал. Их можно контролировать как аналогичные поражения, встречающиеся у населения в целом.

Офтальмология. Рефракционные ошибки возникают у большинства пациентов с NS, при этом сообщалось о косоглазии, гиперметропии и астигматизме [14]. Кроме общих экстраокулярных проявлений NS, таких как гипертелоризм, птоз, скошенные глазные щели и эпикантусы, возможны аномалии переднего сегмента и гипоплазия зрительного нерва [51, 52]. Рекомендованы рутинный оптометрический скрининг и предоставление соответствующих очков для рефракции в соответствии со стандартной офтальмологической помощью для детей и взрослых.

Аудиологическое. Пациенты с NS должны проходить аудиологическое обследование при постановке диагноза, в течение детского и подросткового возраста. Потеря слуха чаще встречается у NS, чем у общей популяции, в разном возрасте и степени прогрессирования. Она может быть сенсоневральной, кондуктивной или смешанной и любой степени тяжести, включая тяжелую и глубокую сенсоневральную потерю слуха [53]. Сообщалось об успешной кохлеарной имплантации [54]. Наиболее распространенными являются рецидивирующий средний отит и дисфункция евстахиевой трубы, приводящие к кондуктивной потере слуха.

Злокачественность. Риск злокачественности при NS повышен по сравнению с общей популяцией. В одном популяционном исследовании наблюдали относительный риск – 8,1 % (95 % ДИ 3,5–16) в детском возрасте [55]. Повышенный относительный риск злокачественности во взрослом возрасте не был подтвержден. Большая часть увеличения риска в детском возрасте объясняется высокой частотой JMML. Описаны повышенные риски опухолей мозга, острых лимфобластных лейкозов и нейробластом [55, 56], а также отдельные случаи других необычных злокачественных новообразований [55].

В соответствии с распространенностью вариантов RTPN11 большинство злокачественных новообразований, связанных с NS, зарегистрированы у пациентов с патогенными вариантами в этом гене, но эмбриональная рабдомиосаркома зарегистрирована у нескольких пациентов с NS, связанным с SOS1 [57], а нейробластома – с вариантами SHOC2 [58].

Варианты KRAS – редкая причина диагностики NS/RAS-опатии, но могут быть связаны с высоким риском некоторых злокачественных новообразований. Случаи астроцитомы и JMML выявлены в немецком популяционном исследовании [55]. С учетом общей низкой заболеваемости злокачественными новообразованиями и широким спектром различных опухолей, для которых риск может быть умеренно повышен, проводить рутинные скрининговые исследования не рекомендуется.

У пациентов с NS миелопролиферативное заболевание, напоминающее JMML, может протекать как вялотекущее [59]. Это заболевание может быть врожденным или развиваться у младенцев или маленьких детей, является поликлональным и обычно проходит без лечения. Предполагаемый уровень заболеваемости составляет 10 %, что характерно для пациентов с фоновым вариантом CBL, особенно Y371H. Однако агрессивное заболевание, напоминающее спорадический JMML, может возникнуть как прогрессирование из изначально вялотекущего состояния [59–60].

Патогенные варианты в кодоне 61 или T73I RTPN11 или KRAS T58I связаны с более высоким риском прогрессирования. При этом варианте или СВL пациентам предложено наблюдение, состоящее из физического обследования, включая установление спленомегалии, и общего анализа крови (ОАК) с дифференциальным подсчетом лейкоцитов каждые 3–6 мес до пятилетнего возраста [60].

Довольно неспецифический фенотип, связанный с вариантами СВL, обозначает, что дети с гематологическими злокачественными новообразованиями должны быть обследованы на предмет наличия RASopathy, особое внимание уделяется развитию, весу при рождении, чертам лица, окружности головы и состоянию кожи [61]. Генное тестирование на RASopathies необходимо для любого ребенка с JMML или расстройством, подобным JMML, учитывая более благоприятный прогноз при наличии варианта СВL .

