

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.24-008.4:616.348-007.61

СИНДРОМ ВРОЖДЕННОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГИПОВЕНТИЛЯЦИИ. ОПЫТ НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА

Петрова Н. А.¹, Брызжин А. В.¹, Фофанова Д. П.²,
Колбина Н. Ю.¹, Первунина Т. М.¹, Артамонова И. Н.¹,
Бородин А. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное общеобразовательное учреждение лицей № 64 Приморского района Санкт-Петербурга

Контактная информация:

Петрова Наталья Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: natalja5@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 20.02.2023
и принята к печати 06.03.2023.

РЕЗЮМЕ

В статье приведен краткий обзор этиопатогенетических аспектов синдрома врожденной центральной гиповентиляции с акцентом на генотип-фенотипические корреляции, освещены подходы к респираторной поддержке. На основании данных локального регистра суммирован опыт ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, где реализован систематический мультидисциплинарный подход к лечению и реабилитации детей с синдромом врожденной центральной гиповентиляции, что позволяет получить максимально благоприятные результаты по сохранению неврологического и интеллектуального потенциала и качества жизни.

Ключевые слова: болезнь Гиршпрунга, регистр НМИЦ им. В. А. Алмазова, синдром врожденной центральной гиповентиляции, CCHS, PHOX2B.

Для цитирования: Петрова Н.А., Брызжин А.В., Фофанова Д.П., Колбина Н.Ю., Первунина Т.М., Артамонова И.Н., Бородин А.В. Синдром врожденной центральной гиповентиляции. Опыт НМИЦ им. В. А. Алмазова. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(2):57-67. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-57-67.

CONGENITAL CENTRAL HYPOVENTILATION SYNDROME. EXPERIENCE ALMAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTRE

Petrova N. A.¹, Bryzzhin A. V.¹, Fofanova D. P.², Kolbina N. Yu.¹, Pervunina T. M.¹, Artamonova I. N.¹, Borodin A. V.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

² State budgetary educational institution Lyceum No. 64 of the Primorsky district of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Petrova Natalia A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: natalja5@yandex.ru

Received 20 February 2023; accepted
06 March 2022.

ABSTRACT

The article provides a brief review of the etiopathogenetic aspects of congenital central hypoventilation syndrome with an emphasis on genotype-phenotypic correlations, and highlights approaches to ventilatory support. Based on the data of the local register, the experience of Almazov National Medical Research Centre is summarised. A systematic multidisciplinary approach to the treatment and rehabilitation of children with congenital central hypoventilation syndrome that has been implemented provides the most favorable results in preserving neurological and intellectual potential and quality of life.

Key words: Almazov National Medical Research Centre register, CCHS, congenital central hypoventilation syndrome, Hirschsprung's disease, *PHOX2B*.

For citation: Petrova NA, Bryzzhin AV, Fofanova DP, Kolbina NYu, Pervunina TM, Artamonova IN, Borodin AV. Congenital central hypoventilation syndrome. Experience Almazov National Medical Research Centre. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(2):57-67. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-57-67.

Список сокращений: ИВЛ — искусственная вентиляция легких, МРТ — магнитно-резонансная томография, НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция легких, СВЦГВ — синдром врожденной центральной гиповентиляции, СДН — стимулятор диафрагмального нерва, ТСТ — трахеостомическая трубка, ССНС — Congenital Central Hypoventilation Syndrome, LC — locus ceruleus, NPARM — non-polyalanine repeat mutation, NTS — nucleus tractus solitarius, PARM — polyalanine repeat mutation, RTN — retrotrapezoid nucleus.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром врожденной центральной гиповентиляции (СВЦГВ, Congenital Central Hypoventilation Syndrome, ССНС), или синдром Ундины — генетическое заболевание, характеризующееся альвеолярной гиповентиляцией и нарушением автономной регуляции дыхания. У пациентов отсутствуют вентиляционный ответ и реакция пробуждения при гиперкапнии и гипоксемии, снижено ощущение диспноэ. В большинстве случаев отмечается нормовентиляция во время бодрствования и гиповентиляция во сне, наиболее выраженная в фазу медленного сна [1–3]. Предполагаемая частота заболевания в популяции составляет 1:200 000 [4]. Заболевание вызвано мутацией в гене *PHOX2B* [4]. Имеется корреляция между генотипом (описаны разнообразные патологические варианты в гене *PHOX2B*) и тяжестью гиповентиляции и других проявлений. У 20 % детей с СВЦГВ выявляется болезнь Гиршпрунга. Мультисистемные проявления СВЦГВ требуют мультидисциплинарного подхода.

Своевременная диагностика, адекватная вентиляционная поддержка, систематический мультидисциплинарный контроль и коррекция возникающих нарушений, реабилитационные мероприятия направлены на минимизацию негативных последствий гиповентиляции и гипоксии, выявление жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, контроль других признаков дизавтономии.

