

Т.С. Адылов^{1, 2}, Е.В. Шестак^{1, 2}¹ Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Российская Федерация² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Синдром врожденной центральной гиповентиляции («синдром проклятия Ундины»): клинический случай

Контактная информация:

Адылов Теймур Садиевич, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных Екатеринбургского клинического перинатального центра, младший научный сотрудник молодежной научной лаборатории Уральского государственного медицинского университета

Адрес: 620066, Екатеринбург, ул. Коммунальщицкая, 3, тел.: +7 (343) 374-51-27, e-mail: teymur93@yandex.ru

Статья поступила: 19.05.2023, принята к печати: 11.08.2023

Обоснование. Синдром врожденной центральной гиповентиляции (СВЦГ), или «синдром проклятия Ундины» — это редкое, неизлечимое и опасное для жизни заболевание, характеризующееся нарушениями в работе вегетативной нервной системы и проявляющееся неспособностью организма поддерживать вентиляционную функцию во время сна. При СВЦГ снижена чувствительность к гипоксии и гиперкапнии, что приводит к повторяющимся эпизодам глубокого апноэ. В мировой литературе описано чуть более 1000 случаев данного заболевания. **Описание клинического случая.** У ребенка, рожденного в 37 нед беременности с весом 3330 г, с первых суток жизни отмечены эпизоды апноэ и гиперкапнии. После исключения других причин респираторных нарушений к 28-м сут жизни был заподозрен и к 43-м сут жизни генетически подтвержден диагноз СВЦГ (обнаружен патогенный вариант гена PHOX2B). К месяцу жизни после отрицательной динамики болезни начата искусственная вентиляция легких. Проведен анализ случаев СВЦГ, опубликованных в русскоязычной медицинской литературе. Отмечены общность симптомов и сроки их первого проявления, а также время, потребовавшееся для установления верного диагноза. **Заключение.** Описаны симптомы, на основании которых можно предположить наличие СВЦГ в ранние сроки после рождения и выполнить необходимые генетические исследования для своевременного начала терапии и минимизации отрицательного влияния гипоксемии и гиперкапнии на ребенка.

Ключевые слова: синдром центральной гиповентиляции, новорожденный, синдром проклятия Ундины

Для цитирования: Адылов Т.С., Шестак Е.В. Синдром врожденной центральной гиповентиляции («синдром проклятия Ундины»): клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(4):311–318. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2592>

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром врожденной центральной гиповентиляции (СВЦГ, син. «синдром проклятия Ундины») — редкое заболевание, характеризующееся альвеолярной

гиповентиляцией вследствие нарушения вегетативного контроля дыхания и системной вегетативной дисфункции [1]. В мировой литературе распространенность заболевания варьирует от 5 до 7 случаев на

Teimur S. Adylov^{1, 2}, Evgenii V. Shestak^{1, 2}¹ Ekaterinburg Clinical Perinatal Center, Ekaterinburg, Russian Federation² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Congenital Central Hypoventilation Syndrome (Ondine's Curse): Clinical Case

Background. Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS), or Ondine's Curse, is rare, incurable and life-threatening disease characterized by autonomic nervous system disorders, it manifests with disability to maintain ventilation function during sleep. Sensitivity to hypoxia and hypercapnia is reduced in case of CCHS, thus, it leads to recurrent episodes of deep apnea. The world literature describes just over 1000 cases of this disease. **Clinical case description.** An infant born at 37th week of gestation, weight of 3330 g, had episodes of apnea and hypercapnia from the first day of life. CCHS was suspected by the 28th day of life after excluding other causes of respiratory disorders, and it was genetically confirmed by the 43rd day of life — pathogenic variant of PHOX2B gene was revealed. Mechanical ventilation has been initiated by the age of 1 month after disease worsening. Analysis of CCHS cases published in Russian-language medical literature was performed. Typical symptoms and timing of their manifestation, as well as the time before correct diagnosis were mentioned. **Conclusion.** Symptoms that can be suggestive of CCHS presence early after birth and can urge to perform all the necessary genetic testing that are crucial for timely treatment onset and for minimizing the negative effect of hypoxemia and hypercapnia on the child are described.

Keywords: central hypoventilation syndrome, newborn, Ondine's curse

For citation: Adylov Teimur S., Shestak Evgenii V. Congenital Central Hypoventilation Syndrome (Ondine's Curse): Clinical Case. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2023;22(4):311–318. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2592>

