BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-231-11-204-214

Развитие ювенильного артрита, ассоциированного с болезнью Крона у 13-летней девочки с Нунан-подобным синдромом с выпадением волос в фазе анагена, вызванным миссенс-вариантом в гене SHOC2

Волгина С.Я.[1], Курбанова Е.С.[1], Абубакаров А.Ш.[2], Ниматулаев А.М.[3], Гамирова Р.Г.[4], Сайфутдинов Р.Г.[5]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Бутлерова, д. 49, г. Казань, 420012, Республика Татарстан, Россия)

[2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, (ул. Островитянова 1, Москва, 117997, Россия)

[3] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», (ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия)

[4] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», (ул. Кремлевская, д. 18, корп.1, г. Казань, Республика Татарстан, 420008, Россия)

[5] Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, (ул. Лечебная, д. 7, Казань, 420036, Россия)

Для цитирования: Волгина С.Я., Курбанова Е.С., Абубакаров А.Ш., Ниматулаев А.М., Гамирова Р.Г., Сайфутдинов Р.Г. Развитие ювенильного артрита, ассоциированного с болезнью Крона у 13-летней девочки с Нунан-подобным синдромом с выпадением волос в фазе анагена, вызванным миссенс-вариантом в гене SHOC2. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(11):204–214 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-231-11-204-214

✉ *Для переписки:*
Волгина Светлана Яковлевна
volgina_svetlana@mail.ru

Волгина Светлана Яковлевна, профессор кафедры госпитальной педиатрии, д.м.н.
Курбанова Ёсуман Сайбилоловна, ординатор кафедры госпитальной педиатрии
Абубакаров Айдамир Шедидович, ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина
Ниматулаев Арип Муртазалиевич, ординатор кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. проф. Ю.С. Мартынова
Гамирова Римма Габдульбаровна, к.м.н., доцент, зав. кафедрой неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, ведущий научный сотрудник НИЛ «Нейрокогнитивные исследования»
Сайфутдинов Рафик Глимзянович., профессор, д.м.н., зав. кафедрой госпитальнойи поликлинической терапии

Резюме

Обоснование. Нунан-подобный синдром с выпадением волос в фазе анагена относится к RAS-патиям и характеризуется черепно-лицевыми особенностями, напоминающими синдром Нунан, спектром сердечно-сосудистых аномалий, когнитивным дефицитом и поведенческими расстройствами, низким ростом, обычно связанным с дефицитом гормона роста, уникальным сочетанием эктодермальных нарушений. Он возникает в результате миссенс-варианта (c. 4A>G, c.Ser2Gly) в гене SHOC2, расположенном на хромосоме 10q25, который кодирует белок, облегчающий передачу сигналов по пути RAS-митоген-ассоциированной протеинкиназы, запускающих ряд клеточных процессов. Распространенность синдрома составляет менее, чем 1 на 1 000 000 (по всему миру). Получены данные о том, что нарушения уровня экспрессии и активации сигнального пути семейства RAS и его нижестоящих киназ, таких как Raf/MEK/ERK1–2, вносят вклад в патогенетические механизмы развития аутоиммунных заболеваний.

Описание клинического случая. Нами представлен ранее не описанный в литературе клинический случай развития ювенильного артрита, ассоциированного с болезнью Крона у 13-летней девочки с Нунан-подобным синдром с выпадением волос в фазе анагена.

При рождении у пациентки был диагностирован врожденный порок сердца (множественный дефект межпредсердной перегородки), корригированный в 4 года, суставной синдром дебютировал в 8 лет 4 мес, кишечный – в 10 лет 4 мес. Генетический анализ был проведен только в 10 лет 7 мес, получены результаты секвенирования ДНК и выявлен патогенный вариант нуклеотидной последовательности гена SHOC2 в гетерозиготном состоянии (c.4A>G, p.Ser2Gly). В результате анализа клинических данных, проведенных лабораторно-инструментальных исследований выставлен диагноз: «Ювенильный артрит (пауциартикулярный вариант), ассоциированный с болезнью Крона (язвенный баугинит, язвенный илеит, катаральный еюнит, афтозный левосторонний колит, эрозивный гастрит). Нунан-подобный синдром с выпадением волос в стадии анагена 1. Гипопитуитаризм. Парциальный дефицит гормона роста. Состояние после пластики ДМПП».

Девочка получала лечение: курс глюкокортикостероидов (метилпреднизолон) с постепенной отменой, метотрексат, адалимумаб и месалазин с положительной динамикой.

Заключение. Врачам-педиатрам необходимо помнить о возможности развития аутоиммунных заболеваний у детей с НПС, необходимости их ранней диагностики, своевременного направления к специалистам и проведения адекватной терапии.

EDN: KRMMMI

Ключевые слова: дети, Нунан-подобный синдром, SHOC2, RAS-патия, болезнь Крона, ювенильный артрит

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Development of juvenile arthritis associated with Crohn's disease in a 13-year-old girl with Noonan-like syndrome with anagen hair loss caused by a missense variant in the SHOC2 gene: a clinical case and review of the literature

S.Ya. Volgina[1], Yo.S. Kurbanova[1], A.Sh. Abubakarov[2], A.M. Nimatulaev[3], R.G. Gamirova[4], R.G. Saifutdinov[5]

[1] Kazan State Medical University, (49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia)

[2] N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, (1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia)

[3] Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, (6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia)

[4] Kazan (Volga region) Federal University, Russian Federation, (18, Kremlyovskaya st., Kazan, 420008, Russia)

[5] Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (7, Lechebnaya str., 420036, Kazan, Russia)

For citation: Volgina S.Ya., Kurbanova Yo.S., Abubakarov A.Sh., Nimatulaev A.M., Gamirova R.G., Saifutdinov R.G. Development of juvenile arthritis associated with Crohn's disease in a 13-year-old girl with Noonan-like syndrome with anagen hair loss caused by a missense variant in the SHOC2 gene:aclinicalcaseandreviewoftheliterature.*ExperimentalandClinicalGastroenterology.*2024;(11):204–214.(InRuss.)doi:10.31146/1682-8658-ecg-231-11-204-214

✉ *Corresponding author:*
Svetlana Ya. Volgina
volgina_svetlana@mail.ru

Svetlana Ya. Volgina, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, MD; *ORCiD: 0000–0002–4147–2309*
Yosuman S. Kurbanova, Resident of the Department of Hospital Pediatrics; *ORCiD: 0009–0005–8926–0136*
Aidamir Sh. Abubakarov, Resident of the Department of Hospital Pediatrics named after. Academician V.A. Tabolina; *ORCiD: 0009–0008–5468–7166*
Arip M. Nimatulaev, Resident of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery named after. prof. Yu.S. Martynova; *ORCiD: 0009–0000–1547–7889*
Rimma G. Gamirova, PhD, the associate professor, Head of department of Neurology with courses in psychiatry, clinical psychology and medical genetics; *ORCiD: 0000–0002–8582–592X*
Rafik G. Saifutdinov, Professor, MD, Head of department of Hospital and Polyclinic Therapy; *ORCiD: 0000–0003–2839–100X*

Summary

Noonan-like syndrome with anagen hair loss is a RAS pathology and is characterized by craniofacial features resembling Noonan syndrome, a spectrum of cardiovascular abnormalities, cognitive deficits and behavioral distorders, short stature usually associated with growth hormone deficiency, a unique combination ectodermal disorders. It results from a missense variant (c.4A>G, c.Ser2Gly) in the SHOC2 gene, located on chromosome 10q25, which encodes a protein that facilitates signaling through the RAS mitogen-associated protein kinase pathway, triggering a number of cellular processes. The prevalence of the syndrome is less than 1 in 1,000,000 (worldwide). Evidence has been obtained that disturbances in the level of expression and activation of the Ras family signaling pathway and its downstream kinases, such as Raf/MEK/ERK1–2, contribute to the pathogenetic mechanisms of the development of autoimmune diseases.