Мутация гена PHOX2B и ее влияние на респираторный контроль

Как было доказано в 2003 году, при синдроме СВЦГВ имеется мутация в гене *PHOX2B*, который находится в хромосоме 4p12 [4]. *PHOX2B* — это белок, состоящий из 314 аминокислот с двумя короткими и стабильными полиаланиновыми повторами из 9 и 20 остатков на С-конце. Он кодирует высококонсервативный гомеодоменный транскрипционный фактор, который необходим для развития нейронов респираторного контроля и автономной

нервной системы [5–7]. Большинство (90 %) пациентов с ССНС гетерозиготны по рамочной триплетной дупликации в последовательности, кодирующей 20 аланиновых аминокислот, в экзоне 3, что приводит к полиаланиновым повторным мутациям (polyalanine repeat mutation, PARM), имеющим дополнительные 4–13 аланиновых остатков. Таким образом, нормальный 20-аланиновый тракт расширяется до 24–33 аланиновых повторов с результирующими генотипами 20/24–20/33 [8]. Наиболее распространенными генотипами при ССНС являются 20/25, 20/26 и 20/27 PARMs [8]. Порядка десяти процентов пациентов с ССНС гетерозиготны по non-PARM (NPARM). Эти мутации включают миссенс- и нонсенс-мутации и сдвиг рамки считывания. Большинство NPARM мутаций находятся в экзонах 2 и 3 [8, 9]. Делеции экзона *PHOX2B* или целого гена составляют < 1 % случаев и связаны с различными фенотипами [5, 9].

Ряд физиологических исследований предполагает, что при СВЦГВ аномалия находится в области ствола мозга, участвующей в интеграции сигналов как центральных, так и периферических хеморецепторов. Центральные хеморецепторы обнаружены в срединной линии, retrotrapezoid nucleus (RTN), вентролатеральном квадранте мозгового вещества, в nucleus tractus solitarius (NTS) и в locus ceruleus (LC). Центральные хеморецепторы чувствительны к изменениям pH и pCO₂. Периферические хеморецепторы расположены в каротидных тельцах и чувствительны к изменениям pO₂, а также в меньшей степени pH и pCO₂. Хеморецепторы посылают афферентные сигналы дыхательному центру (центральный генератор паттернов) в области моста и продолговатого мозга, которые затем передают команды дыхательным мышцам. Paton J. Y. и соавторы показали, что у детей с СВЦГВ отсутствуют дыхательные реакции как на гиперкапнию, так и на гипоксию, даже когда они бодрствуют, что свидетельствует о ненормальной функции центральных и периферических хеморецепторов или аномалии в интеграции этих сигналов в дыхательном центре [1]. Marcus C. L. и коллеги протестировали реакции на гипоксические и гиперкапнические стимулы у детей с СВЦГВ и показали, что в тщательно контролируемых условиях у большинства пациентов с СВЦГВ наблюдается реакция возбуждения, хотя и притупленная, на гиперкапнию, что демонстрирует сохранность афферентов центральных хеморецепторов [3]. Gozal D. и соавторы протестировали респираторные реакции на острую гипоксию, гипероксию и гиперкапнию у детей с СВЦГВ, которые могли поддерживать адекватную вентиляцию во время бодрствования,

и обнаружили, что у пациентов с СВЦГВ наблюдается вентиляционная депрессия в ответ на гипоксию во время бодрствования, что подтверждает сохранность функции периферического хеморецептора [10]. Эти исследования указывают на первичную физиологическую аномалию интеграции афферентных сигналов от хеморецепторов, а не на аномалии в самих хеморецепторах.

RHOX2B присутствует во всей периферической и центральной нервной системе. *RHOX2B* экспрессируется цепью нейронов, участвующих в сердечно-сосудистом, дыхательном и пищеварительном контроле, и сохраняется в большинстве структур ствола мозга после рождения, включая чувствительные к гиперкапнии нейроны RTN и нейроны NTS, которые обеспечивают функцию периферических хеморецепторов [6, 7, 11–13]. Исследования подтверждают ключевую роль RTN ствола мозга в контроле дыхания. Считается, что RTN-нейроны функционируют в качестве центральных хеморецепторов, регулирующих альвеолярную вентиляцию, а также в качестве места интеграции возбуждающих афферентных сигналов от периферических хеморецепторов, шва и гипоталамуса, а также от соседних астроцитов, которые модулируют респираторный драйв [14, 15]. У мышей функция *RHOX2B* имеет фундаментальное значение для развития RTN [16]. Мыши с мутацией *RHOX2B*, вызывающей тяжелую форму СВЦГВ, рождаются без нейронов RTN и умирают при рождении от дыхательной недостаточности [17]. Эти мышинные модели СВЦГВ показывают, что отсутствие экспрессии *RHOX2B* и агенезия RTN нейронов являются критическими для контроля дыхания и вегетативной регуляции [14]. Хотя у людей была идентифицирована RTN-подобная структура, в настоящее время нет никаких доказательств ее недостаточности у пациентов с СВЦГВ [18].

RHOX2B необходим для дифференцировки всех норадренергических центров в мозге, включая LC [19]. LC не формируется у гомозиготных *RHOX2B*-дефицитных мышей [19]. Nobuta H. и коллеги (2015 г.) обнаружили нейронные потери в пределах LC в двух летальных неонатальных случаях с подтвержденным *RHOX2B* PARM и NPARM мутациями [20]. Модели на мышах также показали неспособность развития LC и перинатальной респираторной летальности, что указывает на то, что при СВЦГВ развитию нейронов LC препятствует ранняя экспрессия мутантного *RHOX2B* [20]. *RHOX2B* также экспрессируется в NTS, который передает афферентный сигнал от каротидных теллец (развитие которых также контролируется с помощью *RHOX2B*) к RTN [11, 13, 14]. Tomycz N. D.