1 млн живых новорожденных [2]. По разным данным, от 69% [3] до 100% [4, 5] пациентов с СВЦГ имеют изменения в гене парного гомеобокса 2В (paired-like homeobox 2В; PHOX2В) — транскрипционного фактора, участвующего в развитии вегетативных производных нервного гребня. Кроме того, PHOX2В контролирует формирование мотонейронов и регулирует экспрессию генов *TH* (тирозингидроксилаза), *DBH* (допамин-бета-гидроксилаза), *PHOX2A*, *PHOX2B*, *RET* (протоонкоген), *TLX2* (гомеобокс 2 Т-клеточной лейкемии), *ALK* (киназа анапластической лимфомы), *SOX10* (транскрипторный фактор SRY-Box 10), *Hand1* (белок, участвующий в развитии сердечной мышцы и производных нервного гребня), *SCG2* (секретогранин 2), *MSX1* (гомеобокс 1 мышечного сегмента) [6]. Наиболее частые изменения в гене *PHOX2B* при СВЦГ — это внутригенные тандемные дубликации (от 24 до 33 повторов против 20 у пациентов без СВЦГ) полиаланинового участка в экзоне 3 (polyalanine repeat mutations; PARM) [5]. Реже причиной СВЦГ могут быть патогенные варианты генов *MYO1H* (кодирует миозин II, который функционирует как моторный белок при транспорте внутри клеток и везикул; в большом количестве вырабатывается в хеморецепторных нейронах, ответственных за реакцию на повышение концентрации CO₂ в крови) [7] и *LBX1* (белки LBX1 и PHOX2В совместно участвуют в формировании нейронов dВ2 в ромбовидном мозге, образуя ретротрапециевидное ядро, участвующее в реакции организма на гиперкапнию) [8]. Вместе с тем менее чем у 5% пациентов с СВЦГ не удалось обнаружить патогенные варианты каких-либо генов [9]. На этом основании можно предположить, что развитие нейронов, ответственных за функцию дыхания, контролируют и другие, пока еще неизвестные, гены.

Клинические признаки СВЦГ (брадипноэ, поверхностное дыхание или апноэ, часто в периоды сна) проявляются в периоде новорожденности, реже — в детском или даже взрослом возрасте [10]. Нарушения дыхания при СВЦГ закономерно сопровождаются гипоксией и гиперкапнией [10]. Диагностика заболевания сводится к исключению более распространенных причин нарушений дыхания (в первую очередь апноэ) у младенцев и исследованию гена *PHOX2B* на наличие патогенных вариантов [10, 11]. Современные методы диагностики СВЦГ позволяют выявлять синдром при незначительных изменениях гена *PHOX2B* (чаще всего это случаи с 25 повторами полиаланинового участка в экзоне 3 — генотип *PHOX2B* 20/25), протекающих, как правило, скрыто, чем обусловлено позднее выявление заболевания у детей старшего возраста и взрослых [12]. У этих пациентов триггером манифестации СВЦГ может являться сопутствующее угнетение дыхательной функции (например, при респираторных инфекциях, наркозе) [13]. К 2020 г. опубликовано описание порядка двух десятков случаев СВЦГ у пациентов старше младенческого возраста [13]. Однако учитывая меньшую выраженность симптоматики у пациентов с подобным генотипом, можно предположить, что в действительности таких случаев больше.

После установления в 2003 г. генетической этиологии заболевания [3] невозможность этиотропной терапии пациентов с СВЦГ стала очевидной. Тем не менее, медицинское сообщество сформировало стратегию и принципы симптоматической терапии таких

больных. Актуальные руководства и клинические рекомендации при описании лечения пациентов с СВЦГ указывают на необходимость постоянной поддержки функции дыхания искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) или, при наличии возможности, методами неинвазивной вентиляции — вентиляции с постоянным положительным давлением (CPAP — Constant Positive Airway Pressure) либо с использованием кислородных канюль или масок [10, 11]. Распространение получили способы нейрорегулируемой вспомогательной вентиляции легких (синхронизация ИВЛ с попытками самостоятельного дыхания пациента с помощью электродов, располагаемых в пищеводе на уровне диафрагмы и считывающих с нее электрические потенциалы) [14]. В возрасте старше года детям с СВЦГ успешно проводят операции по имплантации стимулятора диафрагмального нерва с целью восстановления автоматизма функционирования дыхательной мускулатуры [11, 15]. В настоящее время развитие респираторных тактик, а также широкое распространение аппаратов респираторной поддержки для домашнего использования привело к снижению потребности у пациентов с СВЦГ в постоянном нахождении в медицинских учреждениях [11]. Создаются специальные центры поддержки семей пациентов с СВЦГ, в которых проводится, в том числе, обучение родственников уходу за пациентом [16]. В результате заболевание из потенциально летального или приводящего к развитию тяжелых неврологических нарушений трансформировалось в состояние, которое при своевременной диагностике и адекватной терапии может протекать с приемлемым качеством жизни пациентов [16].

В русскоязычной медицинской литературе имеется более десятка описаний случаев СВЦГ, в том числе пациентов, поступивших в педиатрические отделения в возрасте нескольких месяцев жизни [17, 18]. В некоторых работах акцентировано внимание на динамике состояния ребенка в течение нескольких месяцев или даже лет наблюдения [19, 20]. В приведенном ниже описании клинического случая представлена последовательность диагностических мероприятий, выполненных совместно неонатологами и реаниматологами, позволивших, исключив другие причины проявившихся симптомов, заподозрить течение именно СВЦГ в первый месяц жизни ребенка. Отмечены признаки, по которым врач-неонатолог может заподозрить течение заболевания в ранние сроки после рождения ребенка. Также проведен анализ клинических случаев, описанных в русскоязычных публикациях, с целью определить общие симптомы СВЦГ у новорожденных и временные промежутки, прошедшие между первыми симптомами СВЦГ и сроками, в которые удалось установить верный диагноз.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Ребенок мужского пола, родился в сроке 37 нед и 6 сут в роддоме 2-го уровня. Масса тела при рождении — 3330 г, длина тела — 51 см. Оценка по шкале APGAR — 8/9. Рожден от 5-й беременности, 4-е роды (в одном случае выполнен медицинский аборт). Возраст матери на момент рождения ребенка — 29 лет, отца — 50 лет. Национальность ребенка (по обоим родителям) — киргиз. Со слов матери, брак неродственный, у старших детей хронических заболеваний не имеется, у ближай-

ших родственников (родители, братья, сестры по отцовской и материнской линиям) генетических болезней нет. Беременность протекала на фоне гестационного инсулиннезависимого сахарного диабета и анемии легкой степени. Скрининг I и II триместров был пройден, врожденные пороки развития не обнаружены. Состояние ребенка при первичном осмотре после рождения без особенностей, оставлен с матерью.