Риск JMML кажется более высоким для определенных патогенных вариантов, низкий порог для исследования возможных симптомов, связанных со злокачественными новообразованиями, таких как бледность, появление спонтанных синяков или недомогание, рекомендован для пациентов с NS. Однако рутинное наблюдение за пациентами без симптомов, связанных со злокачественными новообразованиями, не предлагают.

Ортопедические. Описано множество ортопедических осложнений, связанных с NS, – эквиноварусная деформация стопы (косолапость) наблюдается у 5 % и последствия гипермобильности мелких суставов. Деформация грудной клетки, особенно воронкообразная, присутствует в некоторой степени, но редко бывает серьезной, чтобы предусматривалось вмешательство. Хирургическое лечение обычно применяют для людей с респираторными нарушениями. Сколиоз обычно наблюдают в легкой степени, но только в некоторых случаях потребуется вмешательство [18].

Зубы и ротовая полость. Зубные и ротовые аномалии, такие как неправильный прикус и количества или морфологии зубов, распространены при NS [62]. Они лечатся так же, как и у лиц в общей популяции, и рутинные протоколы стоматологического наблюдения являются подходящими. Незлокачественные гигантоклеточные поражения челюсти являются редкой, но известной ассоциацией при NS и предусматривают экспертную оценку и лечение [14].

Хирургические и анестезиологические соображения. Сердечные и сосудистые аномалии, описанные в NS, вместе с риском гемодинамически значимыми HCM и CHD, а также склонность к кровотечениям – важные соображения при анестезии и хирургии. Проблемы с дыхательными путями могут также возникнуть у пациентов с краниофациальными (например, микрогнатия или краниосиностоз) или цервикальными (например, сколиоз) аномалиями. Предоперационная оценка функции свертывания крови рекомендована у пациентов с NS перед хирургическими процедурами.

Дифференциальная диагностика

Для отдельных проявлений NS предусмотрена обширная дифференциальная диагностика. Хромосомные аномалии, обнаруживаемые с помощью микрочипа, являются частой причиной врожденного порока сердца (ВПС), низкорослости и задержки развития. Изолированная низкорослость часто является семейной. Причинам возникновения и оценки ВПС, низкорослости и задержки развития посвящены отдельные обсуждения.

Тяжесть NS варьирует в широких пределах: от проявлений, которые являются летальными внутриутробно, до легких поражений, нормальной продолжительности жизни и минимальной заболеваемости. Несмотря на определенные трудности развития, большинство людей с NS могут

посещать обычную школу, функционировать в пределах нормы во взрослом возрасте и самореализоваться в обществе.

Для обеспечения надежной информации о долгосрочной заболеваемости и смертности необходимы крупные продольные исследования. В ретроспективном многоцентровом исследовании заболеваний сердца смертность была относительно низкой. Однако у значимого числа пациентов смертность была обусловлена детской ГКМП, лимфатическими проблемами или множественными сопутствующими заболеваниями [20]. Высокий риск сердечной смерти был у молодых людей с ГКМП, диагностированной в возрасте до двух лет, с бивентрикулярной обструкцией, являющейся дополнительным показателем неблагоприятного прогноза.

Клинический случай

22.11.2024 пациентка по скорой помощи поступила в перинатальный центр ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (ККБ № 2) с жалобами на тянущие боли нерегулярного характера, беременна 36 нед и 4 дня.

Анамнез и осмотр пациентки включали: установление синдрома Нунав, с 2012 г. – хронический вирусный гепатит В, с 2015 г. – хронический пиелонефрит, в 2024 г. диагностирована аневризма межпредсердной перегородки (МПП); перенесенные операции и травмы: черепно-мозговая травма (ЧМТ), аппендэктомия. Гинекологический анамнез (со слов пациентки): двурогая матка, с 2012 г. эндометриоз, уреаплазмоз, вторичное бесплодие. Первая беременность замершая, вторые и третьи преждевременные роды путем кесарева сечения.

Течение настоящей беременности

Дата постановки пациентки на учет – 13.05.2024. Исходная масса тела – 39 кг, прибавка в весе +10 кг. Динамика артериального давления (АД) – 110/70 – 117/79 мм рт. ст.