и соавторы (2010 г.) обнаружили у доношенного ребенка с синдромом Хаддада, который умер на 27-й день жизни, гипоплазию LC, задержку созревания аркуатного ядра (предполагаемый гомолог вентральных медуллярных нейронов у животных) и абберантных пучков в NTS [21]. Эти аномалии предполагают, что СВЦГВ возникает в сети сайтов, критических для хеморецепции [21]. Используя функциональную магнитно-резонансную томографию (МРТ), Ogren J. A. и коллеги (2010 г.) выявили сниженные и запаздывающие ответы на маневр Вальсальвы у пациентов с СВЦГВ по сравнению с контрольной группой, предполагая, что вегетативные нарушения при СВЦГВ наиболее вероятно являются результатом поврежденной сети структур мозга, обеспечивающих симпатический и парасимпатический контроль, а не просто изменений в изолированных ядрах ствола мозга [22].

Корреляция генотипа и фенотипа при СВЦГВ

Имеется прямая корреляция между количеством полиаланиновых повторов и тяжестью заболевания: пациенты с генотипами 20/24 и 20/25 обычно нуждаются в респираторной поддержке только на время сна, возможна поздняя манифестация заболевания; наоборот, при генотипах 20/28–20/33 и NPARM пациенты обычно нуждаются в постоянной искусственной вентиляции; пациенты с генотипами 20/26 и 20/27 занимают промежуточное положение, степень зависимости от аппаратной вентиляции варьируется [4, 5, 8, 23, 24]. СВЦГВ также следует рассматривать в случаях внезапного апноэ в любом возрасте, судорог, внезапной смерти [8]. Дети с большим количеством полиаланиновых повторов имеют более низкие показатели психомоторного и когнитивного развития [25, 26].

Кроме того, чем тяжелее мутация, тем больше вероятность других проявлений заболевания: болезнь Гиршпрунга (выявляется у 20 % больных, синдром Хаддада), опухоли нервного гребня (нейробластома, ганглионеврома), нарушения обмена глюкозы (гипогликемия, признаки гиперинсулинизма), а также различные признаки вегетативной дисфункции (термолабильность, аритмии (пациентам с мутациями 20/27 и более полиаланиновых повторов может потребоваться установка кардиостимулятора в связи с развитием атрио-вентрикулярной блокады 1 степени), колебания артериального давления, внезапные эпизоды мышечной гипотонии, различные офтальмологические симптомы) [8, 27–29].

Мутации в гене *RHOX2B* имеют аутосомно-доминантный характер и в большинстве случаев возникают *de novo*, однако в 5–10 % случаев у одного

из родителей выявляют бессимптомный мозаицизм [4, 8]. Описаны случаи выявления мутации у нескольких членов семьи с широким спектром тяжести дыхательных проявлений (Bygarski E. и соавторы обнаружили non-PARM мутацию у 9 членов семьи в четырех поколениях при незначительных клинических проявлениях), что требует дальнейших исследований пенетрантности гена и взаимосвязи генотипа и фенотипа [30–32].

Алгоритм диагностики

Согласно официальному заявлению Американского торакального сообщества (2010 г.) в случае подозрения на СВЦГВ необходимо направить образец крови для скринингового исследования гена *RHOX2B* методом полимеразной цепной реакции [8]. Данная методика позволит выявить мутацию в 95 % случаев СВЦГВ, не требует длительного временного интервала и доступна по стоимости. В случае отрицательного результата при наличии клинической картины СВЦГВ или СВЦГВ с поздним началом, либо желая врача или родителей ребенка полностью исключить это заболевание, необходимо использовать более дорогостоящий метод автоматического секвенирования. Подобный двухступенчатый алгоритм является наиболее экономически обоснованным. Во время ожидания результатов генетического тестирования необходимо провести дообследование с целью исключения других причин гиповентиляции [8]. Оба метода молекулярной диагностики доступны в России, возможно выделение ДНК как из цельной, так и из образцов сухой крови [33]. Для исключения первичных легочных, неврологических, нейромышечных, сердечно-сосудистых и врожденных метаболических заболеваний необходимо провести рентгенографию (возможно, компьютерную томографию) органов грудной клетки, неврологический осмотр с возможной биопсией мышц, эхокардиографию, МРТ и/или компьютерную томографию головного мозга, скрининг на метаболические заболевания. В случае жалоб на запоры должна быть исключена болезнь Гиршпрунга. У пациентов с NPARM или генотипом 20/29–20/33 необходим прицельный поиск опухолей нервного гребня, в особенности нейробластомы. Рекомендуется проведение 72-часового мониторинга электрокардиограммы для выявления возможных аритмий и синусовых пауз для своевременной постановки кардиостимулятора [8].

Терапия

Отсутствуют лекарственные методы терапии центральной гиповентиляции. Препараты, стиму-

лирующие дыхательный центр, неэффективны [8]. Больным требуется вентиляционная поддержка в течение всей жизни.

В настоящее время предложены три стратегии респираторной поддержки при СВЦГВ:

1. Американское торакальное общество считает необходимой вентиляцию через трахеостомическую трубку (ТСТ) в течение по крайней мере первых 6–7 лет жизни. При наличии у пациента сопутствующих врожденных пороков развития (болезнь Гиршпрунга, аномалии центральной нервной системы и др.) и/или других патологических состояний (судорожный синдром и др.) данная методика имеет приоритет, обеспечивая легкий, быстрый и контролируемый доступ к дыхательным путям ребенка, повышая безопасность, уровень и качество жизни всей семьи. В процессе динамического наблюдения у детей, нуждающихся в вентиляции только во время сна, возможен переход к неинвазивной вентиляции с двухуровневым положительным давлением (Bi-Level) и одновременной деаэрацией [8].

2. Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) (некоторые центры в Великобритании, Австралии) может быть применена с первых месяцев жизни при условии необходимости в ней только во время сна по мнению ряда специалистов [34].

3. Имплантация стимулятора диафрагмального нерва [35].

Клинически значимые особенности применяемых методов респираторной терапии суммированы Д. В. Горшковым и соавторами (2019 г.) [36], Trang H. и коллегами (2020 г.) [37].

При проведении искусственной вентиляции легких целью является достижение состояния нормовентиляции, что включает в себя выполнение следующих принципиальных правил:

- достижение нормальных уровней парциального давления кислорода и сатурации в крови пациента — контроль проводится инвазивно или неинвазивно;
- к данной группе пациентов недопустимо применять понятие «пермиссивной» гиперкапнии, парциальное давление углекислого газа в крови всегда должно находиться в границах нормы;
- необходимо учитывать фазы сна и глубину дефицита центральной регуляции дыхания у каждого отдельного пациента при подборе аппаратной частоты дыхания и уровня чувствительности триггера;
- CPAP-терапия не должна использоваться для респираторной поддержки, в отсутствие острого воспалительного процесса в легких дотация кислорода не требуется

Пациентам с круглосуточной потребностью в вентиляции возможна имплантация стимулятора диафрагмального нерва (СДН), что позволяет существенно повысить качество жизни: вести активный образ жизни днем, а тем, кто вентилируется только во время сна и является носителем трахеостомы, дает возможность деканюляции [8, 35, 38].

С диафрагмальным стимулятором ребенок использует свою собственную диафрагму в качестве дыхательного насоса. Система включает в себя следующие четыре компонента: 1) монополярные электроды, которые хирургически имплантированы двусторонне на диафрагмальные нервы; 2) приемники, которые хирургически имплантированы на живот или грудь с двух сторон; 3) антенны, которые размещены над приемниками; 4) внешний переносной передатчик с батарейным питанием, который генерирует электрическую энергию, аналогичную радиочастоте. Электрическая энергия, генерируемая внешним передатчиком, передается через внешние антенны, которые расположены над приемниками. Затем приемники преобразуют энергию в электрические токи, которые затем подводятся к диафрагмальному нерву, стимулируя сокращение диафрагм [8, 35].

Идеальный кандидат для СДН должен иметь нормальную функцию диафрагмы, интактный диафрагмальный нерв, незначительное заболевание легких или его отсутствие и нормальный вес. Пациенты с избыточным весом и ожирением не являются идеальными кандидатами для успешного использования СДН, потому что большое количество жировой ткани увеличивает расстояние между антеннами и приемниками диафрагмальных стимуляторов, что приводит к искажению сигналов для приемника [8, 35, 38].

СДН позволяет деканюлировать стабильных детей старшего возраста с СВЦГВ, которым необходима вентиляционная поддержка только во время сна. Для проведения СДН без трахеостомии пациент с СВЦГВ должен отвечать следующим требованиям: 1) зависимость от вентилятора только во время сна; 2) не требовать дневного сна; 3) иметь стабильное течение болезни с редкими госпитализациями; 4) не требовать полной вентиляционной поддержки во время острых респираторных заболеваний; 5) осознавать, что СДН не является безопасным методом вентиляции и интубации могут быть необходимы при серьезных заболеваниях [38]. Недостатком СДН без трахеостомии является риск обструктивных апноэ во сне, которые могут возникнуть из-за сокращения диафрагмы без сопутствующего сокращения мышц верхних дыхательных путей [8, 35, 39, 40].

Из-за риска утомления диафрагмы рекомендуется использовать СДН не более 14–16 часов в день [8, 35, 41, 42]. Таким образом, во время острого заболевания пациент должен иметь альтернативную форму вентиляционной поддержки с использованием домашнего вентилятора через ТСТ или неинвазивно.

СВЦГВ — заболевание, которое будет сопровождать пациента всю его жизнь вместе с потребностью в респираторной поддержке. Эти дети нуждаются в специализированном мультидисциплинарном подходе с регулярным мониторингом. Из особенностей образа жизни людей с СВЦГВ следует выделить необходимость запрета на использование препаратов, обладающих седативным действием (за исключением проведения анестезии в лечебном учреждении), крайнюю осторожность в употреблении алкоголя, исключение ныряния под воду (пациенты не контролируют задержку дыхания). Необходима вакцинация календарными и внекалендарными вакцинами. По собственным наблюдениям, гиповентиляция усиливается при любых (не только респираторных) заболеваниях, сопровождающихся интоксикацией и лихорадкой.

Хотя во многом состояние пациента и прогноз обусловлены генотипом, тяжесть поражения зависит и от времени, прошедшего до момента постановки правильного диагноза, а также от правильности и своевременности подбора параметров респираторной поддержки. Дети с СВЦГВ при адекватно проводимой респираторной поддержке в большинстве случаев социально интегрированы.

Опыт ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

В локальный регистр СВЦГВ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России на январь 2023 года включены 29 детей. Распределение патогенных вариантов в гене RHOX2B представлено на рисунке 1 и соответствует данным литературы [1].