Физикальная диагностика

Через 2 ч после рождения ребенок был повторно осмотрен врачом-неонатологом, отмечались бледность кожных покровов, болезненная, негативная реакция на осмотр, вялость, эпизоды замиранья при дыхании, без десатурации, минимальные нарушения биомеханики. Ребенок переведен в палату интенсивного наблюдения.

Предварительный диагноз

Ребенок переведен в палату интенсивной терапии с диагнозом «транзиторное тахипноэ новорожденного».

Динамика и исходы

В палате интенсивного наблюдения начата инфузионная терапия. Выполнены лабораторные исследования (клинический анализ крови, концентрация С-реактивного белка), по результатам которых признаков воспаления не обнаружено. Через 10 ч после рождения зафиксированы эпизоды десатурации, потребовавшие дополнительной дотации кислорода (кислородная воронка FiO_2 30%). Еще через 4 ч, принимая во внимание кислородную зависимость и показатели газов крови со смешанным ацидозом: pH 7,12, pCO_2 — 80 мм рт. ст., BE — 5,9 ммоль/л, ребенок был переведен в отделение реанимации с респираторной поддержкой методом СРАР. В связи с ухудшением состояния и предположением о наличии инфекционного процесса начата антибактериальная терапия (ампициллин + гентамицин). На 2-е сут жизни ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) перинатального центра 3-го уровня. На фоне проводимой респираторной и медикаментозной (антибактериальная, инфузионная) терапии наблюдалась положительная динамика по клинической картине: уменьшение нарушений биомеханики дыхания, отсутствие повторных эпизодов десатурации, общая активизация ребенка. На 4-е сут жизни респираторная поддержка методом СРАР была прекращена и ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных (ОПН).

На 5-е сут получен положительный результат бактериологического посева крови — выделен *Staphylococcus hominis*. С целью исключения нейроинфекции выполнена люмбальная пункция — клинический анализ ликвора без патологических изменений. Учитывая клиническую картину дыхательной недостаточности и результат бактериологического посева крови, ребенку выставлен диагноз «сепсис новорожденного». После согласования терапии с клиническим фармакологом по результатам определения чувствительности проведена ротация прежней антибактериальной терапии (на схему ванкомицин + сультаксин), которая продолжалась еще 7 сут.

В период с 4-х до 21-е сут жизни ребенок находился в ОПН, отмечались эпизоды апноэ, сопровождающиеся десатурацией (до 70–80% SpO_2), периодической гипер-

капнией (pCO_2 до 110 мм рт. ст.) в анализах кислотно-щелочного состояния (КЩС). При повторных анализах КЩС в течение 30–60 мин после первичного, взятых после активизации ребенка, отмечалась нормализация уровня углекислого газа ($\text{pCO}_2 < 60$ мм рт. ст.). Вне эпизодов апноэ неврологические и респираторные симптомы не возникали. Проведена консультация с участием неонатального реаниматолога: в период бодрствования витальных нарушений у пациента не обнаружено. Патологические неврологические симптомы отсутствовали, рефлексы сохранены, ребенок энтерально усваивал необходимый объем кормления, вес соответствовал возрасту. Раз в неделю выполнялись повторные нейросонографические обследования несколькими специалистами с целью исключения пороков развития головного мозга — ультразвуковая картина без особенностей. Дважды (на 4-е и 21-е сут жизни) проведено исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) буккального соскоба и мочи на вирусные инфекции (вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирус) и внутриклеточные микроорганизмы (хламидии, микоплазмы) — результаты отрицательные. Рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости выполнялась 1 раз в 10 дней, отклонений на снимках не выявлено. Учитывая сохраняющиеся респираторные нарушения, установлен диагноз «атипичная пневмония». Продолжена респираторная терапия через низкотоочные O_2 -канюли, проведен курс терапии азитромицином (10 мг/кг/сут 1 раз/сут в течение 5 сут).

Принимая во внимание анамнез и течение заболевания, исключение лабораторно и инструментально всех наиболее распространенных причин дыхательной недостаточности, специфическую картину стойкой гиперкапнии по данным анализа КЩС и эпизоды апноэ на фоне отмены респираторной поддержки, на 28-е сут жизни выставлен диагноз «синдром центральной врожденной гиповентиляции». Принято решение о консультации генетиком. С целью подтверждения диагноза рекомендовано проведение лабораторной диагностики распространенных изменений в гене *RHOX2B*. С этой целью на 29-е сут жизни образец крови пациента направлен для исследования в Центр молекулярной генетики (г. Москва).

