



Туберкулез легких у ребенка с синдромом Нунан (клиническое наблюдение)

Л.Н. МИДАЕВА¹, М.Э. ЛОЗОВСКАЯ¹, Ю.А. ЯРОВАЯ¹, Е.Б. ВАСИЛЬЕВА¹,
Л.В. КЛОЧКОВА¹, Н.Д. ШИБАКОВА²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,
г. Санкт-Петербург, РФ

² СПб ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3», г. Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлено клиническое наблюдение редкого случая сочетания туберкулеза и наследственного заболевания (синдрома Нунан) у ребенка 14 лет. Синдром Нунан проявлялся множественными стигмами дизэмбриогенеза, пороком сердца, задержкой физического и полового развития, крипторхизмом, килевидной деформацией грудной клетки. В возрасте 6 лет мальчик имел двойной контакт с родственниками, страдающими туберкулезом с МБТ (+), профилактического лечения не получал. Туберкулез был обнаружен уже в возрасте 14 лет, когда на рентгенограмме были выявлены инфильтративные изменения в легком. Особенностью выявления был положительный тест Interferon-Gamma Release Assay (IGRA – T-SPOT TB) при отрицательной пробе с АТР. Бактериовыделения за весь период болезни не обнаружено, туберкулез не имел особенностей течения и был успешно излечен.

Ключевые слова: дети, синдром Нунан, туберкулез, пневмония, дифференциальная диагностика, иммунодиагностика.

Для цитирования: Мидаева Л.Н., Лозовская М.Э., Яровая Ю.А., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В., Шibaкова Н.Д. Туберкулез легких у ребенка с синдромом Нунан (клиническое наблюдение) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 2. – С. 88–92. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-88-92>

Pulmonary Tuberculosis in a Child with Noonan Syndrome (A Clinical Case)

L.N. MIDAeva¹, M.E. LOZOVSKAYA¹, YU.A. YAROVAYA¹, E.B. VASILIEVA¹,
L.V. KLOCHKOVA¹, N.D. SHIBAKOVA²

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Ministry of Russia Health, St. Petersburg, Russia

² Children Infectious Hospital no. 3, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The article presents a clinical observation of a rare case of concurrent tuberculosis and congenital disease (Noonan syndrome) in a 14-year-old child. Noonan syndrome manifested by multiple stigmas of dysembryogenesis, heart defect, delayed physical and sexual development, cryptorchidism, and keel-shaped chest deformity. At the age of 6 years, the boy was exposed to two relatives suffering from tuberculosis with a positive result of the sputum test, he received no preventive treatment. He was diagnosed with tuberculosis at the age of 14 years when infiltrative changes in the lung were detected by X-ray. During diagnosis, it is worth highlighting that the result of Interferon-Gamma Release Assay (IGRA – T-SPOT TB) was positive, while the result of the TRA test was negative. No bacterial excretion was detected during the entire period of the disease, tuberculosis had no specific course and was successfully cured.

Key words: children, Noonan syndrome, tuberculosis, pneumonia, differential diagnosis, immunodiagnosis.

For citation: Midaeva L.N., Lozovskaya M.E., Yarovaya Yu.A., Vasilieva E.B., Klochкова L.V., Shibakova N.D. Pulmonary tuberculosis in a child with Noonan syndrome (a clinical case). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 2, pp. 88–92. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-88-92>

Для корреспонденции:

Мидаева Лейла Николаевна
E-mail: khamchieva@yandex.ru

Correspondence:

Leyla N. Midaeva
Email: khamchieva@yandex.ru

Введение

Синдром Нунан – мультисистемное аутосомно-доминантное заболевание, которое характеризуют дисморфные черты лица, низко посаженные и роторированные назад ушные раковины, короткая шея с крыловидными складками, деформации грудной

клетки, низкий рост, аномалии прикуса и врожденные пороки сердца (чаще правосторонние). У мальчиков нередко диагностируется крипторхизм. Фенотип больных с синдромом Нунан напоминает синдром Шерешевского-Тернера. Частота встречаемости 1:1000 – 2500 рожденных живыми детей [7]. На сегодняшний день известно, что синдром Нунан