Мы также отметили связь количества полиаланиновых повторов и тяжести клинических проявлений СВЦГВ. PARM 20/25 выявлена у 4 детей, из них двое не имели критических нарушений дыхания в первые месяцы и были выписаны из родильных домов без диагноза на самостоятельном дыхании (так называемый СВЦГВ с поздним началом), в результате чего поступили в стационары регионов Российской Федерации позднее, на первом году жизни в состоянии тяжелого декомпенсированного дыхательного ацидоза. У брата-близнеца одного из них выявлена такая же мутация, в дальнейшем он умер на фоне инфекционного поражения. Один из этих двух детей развил судорожный синдром



Рис. 1. Распределение патогенных вариантов в гене *PHOX2B* в когорте пациентов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

и получает противосудорожную терапию. Все дети нуждаются в вентиляции только во сне, в меньшей степени в фазу быстрого сна. Троим детям нами начата НИВЛ в режиме ST, один ребенок был трахеостомирован до поступления в наш центр. У всех четырех детей с мутацией 20/25 психомоторное развитие соответствует возрасту. Из нарушений вегетативной регуляции мы выявили косоглазие у двух детей и синусовую брадикардию у одного ребенка.

В нашей группе наблюдается 15 детей с PARM 20/26. Все они требовали ИВЛ с первых дней жизни, к возрасту 3–4 месяцев нуждались в вентиляции только во сне. Десять детей получают НИВЛ с младенчества, два ребенка были деканюлированы и переведены на НИВЛ в более старшем возрасте, два ребенка остаются трахеостомированными, в том числе один в связи с ларингомалацией. Мы отмечали синусовую брадикардию у 10 детей, косоглазие/астигматизм у 4, гастроэзофагальный рефлюкс и запоры у трех детей. Все дети имеют ту или иную степень задержки речи, психомоторное развитие в 14 случаях соответствует возрасту. У одного ребенка на первом году жизни диагностирован синдром Веста, контроль над судорогами непостоянный, имеется грубая задержка психомоторного развития. В литературе отсутствуют данные об ассоциации СВЦГВ и синдрома Веста. Мы предполагаем различную этиологию этих состояний у нашего пациента.

Пять детей имеют PARM 20/27. Они получают искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) во сне через ТСТ (попытки перевода на НИВЛ до поста-

новки ТСТ в возрасте 4 месяцев у одного из детей были безуспешными). Три ребенка имеют задержку психомоторного развития, однако разграничить вклад в ее формирование самого синдрома и перенесенной гипоксии вследствие неоптимального ведения в первые месяцы жизни затруднительно. Все дети имеют офтальмологическую симптоматику, трое — судороги в анамнезе, склонность к брадикардии. Одна девочка продемонстрировала нарушение обмена глюкозы в виде гипогликемии в возрасте 1 года 4 месяцев (клинический пример 1). У двух детей диагностирована болезнь Гиршпрунга, проведено этапное хирургическое лечение.

Один ребенок имеет мутацию 20/28, поступил к нам впервые в возрасте 1 года 9 месяцев. Ребенок нуждается в ИВЛ с рождения, диагноз был заподозрен достаточно рано, проводилась адекватная респираторная поддержка, сейчас ИВЛ проводится через трахеостому во время сна, прооперирован на первом месяце жизни по поводу болезни Гиршпрунга. Получает противосудорожную терапию, имеет задержку психомоторного развития, сходящееся косоглазие.

В нашем регистре два ребенка с редкими вариантами — 20/33 (ночная ИВЛ, болезнь Гиршпрунга, оптимальное развитие к полутора годам) и 20/39. Также под нашим наблюдением ребенок с NPARM впервые выявленным вариантом в 3 экзоне *PHOX2B* с минимальными проявлениями ночной гиповентиляции и отсутствием других симптомов.

Таким образом, точная и своевременная молекулярно-генетическая диагностика определяет

не только прогноз заболевания, но и подходы к проведению вспомогательной вентиляции, частоту и объем дальнейших диагностических процедур.

Мы приводим два случая СВЦГВ, в первом диагноз был установлен в возрасте 7,5 месяцев, во втором — на 4-й день жизни.

Клинический пример 1

Девочка А., от третьей беременности (1 — девочка, пролапс митрального клапана, синдром WPW, оперативное лечение; 2 — мальчик, здоров), протекавшей на фоне анемии с 36 недель, многоводия, отеков беременной, миомы матки, гипотиреоза. На момент родов маме 37 лет. Роды срочные на 38 неделе путем операции кесарева сечения. Масса тела при рождении 3 210 г, длина 51 см, оценка по шкале Апгар 5/7 баллов. С рождения состояние ребенка тяжелое, находилась на неинвазивной вентиляции, через 2 часа интубация с переводом на ИВЛ в связи нарастанием дыхательной недостаточности. Наблюдалась неврологом с диагнозом «перинатальное гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы». В связи с необходимостью в постоянной ИВЛ в возрасте 4 месяцев установлена ТСТ. Дважды перенесла двустороннюю пневмонию (в 1 месяц и в 6 месяцев). Колонизирована полирезистентной внутрибольничной флорой. В возрасте 7,5 месяцев заподозрен СВЦГВ, диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом: выявлена мутация в гене RHOX2B: PARM 20/27. С 10 месяцев наблюдается в нашем Центре. Проведен подбор параметров респираторной поддержки, мать обучена работе с аппаратом ИВЛ, увлажнителем, медицинским аспиратором, пульсоксиметром, обучена уходу за трахеостомической канюлей, санации, установке назо-гастрального зонда, реанимационным мероприятиям. Проведенные мероприятия позволили отказаться от проведения ИВЛ во время бодрствования, справиться с инфекционным процессом, ребенок впервые покинул отделение реанимации, впервые в жизни была отменена антибактериальная и инфузионная терапия. С 11,5 месяцев жизни ребенок находился дома. В дальнейшем девочка неоднократно госпитализировалась в Центр для коррекции параметров вентиляции и проведения курсов реабилитации. В 1 год 3 месяца и 1 год 4 месяца — три эпизода тонико-клонических судорог, на электроэнцефалограмме отсутствовали признаки эпилепсии, выявлена гипогликемия до 2,0 ммоль/л. При регулярном мониторинге уровня гликемии выявлены колебания от 2,0 до 9,14 ммоль/л, при этом основная часть времени нормогликемия. На фоне соблюдения диеты и избегания голодных пауз в дальнейшем подобные эпизоды