На 30-е сут жизни состояние ребенка с отрицательной динамикой в виде нарастания дыхательной и церебральной недостаточности. Ребенок переведен в ОРИТН, начата респираторная поддержка методом СРАР. Через 3 ч на фоне сохраняющихся эпизодов апноэ пациент переведен на ИВЛ.

На 32-е сут жизни, учитывая отрицательную динамику болезни по клинической картине, проведен повторный клинический анализ ликвора — признаков нейроинфекции не обнаружено. После перевода на ИВЛ отмечены появление большого количества мокроты, повышение параметров ИВЛ (пиковое давление, частота вдохов) и нарастание потребности в кислороде. Учитывая перечисленную динамику, ребенку выставлен диагноз «пневмония»; начат четвертый курс антибактериальной терапии (цефоперазон + сульбактам по 50 мг/кг/сут через 12 ч).

В течение 13 сут нахождения в ОРИТН неоднократно предпринимались попытки экстубации с адаптацией к самостоятельному дыханию на фоне низких параметров механической вентиляции и двигательной активности ребенка. После снятия с вентиляции в течение

нескольких часов отмечали нарастание количества и глубины эпизодов апноэ, сопровождающихся десатурацией до 80%, что вынуждало возобновить ИВЛ. Выполнен повторный неонатальный скрининг методом tandem-ной масс-спектрометрии — отклонений не выявлено. С целью исключения врожденных пороков развития центральной нервной системы и органов дыхания выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и верхних дыхательных путей — отклонений также не выявлено.

На 42-е сут жизни, учитывая полный объем проведенных лечебно-диагностических мероприятий и сохраняющуюся потребность ребенка в продленной ИВЛ, осуществлен перевод из перинатального центра в детское реанимационное отделение городской детской больницы.

На 43-и сут жизни получен результат генетического исследования — выявлено увеличение числа копий GCN-повторов в гене *RHOX2B* (генотип *RHOX2B* 20/25), характерное для пациентов с синдромом врожденной центральной гиповентиляции.

На 100-е сут жизни ребенок продолжает находиться в отделении реанимации детской городской больницы. Выполнено еще несколько попыток экстубации — безрезультатно (сохраняются частые эпизоды апноэ на фоне неинвазивной респираторной поддержки). Ребенок готовится к проведению плановой трахеостомии с целью продолжения продленной ИВЛ.

Прогноз

Исходя из мирового клинического опыта терапии СВЦГ, можно предположить, что пациент потребует пожизненной респираторной поддержки. Развитие медицины, в том числе альтернативных методов поддержки самостоятельного дыхания, позволяет повысить качество и продолжительность жизни пациентов с СВЦГ.

Однако малый возраст ребенка на данный момент сужает спектр возможных способов терапии. В период нахождения пациента в реанимации детской городской больницы проведена консультация со специалистами (консилиум врачей в составе генетика, педиатра и реаниматолога) из Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова (г. Санкт-Петербург). Рекомендована установка электростимуляторов диафрагмальных нервов при достижении ребенком достаточной двигательной активности и возраста старше двух лет. Прогноз для здоровья в значительной степени зависит от наличия часто сопровождающих СВЦГ патологий — болезни Гиршпрунга, нарушений моторики желудочно-кишечного тракта, опухолей нервной системы, сердечных аритмий, задержки развития нервной системы [21]. На момент написания статьи (100-е сут жизни) данных о наличии сопутствующих состояний у пациента не получено.

Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз заболевания для пациента представлены на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Редкость СВЦГ (1 случай на 150–200 тыс. живорожденных детей [3, 22]) и, как следствие, отсутствие клинической настороженности зачастую затрудняют и затягивают установление верного диагноза. В нашем случае понадобился почти месяц, прежде чем были исключены все более очевидные и распространенные причины дыхательной недостаточности у новорожденного и проведена консультация генетика. Как пример, в описанных в мировой литературе клинических случаях нашим коллегам из Тайланда для установки вер-

Рисунок. Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз
Figure. Disease course, key events, and prognosis



Примечание. ОПН — отделение патологии новорожденных; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; СВЦГ — синдром врожденной центральной гиповентиляции; ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Источник: Адылов Т.С., Шестак Е.В., 2023.

Note. NPU (ОПН) — neonatal pathology unit; MV (ИВЛ) — mechanical ventilation; CCHS (СВЦГ) — congenital central hypoventilation syndrome; NICU (ОРИТН) — neonatal intensive care unit.

Source: Adylov T.S., Shestak E.V., 2023.

ной причины дыхательной недостаточности у ребенка с СВЦГ потребовалось более 50 сут [23], при проведении ретроспективного исследования по выявленным случаям СВЦГ в Испании срок постановки диагноза в случаях развития в периоде новорожденности был не менее 19 сут жизни [24]. Стоит также отметить логистические сложности лабораторного (генетического) исследования и финансовую сторону вопроса. Данное обследование не покрывается полисом ОМС, и в нашем случае родителям пришлось самостоятельно оплатить анализ и его транс-

портировку (в сумме около 30 тыс. руб.) в Центр молекулярной генетики (г. Москва). Это также увеличило сроки установления верного диагноза.