Первый триместр – угроза прерывания беременности.

Второй триместр: консультация гематолога (диагноз – носитель полиморфизмов в генах свертывающей системы крови низкого риска, анемия смешанного генеза; консультация генетика (отягощенный семейный анамнез – синдром Нунан с низким риском хромосомной патологии у плода).

Третий триместр: по данным УЗИ – поперечное положение плода, нарушение гемодинамики (ГД) в маточных артериях (МА).

На основании данных анамнеза и осмотра: преждевременные роды на сроке гестации 36 нед и 4 дня, рубец на матке – 2 к/с, синдром Нунан, аневризма межпредсердной перегородки (МПП), хронический вирусный гепатит В, дефицит массы тела, тромбоцитопения, развитие регулярной родовой деятельности, выбран метод родоразрешения путем кесарева сечения со спинальной анестезией.

Протокол кесарева сечения: плод извлечен без затруднений, живой, недоношенный, мальчик, вес – 2500 г, рост – 49 см, по шкале Апгар – 7 баллов, с лануго, низкое расположение пупочного кольца, слабая исчерченность ладоней и стоп, широкая переносица, короткая шея, антимонголоидный разрез глаз.

Кислотно-щелочное состояние (КЩС) крови ребенка 1 (23.11.2024 6:15)

Название теста	Результат	Единицы измерения	Референсный интервал
pH	7,181		7,32–7,43
pCO ₂	63,1	мм рт. ст.	38–51
pO ₂	33,7	мм рт. ст.	37–42
ctHb	16,2	г/дл	12,0–17,5
sO ₂	61,1	%	70–76
FO ₂ Hb	59,8	%	40–70
FO ₂ Hb (карбоксигемоглобин)	0,9	%	0,5–1,5
FННЬ	38,1	%	25–55
FMetHb (метгемоглобин)	1,2	%	0–1,5
FНbF	71	%	0–2
cK ⁺	8,1	ммоль/л	3,5–5
cNa ⁺	124	ммоль/л	132–146
cCa ₂ ⁺ (кальций ионизированный)	1,42	ммоль/л	1,0–1,25

cCl ⁻	108	ммоль/л	98–106
Глюкоза	2,9	ммоль/л	3,83–5,89
Лактат	4,7	ммоль/л	0,5–1,6
pH(T)	7,181		7,32–7,43
pCO ₂ (T)	63,1	мм рт. ст.	38–51
pO ₂ (T)	33,7	мм рт. ст.	37–42
ctO ₂ .c	13,6	%об	
p50,c	28,51	мм рт. ст.	
cBase(Ecf).c	-4,5	ммоль/л	-3–3
cHCO ₃ -(P,st),c	18	ммоль/л	24–28
FiO ₂	21	%	
Температура тела	37	°C	

24.11.2024 Рентгенография легких.

0.015 Диагноз: легкие без видимой патологии.

На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции: в легких патологических образований и участков инфильтрации не выявлено. Корни структурные. Синусы свободные. Куполы диафрагмы четкие. Сердце не расширено. Аорта без особенностей.

25.11.2024 Ультразвуковое исследование матки и придатков.

Размеры: 122 × 92 × 115 мм.

Наличие содержимого в полости в/з гетерогенное. По состоянию области швов на матке и на передней брюшной стенке умеренно отечны. Особенности – свободная жидкость не определяется. Седловидная матка?