не повторялись. Уровень С-пептида при гликемии 3,0 снижен, уровень инсулина в нижнем референсе, что свидетельствует об отсутствии гиперинсулинемического генеза. Постпрандиальное повышение гликемии предиктирует риск сахарного диабета. Генез нарушений обусловлен эпизодами неадекватной секреции инсулина. На фоне задержки диагностики и подбора терапии, длительного пребывания в отделении реанимации с отсутствием возможности нахождения родителей у ребенка развилось гипоксическое поражение головного мозга и задержка психомоторного развития: в 11 месяцев не сидела, в 1 год 4 месяца — садилась и вставала с поддержкой, в 1 год 10 месяцев — ходила с поддержкой. В настоящее время ходит самостоятельно, играет игрушками, но предпочитает однотипные, нарушена социализация — на незнакомых людей негативная реакция. Продолжена респираторная поддержка во время сна: ИВЛ через трахеостомическую трубку. В возрасте пяти лет имплантирован стимулятор диафрагмальных нервов.

Клинический пример 2

Девочка В., от второй беременности (1 беременность — мальчик 7 лет, здоров), протекала на фоне ангины, отеков в III триместре. Роды 2 срочные путем операции кесарева сечения, масса тела при рождении 3 720 г, длина 55 см, 8/9 баллов по шкале Апгар. С первого дня жизни в связи со снижением сатурации потребовалась дотация кислорода, со второго дня — ИВЛ. Диагноз СВЦГВ заподозрен на 4-й день жизни, подтвержден молекулярно-генетически — выявлена мутация в гене RHOX2B — PARM 20/25. В 1,5 месяца доставлена в клинику Центра. В возрасте 1 месяц 20 дней — экзубирована. В дальнейшем респираторная поддержка в режиме ST во сне через назальную маску с подобранными параметрами, мать обучена работе с аппаратом, ребенок выписан домой в возрасте 2 месяца 1 неделя. В настоящее время продолжена неинвазивная респираторная поддержка на время сна в режиме P-SIMV, девочка активна, контактна, психомоторное развитие соответствует возрасту.

В процессе работы сформировались основные тактические направления при оказании помощи детям с синдромами, сопровождающимися центральной гиповентиляцией:

1. Своевременная диагностика путем поиска мутаций в гене RHOX2B при подозрении на СВЦГВ;
2. Мультидисциплинарная клиническая работа с пациентом при формировании тактики лечения, реабилитации и абилитации;
3. Выбор оптимального режима и параметров вспомогательной вентиляции в зависимости

от типа мутации, возраста, степени гиповентиляции, стабильности дыхательных путей, с учетом желаний и возможностей конкретной семьи, социальных условий проживания, доступности экстренной медицинской помощи;

4. Обучение членов семьи проведению вентиляции, уходу за трахеостомой, мониторингу состояния, навыкам оказания первичной реанимационной помощи, разъяснение особенностей социализации детей, необходимости вакцинации, ограничений, связанных с приемом некоторых медикаментов;

5. Регулярные (каждые 6–12 месяцев) полисомнографические обследования, эхокардиография, холтеровское мониторирование, ультразвуковые исследования органов брюшной полости, КТ органов забрюшинного пространства, заднего средостения, осмотры офтальмолога, оториноларинголога, исследования катехоламинов в моче, оценка психомоторного и интеллектуального развития;

6. Непосредственно медицинские реабилитационные мероприятия проводятся в ходе регулярных плановых госпитализаций наряду с диагностическими и включают в себя массаж, лечебную гимнастику, разрешенные виды физиотерапевтического лечения, занятия в бассейне, занятия с логопедом, в том числе комплексы для стимуляции орофациальной зоны при нарушениях сосания и/или глотания в результате длительной интубации трахеи и стояния назогастрального зонда;

7. Определение возможности и выполнение деканюляции с переводом на неинвазивную вентиляцию;

8. Определение показаний и имплантация стимулятора диафрагмального нерва;