Мы провели анализ русскоязычных публикаций с описанием клинических случаев СВЦГ у новорожденных и детей грудного возраста, чтобы оценить, с каких симптомов манифестирует заболевание и сколько требуется времени врачу-неонатологу или педиатру в России, чтобы заподозрить и верифицировать диагноз СВЦГ (см. таблицу). Хотя не во всех источниках была представ-

Таблица. Основные симптомы и динамика их появления у детей с синдромом врожденной центральной гиповентиляции (по данным русскоязычных публикаций)

Table. Major symptoms and their dynamics in children with congenital central hypoventilation syndrome (according to Russian-language publications)

| Пациенты | Повторные эпизоды апноэ | Потребность в неинвазивной респираторной поддержке | Потребность в ИВЛ | Нарушения в анализе КОС (гипоксия/гиперкапния) | Неудачные попытки экстубации | Особенности случая | Диагноз подтвержден окончательно |
|-------------------------|--------------------------|--|--|--|----------------------------------|---|---|
| Девочка В. [25] | 2-е сут жизни | С 1-х по 10-е сут жизни, далее в связи с гиперкапнией с 18-х сут жизни | С рождения до 4-х сут жизни | Описаны со 2-х сут жизни | Со 2-х сут жизни | Ребенок родился недоношенным, что дополнительно затруднило диагностику | В возрасте 1,5 мес |
| Девочка А. [26] | 6-й ч жизни | Н/д | С 1-х сут жизни | Н/д | В течение 3 первых месяцев жизни | Генетическое исследование в возрасте 7 мес 20 сут, изменений в гене <i>RHOX2B</i> не выявлено | Диагноз выставлен клинически в возрасте 3 мес |
| Девочка С. [26] | 4-й ч жизни | Н/д | С 4 ч жизни | Н/д | Попытки экстубации не описаны | Второй ребенок в семье с СВЦГ, изменений в гене <i>RHOX2B</i> не выявлено | Диагноз выставлен клинически в возрасте 1 мес |
| Мальчик А. [17] | Описаны с 6-го мес жизни | Н/д | С 4-х по 8-е сут жизни, при повторной госпитализации — с 6 мес жизни | Впервые на 6-м мес жизни | 7–8 мес жизни | По линии отца два случая смерти в младенческом возрасте, причина неизвестна | 8–9 мес жизни |
| Мальчик Р. [18] | С рождения | O ₂ -зависимость с рождения | С 2 мес 4 сут | Впервые на 3-м мес жизни | К концу 3-го мес жизни | Не выделены | 3 мес жизни |
| Мальчик Е. [27] | 1-е сут жизни | С 1-х сут жизни | С 30 ч жизни | Присутствовали в первые 2 мес жизни | Первые 2 мес жизни | Описано несколько эпизодов вентиллятор-ассоциированной пневмонии | 2-й мес жизни |
| Девочка А. [28] | Н/д | С рождения | Постоянная ИВЛ со 2-го ч жизни до 10–11 мес жизни | Н/д | Попытки экстубации не описаны | Не выделены | 7,5 мес жизни |
| Мальчик Ж. (наш случай) | 10-й ч жизни | С 1-х сут жизни | На 30-е сут жизни | С рождения | С 30-х сут жизни | Не выделены | 2-й мес жизни |

Примечание. Н/д — нет данных. Работы были отобраны при наличии свободного доступа к полному тексту статьи и наличии обозначенных временных рамок большей части событий, требуемых для сравнения. Расположены в порядке даты публикации случая. ИВЛ — искусственная вентиляция легких; КОС — кислотно-основное состояние; СВЦГ — синдром врожденной центральной гиповентиляции.

Note. N/a (Н/д) — not available. Publications were selected in the presence of free access to the full text of the article and the presence of indicated time frames for the key events required for comparison. Sorted by case publication date. MV (ИВЛ) — mechanical ventilation; ABB (КОС) — acid-base balance; CCHS (СВЦГ) — congenital central hypoventilation syndrome.

лена необходимая информация, тем не менее, можно утверждать, что синдром часто манифестирует в первые часы жизни ребенка повторными эпизодами апноэ. В большинстве случаев описаны неоднократные безуспешные попытки экстубации ребенка (в двух случаях данных о попытках экстубации нет совсем). Всем детям в ходе болезни потребовалась инвазивная ИВЛ. От манифестации синдрома до верификации диагноза прошло от 1,5 до 7 мес жизни (за исключением случая повторного выявления СВЦГ в одной семье [26]).

Важно отметить, что неверный диагноз и, как следствие, постоянные попытки адаптации ребенка к самостоятельному дыханию, неизбежно сопровождающиеся эпизодами гиперкапнии и гипоксии, могут оказать негативное влияние на развитие и формирование центральной нервной системы новорожденного. Известно, например, что циклы гипоксии/реоксигенации приводят к увеличению количества активных молекул кислорода, способных повреждать клеточные липиды, белки, ДНК, индуцировать апоптоз клеток [29]. Именно следствием этого могут быть высокая частота нарушений в развитии и поведении среди пациентов с СВЦГ [21], проблемы с концентрацией внимания и обучением [30, 31], нарушения церебральной перфузии во время сна или бодрствования, а также во время осуществления умственной деятельности [32]. При этом тяжесть нейрокогнитивных нарушений зависит от тяжести течения заболевания и количества полиаланиновых дупликаций в гене *RHOX2B* [32].