27.11.2024 Эхокардиография

Рост – 157 Вес – 49. Площадь поверхности тела – 1,47, визуализация затруднена, деформация грудной клетки, левый желудочек: величина полости (конечно-диастолический размер (КДР)) – 38 мм, толщина стенок: задняя – 6 мм, межжелудочковой перегородки (МЖП) – 7 мм, масса миокарда – 64,71 г. Индекс массы миокарда – 44,02 г/м², сократимость не снижена, ФИ – более 55 %, характер движения МЖП: нормальная непрерывность перегородочно-аортального соединения; сохранена экскурсия стенок: нормальная; правые отделы: б/о ПЖ – 26 мм, ПП 30 × 50 мм, приточный отдел ПЖ – 29 мм, митральный клапан: створки уплотнены,

корень аорты – 25 мм, аортальный клапан: створки не утолщены, амплитуда раскрытия: нормальная; трикуспидальный клапан: створки с непостоянным прогибом на 3–4 мм в пол. Пульмональный клапан (ПК): без признаков гипертензии по Д-поток, полость левого предсердия: 29 мм, Д-ЭхоКГ: МР+, ТР+, ЛР+/++, АР+, СДЛА = 30 мм рт. ст.

Примечание: МПП в с/3 с прогибом в полость ПП на 5 мм, без признаков сброса по ЦДК. Плевральные синусы свободны.

Заключение: ЭХО-КГ – признаки небольшой аневризмы МПП, незначительной аортальной регургитации, пролапса митрального клапана 1 ст., без гемодинамически значимой регургитации

25.11.2024 Гемостаз (коагулология)

Наименование теста	Результат	Единицы измерения	Референсный интервал
Фибриноген	4,82	г/л	2,4–5,0
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК)	26	мг/%	0–4
Протромбиновое время (ПТВ)	10,4	Секунды	9,4–12,5
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	31	Секунды	24–37

25.11.2024 Общий анализ крови

Наименование теста	Результат	Единицы измерения	Референсный интервал
Лейкоциты (WBC)	12,87	$10^9/л$	4–11
Эритроциты (RBC)	3,5	$10^{12}/л$	3,5–5,2
Гемоглобин (HGB)	10,5	Г/дл	11–15,2
Гематокрит (HCT)	31	%	33–46
Тромбоциты (PLT)	145	$10^9/л$	150–400
Тромбокрит (PCT)	0,17	%	0,17
Нормобласты (%)	Не обнаружено	%	0–0
Нормобласты, абс. количество	Не обнаружено	$10^9/л$	0–0

26.11.2024

Наименование теста	Результат	Единицы измерения	Референсный интервал
Эпителий (перех.)	Не обнаружено	В п/эр	0–0

26.11.2024 – Анализ мочи общий

Наименование теста	Результат	Единицы измерения	Референсный интервал
pH	6,0		5–7
Лейкоциты	25	кл./мкл	0–20
Нитриты	Отрицательно		0–0
Белок	0,25	г/л	0–0,2
Глюкоза	Норма	ммоль/л	0–2,22
Лейкоциты	Единичные	В п/эр	0–5
Грибы	Не обнаружено		0–0

УЗИ матки в норме.

Флюорография – в норме.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований до поступления.

08.04.2024 – консультация кардиолога.

G90.9 Расстройство вегетативной (автономной) нервной системы, неуточненное. Нейроциркуляторная дистония (НЦД) по гипотоническому типу, аневризма МПП.

26.04.2024 УЗИ органов малого таза

Беременность раннего срока.

04.05.2024 УЗИ органов малого таза.

Беременность – 7 нед.

13.05.2024 УЗИ органов малого таза.

Беременность 8–9 нед, осложненная ретрохориальной гематомой (РХГ).

29.05.2024 УЗИ органов малого таза.

Беременность 10–11 нед. Угроза прерывания беременности.

12.06.2024 УЗИ органов малого таза

Беременность – 12 нед по копчико-теменному размеру (КТР) плода, РХГ.

13.06.24 Скрининговое ультразвуковое исследование.

Прогрессирующая беременность – 13 нед 3 дн.

Пребывание в гинекологическом отделении ГБУЗ «Белореченская ЦРБ» с 13 по 24 мая 2024 г.

Анамнез заболевания: считает себя больной в течение двух недель, когда появились кровянистые выделения. Проходила лечение в условиях дневного стационара, без эффекта.

Состояние при поступлении: средней тяжести.

Клинический диагноз: беременность 8–9 нед, АПС; *Uterus bicornus*. Угрожающий ранний выкидыш. Рубец на матке после двух кесаревых сечений. Дефицит массы тела (до беременности). Анемия легкой степени. Хронический вирусный гепатит «В» минимальной степени активности, хронический пиелонефрит.

