

Синдром врожденной центральной гиповентиляции («синдром проклятия Ундины»*)

К.м.н. Е.М. Толстова¹, к.м.н. Н.С. Зайцева¹, профессор О.В. Зайцева¹, Д.А. Мезенцева¹,
Е.В. Ефимова², Е.К. Исаева², И.А. Строганов², к.м.н. Т.Ю. Абасеева³, Е.Р. Радимова², Е.А. Ионова²

¹ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

² ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ», Москва

³ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье приводится клиническое наблюдение грудного ребенка из двойни с подтвержденным синдромом врожденной центральной гиповентиляции (CCHS). CCHS — это редкое генетическое заболевание, проявляющееся первичной альвеолярной гиповентиляцией во время сна. Обычно заболевание манифестирует у доношенных новорожденных признаками гиповентиляции и гипоксемии. Несмотря на гипоксемию и гиперкапнию, отсутствуют признаки респираторного дистресса и компенсаторных реакций, характерных для дыхательной недостаточности другого генеза. Одновременно могут присутствовать признаки болезни Гиршпрунга (около 20% больных), неврологические симптомы. В основе заболевания лежит мутация гена при дефектах PHOX2B, подтвержденная в описанном случае. У нашего пациента отсутствие продолжения эпизодов апноэ после выхода из периода новорожденности явилось причиной поздней диагностики заболевания. Лечение заключается в обеспечении адекватной вентиляции. Предпочтительны неинвазивные методы ИВЛ: вентиляция с постоянным положительным давлением, различные виды кислородных масок. При невозможности их использования накладывается трахеостома. Детям старше 18 мес. проводится имплантация стимулятора диафрагмального нерва.

Ключевые слова: синдром врожденной центральной гиповентиляции, гиповентиляция, дыхательная недостаточность, ген PHOX2B, гиперкапния, дыхательный ацидоз.

Для цитирования: 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.

ABSTRACT

Congenital Central Hypoventilation Syndrome (“Ondine’s curse”*) in a child of twins (clinical case)

Tolstova E.M.¹, Zaitseva N.S.¹, Zaytseva O.V.¹, Mezentseva D.A.¹, Efimova E.V.², Isayeva E.K.², Stroganov I.A.², Abaseeva T.Yu.³, Radimova E.R.², Ionova E.A.²

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² St. Vladimir Children’s Moscow Clinical Hospital

³ M. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI), Moscow

The article presents a clinical observation of a baby from a twin with a confirmed syndrome of congenital central hypoventilation (CCHS). CCHS is a rare genetic disease manifested by primary alveolar hypoventilation during sleep. Usually the disease manifests in term infants with signs of hypoventilation and hypoxemia. Despite the hypoxemia and hypercapnia, there are no signs of respiratory distress and compensatory reactions, characteristic of respiratory failure of another genesis. At the same time, there may be signs of Hirschsprung’s disease (about 20% of patients), neurological symptoms. At the heart of the disease is a mutation of gene with defects of PHOX2B, confirmed in the described case. In our patient an absence of continuation of episodes of apnea after release of the baby from a period of newborn infancy caused a late diagnosis of the disease. Treatment is in ensuring of adequate ventilation. It is preferred to use non-invasive methods of artificial ventilation of the lungs: ventilation with a constant positive pressure, various types of oxygen masks. If it is impossible to use them, a tracheostomy is applied. An implantation of a stimulator of the diaphragmatic nerve is realized in Children older than 18 months.

Key words: congenital central hypoventilation syndrome, hypoventilation, respiratory failure, PHOX2B gene, hypercapnia, respiratory acidosis.