Description of a clinical case. We present a previously undescribed clinical case of the development of juvenile arthritis associated with Crohn's disease in a 13-year-old girl with Noonan-like syndrome with hair loss in the anagen phase.

At birth, the patient was diagnosed with a congenital heart defect (multiple atrial septal defect), corrected at 4 years, articular syndrome debuted at 8 years 4 months, intestinal syndrome at 10 years 4 months. Genetic analysis was carried out only at 10 years 7 months, DNA sequencing results were obtained and a pathogenic variant of the nucleotide sequence of the SHOC2 gene was identified in a heterozygous state (c.4A>G, p.Ser2Gly). As a result of the analysis of clinical data, laboratory and instrumental studies, a diagnosis was made: "Juvenile arthritis (pauciarticular variant) associated with Crohn's disease (ulcerative bauginitis, ulcerative ileitis, catarrhal jeunitis, aphthous left-sided colitis, erosive gastritis). Noonan-like syndrome with hair loss in the anagen stage 1. Hypopituitarism. Partial growth hormone deficiency. Condition after ASD repair."

The girl received treatment: a course of glucocorticosteroids (methylprednisolone) with gradual withdrawal, methotrexate, adalimumab and mesalazine with positive dynamics.

Conclusion. Pediatricians need to remember the possibility of developing autoimmune diseases in children with NPS, the need for their early diagnosis, timely referral to specialists and adequate therapy.

Keywords: Children, Noonan-like syndrome, SHOC2, RAS-pathy, Crohn's disease, juvenile arthritis

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Обоснование

Нунан-подобный синдром с выпадением волос в фазе анагена 1 (далее НПС) (OMIM 607721), также известный как синдром Тости или синдром Маццанти, представляет собой RAS-патию, характеризующуюся черепно-лицевыми особенностями, напоминающими синдром Нунан (OMIM: 163950) [1], пороками сердца, когнитивным дефицитом и поведенческими проблемами, низким ростом, обычно связанным с дефицитом гормона роста, уникальным сочетанием эктодермальных аномалий [2]. Все случаи НПС вызваны единственным рецидивирующим миссенс-вариантом (c. 4A>G, c.Ser2Gly) в гене SHOC2, расположенном на хромосоме 10q25 (OMIM: 602775), который кодирует белок, богатый лейцином, содержащий повторы, облегчающий передачу сигнала по пути RAS-митоген-ассоциированной протеинкиназы (MAPK) [3]. Было показано, что большинство гетерозиготных вариантов в гене SHOC2, приводящих к НПС наследовались по аутосомно-доминантному типу, хотя некоторые из них возникали de novo [4].

Впервые A. Tosti et al. (1991, 1997) сообщил о 2 детях с НПС [5, 6], затем L. Mazzanti et al. (2003) [7] повторно изучил этих детей и описал еще одного ребенка. Все они имели низкий рост, одинаковые фенотипические признаки: макроцефалию, гипертелоризм глаз, птоз, скошенные глазные щели и низко посаженные уши, повернутые кзади, короткую шею, крыловидные складки кожи в области шеи. Наблюдалось постнатальное снижение роста, которое обычно ассоциировалось с дефицитом гормона роста, регистрировались пороки сердца, дисплазия митрального клапана, дефекты грудной клетки, когнитивный дефицит и поведенческие аномалии (с синдромом дефицита внимания/гиперактивности), гнусавый голос. Отличительные признаки включали эктодермальные аномалии, наиболее характерными из которых являлись легко выщипываемые, редкие, тонкие, медленно растущие, серебристо-русые волосы, выпадающие в стадии анагена, а также гиперпигментированная кожа (OMIM 600628) [8]. L. Mazzanti et al. (2003) предположили, что расстройство у этих детей отличается от синдрома Нунан [7].

Распространенность синдрома, по данным международной базы Orphanet, составила менее 1 на 1 000 000 (по всему миру) [9]. Имеются данные о том, что в США НПС страдают около 1000 человек [10].

НПС, как и некоторые другие расстройства (нейрофиброматоз 1-го типа, синдром Нунан, синдром Нунан с множественными лентиго (синдром Леопарда), синдром капиллярной и артериовенозный мальформации, синдром Костелло, кардио-фацио-кожный синдром, синдром Легиуса) относятся к RAS-патиям, которые представляют собой клинически определенную группу медико-генетических синдромов, вызываемых мутациями зародышевой линии в генах, кодирующих компоненты или регуляторы пути RAS [11]. RAS-RAF-MEK-ERK сигнальный путь, который представляет собой цепь последовательно взаимодействующих белков, передающих сигнал с поверхности клетки от мембранных рецепторов внутрь ядра клетки к ДНК, с помощью которого внеклеточные лиганды (факторы роста, цитокины, гормоны) регулируют клеточный цикл. RAS-белки могут существовать в двух формах: неактивной и активной. Они действует как «молекулярный переключатель» сигнального каскада, переходя из активной формы в неактивную путем гидролиза гуанозинтрифосфатазы. Участники сигнального пути взаимодействуют между собой с помощью фосфорилировния и дефосфорилирования. Эти процессы и являются механизмами активации и деактивации белков сигнального каскада [12].

Семейство RAS включает несколько путей в клетке, которые запускают пролиферацию, миграцию, выживание, дифференцировку, фиброз и играют важную роль в экспрессии генов. Нарушения уровня экспрессии и активации сигнального пути семейства RAS и его нижестоящих киназ, таких как Raf/MEK/ERK1–2, вносят вклад в патогенетические механизмы развития ревматических заболеваний, включая нарушение регуляции иммунной системы: разрушение и воспаление синовиальной ткани при ревматоидном артрите, выработку аутоантител и формирование иммунных комплексов при системной красной волчанке [13].

Целью нашего исследования явилось представление ювенильного артрита, ассоциированного с болезнью Крона у 13-летней девочки с Нунан-подобным синдромом с выпадением волос в фазе анагена.

Клинические данные, а также генетический анализ, убедительно показали, что у ребенка с RAS-патией, вызванной миссенс-вариантом в гене SHOC2, ассоциированной с представленными аутоиммунными заболеваниями, ранее не описанными в литературе, наблюдалось нарушение иммунной регуляции.