Код по МКБ: O20.0 (Угрожающий аборт).

Результаты анализов:

ВИЧ не обнаружен.

Гепатит В обнаружен.

Гепатит С не обнаружен.

Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты – 6,25 Ед/мл.

Бактериологический посев мочи (бакпосев) – стерильно, из цервикального канала – роста нет.

Биохимический анализ крови в норме:

Общий анализ крови (ОАК) 13 и 23 мая 2024 г. – в норме.

Общий анализ мочи (ОАМ) – в норме.

Результаты флюорографии (ФГ) от 09.11.2023 – легкие и сердце в норме.

Ультразвуковое исследование (УЗИ):

– от 16.05.2024: УЗ-признаки прогрессирующей беременности – 8 нед 5-й день. *Uterus bicornus*. Децидуальные изменения второго рога матки.

– от 23.05.2024: УЗ-признаки диффузных изменений почек по типу хронического пиелонефрита, МКД.

– 23.05.2024: УЗ-признаки диффузных изменений поджелудочной железы.

Электрокардиограмма (ЭКГ) от 15.05.2024: синусовая аритмия, брадикардия, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 55 в мин.

Цервикометрия 16.07.2024.

Прогрессирующая маточная беременность – 17–18 нед.

Медико-генетическая экспертиза:

Дата: 02.08.2024, 11:28

МКБ 10 основного заболевания: Z36 Дородовое обследование с целью выявления патологии у плода [антенатальный скрининг].

Основное заболевание: беременность – 20 нед 4 дня. МХА у плода. Отягощенный личный анамнез (синдром Нунан).

Данные диагностических исследований:

УЗИ в МГК 02.08.2024: беременность – 20 нед 4 дня. УЗ-признаки утолщения затылочно-шейной складки.

Тип наследования: аутосомно-доминантный.

Риск рождения больного ребенка: общепопуляционный по ВПР – 5 %, с хромосомной патологией по возрасту – 4,7 %; с синдромом Нунан – 50 %.

УЗИ во II–III триместрах беременности от 08.08.2024:

УЗ-признаки маточной прогрессирующей беременности – 20 нед 5 дн. Низкая плацентация. В левой маточной артерии выявлено нарушение кровотока.

Д-димер от 09.08.2024 – в норме.

Витамин В12 от 09.08.2024 понижен (143,0).

УЗИ от 28.08.2024: беременность – 22–23 нед.

Медико-генетическая консультация: протокол УЗИ от 02.08.2024:

Врожденных пороков развития плода на 19–21 нед беременности не обнаружено.

УЗИ во I–III триместрах беременности от 09.09.2024: УЗ-признаки маточной прогрессирующей беременности – 25 нед. НГ на момент осмотра не выявлено.

УЗИ от 19.10.2024: беременность – 31 нед. Поперечное положение плода. Нарушение ГД в МА.

УЗИ от 31.10.2024: УЗ-признаки прогрессирующей беременности – 32 нед.

ЭхоКГ от 31.10.2024: ЭхоКГ-признаки небольшой аневризмы МПП.

УЗИ в третьем триместре беременности с доплерометрией: беременность – 34 нед, показатель ГД – в пределах нормы.

Заключение и рекомендации

Клинические признаки. Синдром Нунан (NS) является клинически и генетически гетерогенным аутосомно-доминантным заболеванием. Классические признаки включают низкий рост и врожденный порок сердца (CHD). Они могут влиять на все системы организма, наблюдается сложная совокупность клинических признаков и симптомов. К ним относятся трудности с кормлением в раннем возрасте; проблемы со зрением, слухом и ростом; специфические трудности в обучении; легкое образование синяков и кровотечений.

Диагностика. Диагноз NS можно поставить только на основании клинических признаков, что определяет появляющиеся терапевтические последствия и необходимость наблюдения за здоровьем на протяжении жизни людей с NS. С помощью молекулярного тестирования пытаются подтвердить клинический диагноз, что показано в различных клинических контекстах.