обусловлен мутациями нескольких генов (PTPN11, SOS1, KRAS и др.) и относится к группе сходных по патогенезу заболеваний – RAS-патиям. RAS-патии – это класс наследственных заболеваний, имеющих в основе нарушения регуляции проведения внутриклеточного сигнала по Ras/MAPK-пути (Ras/митоген-активируемая протеинкиназа). Данный путь является одним из решающих в развитии клетки и организма в целом, поскольку регулирует такие важные процессы, как клеточный цикл, рост и дифференциацию клетки. Вследствие данных нарушений возникают задержка роста, черепно-лицевые и скелетные аномалии, задержка интеллектуального развития, а также различные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы [2, 6]. Нередко у таких больных обнаруживается снижение уровня иммунитета [5]. Вследствие этого у пациентов с синдромом Нунан существует вероятность снижения иммунного ответа на антигены микобактерий туберкулеза (МБТ) в тестах специфической иммунодиагностики. В научной литературе нами не найдено описаний случаев развития туберкулеза у детей с синдромом Нунан.

Клиническое наблюдение

Пациент Р., 14 лет, уроженец г. Санкт-Петербурга. Из анамнеза известно, что ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне хронического пиелонефрита, кольпита. Роды преждевременные на 36 неделе. Родился мальчик с массой тела 3500 г, длиной тела 51 см. При рождении отмечались признаки незрелости, стигмы дизэмбриогенеза. В раннем детстве установлен диагноз врожденного наследственного заболевания – синдром Нунан. Ребенок является инвалидом с детства. Наблюдается: кардиологом – по поводу врожденного порока сердца (стеноз клапана легочной артерии); неврологом – минимальная мозговая дисфункция, синдром нарушения внимания и когнитивных функций; хирургом – пупочная грыжа; офтальмологом – миопия слабой степени обоих глаз, птоз век, расходящееся косоглазие; андрологом – двусторонний крипторхизм; эндокринологом – задержка роста, полового и физического развития. В возрасте 3 лет оперирован по поводу врожденного порока сердца (операция – баллонная вальвулопластика стеноза легочной артерии).

Мальчик из неблагоприятных социально-бытовых условий, неполной семьи. Мать страдала алкогольной зависимостью, ВИЧ-инфекцией, умерла в 2018 г. Ребенок является воспитанником центра содействия семейному воспитанию с 2018 г. Поводом для обследования на туберкулез было сохранение на рентгенограмме грудной клетки неполной регрессии инфильтративных изменений после терапии с диагнозом внебольничная пневмония.

Фтизиатрический анамнез. Вакцинирован БЦЖ-М в возрасте 14 месяцев в связи с временным медицинским отводом по перинатальному контакту по ВИЧ-инфекции, рубчика нет. Динамика пробы Манту

с 2ТЕ: апрель 2006 г. – реакция отрицательная (перед вакцинацией вакциной БЦЖ-М); с 2007 г. по 2018 г. реакция положительная (с увеличением папулы от 7 до 13 мм). Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в 2018 и 2019 гг. – отрицательные. С 6 лет (с 2011 по 2014 гг.) по поводу контакта с больными туберкулезом легких (тетя и дядя, очаг «смерти») состоял на учете в противотуберкулезном диспансере (ПТД). Превентивное лечение ребенок не получал по причине отказа родителей, регулярность обследований в ПТД не соблюдалась. Вновь направлен в ПТД в январе 2019 г. в связи с выявленной рентгенологической патологией после перенесенной пневмонии.

Анамнез заболевания. Заболел остро, повышение температуры до 40°C в течение 3 дней, сопровождалось кашлем и насморком. С 4 дня заболевания был госпитализирован в детский городской стационар общесоматического профиля с подозрением на пневмонию, где находился с диагнозом: Грипп. Среднедолевая правосторонняя пневмония, тяжелое течение. Получал неспецифическую антибактериальную терапию цефтриаксоном 7 дней и симптоматическое лечение. На 9 сутки был выписан из стационара с улучшением: нормализация температуры тела, купирование симптомов интоксикации и кашля. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК), выполненной (16.01.2019 г.) до начала лечения, отмечена килевидная деформация грудной клетки, инфильтрация в S6 и средней доле правого легкого, легочный рисунок усилен в центральных отделах легких, имеются перибронхиальные изменения в прикорневых и нижнемедиальных отделах. Корни легких не структурны, расширены (рис. 1).