Клинический случай

Пациент С., женского пола, возраст 13 лет, обратилась за консультацией в связи с жалобами на отставание физического развития, артралгии в левом голеностопном суставе с ограничением подвижности, периодически возникающий неустойчивый стул.

Анамнез заболевания (по данным медицинской документации)

Динамика изменений со стороны сердечно-сосудистой системы

С рождения девочка наблюдалась у кардиолога с диагнозом: Множественные дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП). Клапанный стеноз легочной артерии легкой степени. Дилатация правых отделов сердца. Легочная гипертензия. Гипоплазия задней стенки митрального клапана, нарушение кровообращения II-А степени. В 4 года проведена пластика ДМПП.

Таблица 1.
Результаты лабораторных исследований

Table 1.
Laboratory results

Показатели, единицы, норма	Возраст (лет, мес)/лечение							
	8,7 (НПВП)	10,4 (НПВП)	10,5 (ГКС, мес., ада.)	10,8 (ГКС, мет., мес., ада.)	11 (мет., мес., ада.)	11,6 (мет., мес., ада.)	12 (мет., мес., ада.)	12,7 (мет., мес., ада.)
РФ, Ед/мл (0–10)	–	7,5	6	**14,1**	9,1	3,9	9,1	5,4
HLA B 27	Не выявл	Не выявл	–	–	–	–	–	–
Иммуноблот антинуклеарных антител	–	Не обнар	–	–	–	–	–	–
ANA (титр < 160)	Отр	–	Отр	1:160 (отр)	Отр	–	Отр	–
Anti -dsDNA, ед/мл (0–25)	–	**31**	4,98	–	–	–	–	–
Anti-CCP, Е/мл (0–7)	<7 (отр)	<7 (отр)	–	–	–	–	–	–
ANCA, Е/мл (0–1)	–	0,4	–	–	–	–	–	–
ASCA Ig A, Е/мл (0–20)	–	**86,62**	–	–	–	–	–	–
ASCA Ig G, Е/мл (0–20)	–	12,87	–	–	–	–	–	–
Ig A, г/л (0,7–2,22)	3,43	2,96	2.96	2,78	3,07	–	3,07	3,92
Ig M, г/л (0,8–1,6)	–	1,61	1,38	1,92	1,16	1,79	1,16	2,17
Ig G, г/л (7,3–13,5)	**14,85**		11	8	9,3	10,42	9,13	12,82
С3 мг/л (0,9–1,8)	–	1,37	1,42	–	–	–	–	–
С4 мг/л (0,1–0,4)	–	0,37	0,34	–	–	–	–	–
СОЭ мм/ч (2–15)	22–42	25–35	28	4	12	6	12	14
СРБ мг/л (0–5)	Отр	**7,5**	**7,0**	3,1	4,0	3,0	4,0	4,0
Кал на кальпротектин-мкг/г (0–50)	–	**113**	–	–	–	–	–	–

Примечания:
Anti-CCP – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
ASCA – антитела к Saccharomyces cerevisiae
ANA – антитела к ядерным антигенам
анти-dsDNA – антитела к двухцепочечной ДНК
Rib-P, JO-1, Scl-70, SS-A (52 кДа), SS-B, SS-A (60 кДа), Sm, RNP/Sm, PCNA, центромера B – иммуноблот антинуклеарных антител (для исключения системной красной волчанки)
РФ – ревматоидный фактор
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ГКС – глюкокортикостероиды
Мес. – месалазин
Ада. – адалимумаб
Мет. – метотрексат

Жирным шрифтом выделено отклонение от нормы

До 8 лет мама с ребенком практически не обращалась за медицинской помощью. Жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы не было. С 8 лет девочка регулярно наблюдалась кардиологом. По данным проведенной Эхо-КГ, в 8 лет отмечалось умеренное увеличение правого желудочка; в 9 лет – пролапс митрального клапана (ПМК) с регургитацией I степени; в 10 лет – размеры полостей сердца в пределах нормы, пролапс трикуспидального клапана и клапана легочной артерии с регургитацией I степени; в 11 лет – незначительное увеличение размеров правого и левого предсердий; в 12 лет – умеренное увеличение размеров правого и левого предсердий, правого желудочка. Толщина миокарда в пределах нормы. Систолическая функция левого желудочка по гиперкинетическом типу, нарушение диастолической функции, I тип (нарушение релаксации). Однако в результате проведения компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки патологические изменения не выявлены.

По данным ЭКГ регистрировались: снижение амплитуды зубца Т во всех отведениях, неполная блокада правой ножки пучка Гиса (8 лет), замедление внутрижелудочковой проводимости (10 лет), признаки гипертрофии левого и правого предсердий, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, диффузные нарушения процессов реполяризации (11 лет).

Динамика изменений со стороны суставов

В 8 лет 4 мес ребенок стал предъявлять жалобы на боли и ограничение в движении в левом голеностопном суставе, боли в левой стопе, в правом тазобедренном суставе, сопровождающиеся нарушением походки. Результаты лабораторных данных представлены *в табл. 1.*

На фоне проведенной антибактериальной терапии и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) суставной синдром купировался, однако в последующем (с 8 лет 8 мес) наблюдалось его прогрессирование. В анализах крови отмечалось стойкое повышение СОЭ в пределах 22–42 мм/час. Ребенок неоднократно консультировался и находился под наблюдением ревматолога с диагнозом: «Правосторонний коксит, недифференцированный артрит левого голеностопного сустава. Дебют ювенильного идиопатического артрита (ЮИА)?»

В 10 лет 4 мес ввиду сохраняющегося суставного синдрома и неустойчивого стула девочка находилась на стационарном обследовании и лечении. Результаты лабораторных показателей представлены *в табл. 1.*

Рентгенография бедренных костей, костей голени в прямой проекции (10 л 4 мес): суставные щели в тазобедренных, коленных, голеностопных суставах прослеживаются. Суставные поверхности с ровными, четкими контурами. Выражен остеопороз представленных костей, структура костей неоднородна.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) тазобедренных суставов (10 л 5 мес): ЭХО-признаки невыраженного синовита и подвертельного бурсита с обеих сторон, в динамике исследования – на фоне курсового приема НПВП патологии не выявлено (10 л 8 мес).

УЗИ голеностопных суставов (10 л 5 мес): ЭХО-признаки выраженного синовита слева (активный процесс), подахилового бурсита и тендовагинита длинного сгибателя большого пальца стопы слева. В динамике (10 л 8 мес, 11 л, 12 л) наблюдались ЭХО-признаки минимального синовита с обеих сторон.