9. Проведение образовательных мероприятий для медицинских работников и семей, публикации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России реализован систематический мультидисциплинарный подход к лечению и реабилитации детей с синдромом врожденной центральной гиповентиляции, что позволяет получить максимально благоприятные результаты по сохранению неврологического и интеллектуального потенциала и качества жизни.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Paton JY, Swaminathan S, Sargent CW, Keens TG. Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in awake children with congenital central hypoventilation syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Aug;140(2):368–72.
2. Shea SA, Andres LP, Shannon DC, et al. Respiratory sensations in subjects who lack a ventilatory response to CO₂. *Respir Physiol.* 1993 Aug;93(2):203–19.
3. Marcus CL, Bautista DB, Amihya A, et al. Hypercapnic arousal responses in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatrics.* 1991 Nov;88(5):993–8.
4. Trang H, Dehan M, Beaufils F, et al. The French Congenital Central Hypoventilation Syndrome Registry: general data, phenotype, and genotype. *Chest.* 2005 Jan;127(1):72–9.
5. Bishara J, Keens TG, Perez IA. The genetics of congenital central hypoventilation syndrome: clinical implications. *Appl Clin Genet.* 2018;11:135–44.
6. Pattyn A, Morin X, Cremer H, et al. Expression and interactions of the two closely related homeobox genes Phox2a and Phox2b during neurogenesis. *Dev Camb Engl.* 1997 Oct;124(20):4065–75.
7. Pattyn A, Morin X, Cremer H, et al. The homeobox gene Phox2b is essential for the development of autonomic neural crest derivatives. *Nature.* 1999 May 27;399(6734):366–70.
8. 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 Mar 15;181(6):626–44.
9. Zhou A, Rand CM, Hockney SM, et al. Paired-like homeobox gene (PHOX2B) nonpolyalanine repeat expansion mutations (NPARMs): genotype–phenotype correlation in congenital central hypoventilation syndrome (CCHS). *Genet Med.* 2021 Sep 1;23(9):1656–63.
10. Gozal D, Marcus CL, Shoseyov D, Keens TG. Peripheral chemoreceptor function in children with the congenital central hypoventilation syndrome. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1993 Jan;74(1):379–87.
11. Stornetta RL, Moreira TS, Takakura AC, et al. Expression of Phox2b by brainstem neurons involved in chemosensory integration in the adult rat. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2006 Oct 4;26(40):10305–14.
12. Takakura AC, Barna BF, Cruz JC, et al. Phox2b-expressing retrotrapezoid neurons and the integration of central and peripheral chemosensory control of breathing in conscious rats. *Exp Physiol.* 2014 Mar;99(3):571–85.
13. Dager S, Pattyn A, Lofaso F, et al. Phox2b controls the development of peripheral chemoreceptors

and afferent visceral pathways. *Dev Camb Engl*. 2003 Dec;130(26):6635–42.

14. Moreira TS, Takakura AC, Czeisler C, Otero JJ. Respiratory and autonomic dysfunction in congenital central hypoventilation syndrome. *J Neurophysiol*. 2016 Aug 1;116(2):742–52.

15. Guyenet PG, Stornetta RL, Abbott SBG, et al. The retrotrapezoid nucleus and breathing. *Adv Exp Med Biol*. 2012;758:115–22.

16. Dubreuil V, Barhanin J, Goridis C, Brunet JF. Breathing with *phox2b*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009 Sep 12;364(1529):2477–83.

17. Dubreuil V, Ramanantsoa N, Trochet D, et al. A human mutation in *Phox2b* causes lack of CO₂ chemosensitivity, fatal central apnea, and specific loss of parafacial neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jan 22;105(3):1067–72.

18. Rudzinski E, Kapur RP. PHOX2B immunolocalization of the candidate human retrotrapezoid nucleus. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 2010;13(4):291–9.

19. Pattyn A, Goridis C, Brunet JF. Specification of the central noradrenergic phenotype by the homeobox gene *Phox2b*. *Mol Cell Neurosci*. 2000 Mar;15(3):235–43.

20. Nobuta H, Cilio MR, Danhaive O, et al. Dysregulation of locus coeruleus development in congenital central hypoventilation syndrome. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2015 Aug;130(2):171–83.

21. Tomycz ND, Haynes RL, Schmidt EF, et al. Novel neuropathologic findings in the Haddad syndrome. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2010 Feb;119(2):261–9.

22. Ogren JA, Macey PM, Kumar R, et al. Central autonomic regulation in congenital central hypoventilation syndrome. *Neuroscience*. 2010 Jun 2;167(4):1249–56.

23. Loghmanee D, Rand C, Zhou L, et al. Paired-Like Homeobox Gene 2B (PHOX2B) and Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS): Genotype/Phenotype Correlation in Cohort of 347 Cases. In: D109 SLEEP DISORDERED BREATHING: DEVELOPMENTAL ASPECTS, FROM BENCH TO BEDSIDE [Internet]. American Thoracic Society; 2009 [cited 2023 Feb 13]. p. A6341. (American Thoracic Society International Conference Abstracts). Available from: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2009.179.1_MeetingAbstracts.A6341

24. Trang H, Samuels M, Ceccherini I, et al. Guidelines for diagnosis and management of congenital central hypoventilation syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Sep 21;15(1):252.

25. Charnay AJ, Antisdell-Lomaglio JE, Zelko FA, et al. Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Neurocognition Already Reduced in Preschool-Aged Children. *Chest*. 2016 Mar;149(3):809–15.

26. Macdonald KT, Mosquera RA, Yadav A, et al. Neurocognitive functioning in individuals with congenital central hypoventilation syndrome. *BMC Pediatr*. 2020 May 6;20(1):194.