Рис. 1. Пациент Р. Обзорная рентгенограмма ОГК в задней проекции от 16.01.2019 г. В S6 и средней доле правого легкого определяется участок неоднородной инфильтрации легочной ткани и дистелектазы

Fig. 1. Patient R. Plain chest X-ray, posterior view, as of January 16, 2019. In S6 and middle lobe of the right lung, an area of heterogeneous infiltration of lung tissue and dystelectasis are visualized



Рис. 2. Пациент Р. КТ ОГК 12.04.2019 г., аксиальная проекция. Неоднородная инфильтрация по ходу междолевой плевры в S6 и S4 правого легкого, очаговая инфильтрация в S5 справа

Fig. 2. Patient R. Chest CT as of 4/12/2019, axial view. Heterogeneous infiltration along the interlobular pleura in S6 and S4 of the right lung, focal infiltration in S5 of the right lung are visualized

После проведенного лечения 25.01.2019 г. выполнена контрольная рентгенограмма ОГК: протяженность и интенсивность изменений в правом легком уменьшились, на границе средних и нижних отделов правого легкого определяется участок перибронхиальных изменений; видны сближения и деформации элементов легочного рисунка, на фоне которого дифференцируются ацинарные участки затемнения легочной ткани и мелкие дистелектазы. Интенсивность изменения легочного рисунка уменьшилась. Корни легких не структурны. После выписки из стационара в феврале 2019 г. направлен врачом-педиатром поликлиники на консультацию фтизиатра в связи с неполной регрессией инфильтрации в легочной ткани. В ПТД 11.03.2019 г. выполнена проба с АТР – результат отрицательный. Для уточнения поражения в легких 12.04.2019 г. была выполнена КТ ОГК: определяется неоднородная инфильтрация по ходу междолевой плевры в S6 и S4 правого легкого, очаговая инфильтрация в S5 справа. Внутригрудные лимфатические узлы обычной структуры и плотности, в размерах не увеличены (рис. 2).

С подозрением на туберкулез ребенок госпитализирован 25.04.2019 г. в детский инфекционный стационар в туберкулезное отделение.

При поступлении. Состояние средней степени тяжести. Физическое развитие низкое, гармоничное. Масса тела – 30,5 кг, рост – 140 см, что соответствует первым центильным коридорам. Питания удовлетворительного. Множественные стигмы дизэмбриогенеза: частичный птоз обоих век, короткая шея, килевидная деформация грудной клетки, низкий

рост. Кожа чистая, бледная, выражен подкожный сосудистый рисунок. Периферические лимфатические узлы пальпируются в 4 группах, единичные, мелкие, безболезненные, эластичные, подвижные. Плевромышечные симптомы отрицательные. В легких дыхание жесткое, без хрипов, частота дыхания 22 в минуту, укорочение перкуторного звука справа в задне-нижних отделах. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке, частота сердечных сокращений 86 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются.

На момент поступления. Клинический анализ крови: гемоглобин 132 г/л, эритроциты – $4,7 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $7,6 \times 10^9/л$, тромбоциты – $262 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы – 2%, сегментоядерные нейтрофилы – 57%, эозинофилы – 1%, базофилы – 0%, лимфоциты – 32%, моноциты – 8%, СОЭ – 2 мм/ч. Биохимический анализ крови – без патологии. Общий анализ мочи – без патологии. Лабораторные данные на вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекцию – отрицательные. Исследование аспирата из бронхов, смывов с ротоглотки на МБТ всеми методами (кратность не менее трех): микроскопия по Цилю – Нильсену, посевы на плотные и жидкие среды, ДНК МБТ – отрицательные в течение всего периода нахождения в стационаре. Решением врачебной комиссии 25.04.2019 г. назначен повторный курс неспецифической антибактериальной терапии цефотаксимом 10 дней с последующим контролем КТ ОГК.

Повторно проба с АТР 14.05.2019 г. – отрицательная, тест T-SPOT.TB от 23.05.2019 г. – положительный. При контрольной КТ ОГК от 27.05.2019 г. – инфильтративные изменения средней и нижней долей правого легкого без динамики по сравнению с 12.04.19 г.