Рентгеновская компьютноная томография (РКТ) таза (10 лет 4 мес): отмечалсяся незначительный выпот в правом тазобедренном суставе с утолщением капсулы (коксит).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) левого голеностопного сустава и стопы (10 л 4 мес): Определялся субхондральный отек большеберцовой, малоберцовой, пяточной, ладьевидной, таранной, кубовидной, клиновидных костей, оснований плюсневых костей. Суставные щели расширены за счет выпота, определяемого в голеностопном, таранно-ладьевидном, пяточно-кубовидном сочленениях, а также в предплюсне-плюсневых сочленениях. Диффузно отечны периартикулярные мягкие ткани – мышечные сухожилия и связки (без потери их целостности) за счет скопления выпотной жидкости. Заключение: МР-признаки артрита с вовлечением в воспалительный процесс левого голеностопного сустава и проксимальных суставов стопы.

МРТ левого голеностопного сустава и стопы (10 л 8 мес): Суставные поверхности конгруэнтны. Ширина суставных щелей не сужена. Отмечалось незначительное повышение количества жидкости в голеностопном, пяточно-таранном суставе, мелких суставах стопы. Синовиальная оболочка не утолщена. Гиалиновый хрящ истончен, неоднородность МР-сигнала. Субхондральные поверхности ровные, отмечается признаки кистозной перестройки. Окружающие мягкие ткани умеренно отечны. Заключение: МР-признаки незначительного синовита, выраженного трабекулярного отека костей на исследуемом уровне. Дегенеративно-дистрофические изменения в левом голеностопном суставе.

В 12 л 7 мес проводилась КТ голеностопных суставов: КТ-признаки неравномерного выраженного снижения плотности костной структуры в костях, составляющих голеностопный сустав и в костях стопы.

Таким образом, с 10 л 4 мес ребенок находился под наблюдением врача с диагнозом: «Ювенильный идиопатический артрит, суставная форма, пауциартикулярный вариант», а с 11 л – «Юношеский артрит, суставная форма, пауциартикулярный вариант активность I–II степени, рентгенологическая стадия 2, функциональная недостаточность (ФН) IIA».

Девочка неоднократно консультирована офтальмологом: данных за увеит нет, астигматизм OU, амблиопия OD – слабая, OS – средняя.

Динамика изменений со стороны органов пищеварений

Наряду с суставным синдромом, у ребенка с 10 л 4 мес отмечались боли в животе, неустойчивый стул. Проводилось лабораторное исследование крови (*табл. 1*). Исключена целиация. Копрологическое исследование кала: лейкоциты 2–4 в поле зрения, эритроциты – единичные в поле зрения. Посев кала на патогенную флору – не обнаружено.

При РКТ органов брюшной полости с контрастным усилением определялись рассеянные брыжеечные лимфоузлы размером до 9х11мм. Патологии со стороны внутренних органов (печени, желчного пузыря, селезенки, надпочечников, почек, мочевого пузыря, прямой кишки) не выявлено.

По данным ФГДС – поверхностный гастрит, бульбит умеренно выраженные. Дискинезия привратника. Результаты исследования биопсийного материала начального отдела слизистой оболочки тонкой кишки: ворсины чаще обычной высоты, углубления крипт нет. В эпителии ворсин, реже в криптах снижено число бокаловидных клеток. Число Панетовских клеток в глубине крипт не изменено. Скудная лимфангиоэктазия. В строме мелкие лимфоидные скопления, примесь эозинофилов (2–3 в поле зрения). Соотношение лимфоцитов к плазмоцитам 1:4 (в норме 1:5, что не исключает склонность к формированию мальабсорбции). Интраэпителиального лимфоцитоза нет. Биопсия слизистой луковицы 12-перстной кишки: ворсины различной высоты с расширением их в основании, углубление крипт умеренное. Очаговая десквамация-микроэрозия. Заключение: катаральный еюнит. Не исключена мальальбсорбция. Микроэрозивный дуоденит

От проведения колоноскопии мама ребенка отказалась. Был выставлен диагноз: Неинфекционный энтероколит. Воспалительное заболевание кишечника (ВЗК)?

В 10 л 5 мес по данным колоноскопии получено заключение: Язвенный баугинит. Афтозный левосторонний колит. Результаты биопсии: В исследованном материале фрагменты кишечника с выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, с примесью нейтрофилов по всей толщине стенки, инфильтрация нейтрофилами в сосудах, формирующиеся гранулемы. Воспалительный процесс преобладал в подслизистом слое. Заключение: В исследованном материале картина хронического прерывистого диффузного активного колита, что характерно для болезни Крона.

УЗИ органов гепатобилиарной системы: ЭХО-признаки умеренного увеличения размеров печени (+1,0 см) и селезенки, диффузных изменений стенок внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков, повышения эхогенности стенок желчного пузыря, реактивных изменений поджелудочной железы и мезентериальных лимфатических узлов,

Таблица 2. Уровень соматотропного гормона при проведении стимулированной пробы с клофелином и инсулином

Table 2. Growth hormone level during a stimulated test with clonidine and insulin

Уровень СТГ, нг/мл	Время забора крови, мин					
	–15	30	45	60	90	120
I проба с клофелином	0,548	0,362	–	0,162	0,959	3,08
II проба с клофелином	1,1	1,1	–	1,95	3,94	1,8
I проба с инсулином	1,13	1,74	2,9	1,52	2,68	3,523
II проба с инсулином	3,75	2,16	7,53	3,15	1,25	1,12

Примечания:
Повышение уровня гормона роста >10 нг/мл (в обеих пробах) свидетельствует о нормальном уровне секреции СТГ. Стимулированный уровень СТГ <7 нг/мл позволяет установить диагноз соматотропной недостаточности. Уровень гормона роста в пределах 7–10 нг/мл указывает на частичный дефицит СТГ

выраженных структурных изменений стенок подвздошной и поперечно-ободочной кишки (нельзя исключить ВЗК).

УЗИ почек: ЭХО-признаки диффузных изменений паренхимы почек и структурных изменений стенок собирательного комплекса почек.

На основании проведенных дополнительных исследований установлен диагноз: «Болезнь Крона впервые выявленная. Поверхностный гастрит. Ктаральный еюнит. Язвенный баугинит. Афтозный левосторонний колит, обострение. Реактивные изменения поджелудочной железы».

В 11 лет результаты ФГДС: эрозивный гастрит. *Helicobacter pylori* – отрицательно. Колоноскопия: левосторонний афтозный колит.

УЗИ толстого кишечника: визуализируемые участки не расширены, перистальтика направленная. Стенки подвздошной кишки пониженной эхогенности, толщиной 2,6 мм, дифференцировка неотчетливая, стенки поперечно-ободочной кишки с неровным внутренним контуром, не утолщены; гаустрация неравномерная на всем протяжении толстой кишки. Нисходящие отделы повышенной эхогенности с утолщением стенок до 4 мм, с неотчетливой дифференцировкой. Прилежащая клетчатка умеренно повышенной эхогенности с множественными мелкими лимфатическими узлами. Визуализировались множественные мезентериальные лимфатические узлы с максимальным размером до 9 мм. Заключение: ЭХО-признаки воспалительных изменений стенок кишечника.

В 12 лет проведена колоноскопия: Распространенный эрозивный колит.