Несмотря на количество времени, потребовавшееся в нашем случае для установления верного диагноза, сложно назвать врачебную тактику неверной. СВЦГ — редкое заболевание (к 2019 г. в мировой литературе описано чуть более 1000 случаев [33]). Хотя, учитывая отсутствие клинической настороженности врачей, можно предположить, что некоторые случаи внезапной младенческой смерти также могут быть вызваны недиагностированным СВЦГ [33]. Более частыми причинами центральной гиповентиляции являются структурные поражения мозга, сердечные, респираторные, нервно-мышечные, метаболические нарушения или хромосомопатии [34, 35]. Поэтому при признаках центральной гиповентиляции у новорожденных в первую очередь следует исключить сепсис, менингит, метаболические нарушения (например, дефекты митохондрий, гипотиреоз), родовую травму, структурные аномалии ствола мозга, врожденные миопатии, сердечно-сосудистые заболевания, внутримозговые кровоизлияния и аномалии дыхательных путей [36]. В нашем случае был проведен комплекс диагностических мероприятий для исключения перечисленных патологий: лабораторные исследования маркеров воспаления, ПЦР для обнаружения вирусных и внутриклеточных инфекций, рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости, клинические анализы и микробиологические посевы ликвора, нейросонография и МРТ мозга, эхокардиография. И только после исключения указанных причин и получения результатов генетического исследования диагноз СВЦГ был признан обоснованным. Тем не менее, следует помнить, что симптомами высокого риска наличия СВЦГ являются [33]:

- центральная гиповентиляция, слабые дыхательные усилия, апноэ и десатурация;

- частые повторяющиеся эпизоды безуспешного отлучения ребенка от респираторной поддержки или экстубации;
- непереносимость кормления, дисмоторика пищевода, запоры;
- непроходимость или перерастяжение петель кишечника, задержка отхождения мекония;
- прогрессирование респираторных нарушений во время сна (особенно в стадии медленного сна);
- пренатальные аномалии (снижение вариабельности сердечного ритма и движений плода).

Терапия СВЦГ симптоматическая. Пациентам показана пожизненная респираторная поддержка, обычно с помощью ИВЛ, в некоторых случаях (при невыраженных симптомах) — с применением неинвазивных методов респираторной терапии. При этом механическая вентиляция обеспечивает более адекватную оксигенацию и поддержание нормального уровня pCO_2 [21]. Среди возможных альтернативных стратегий можно рассмотреть вентиляцию под положительным давлением (Positive Pressure Ventilation; PPV) через трахеостому, неинвазивную вентиляцию под положительным давлением (Non-Invasive PPV; nIPPV), вентиляцию под отрицательным давлением и стимуляцию самостоятельного дыхания посредством движения диафрагмы с помощью электростимуляции диафрагмального нерва. Хотя каждая из альтернативных методик имеет свои ограничения [10, 15].

Неинвазивная вентиляция с положительным давлением через трахеостому может быть предпочтительна у новорожденных и детей [10], поскольку она создает условия для более комфортного нейрокогнитивного развития. С другой стороны, неинвазивные методы считаются менее оптимальными в плане обеспечения респираторного гомеостаза [21]. Тем не менее, описаны случаи, когда пациенты находились на подобных методах дыхательной поддержки с младенчества [21, 36, 37].

При электростимуляции диафрагмального нерва электроды, имплантированные вблизи нерва и подключенные к внутреннему приемнику, обеспечивают собственное сокращение диафрагмы и инициируют вдох. Это обеспечивает меньшую зависимость пациента от аппаратов вентиляции, повышая его мобильность [21]. Однако отсутствие синхронности между сокращением диафрагмы и мышц верхних дыхательных путей повышает риск развития обструктивного апноэ во время сна [21].

Одним из перспективных способов терапии является технология нейрорегулируемой вспомогательной вентиляции легких (Neurally Adjusted Ventilatory Assist; NAVA). В этом случае используются диафрагмальные электроды, располагаемые в пищеводе для мониторинга электроимпульсов, возникающих в процессе дыхания, которые осуществляют оптимальную синхронизацию пациента с аппаратом, обеспечивающим респираторную поддержку [14, 38].

Среди перспективных терапевтических стратегий можно отметить применение карбамазепина, ведущее к снижению частоты эпизодов апноэ, вероятно, через блокаду норадреналиновых рецепторов [39], а также дезогестрела (гестагенсодержащий препарат), который может снижать экспрессию *RHOX2B* через ядерный рецептор прогестерона [40, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие настороженности врачей и сложность диагностики (в первую очередь по причине большого количества болезней, протекающих с признаками центральной гиповентиляции) приводят к позднему выявлению СВЦГ. Вместе с этим сохраняются логистические и финансовые сложности, ограничивающие своевременное проведение генетического обследования пациентов с подозрением на СВЦГ. В нашем случае генетическое исследование было проведено за счет денежных средств родителей. При этом своевременная диагностика СВЦГ необходима для снижения пагубного влияния гипоксии и гиперкапнии на развитие ребенка и исходы болезни. Инновационные методы респираторной поддержки и медикаментозной коррекции позволяют снизить зависимость пациентов с СВЦГ от постоянной ИВЛ или получать более комфортную дыхательную терапию, что неизбежно приведет к повышению качества их жизни.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя ребенка получено информированное добровольное согласие на использование клинических данных пациента в научных целях.