Дифференциальная диагностика отдельных проявлений, соответствующих синдрому нейрорептики, обширна и включает другие нарушения пути Ras-митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и другие хромосомные аномалии.

Лечение осложнений у пациентов с NS такое же, как у населения в целом. Необходимо более тщательное наблюдение за здоровьем с учетом количества и частоты осложнений, зарегистрированных для NS. Важны постоянные сердечные, ростовые, нейропсихологические и аудиологические оценки на протяжении детского и подросткового возраста.

Прогноз. Тяжесть NS варьирует в широких пределах – от летальных внутриутробных проявлений до легких поражений с нормальной продолжительностью жизни и минимальной заболеваемостью. Несмотря на трудности развития, большинство детей с NS могут посещать обычную школу и функционировать в пределах нормы во взрослом возрасте.

Список литературы

1. Клиническое исследование синдрома Нунан / *М. Шарланд, М. Берч, В. М. Маккенна, М. А. Патон* // Arch Dis Child. – 1992; 67:178.
2. Синдром Нунан в различных популяциях / *П. Крушка, А. Р. Поррас, Ю. А. Аддисси [et al.]* // Am J Med Genet. – 2017; 173:2323.
3. Отцовское происхождение зародышевой линии и нарушение соотношения полов при передаче мутаций RTPN11 при синдроме Нунан / *М. Тарталья, В. Кордедду, Х. Чанг [et al.]* // Am J Hum Genet. – 2004; 75:492.
4. Аутосомно-рецессивный синдром Нунан, связанный с двуаллельными вариантами LZTR1 / *Дж. Дж. Джонстон, Дж. Дж. Ван дер Смагт, Дж. А. Розенфельд [et al.]* // Генет Мед. – 2018; 20:1175.
5. Последние достижения в области RASопатий / *Й. Аоки, Т. Ниихори, С. Иноуэ, Й. Мацубара* // J Hum Genet. – 2016; 61:33.
6. Онкоген карциномы мочевого пузыря человека EJ является гомологом гена ras вируса саркомы Харви / *L. F. Parada, C. J. Tabin, C. Shih, R. A. Weinberg* // Nature. – 1982; 297:474.
7. Функциональные эффекты мутаций RTPN11 (SHP2), вызывающих синдром LEOPARD, на сигнализацию фосфоинозитид-3-киназы/АКТ/гликогенсинтазы киназы Збета, индуцированную эпидермальным фактором роста / *Т. Эдуард, Ж. П. Комбье, А. Неделек [et al.]* // Mol Cell Biol. – 2010; 30:2498.
8. Визуализация происхождения эгоистичных мутаций *de novo* в отдельных семенных канальцах яичек человека / *Г. Дж. Махер, С. Дж. Макгоуэн, Э. Джаннулату [et al.]* // Proc Natl Acad Sci USA. – 2016; 113:2454.
9. Райт Э. М. Нарушения пути RAS-МАРК: важные причины врожденных пороков сердца, трудностей с кормлением, задержки развития и низкого роста / *Э. М. Райт, Б. Керр* // Arch Dis Child. – 2010; 95:724.
10. Клинические особенности и молекулярная генетика пациентов с RASопатиями: расширение фенотипа с помощью редких генов и новых вариантов / *С. Йылмаз Узман, С. Гюрсой, Б. Озкан [et al.]* // Eur J Pediatr. – 2024; 184:108.
11. Пренатальное диагностическое тестирование генов синдрома Нунан у плодов с аномальными результатами ультразвукового исследования / *Е. А. Croonen, W. M. Nillesen, K. E. Stuurman [et al.]* // Eur J Hum Genet. – 2013; 21:936.
12. Краниосиностоз у пациентов с RASопатиями: накопление клинических данных для расширения фенотипа / *К. Уэда, М. Яюита, Т. Ниихори [et al.]* // Am J Med Genet A. – 2017; 173:2346.
13. Естественное течение синдрома Нунан: долгосрочное последующее исследование / *А. С. Шоу, К. Калидас, А. Н. Кросби [et al.]* // Arch Dis Child. – 2007; 92:128.
14. Ван дер Бургта И. Синдром Нунан / *И. Ван дер Бургта* // Orphanet J Rare Dis. – 2007; 2:4.
15. Анализ RTPN11 для пренатальной диагностики синдрома Нунан у плодов с аномальными результатами ультразвукового исследования / *К. А. Ли, Б. Уильямс, К. Роза [et al.]* // Clin Genet. – 2009; 75:190.
16. Целевое ультразвуковое исследование и ДНК-тестирование на синдром Нунан у плодов с повышенной затылочной прозрачностью и нормальным кариотипом / *М. Баккер, Э. Пайкрт, И. Б. Матейссен, К. М. Билардо* // Prenat Diagn. – 2011; 31:833.
17. Синдром Нунан / *А. Е. Робертс, Дж. Э. Аллансон, М. Тарталья, Б. Д. Гелб* // Ланцет. – 2013; 381:333.
18. Группа по разработке руководства по синдрому Нунан. Лечение синдрома Нунан: клиническое руководство. [https:// rasopathiesnet.org/wp-](https://rasopathiesnet.org/wp-)