Мальчик повторно представлен на врачебную комиссию 28.05.2019 г., где был установлен диагноз: A16.0. Инфильтративный туберкулез S4,5,6 правого легкого МБТ (-). Сопутствующий диагноз: синдром Нунан. Врожденный порок сердца. Минимальная мозговая дисфункция. Синдром нарушения внимания и когнитивных функций. Пупочная грыжа. Миопия слабой степени обоих глаз. Птоз век, расходящееся косоглазие. Двусторонний крипторхизм. Задержка роста, полового и физического развития.

Ребенок получил основной курс химиотерапии туберкулеза в течение 6 мес. Интенсивная фаза в условиях стационара – 60 доз (амикацин, изониазид, рифампицин, пиразинамид – Am H R Z, этамбутол был противопоказан по заключению офтальмолога). Фаза продолжения в условиях детского туберкулезного санатория – 120 доз (H-R-Z) в стандартных дозах. Переносимость противотуберкулезных препаратов хорошая. Также были назначены гепатопротекторы, витамины. При обследовании в ноябре 2019 г.: состояние удовлетворительное, самочувствие хорошее. За период лечения прибавил в весе 4 кг. Проба с АТР 04.11.2019 – отрицательная. КТ ОГК 18.11.2019 г. при сравнении с исследованием

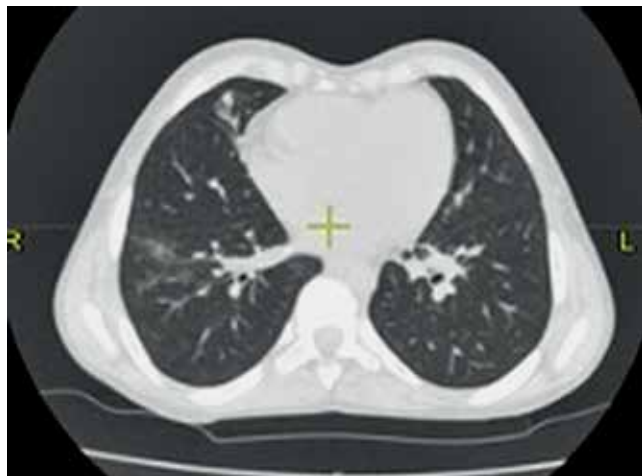


Рис. 3. Пациент Р. КТ ОГК 18.11.2019 г., аксиальная проекция. Положительная динамика в виде рассасывания инфильтративных изменений в правом легком

Fig. 3. Patient R. Chest CT as of November 18, 2019, axial view. Positive changes such as dissolution of infiltrative changes in the right lung are visualized

от 12.08.2019 г. – положительная динамика в виде рассасывания инфильтративных изменений в правом легком (рис. 3).

Решением врачебной комиссии 22.11.2019 г. ребенок переведен в III группу диспансерного наблюдения (ГДН) с диагнозом: Клиническое излечение инфильтративного туберкулеза S4,5,6 правого легкого с исходом в малые остаточные изменения.

За период наблюдения с ноября 2019 г. рецидива туберкулеза не выявлено, рентгенологическая картина стабильна (рис. 4).

Комментарий

Диагностика туберкулеза у данного пациента произошла несвоевременно, хотя было извест-



Рис. 4. Пациент Р. КТ ОГК 04.09.2020 г., аксиальная проекция. Без отрицательной динамики

Fig. 4. Patient R. Chest CT as of September 04, 2020, axial view. No negative changes are visualized

но, что он инфицирован МБТ, имел несколько факторов высокого риска заболевания. Эффективность применения иммунологических тестов для раннего выявления туберкулезной инфекции у детей доказана в многочисленных исследованиях [1, 3], однако их возможности при отдельных наследственных заболеваниях требуют изучения [4]. Так, в данном случае проба с АТР была отрицательной, а лабораторный анализ с T-SPOT.TB был положительным, диагноз туберкулеза был установлен по клинико-рентгенологическим данным и подтвержден успешной химиотерапией. Следует отметить, что, несмотря на тяжесть наследственного заболевания, наличие врожденного порока сердца, патологии центральной нервной системы, течение туберкулеза не было тяжелым, а переносимость химиотерапии была удовлетворительной, и после 6-месячного курса достигнут положительный клинико-рентгенологический эффект.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А., Барышников Л.А., Клевню Н.И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики // Доктор.Ру. – 2017. – Т. 144, № 15. – С. 9-15.
2. Букаева А.А., Котлукова Н.П., Заклязьминская Е.В. Синдром Нунан, вызванный мутацией p. S257L в гене RAF1: клиническое наблюдение и обзор литературы // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 10. – Р. 93-97.
3. Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгальук И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа) // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 121-129.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Tuberculosis in children: contemporary methods of prevention and early detection. *Doktor.Ru*, 2017, vol. 144, no. 15, pp. 9-15. (In Russ.)
2. Bukaeva A.A., Kotlukova N.P., Zaklyazminskaya E.V. Noonan syndrome as result of mutation p. s257l of gene RAF1: clinical case and review. *Russian Journal of Cardiology*, 2016, no. 10, pp. 93-97. (In Russ.)
3. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculous recombinant allergen: 10-year experience of using this test in children and adolescents in the Russian Federation (data of meta analysis). *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*, 2020, vol. 99, no. 3, pp. 121-129. (In Russ.)