INFORMED CONSENT

Child's legal representative has signed written informed voluntary consent on using patient's clinical data for scientific purposes.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Т.С. Адылов

<https://orcid.org/0009-0004-0489-810X>

Е.В. Шестак

<https://orcid.org/0000-0003-3445-2956>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Mellins RB, Balfour HH Jr, Turino GM, Winters RW. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1970;49(6):487–504.
- Trang H, Dehan M, Beaufilets F, et al. The French Congenital Central Hypoventilation Syndrome Registry: general data, phenotype, and genotype. *Chest*. 2005;127(1):72–79. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.127.1.72>
- Amiel J, Laudier B, Attié-Bitach T, et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet*. 2003;33(4):459–461. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1130>
- Berry-Kravis EM, Zhou L, Rand CM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B mutations and phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(10):1139–1144. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200602-3050C>
- Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Marazita ML. In pursuit (and discovery) of a genetic basis for congenital central hypoventilation syndrome. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005;149(1–3):73–82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resp.2005.06.010>
- Bachetti T, Ceccherini I. PHOX2B (paired-like homeobox 2b). In: *Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology*. 2013-04-01. Available online: <https://atlasgeneticsoncology.org/gene/126>. Accessed on July 17, 2023.
- Spielmann M, Hernandez-Miranda LR, Ceccherini I, et al. Mutations in MYO1H cause a recessive form of central hypoventilation with autonomic dysfunction. *J Med Genet*. 2017;54(11):754–761. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104765>
- Hernandez-Miranda LR, Ibrahim DM, Ruffault PL, et al. Mutation in Lbx1/Lbx1 precludes transcription factor cooperativity and causes congenital hypoventilation in humans and mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(51):13021–13026. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1813520115>
- Bishara J, Keens TG, Perez IA. The genetics of congenital central hypoventilation syndrome: clinical implications. *Appl Clin Genet*. 2018;11:135–144. doi: <https://doi.org/10.2147/TACG.S140629>
- Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, et al. An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(6):626–644. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200807-1069ST>
- Trang H, Samuels M, Ceccherini I, et al. Guidelines for diagnosis and management of congenital central hypoventilation syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):252. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01460-2>
- Antic NA, Malow BA, Lange N, et al. PHOX2B mutation-confirmed congenital central hypoventilation syndrome: presentation in adulthood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):923–927. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200605-607CR>
- Hino A, Terada J, Kasai H, et al. Adult cases of late-onset congenital central hypoventilation syndrome and paired-like homeobox 2B-mutation carriers: an additional case report and pooled analysis. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(11):1891–1900. doi: <https://doi.org/10.5664/jcs.8732>
- Shah SD, Anjum F. *Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA)*. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Hunt CE, Matalon SV, Thompson TR, et al. Central hypoventilation syndrome: experience with bilateral phrenic nerve pacing in 3 neonates. *Am Rev Respir Dis*. 1978;118(1):23–28. doi: <https://doi.org/10.1164/arrd.1978.118.1.23>
- Kasi AS, Li H, Harford KL, et al. Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Optimizing Care with a Multidisciplinary Approach. *J Multidiscip Healthc*. 2022;15:455–469. doi: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S284782>
- Батаева Е.П., Кудрявцева А.И., Ли А.А. и др. Клинический случай врожденного центрального синдрома гиповентиляции у ребенка 6 месяцев // *Забайкальский медицинский журнал*. — 2018. — № 4. — С. 26–29. [Bataeva EP, Kudryavtseva AI, Li AA, et al. Klinicheskii sluchai vrozhdennoogo tsentral'nogo sindroma gipoventilyatsii u rebenka 6 mesyatsev. *Zabaikal'skii meditsinskii zhurnal*. 2018;(4): 26–29. (In Russ).]
- Толстова Е.М., Зайцева Н.С., Зайцева О.В. и др. Синдром врожденной центральной гиповентиляции («синдром проклятия Ундины») // *РМЖ*. — 2018. — № 5(II). — С. 92–95. [Tolstova EM, Zaitseva NS, Zaytseva OV, et al. Congenital Central Hypoventilation Syndrome (“Ondine’s curse”) in a child of twins (clinical case). *RMJ*. 2018;(5(II)): 92–95. (In Russ).]
- Мизерницкий Ю.Л. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром: клиническое наблюдение (катамнез) // *Доктор.Ру*. — 2014. — № S4. — С. 17–19. [Mizernitsky YuL. Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Clinical Case (Follow-Up History). *Doctor.Ru*. 2014;(S4):17–19. (In Russ).]