- content/uploads/2014/01/265_Noonan_Guidelines.pdf (дата обращения: 24 апреля 2024 г.).
19. Сердечные дефекты, заболеваемость и смертность у пациентов, страдающих RASopathies. Результаты исследования CARNET / *G. Calcagni, G. Limongelli, A. D'Ambrosio [и др.]* // *Int J Cardiol.* – 2017; 245:92.
 20. Сердечно-сосудистые заболевания при синдроме Нунан / *Т. В. Прендивилль, К. Говро, Е. Творог-Дюбе [и др.]* // *Арч Дис Чайлд.* – 2014; 99:629.
 21. Расширение сердечного спектра синдрома Нунан с вариантом RIT1: атрезия левой коронарной артерии, вызывающая внезапную смерть / *Ф. Рамонд, С. Дюбанд, П. Круазилль [и др.]* // *Eur J Med Genet.* – 2017; 60:299.
 22. Эктазия коронарных артерий при синдроме Нунан: отчет о человеке с мутацией SOS1 и обзор литературы / *G. Calcagni, A. Baban, E. De Luca [и др.]* // *Am J Med Genet A.* – 2016; 170:665.
 23. Развитие двусторонних аневризм коронарных артерий у ребенка с синдромом Нунан / *D. M. Mauro, L. Flors, A. W. Hoyer [и др.]* // *Pediatr Radiol.* – 2016; 46:422.
 24. Мутации зародышевой линии, приводящие к приобретению функции в RAF1, вызывают синдром Нунан / *М. А. Razzaque, T. Nishizawa, Y. Kotoike [и др.]* // *Nat Genet.* – 2007; 39:1013.
 25. Частота расширения аорты при синдроме Нунан / *Дж. В. Корнуолл, Р. С. Грин, Дж. К. Нильсен, Б. Д. Гелб* // *Am J Cardiol.* – 2014; 113:368.
 26. Гельб Б. Д. Кардиомиопатии при синдроме Нунан и других RASопатиях / *Б. Д. Гельб, А. Е. Робертс, М. Тарталья* // *Prog Pediatr Cardiol.* – 2015; 39:13.
 27. Варианты RAF1, вызывающие бивентрикулярную гипертрофическую кардиомиопатию у двух недоношенных детей: дальнейшее фенотипическое описание и обзор литературы / *Д. Томпсон, Дж. Патрик-Эстев, Дж. В. Сюркуф [и др.]* // *Clin Dysmorphol.* – 2017; 26:195.
 28. Генотип и фенотип у пациентов с синдромом Нунан и мутацией RIT1 / *К. Коуз, К. Лиссевски, С. Шпрангер [и др.]* // *Genet Med.* – 2016; 18:1226.
 29. Быстро прогрессирующая гипертрофическая кардиомиопатия у младенца с синдромом Нунан с множественными лентиго: паллиативное лечение аналогом рапамицина / *А. Хан, Дж. Лориол, Дж. Тул [и др.]* // *Am J Med Genet A.* – 2015; 167A:744.
 30. Гипертрофическая кардиомиопатия при синдроме Нунан, леченная ингибированием MEK / *G. Andelfinger, C. Marquis, M. J. Raboisson [и др.]* // *J Am Coll Cardiol.* – 2019; 73:2237.
 31. Ингибирование MEK у новорожденного с синдромом Нунан, связанным с RAF1, улучшает течение гипертрофической кардиомиопатии, но недостаточно для устранения легочно-сосудистого заболевания / *А. Мусса, Д. Карли, Е. Джорджио [и др.]* // *Genes (Базель).* – 2021; 13.
 32. Изучение новых возможностей повторного использования ингибиторов MEK при RASopathies: всесторонний обзор безопасности, эффективности и будущих перспектив траметиниба и селуметиниба / *А. Газзин, Ф. Форнари, С. Кардарополи [и др.]* // *Life (Базель).* – 2024; 14.
 33. Нунан Дж. А. Эффективность и безопасность терапии гормоном роста у детей с синдромом Нунан: обзор доказательств / *Дж. А. Нунан, А. М. Канпельгаард* // *Horm Res Paediatr.* – 2015; 83:157.
 34. Модели роста пациентов с синдромом Нунан: корреляция с возрастом и генотипом / *С. Сессанс, В. Эхлингер, С. Арнауд [и др.]* // *Eur J Endocrinol.* – 2016; 174:641.