27. Haddad GG, Mazza NM, Defendini R, et al. Congenital failure of automatic control of ventilation, gastrointestinal motility and heart rate. *Medicine (Baltimore)*. 1978 Nov;57(6):517–26.

28. Marics G, Amiel J, Vatai B, et al. Autonomic dysfunction of glucose homeostasis in congenital central hypoventilation syndrome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2013 Apr;102(4):e178–180.

29. Sandoval RL, Zaconeta CM, Margotto PR, et al. Congenital central hypoventilation syndrome associated with Hirschsprung's Disease: case report and literature review. *Rev Paul Pediatr Orgao Of Soc Pediatr Sao Paulo*. 2016 Sep;34(3):374–8.

30. Bygarski E, Paterson M, Lemire EG. Extreme intra-familial variability of congenital central hypoventilation syndrome: a case series. *J Med Case Reports*. 2013 Apr 26;7:117.

31. Trivedi A, Waters K, Suresh S, Nair R. Congenital central hypoventilation syndrome: four families. *Sleep Breath Schlaf Atm*. 2011 Dec;15(4):785–9.

32. Kasi AS, Jurgensen TJ, Yen S, et al. Three-Generation Family With Congenital Central Hypoventilation Syndrome and Novel PHOX2B Gene Non-Polyalanine Repeat Mutation. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2017 Jul 15;13(7):925–7.

33. Zabnenkova VV, Galeeva NM, Chukhrova AL, Polyakov AV. Congenital central hypoventilation syndrome: clinical features, molecular genetic causes, DNA diagnostics. *Medical Genetics*. 2017;16(3):46–52. In Russian [Забненкова В.В., Галеева Н.М., Чухрова А.Л., Поляков А.В. Синдром врожденной центральной гиповентиляции: клинические особенности, молекулярно-генетические причины, ДНК-диагностика. *Медицинская Генетика*. 2017;16(3):46–52].

34. Ramesh P, Boit P, Samuels M. Mask ventilation in the early management of congenital central hypoventilation syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008 Nov;93(6):F400–403.

35. Chen ML, Tablizo MA, Kun S, Keens TG. Diaphragm pacers as a treatment for congenital central hypoventilation syndrome. *Expert Rev Med Devices*. 2005 Sep;2(5):577–85.

36. Gorshkov DV, Novoseltsev DV, Pritsan MA, et al. Non-invasive APV in a child with the syndrome of central alveolar hypoventilation. *Russ J Pediatr Surg Anesth Intensive Care*. 2019 Dec 22;9(4):78–87. In Russian [Горшков Д.В., Новосельцев Д.В., Прицан М.А. и др. Неинвазивная ИВЛ у ребенка с синдромом центральной альвеолярной гиповентиляции. *Russ J Pediatr*

Surg Анестезия Интенсивная терапия. 22 декабря 2019 г.; 9 (4): 78–87].

37. Trang H, Samuels M, Ceccherini I, et al. Guidelines for diagnosis and management of congenital central hypoventilation syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Sep 21;15(1):252.

38. Diep B, Wang A, Kun S, et al. Diaphragm Pacing without Tracheostomy in Congenital Central Hypoventilation Syndrome Patients. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2015;89(6):534–8.

39. Wang A, Kun S, Diep B, et al. Obstructive Sleep Apnea in Patients With Congenital Central Hypoventilation Syndrome Ventilated by Diaphragm Pacing Without Tracheostomy. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2018 Feb 15;14(2):261–4.

40. Valika T, Chin AC, Thompson DM, et al. Airway Obstruction during Sleep due to Diaphragm Pacing Precludes Decannulation in Young Children with CCHS. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2019;98(3):263–7.

41. Kasi AS, Perez IA, Kun SS, Keens TG. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnostic and management challenges. *Pediatr Health Med Ther.* 2016;7:99–107.

42. Maloney MA, Kun SS, Keens TG, Perez IA. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. *Expert Rev Respir Med.* 2018 Apr;12(4):283–92.

Информация об авторах:

Петрова Наталья Александровна, к.м.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Брызжин Александр Владимирович, заведующий отделением анестезиологии и реанимации для детей Клиники материнства и детства Университетской клиники ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Фофанова Дарья Павловна, ученица 10 класса ГБОУ лицей № 64 Приморского района Санкт-Петербурга;

Колбина Наталья Юрьевна, заведующий отделением педиатрии и медицинской реабилитации для детей № 1 Клиники материнства и детства Университетской клиники ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Артамонова Ирина Никитична, м.н.с. НИЛ физиологии и патологии новорожденных ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бородин Александр Вячеславович, младший научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины».

Authors information:

Petrova Natalia A., MD, PhD, Head of the Research Laboratory of Physiology and Diseases of Newborns, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Bryzzhin Alexander V., MD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care for Children, Clinic of Motherhood and Childhood, University Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Fofanova Daria P., student of the 10th grade, Lyceum No. 64 of the Primorsky district of St. Petersburg;

Kolbina Natalya Yu., MD, Head of the Department of Pediatrics and Rehabilitation for Children No. 1 of the Clinic for Motherhood and Childhood, University Health Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatyana M., MD, Doctor of Medical Sciences, Director of the Institute of Perinatology and Pediatric Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Artamonova Irina N., junior researcher, Neonatal research laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Borodin Alexander V., junior researcher, scientific laboratory for unknown, rare and genetically determined diseases, World Class Research Centre for Personalized Medicine.