For citation: Tolstova E.M., Zaitseva N.S., Zaytseva O.V. et al. Congenital Central Hypoventilation Syndrome (“Ondine’s curse”*) in a child of twins (clinical case) // RMJ. 2018. № 5(II). P. 92–95.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром врожденной центральной гиповентиляции (MIM #209880 синдром проклятия Ундины, Congenital central hypoventilation syndrome, CCHS, Ondine’s curse) —

это редкое генетическое заболевание, проявляющееся первичной альвеолярной гиповентиляцией во время сна (а в более тяжелых случаях — и во время бодрствования), характеризующееся отсутствием автономного контроля

* ...Однажды храбрый рыцарь Гюльбрандт заблудился в лесу. Приют он нашел в хижине рыбака, где увидел его приемную дочь Ундины и влюбился в нее. Ундина была русалкой, бессмертной дочерью морского владыки. Ради любимого она отказалась от дара бессмертия, согласившись на брак. Перед алтарем жених поклялся ей в верности: “Дыханье каждого моего утреннего пробуждения будет залогом любви и верности тебе”. Спустя несколько лет, узнав об измене любимого, Ундина сказала: “Ты поклялся мне своим дыханием? Так знай, пока ты бодрствуешь, оно будет при тебе, но как только ты уснешь, дыхание покинет твоё тело, и ты умрешь”. С тех пор Гюльбрандт мог дышать только, пока помнил об этом...

над процессом дыхания, снижением чувствительности к гиперкапнии и гипоксемии. В мировой литературе описано всего около 1200 случаев данного заболевания [1]. Частота встречаемости синдрома точно неизвестна, по данным французских авторов, заболевание встречается в 1 случае на 50 000–200 000 новорожденных [2].

Традиционно этот синдром рассматривается в рамках заболеваний, ассоциированных со сном. В таких случаях причиной гиповентиляции являются центральные апноэ. Следует отметить, что у здоровых младенцев возможны короткие центральные апноэ продолжительностью до 20 с при отсутствии существенных изменений газового состава крови. Длительные центральные апноэ во время сна обусловлены нарушением автономной регуляции дыхания [3].

К этой группе заболеваний относятся также поздний синдром центральной гиповентиляции (Late-onset central hypoventilation syndrome — LO-CHS) и синдром РОННАД. LO-CHS манифестирует в более позднем возрасте приступами цианоза, апноэ во время сна, когнитивными нарушениями, развитием легочного сердца. Синдром РОННАД, внезапно ожирение с гипоталамической дисфункцией проявляется быстрым увеличением веса с эндокринными расстройствами и центральной гиповентиляцией [4].

В 1962 г. Severinghaus и Mitchell использовали термин «проклятие Ундины» при описании синдрома у 3-х взрослых пациентов после операции на стволе мозга. Им была необходима искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в связи с центральными апноэ во время сна, в периоды бодрствования дыхательная функция не нарушалась. В 1970 г. Mellins et al. впервые сообщили о младенце с клиническими особенностями ССНС. В настоящее время известно, что заболевание ассоциировано с мутацией гена PHOX2B в локусе 4p12 (93–100%). Этот ген кодирует транскрипционный фактор, необходимый для развития центральной и периферической нервной системы. В экспериментах на крысах показано, что при дефектах PHOX2B отсутствует ретротрапезоидное ядро в вентролатеральном мозге — центральная часть передачи регуляторных хеморецептивных сигналов дыхания. Мутация в генераторе развития автономной нервной системы приводит к снижению чувствительности дыхательного центра к гиперкапнии и гипоксемии. У таких животных фенотип подобен ССНС — апноэ, гиповентиляция и отсутствующая компенсаторная реакция на гиперкапнию. PHOX2B экспрессируется также и в других участках ЦНС, связанных с контролем функции дыхания, а также в периферических хеморецепторах каротидного синуса.

Отсутствие экспрессии PHOX2B в клетках периферической нервной системы объясняет частую ассоциацию синдрома с болезнью Гиршпрунга (около 20% случаев). Другие аномалии (патологическая реакция сердечно-сосудистой системы, зрительного анализатора на стимулы) ассоциированы с нарушением функции PHOX2B на уровне вегетативных ганглиев сердца и ядер черепно-мозговых нервов.

Описаны также редкие мутации других генов (RET, GDNF, EDN3, BDNF, ASCL, PHOX2A, GFRA1, BMP2, ECE1) [5].

Тип наследования при ССНС — аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью, однако в 92% случаев мутации возникают *de novo*. Описаны семейные случаи данного заболевания.

В большинстве случаев у доношенных детей с неосложненным течением беременности в периоде новорожденности выявляется цианоз, преимущественно во время сна.

Несмотря на гипоксемию и гиперкапнию, отсутствует компенсаторное тахипноэ. Возможен судорожный синдром.