20. Емельянова О.Н., Пискунова О.Г., Герасимова С.В., Панкова О.В. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром: трудный диагноз в практике педиатра // *Вопросы практической педиатрии*. — 2019. — Т. 14. — № 4. — С. 73–77. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-4-73-77> [Emelyanova ON, Piskunova OG, Gerasimova SV, Pankova OV. Congenital central hypoventilation syndrome: a difficult diagnosis in pediatric practice. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2019;14(4):73–77. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-4-73-77>]
21. Maloney MA, Kun SS, Keens TG, Perez IA. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(4):283–292. doi: <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1445970>
22. Shimokaze T, Sasaki A, Meguro T, et al. Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome. *J Hum Genet*. 2015;60(9):473–477. doi: <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.65>
23. Tovchichien P, Rattananont K, Kulthamrongsri N, et al. Rare cause of neonatal apnea from congenital central hypoventilation syndrome. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):105. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03167-8>
24. García Teresa MA, Porto Abal R, Rodríguez Torres S, et al. Spanish patients with central hypoventilation syndrome included in the European Registry. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86(5):255–263. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.05.008>
25. Петрова Н.А., Галеева Н.М., Петренко Ю.В. и др. Клиническое наблюдение новорожденного с синдромом центральной альвеолярной гиповентиляции // *Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. — 2013. — № 5. — С. 83–90. [Petrova NA, Galeeva NM, Petrenko YV, et al. A clinical case of congenital central hypoventilation syndrome in an infant. *Bulletin of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre*. 2013(5):83–90. (In Russ).]
26. Зрячкин Н.И., Зайцева Г.В., Хмилевская С.А. и др. Синдром врожденной центральной гиповентиляции (два случая из одной семьи) // *Российский педиатрический журнал*. — 2017. — Т. 20. — № 3. — С. 180–184. — doi: <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-3-180-184> [Zryachkin NI, Zaytseva GV, Khmylevskaya SA, et al. Congenital central hypoventilation syndrome (two cases from the same family). *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2017;20(3):180–184. (In Russ). doi: <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-3-180-184>]
27. Горшков Д.В., Новосельцев Д.В., Прицан М.А. и др. Неинвазивная ИВЛ у ребенка с синдромом центральной альвеолярной гиповентиляции // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2019. — Т. 9. — № 4. — С. 78–87. — doi: <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-4-78-87> [Gorshkov DV, Novoseltsev DV, Pritsan MA, et al. Non-invasive APV in a child with the syndrome of central alveolar hypoventilation. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2019;9(4):78–87. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-4-78-87>]
28. Петрова Н.А., Брызжин А.В., Фофанова Д.П. и др. Синдром врожденной центральной гиповентиляции. Опыт НИИЦ им. В.А. Алмазова // *Российский журнал персонализированной медицины*. — 2023. — Т. 3. — № 2. — С. 57–67. — doi: <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-2-57-67> [Petrova NA, Bryzhhin AV, Fofanova DP, et al. Congenital central hypoventilation syndrome. Experience Almazov National Medical Research Centre. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2023;3(2):57–67. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-2-57-67>]
29. Degl'Innocenti D, Becatti M, Peruzzi M, et al. Systemic oxidative stress in congenital central hypoventilation syndrome. *Eur Respir J*. 2018;52(5):1801497. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01497-2018>
30. Charnay AJ, Antisdell-Lomaglio JE, Zelko FA, et al. Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Neurocognition Already Reduced in Preschool-Age Children. *Chest*. 2016;149(3):809–815. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.15-0402>
31. Sivertsen W, Eriksen BH. A newborn baby with apneas. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2016;136(19):1653–1655. doi: <https://doi.org/10.4045/tidsskr.16.0109>
32. Trang H, Bourgeois P, Cheliout-Heraut F. Neurocognition in Congenital Central Hypoventilation Syndrome: influence of genotype and ventilation method. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):322. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01601-7>
33. Bardanzellu F, Pintus MC, Fanos V, Marcalis MA. Neonatal Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Why We Should not Sleep on it. Literature Review of Forty-two Neonatal Onset Cases. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(3):139–153. doi: <https://doi.org/10.2174/1573396315666190621103954>
34. Ljubic K, Fister I Jr, Fister I. Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Comprehensive Review and Future Challenges. *J Respir Med*. 2014;2014:1–8. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/856149>
35. Straus C, Trang H, Becquemin MH, et al. Chemosensitivity recovery in Ondine's curse syndrome under treatment with desogestrel. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010;171(2):171–174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resp.2010.03.015>
36. Jaiyeola P, El-Metwally D, Viscardi R, et al. Congenital hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease — Haddad syndrome: A neonatal case presentation. *J Neonatal Perinatal Med*. 2015;8(2):165–168. doi: <https://doi.org/10.3233/NPM-15814058>
37. Ramesh P, Boit P, Samuels M. Mask ventilation in the early management of congenital central hypoventilation syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(6):F400–F403. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2008.139931>
38. Sinclair R, Teng A, Jonas C, Schindler T. Congenital central hypoventilation syndrome: A pictorial demonstration of absent electrical diaphragmatic activity using non-invasive neurally adjusted ventilatory assist. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(2):200–202. doi: <https://doi.org/10.1111/jpc.13690>
39. Schirwani S, Pysden K, Chetcuti P, Blyth M. Carbamazepine Improves Apneic Episodes in Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS) With a Novel PHOX2B Exon 1 Missense Mutation. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(11):1359–1362. doi: <https://doi.org/10.5664/jcs.m.6818>
40. Zaidi S, Gandhi J, Vatsia S, et al. Congenital central hypoventilation syndrome: An overview of etiopathogenesis, associated pathologies, clinical presentation, and management. *Auton Neurosci*. 2018;210:1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2017.11.003>
41. Cardani S, Di Lascio S, Belperio D, et al. Desogestrel down-regulates PHOX2B and its target genes in progesterone responsive neuroblastoma cells. *Exp Cell Res*. 2018;370(2):671–679. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.07.032>