УЗИ толстого кишечника: Стенки кишки правой подвздошной области, отдела мезогастрия и левых отделов (проксимальные отделы подвздошной кишки?) с неровным внутренним контуром несколько утолщены, 3,6 мм; определяется повышение складчатости. Стенки нисходящих отделов толстой кишки с неровным внутренним контуром, толщиной 4,0 мм, с неотчетливым внутренним контуром. Прилежащая клетчатка умеренно повышенной эхогенности с множественными мелкими лимфатическими узлами. Визуализировались умеренное количество мезентериальных лимфатических узлов с максимальным размером до 10 мм. Заключение: ЭХО-признаки структурных изменений стенок кишечника.

УЗИ органов гепатобилиарной системы: ЭХО-признаки диффузных изменений стенок внепеченочных желчных протоков и стенок желчного пузыря, реактивных изменений поджелудочной железы. УЗИ почек: ЭХО-признаки диффузных изменений паренхимы почек.

В 12 л 7 мес, по данным колоноскопии: Язвенный илеит. Распространенный эрозивный колит. Эндоскопическая картина характерная для воспалительной формы болезни Крона низкой степени активности. По ФГДС – эрозивный гастрит.

Ребенку был выставлен диагноз: «Болезнь Крона: эрозивный гастрит, язвенный илеит, распространенный эрозивный колит, подострое течение. Реактивные изменения поджелудочной железы».

Динамика эндокринных нарушений

В 8 л 7 мес девочка поступила в эндокринологическое отделение детской больницы в связи с отставанием в физическом развитии. Ранее не обследовалась, хотя со слов матери, с раннего возраста плохо набирала вес и отставала в росте. Рост родителей: матери – 158 см, отца – 178 см. На момент обследования рост ребенка составлял 108 см (SDS –3,7), вес – 14 кг (SDS –4,35), ИМТ 12 кг/м^2 (SDS –3,0). Половая формула по Таннеру: Ma_1, Ax_1, P_1, Me – нет. Наружные половые органы: сформированы правильно. Проведено исследование гормонального профиля: пролактин 331,1 мкМЕ/мл (норма 6,4–612,7 мкМЕ/мл), кортизол 613,6 нмоль/л (норма 28–1049 нмоль/л), инсулиноподобный фактор роста I (ИПФР-1) 68,5 нг/мл (норма 57–277 нг/мл).

Выполнено исследование соматотропного гормона (СТГ) в пробе с клофелином и инсулином. Для достоверной оценки соматотропной функции гипофиза проведено 2 стимулированные пробы с клофелином с интервалом в 2 недели. Результаты приведены *в табл. 2*. По результатам проб был выявлен парциальный дефицит гормона роста.

Проводилась МРТ головного (8 л 7 мес): форма черепа брахиоцефалическая. Полушария мозга симметричные, граница серого и белого вещества дифференцируется. Срединные структуры не смещены, признаков дислокации мозга нет. Боковые желудочки умеренно расширены до 16мм, III желудочек до 5мм. IV желудочек не расширен. Субарахноидальные области лобных пространства и борозды расширены, борозды углублены, преимущественно в области лобных, теменных долей. Гипофиз размерами 15х8.5х5 мм, выбухает по верхнему контуру, дифференцировка адено- и нейрогипофиза сохранена, ножка гипофиза отклонена вправо, при динамическом болюсном

контрастировании – нечетко определяется зона 2х3 мм. Визуализируются черепные нервы (II, VIII пары) без патологии. Очаги патологического накопления контраста в веществе мозга не определяется. Миндалины мозжечка на уровне большого затылочного отверстия. Стволовые структуры в пределах нормы. Заключение: МРТ-данные умеренной вентрикуломегалии, расширения наружных субарахноидальных пространств и углубления корковых борозд полушарий большого мозга, неоднородности структуры гипофиза. В динамике – данных за объемное образование гипофиза не получено (9 л 4 мес).

Рентгенография обеих кистей рук: В 8 л 7 мес костный возраст соответствовал 4,5 годам, в 10 л 4 мес – 6 годам.

Тиреоидный профиль (за весь период исследований)– в пределах нормы.

В 8 л 7 мес на основании проведенных исследований был выставлен диагноз: Соматотропная недостаточность. Парциальный дефицит гормона роста. Микроаденома гипофиза? В дальнейшем (с 10 л 4 мес): Гипопитуитаризм. Парциальный дефицит гормона роста. От проведения лечения гормоном роста мама отказалась.

Генетические исследования

Девочка была проконсультирована генетиком, предположительно выставлялись следующие диагнозы: синдром Нунан? Синдром Шерешевского-Тернера? Гипохондроплазия? В 8 л 8 мес исключались наследственные ацидопатии, органические ацидурии, дефекты митохондриального бета-оксиления, лизосомные болезни накопления, гипофосфатазия. Результаты исследования кариотипа – нормальный женский кариотип 46, XX. В 10 л 5 мес по результатам секвенирования ДНК (панель «Noonan») выявлен патогенный вариант нуклеотидной последовательности c. 4A>G в экзоне 2 гена SHOC 2, приводящий к миссенс-замене (p.Ser2Gly) в гетерозиготном состоянии, ассоциированный с Нунан-подобным синдромом с выпадением волос в фазе анагена I типа.

Динамика лечения

После установления окончательного диагноза (в 10 л 5 мес): «Ювенильный идиопатический артрит, суставная форма, пауциартикулярный вариант; болезнь Крона впервые выявленная, эрозивный гастрит, катаральный еюнит, язвенный баугинит, афтозный левосторонний колит, обострение; реактивные изменения поджелудочной железы», ребенку были назначены курсы глюкокортикоидов (ГКС) – метилпреднизолон 15 мг, с постепенным снижением дозы, адалимумаб (20 мг 1 раз в 2 нед, подкожно), базисная терапия месалазином 1000 мг в день, внутрь.

Однако в 10 л 8 мес девочка отмечала жалобы на скованность в суставах (не выдерживала промежуток между введениями адалимумаба), в связи с этим было рекомендовано продолжить снижение дозы ГКС до полной отмены и к терапии добавить базисный препарат метотрексат –7,5 мг 1 раз в неделю, подкожно. На фоне проводимой терапии наблюдалось выраженная положительная динамика: снижение гуморальной активности, купирование отечности и нарастание объема движений в суставах, нормализация стула, что позволило отказаться от терапии ГКС с 10 л 10 мес.

С 11 л девочка получала курс комплексной терапии базисными препаратами: метотрексат, месалазин и адалимумаб в прежних дозировках.

В 12 л в связи с сохраняющейся активностью колита, рекомендовано повышение дозы месалазина до 1250 мг и уменьшение промежутков между введением адалимумаба до 10 дней. В 12 л 7 мес отмечались артралгии в голеностопных суставах с ограничением подвижности, неустойчивый стул до 3 раз в день, сохранение эрозивных изменений в ЖКТ, с учетом эндоскопического исследования было принято решение увеличить дозу адалимумаба до 40 мг подкожно 1 раз в 10 дней.