Лечение заключается в обеспечении адекватной вентиляции. Предпочтительны неинвазивные методы ИВЛ: вентиляция с постоянным положительным давлением (СРАР), различные виды кислородных масок. При невозможности их использования накладывается трахеостом. Детям старше 18 мес. проводится имплантация стимулятора диафрагмального нерва [6].

Своевременная диагностика и адекватная вентиляция при ССНС изменили прогноз для жизни пациентов. В настоящее время многие из них — старше 20 лет [7].

Мы приводим интересное клиническое наблюдение ССНС у двойни.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик Р. (дата рождения — 12.10.2017) поступил в педиатрическое отделение ДГКБ св. Владимира в возрасте 2 мес. 8 дней в связи с подозрением на аспирацию во время кормления.

Из анамнеза жизни известно, что он родился от I беременности монохориальной диамниотической двойней, наступившей в результате контролируемой стимуляции овуляции. Беременность протекала на фоне фетоплацентарной недостаточности, анемии. Роды первые, оперативные, на сроке 36 нед. Ребенок 2-й из двойни. При рождении масса тела — 2010 г, длина — 44 см, оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. При рождении состояние мальчика расценено как среднетяжелое. С первых суток жизни в течение месяца он находился в отделении патологии новорожденных. ИВЛ не проводилась, однако обращали на себя внимание периодические эпизоды апноэ, купировавшиеся на фоне терапии дыхательными analeптиками. Кроме того, достаточно длительное время ребенок оставался кислородозависимым, что не соответствовало его объективному соматическому статусу и постконцептуальному возрасту. По данным эхокардиографии был диагностирован врожденный порок сердца: дефект межпредсердной перегородки (ДМЖП) в мышечной части размером 3–4 мм без нарушения гемодинамики. Постепенно ребенок перестал нуждаться в дозе кислорода и в возрасте 1 мес. был выписан домой.

Дома мальчик получал сцеженное грудное молоко, к 2-м мес. жизни прибавил 1 кг. Мама отмечала, что ребенок при кормлении периодически поперхивался. В возрасте 2 мес. 8 дней при кормлении снова поперхнулся, закашлялся. Родители отметили цианоз носогубного треугольника, что послужило поводом к госпитализации.

При первичном осмотре состояние средней тяжести. Правильного телосложения, лицевой дисморфизм — умеренная микроретрогения. При осмотре активен, крик громкий. Кожа бледно-розовая, цианоза не отмечено. Сосет сам положенный объем питания, усваивает. Дыхание в легких проводится равномерно во все отделы, хрипов не выслушивается, ЧД 42 в минуту. Тоны сердца отчетливые, ритм правильный, ЧСС 140 в минуту. Живот правильной формы, доступен пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Фиксирует взгляд, прослеживает. Мышечный тонус физиологический. Безусловные врожденные рефлексы вызываются по возрасту. Очаговых, менингеальных симптомов нет.

При пульсоксиметрии отмечено снижение сатурации до 86,8%. Были выявлены изменения кислотно-основного состояния (КОС) в виде полностью компенсированного респираторного ацидоза: рН — 7,4, рСО₂ — 60,5 мм рт. ст.,

pO_2 — 49,5 мм рт. ст., $sHCO_3$ — 33,1 ммоль/л, sBE — 12,2 ммоль/л. Отмечались электролитные нарушения в виде гипохлоремии (хлор — 98 ммоль/л).

После инициации кислородотерапии отмечалась некоторая положительная динамика: pH — 7,358, нарастающее pO_2 до 78,8 мм рт. ст., уменьшение pCO_2 до 54,7 мм рт. ст., $sHCO_3$ — 27,8 ммоль/л, BE — 4,8 ммоль/л, sO_2 — 91,7%.

В клиническом анализе крови уровень гемоглобина увеличен до 155 г/л, гематокрит — 43,2%, эритроциты — $5,41 \times 10^{12}/л$.

По данным рентгенографии органов грудной клетки, изменения легочной ткани отсутствовали, тень средостения была расширена за счет тимуса. Нейросонография не выявила структурных изменений головного мозга. Эхокардиографическое исследование подтвердило наличие гемодинамически незначимого ДМЖП (2–3 мм) в мышечном слое. При УЗИ почек визуализировано умеренное двустороннее расширение чашечно-лоханочной системы.