35. *Пирпонт Э. И.* Нейропсихологическая функция у лиц с синдромом Нунан: систематический обзор литературы с образовательными и лечебными рекомендациями / *Э. И. Пирпонт* // *J Pediatr Neuropsychol.* – 2016; 2:214.
36. Двигательная активность у детей с синдромом Нунан / *Э. А. Кроонен, М. Эссинк, И. ван дер Бургти др.* // *Am J Med Genet A.* – 2017; 173:2335.
37. *Selås M.* Нарушение прагматического языка у детей с синдромом Нунан / *М. Selås, W. A. Helland* // *Clin Linguist Phon.* – 2016; 30:899.
38. Расстройства аутистического спектра и другие нейроповеденческие сопутствующие заболевания при редких нарушениях пути Ras/MAPK / *С. Гарг, А. Брукс, А. Бернс и др.* // *Dev Med Child Neurol.* – 2017; 59:544.
39. Психопатологические особенности синдрома Нунан / *Ф. Перрино, С. Ликкелли, Г. Серра и др.* // *Eur J Paediatr Neurol.* – 2018; 22:170.
40. Интеллектуальное развитие при синдроме Нунан: продольное исследование / *Р. Л. Рулофс, Н. Янссен, Э. Вингбермюле и др.* // *Brain Behav.* – 2016; 6:e00479.
41. Болезнь «Моямая» у двух пациентов с синдромом Нунан с выпавшими волосами в фазе анагена / *F. S. Lo, C. J. Wang, M. C. Wong, N. C. Lee* // *Am J Med Genet A.* – 2015; 167:1285.
42. Синдром моямая у пациента с синдромом, подобным синдрому Нунан, с выпавшими волосами в фазе анагена / *J. H. Choi, M. Y. Oh, M. S. Yum [и др.]* // *Pediatr Neurol.* – 2015; 52:352.
43. Мутации de novo в CBL, вызывающие раннюю детскую ангиопатию моямая / *S. Guey, L. Grangeon, F. Brunelle [и др.]* // *J Med Genet.* – 2017; 54:550.
44. Множественное увеличение спинномозговых нервов и мутация SOS1: дополнительные доказательства совпадения между нейрофиброматозом типа 1 и фенотипом Нунан / *С. Санторо, Т. Джулиано, М. А. Б. Мелоне [и др.]* // *Clin Genet.* – 2018; 93:138.