Анамнез жизни: девочка родилась от первой беременности на фоне преэклампсии, экстренных оперативных родов на сроке 39 недель с массой тела 3550 г, длиной тела 54 см, окружностью головы 36 см, на 7/8 баллов по шкале Апгар. В периоде адаптации находилась в тяжелом состоянии – на 4 сутки произошла аспирация молоком, в связи с чем подключена к ИВЛ (4 часа). На 8 сутки была переведена в отделение патологии новорожденных с диагнозом: «Церебральная ишемия I–II степени. Симптом мышечной гипотонии. Внутрижелудочковое кровоизлияние. Аспирационный синдром. ВПС: ДМПП. Клапанный стеноз легочной артерии». Выписана домой в стабильном состоянии.

Отмечалась задержка психомоторного развития: голову держит с 7 мес, сидит с 8 мес, ходит с 1г 1 мес. В 4 года -общее недоразвитие речи III уровня. Профилактические прививки проводились по индивидуальному календарю.

Перенесенные заболевания: ОРВИ, острый катаральный отит, острый бронхит, гемангиома в области левого плеча, атопический дерматит, ушиб мягких тканей лобной области, задержка речевого развития, белково-энергетическая недостаточность. С рождения – множественные ДМПП, клапанный стеноз легочной артерии легкой степени, гипоплазия задней стенки митрального клапана. В 4 года проведена пластика ДМПП. В 10 л 5 мес установлены болезнь Крона и ювенильный идиопатический артрит, гипопитуитаризм, парциальный дефицит гормона роста, в 10 л 8 мес – Нунан-подобным синдром с выпадением волос в фазе анагена.

Наследственный анамнез: не отягощен, брак не родственный.

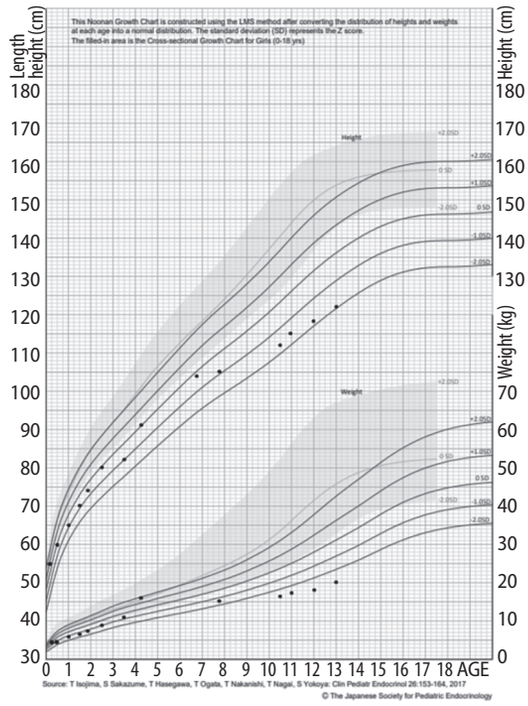
Социальный анамнез: не отягощен.

Физикальная диагностика

При осмотре в возрасте 13 лет. Состояние ребенка средней степени тяжести за счет основного заболевания. Рост – 121 см (SDS –5,13), масса тела – 19 кг (SDS <-3), индекс массы тела – 12,9 кг/м2 (SDS –3,49). Отмечается задержка физического развития. Также проводилась оценка физического

Рисунок.1. Оценка показателей роста и массы тела с использованием специальных шкал для пациентов с синдромом Нунан

Figure 1. Assessment of height and body weight using special scales for patients with Noonan syndrome



развития с использованием специальных шкал для пациентов с синдромом Нунан по которым SDS массы тела <-2, SDS роста –2, результаты представлены *на рис. 1*. Половая формула по Таннеру: Ma_1, Ax_1, P_1, Me – нет. Выявлены стигмы дизэмбриогенеза: короткая шея, крыловидные складки шеи, гипертелоризм глаз, скошенные глазные щели, низко посаженные уши, макроцефалия, деформация черепа, выступающие лобные бугры, воронкообразная деформация грудной клетки, врожденный порок сердца (корригированный), постнатальное снижение роста. Эктодермальные аномалии: редкие, тонкие, медленно растущие русые волосы, смуглая кожа. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые. Лимфатические узлы не увеличены. Умеренно выраженная диффузная мышечная гипотония. Нарушение осанки – перекос тазового и плечевого пояса. Умеренная артралгия в левом голеностопном суставе с ограничением подвижности. Щитовидная железа не пальпируется. Зев – спокойный. При аускультации дыхание везикулярное, частота дыхания – 20/мин. Насыщение крови кислородом (сатурация): 99%. Сердечные тоны ритмичные, громкие, склонность к тахикардии. Выслушивается систолический шум на верхушке. Частота сердечных сокращений – 113 уд/мин, артериальное давление – 95/80 мм рт. ст. Живот мягкий, печень пальпируется у края реберной дуги, селезенка не пальпируются. Стул, со слов мамы, 2–3 раза в день, оформленный или кашицеобразный. Мочеиспускание не нарушено.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови – СОЭ – 28 мм/ час. Биохимические показатели крови: альбумин, трансаминазы, билирубин, глюкоза, сывороточное железо, Ig A, Ig M, Ig G, антистрептолизин О, калий, кальций, креатинин, мочевая кислота, мочевина, натрий, общий белок, РФ, СРБ, холестерин, гормоны щитовидной железы в пределах референсных значений.

Общий анализ мочи – норма.

Анализ кала – консистенция: кашицеобразная; растительная клетчатка: много; крахмал внеклеточный: много. Лейкоциты на слизи 5–10.

Инструментальные исследования

УЗИ органов брюшной полости: ЭХО-признаки повышения эхогенности стенок желчного пузыря и внутрипеченочных желчных протоков, дисхолии, диффузных изменений поджелудочной железы, увеличения размеров селезенки.

УЗИ почек: ЭХО-признаки диффузных изменений паренхимы почек, повышения эхогенности стенок собирательного комплекса почек.

УЗИ полых органов (желудка, кишечника): ЭХО-признаки структурных изменений стенок толстой и подвздошной кишки.

УЗИ тазобедренных суставов: ЭХО-признаки незначительного синовита с обеих сторон.

УЗИ голеностопных суставов: ЭХО-признаки минимального синовита с обеих сторон.

ЭХО-кардиография: состояние после пластики ДМПП. Незначительное увеличение правого и левого предсердий. Диастолическая функция левого желудочка незначительно нарушена по I типу. ПМК с регургитацией I степени.