При динамическом наблюдении отчетливо прослеживалось снижение сатурации без дополнительной дотации кислорода. Во время кормления ребенок быстро засыпал, появлялся периферический цианоз. Признаков респираторной активации для компенсации дыхательной недостаточности в виде увеличения частоты дыхания, участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания с втяжением уступчивых мест грудной клетки не отмечалось.

Через сутки состояние ребенка ухудшилось до тяжелого за счет появления центрального цианоза, усиления кислородозависимости (десатурация до 60% без дотации кислорода, угнетение сознания). Аускультативно в верхних отделах обоих легких дыхание ослаблено. Нарастающие признаки дыхательной недостаточности на фоне гиповентиляции потребовали перевода ребенка в отделение реанимации и начала ИВЛ. В этот момент отмечено выраженное усугубление изменений КОС в виде декомпенсации респираторного ацидоза с высочайшими показателями гиперкапнии: pH — 7,057, pCO_2 — 156 мм рт. ст., pO_2 — 73,3 мм рт. ст., $sHCO_3$ — 28,9 ммоль/л, sBE — 11,5 ммоль/л. Вскоре после перевода в отделение реанимации мальчик фебрильно залихорадился, затем присоединились явления ринита. Методом ПЦР в отделяемом полости носа обнаружена РНК риновируса.

После купирования симптомов ОРВИ попытки экстубации на фоне применения дыхательных аналептиков дважды приводили к повторному развитию выраженных гиповентиляционных нарушений. В возрасте 3 мес. для дальнейшего обследования и лечения ребенок был переведен в Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

В Центре молекулярной генетики проведено генетическое исследование. Выявлено увеличенное число копий GCA-повторов (20/25) в гене $RHOX2B$, что подтвердило диагноз синдрома врожденной центральной гиповентиляции.

Через 1 мес. в отделение реанимации и интенсивной терапии ДГКБ св. Владимира был госпитализирован сибс пациента с идентичной клинической картиной. Позже у него также диагностирован ССНС.

Обсуждение

Особенностью представленного наблюдения является поздняя диагностика заболевания у грудного ребенка из двойни с последующим выявлением ССНС у сибса, что позволяет говорить о семейном случае патологии, оставляя на настоящий момент открытыми вопросы о воз-

можном наследовании синдрома или возникновении мутации гена *de novo*.

По данным литературы, большинство пациентов с ССНС — доношенные дети. Обычно в анамнезе отсутствуют указания на патологическое течение беременности. Заболевание манифестирует в периоде новорожденности: отмечается цианоз, преимущественно во время сна, появляются признаки гиповентиляции и гипоксемии. Изменения подтверждаются снижением сатурации кислорода, повышением pCO_2 в крови. Несмотря на гипоксемию и гиперкапнию, отсутствуют признаки респираторного дистресса и компенсаторных реакций, характерных для дыхательной недостаточности другого генеза. Одновременно могут присутствовать признаки болезни Гиршпрунга (около 20% больных), неврологические симптомы. Описаны случаи поздней диагностики синдрома, манифестировавшего у грудных детей с эпизодами цианоза, судорожным синдромом, нарушениями дыхания после анестезии, седативных препаратов [1].

Ретроспективно можно говорить о манифестации синдрома у нашего пациента в неонатальном периоде. Ранними признаками нарушения автономной регуляции дыхания были длительная зависимость от кислорода, необычная для такой степени недозависимости необходимость использования дыхательных аналептиков. В таблице 1 представлены клинические проявления ССНС [4]. Дисфункция моторики пищевода в виде периодического поперхивания была также симптомом болезни в описываемом нами случае.

В литературе описаны характерные для пациентов с ССНС лицевые дисморфизмы: уплощенное короткое лицо, изгиб наружной части каймы верхней губы, лицо в форме «коробки», выступающий кончик носа, уменьшенная верхняя часть лица.