4. Лозовская М.Э., Яровая Ю.А., Васильева Е.Б., Хамчиева Л.Н., Мосина А.В., Гаврилов П.В. Изменения в легких у ребенка с болезнью Гоше: дифференциальная диагностика с диссеминированным туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 47-51.
5. Тозлиян Е. В. Сложности дифференциальной диагностики синдрома Нунан // Практика педиатра. – 2015. – № 1. – С. 45-53.
6. Фаассен М.В. RAS-патии: синдром Нунан и другие родственные заболевания. Обзор литературы // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60, № 6. – С. 45-52.
7. Bhambhani V., Muenke M. Noonan syndrome // Am Fam Physician. – 2014. – Vol. 89, № 1. – P. 37-43.
4. Lozovskaya M.E., Yarovaya Yu.A., Vasilieva E.B., Khamchieva L.N., Mosina A.V., Gavrilov P.V. Changes in the lungs of a child with Gaucher disease: differential diagnosis with disseminated tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 10, pp. 47-51. (In Russ.)
5. Tozliyan E.V. Difficulties in the differential diagnosis of Noonan syndrome. *Praktika Pediatra*, 2015, no. 1, pp. 45-53. (In Russ.)
6. Faassen M.V. RAS-pathies: Noonan syndrome and other related diseases. Literature review. *Problems of Endocrinology*, 2014, vol. 60, no. 6, pp. 45-52. (In Russ.)
7. Bhambhani V., Muenke M. Noonan syndrome. *Am. Fam. Physician*, 2014, vol. 89, no. 1, pp. 37-43.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» МЗ РФ
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
Тел. +7 (812) 321-33-36

Мидяева Лейла Николаевна
Аспирант кафедры фтизиатрии
E-mail: khamchieva@yandex.ru

Лозовская Марина Эдуардовна
Д.м.н., профессор,
заведующая кафедрой фтизиатрии
E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

Яровая Юлия Анатольевна
К.м.н., доцент кафедры
фтизиатрии
E-mail: julia_yarovaya@mail.ru

Васильева Елена Борисовна
К.м.н., доцент кафедры
фтизиатрии
E-mail: helenchern27@mail.ru

Клочкова Людмила Владимировна
К.м.н., доцент кафедры
фтизиатрии
E-mail: lklochkova@yahoo.com

СПб ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3»
199106, Санкт-Петербург, Большой пр. В.О., д.77/17
Тел. +7 (812) 321-33-36

Шибакowa Наталья Давыдовна
Заведующая фтизиатрическим отделением
E-mail: dib_3@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russian
Ministry of Health
2 Litovskaya St., St. Petersburg, 194100
Phone: +7 (812) 321-33-36

Leyla N. Midaeva
Post Graduate Student of Phthisiology Department
Email: khamchieva@yandex.ru

Marina E. Lozovskaya
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology Department
Email: lozovskaja-marina@rambler.ru

Yulia A. Yarovaya
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiology Department
Email: julia_yarovaya@mail.ru

Elena B. Vasilieva
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiology Department
Email: helenchern27@mail.ru

Lyudmila V. Klochkova
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiology Department
Email: lklochkova@yahoo.com

Children Infectious Hospital no. 3,
77/17 VO, Bolshoy Ave., St. Petersburg, 199106
Phone: +7 (812) 321-33-36

Natalia D. Shibakova
Head of Phthisiology Department
Email: dib_3@mail.ru

Поступила 15.09.2024

Submitted as of 15.09.2024