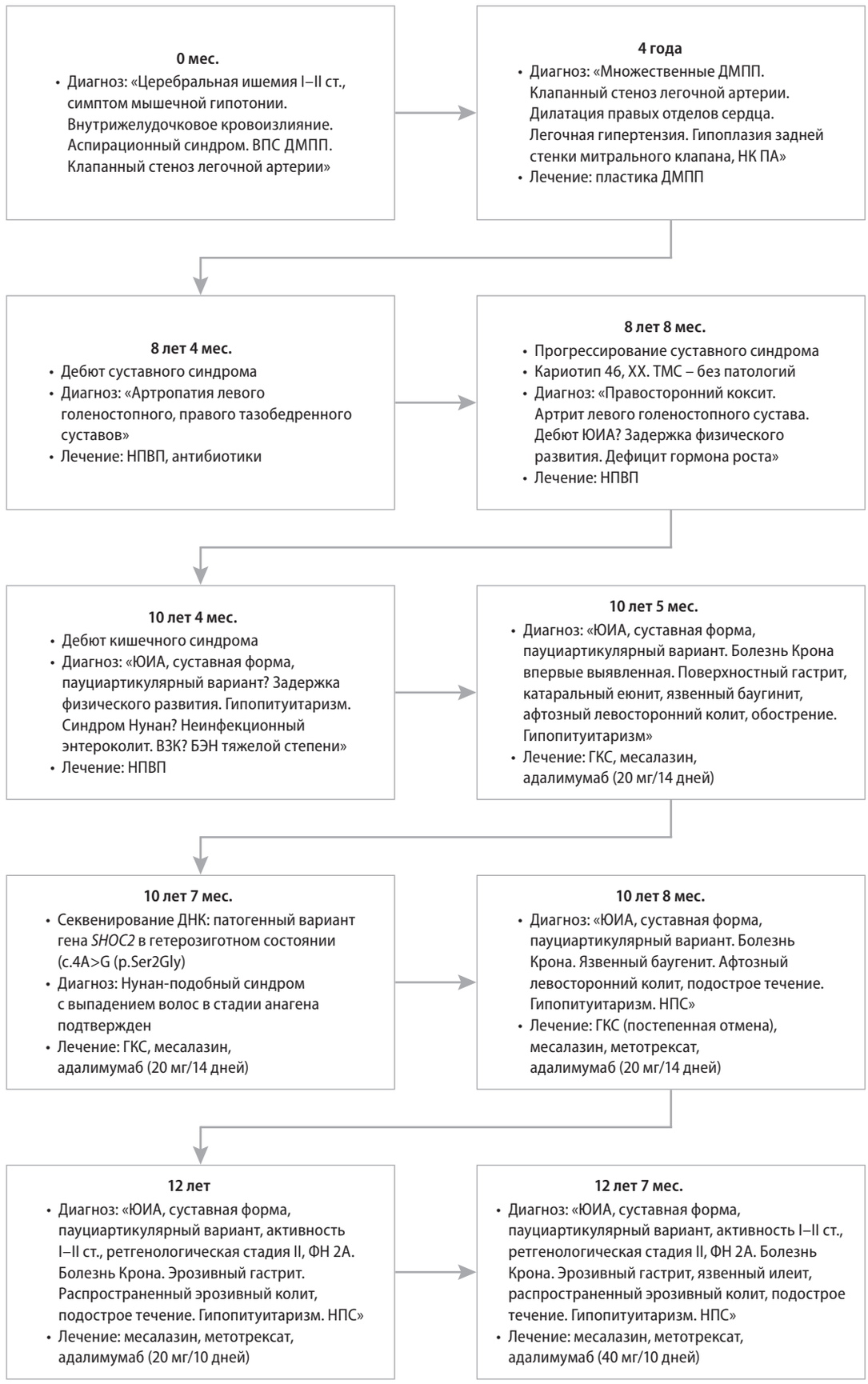
КТ органов грудной клетки: без патологии.

Рентгенография правой и левой кисти в прямой проекции: костный возраст отстает от паспортного (соответствует 10 годам по атласу GR). Рентген-признаки остеопороза.

Диаскинтест – отрицательный.

Рисунок 2.
Хронология развития болезни

Figure 2.
Chronology of the disease development



СОКРАЩЕНИЯ:
ДМПП – дефект межпредсердной перегородки, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ТМС – тандемная масс-спектрометрия, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, БЭН – белково-энергетическая недостаточность, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит, ГКС – глюкокортикостероиды, ФН – функциональная недостаточность, НПС – Нунан-подобный синдром с выпадением волос в стадии анагена подтвержден

Клинический диагноз

Ювенильный артрит, степень активности 1–2, рентгенологическая стадия 2, ФН 2А, ассоциированный с болезнью Крона. Эрозивный гастрит, язвенный илеит, распространенный эрозивный колит, подострое течение. Реактивные изменения поджелудочной железы.

Нунан-подобный синдром с выпадением волос в фазе анагена. Гипопитуитаризм. Парциальный дефицит гормона роста. Белково-энергетическая недостаточность I степени.

Состояние после пластики ДМПП, ПМК с регургитаций 1 степени, НК0.

Рекомендовано продолжить комплексную терапию базисными препаратами: месалазин внутрь 1250 мг в сутки, метотрексат 7,5 мг в неделю, подкожно и генно-инженерным биологическим препаратом – адалимумаб 40 мг, подкожно, 1 раз в 10 дней с последующим динамическим наблюдением за состоянием здоровья.

Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события пациента представлены *на рис. 2*.

Обсуждение

В представленном клиническом случае мы хотели подчеркнуть, что клиницистам следует помнить о формировании аутоиммунных нарушений у пациентов с RAS-патиями из-за возможности развития у них аномальной активации пути RAS/MAPK, играющего значительную роль в созревании Т-клеток [14]. Были проанализированы клинические и лабораторные особенности 42 пациентов с Ras-патиями и получено, что 14% пациентов соответствовали клиническим критериям аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка (СКВ), аутоиммунный тиреоидит, целиакия, первичный антифосфолипидный синдром, аутоиммунный гепатит, витилиго). Аутоиммунные антитела определялись у 52% пациентов. Следует отметить, что у 7% пациентов выделялись специфические аутоантитела к желудочно-кишечному тракту и печени без клинических проявлений [15].

Что касается иммунологических параметров с НПС, у трех пациентов с вариантом SHOC2 были положительные антинуклеарные антитела (ANA) и антитела к двухцепочечной ДНК (ds-ДНК), у одного – положительные антитела к анти-Sm (это антитела к U1-, U2-, U4-рибонуклеопротеинам, которые являются специфичными для СКВ и служат одним из критериев для ее диагностики) и еще одного – низкие уровни комплемента как С3, так и С4 [16, 17, 18].

Наряду с этим, сообщалось о пяти пациентах: трех – с вариантами гена SHOC2, одном – с вариантом PTPN11 и одном – с вариантом KRAS. Было показано, что вариант гена SHOC2 может представлять собой относительно распространенный предрасполагающий фактор к развитию СКВ среди генов RAS-патий. Авторы предполагали, что связь между вариантом SHOC2 и СКВ представляет собой более, чем случайную связь [19]. Также в литературе представлена информация о развитии моногенной системной красной волчанки у 13-летнего мальчика с НПС [20].

L. Liu et al. (2023), описали 7-летнюю девочку с вариантом гена SHOC2 c.4A> G (p.Ser2Gly), соответствующим синдрому Нунан, с выпадающими волосами в фазе анагена, у которой диагностирована тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и аутоиммунная гемолитическая анемия. В возрасте 2 месяцев ей была проведена хирургическая коррекция дефектов межжелудочковой и межпредсердной перегородок, в возрасте 2 лет – операция по удалению миндалин и аденоидов, а в 5 лет – операция по поводу среднего отита [21].

Вопрос о сочетанном течении ювенильного артрита и болезни Крона до сих пор остается дискуабельным. На наш взгляд, в представленном клиническом случае ювенильный артрит является внекишечным проявленем болезни Крона.

Заключение

Нунан-подобный синдром с выпадением волос в фазе анагена был предложен в качестве нового синдрома в 2003 году с похожими черепно-лицевыми аномалиями для синдрома Нунан, но с низким ростом, сопровождающимся дефицитом гормона роста, макроцефалией, легкой психомоторной задержкой, с наличием дефицита внимания/гиперактивности и спектром сердечно-сосудистых пороков развития. Это состояние характеризуется уникальным сочетанием эктодермальных аномалий, включающих диффузную гиперпигментацию кожи и редкие, медленно растущие волосы с микроскопическим проявлением выпадения анагенных волос.

В своем исследовании мы сообщаем о регистрации нового случая у 13-летней девочки с Нунан-подобным синдромом с выпадением волос в фазе анагена с развитием аутоиммунных нарушений: ювенильного артрита, ассоциированного с болезнью Крона, ранее не описанном в литературе. Клиницистам следует помнить об актуальности риска развития представленных заболевай у пациентов с RAS-патиями, необходимости быстрой диагностики, направления выявленных пациентов к специалисту и, в конечном счете, адекватного лечения.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Законным представителем пациента дано подписанное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и использование медицинских данных пациента (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (дата подписания 30.05.2024).

INFORMED CONSENT

The patient's legal representative signed informed voluntary consent on the publication of clinical case description and use of the patient's medical data (examination, treatment and observation results) for scientific purposes (signed on 30.05.2024).

Литература | References

1. Noonan syndrome 1; NS1. # 163950. Available at: https://omim.org/entry/163950 Accessed: 05.05.2024.
2. Cordeddu V., Di Schiavi E., Pennacchio L.A. et al. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat Genet*. 2009 Sep;41(9):1022–6. doi: 10.1038/ng.425.
3. SHOC2 leucine-rich repeat scaffold protein; SHOC2. # 602775. Available at: https://omim.org/entry/602775 Accessed: 05.05.2024.
4. Hannig V., Jeoung M., Jang E.R. et al. A Novel SHOC2 Variant in Rasopathy. *Hum Mutat.* 2014 Nov.; 35(11):1290–4. doi: 10.1002/humu.
5. Tosti A., Misciali C., Borrello P. et al. A. Loose anagen hair in a child with Noonan's syndrome. *Dermatologica*. 1991; 182: 247–249.
6. Tosti A., Peluso A.M., Misciali C. et al. Loose anagen hair. *Arch. Derm*. 1997; 133: 1089–1093.
7. Mazzanti L., Cacciari E., Cicognani A., Bergamaschi R., Scarano E., Forabosco A. Noonan-like syndrome with loose anagen hair: a new syndrome? *Am J Med Genet A*. 2003 Apr 30;118A(3):279–86. doi: 10.1002/ajmg.a.10923.
8. Loose anagen hair syndrome. # 600628. Available at: https://omim.org/entry/600628 Accessed: 05.05.2024.
9. Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair. ORPHA:2701. Available at: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ OC_Exp.php?lng=EN&Expert=2701 Accessed: 05.05.2024.
10. Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair. Available at: https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10719/noonan-syndrome-like-disorder-with-loose-anagen-hair Accessed: 05.05.2024.
11. Rauen K.A. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013;14:355–69. doi: 10.1146/annurev-genom-091212–153523.
12. Toropovskij A.N., Pavlova O.N., Viktorov D.A., Nikitin A.G. Molecular genetic mechanisms of the RAS-RAF-MEK-ERK signaling cascade associated with the development of the tumor process and the prescription of targeted drugs for colorectal cancer. *Vestnik medicinskogo instituta «REAVIZ». Reabilitaciya, Vrach i Zdorov'e*. 2021;4(52):25–35. (in Russ.) doi: 10.20340/vmirvz.2021.4.MORPH.3.

    Тороповский А.Н., Павлова О.Н., Викторов Д.А., Никитин А.Г. Молекулярногенетические механизмы сигнального каскада RAS-RAF-MEK-ERK, связанные с развитием опухолевого процесса и назначением таргетных препаратов при колоректальном раке. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2021;4(52):25–35. doi: 10.20340/vmirvz.2021.4.MORPH.3.
13. Sadeghi Shaker M., Rokni M., Mahmoudi M., Farhadi E. Ras family signaling pathway in immunopathogenesis of inflammatory rheumatic diseases. *Front Immunol*. 2023 May 15;14:1151246. doi: 10.3389/fimmu.2023.1151246.
14. Zenker M. Clinical overview on RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2022;190(4):414–24. doi: 10.1002/ajmg.c.32015.
15. Quaio C.R., Carvalho J.F., da Silva C.A. et al. Autoimmune Disease and multiple autoantibodies in 42 patients with RASopathies. *Am J Med Genet Part A*. 2012;158A(5):1077–82. doi: 10.1002/ajmg.a.35290.
16. Simsek-Kiper P., Alanay Y., Gülhan B. et al. Clinical and molecular analysis of RASopathies in a group of Turkish patients. *Clin Genet*. 2013;83:181–6. doi: 10.1111/j.1399–0004.2012.01875.x.
17. Bader-Meunier B., Cavé H., Jeremiah N. et al. Are RASopathies new monogenic predisposing conditions to the development of systemic Lupus Erythematosus? Case report and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:217–9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.009.
18. Hanaya A., Miyamae T., Kishi T. et al. Systemic Lupus Erythematosus associated with RASopathy. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2017;1:94–8. doi: 10.1080/24725625.2017.1337310.
19. Uehara T., Hosogaya N., Matsuo N., Kosaki K. Systemic Lupus Erythematosus in a patient with Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair 1: more than a chance association. *Am J Med Genet Part A*. 2018;176:1662–6. doi: 10.1002/ajmg.a.38834.
20. Morán-Álvarez P., Gianviti A., Diomedi-Camassei F., Ginevrino M., de Benedetti F., Bracaglia C. Monogenic systemic lupus erythematosus onset in a 13-year-old boy with Noonan like-syndrome: a case report and literature review. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2024 Jan 18;22(1):17. doi: 10.1186/s12969–023–00939-z.
21. Liu L., Hu C., Chen Z., Zhu S., Zhu L. Co-Occurring Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Autoimmune Hemolytic Anemia in a Child Carrying the Pathogenic SHOC2 c.4A>G (p.Ser2Gly) Variant. *Am J Case Rep*. 2023 Nov 29;24: e942377. doi: 10.12659/AJCR.942377.