При поступлении ребенка в наше отделение поводом для дифференциально-диагностического поиска послужили изменения КОС в виде полностью компенсированного респираторного ацидоза, свидетельствующего о полной буферной (снижение количества ионов хлора) и почечной (усиление реабсорбции ионов бикарбоната) компенсации этого нарушения, показателем чего является pH крови. Дотация кислорода в первые сутки госпитализации улучшила показатели КОС. Хронический характер гиповентиляционного синдрома подтверждался изменениями в клиническом анализе

Таблица 1. Клинические проявления синдрома врожденной центральной гиповентиляции

Система органов	Симптом
Органы чувств	<ul style="list-style-type: none"> Снижение/отсутствие реакции зрачка на свет Анизокория Косоглазие Расстройство конвергенции
Дыхательная система	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие восприятия одышки Альвеолярная гиповентиляция
Сердечно-сосудистая система	<ul style="list-style-type: none"> Нарушение периферической перфузии Снижение вариабельности сердечного ритма Атриовентрикулярная блокада Вазовагальные синкопе
Желудочно-кишечный тракт	<ul style="list-style-type: none"> Нарушение моторики пищевода Запоры
Нервная система	<ul style="list-style-type: none"> Снижение тревожности Снижение восприятия боли Профузные поты Температурная дисрегуляция (гипотермия)

крови — повышением уровня гемоглобина, эритроцитов, компенсирующими хроническую гипоксемию.

Гиповентиляция может быть обусловлена нарушением механики дыхания в связи с особенностями строения верхних и нижних дыхательных путей. Однако у пациента отсутствовали клинические проявления obstructивных респираторных нарушений — не отмечалось патологических шумов при дыхании, отсутствовала одышка. Челюстно-лицевой хирург исключил клиническую значимость микроретрогении. При проведении бронхоскопии патологии строения бронхиального дерева выявлено не было. Степень гиперплазии вилочковой железы была умеренной и не могла быть причиной дыхательных расстройств у ребенка. Хронические изменения легочной паренхимы по данным рентгенографии у ребенка также отсутствовали. Диффузионные нарушения проницаемости легочных мембран исключались возможностью повышения сатурации крови на фоне дополнительной оксигенации.

Отсутствие вовлечения дыхательной мускулатуры в качестве компенсаторного механизма было поводом для исключения спинальной мышечной атрофии. Однако нейромышечные заболевания в периоде новорожденности в первую очередь проявляются мышечной гипотонией, синдромом «вялого ребенка» и постепенно прогрессируют. В нашем случае нарушения мышечного тонуса не отмечались.

Взятые вместе данные анамнеза, осмотра, лабораторного и инструментального обследования, не выявившего структурных нарушений головного мозга и, в частности, его ствола как причины органической центральной гиповентиляции, требовали исключения у ребенка ССНС.

Американским торакальным сообществом разработаны следующие критерии диагностики ССНС [2]:

- адекватная вентиляция во время бодрствования, гиповентиляция с нормальной частотой дыхания и поверхностное дыхание (сниженный дыхательный объем) во время сна либо во время сна и бодрствования;
- отсутствие или ослабление реакции на гиперкапнию/гипоксемию во время бодрствования и сна;
- отсутствие нервно-мышечных, легочных, кардиологических заболеваний, а также поражения ствола головного мозга;
- наличие мутации в гене PNOX2B;
- наличие симптомов дисрегуляции автономной НС (снижение реакции зрачка на свет, нарушение моторики пищевода, тяжелые запоры даже при отсутствии болезни Гиршпрунга, профузное потоотделение, понижение базальной температуры тела, снижение восприятия тревоги и др.).

Наиболее частой мутацией, вызывающей врожденный центральный гиповентиляционный синдром, является экспансия полиаланинового тракта в гене PNOX2B (Paired-like homeobox 2B) хромосомы 4p12 (polyalanine repeat mutation, PARM). В норме у здоровых людей в этом локусе 4-й пары хромосом располагаются по 20 аминокислот, такой генотип обозначается как 20/20 (здоровый). При синдроме врожденной центральной гиповентиляции на данном участке может находиться от 24 до 39 аланиновых повторов, такие генотипы обозначаются как 20/24 и 20/39 соответственно (рис. 1) [8, 10].

Выявлена корреляция, отражающая зависимость тяжести вентиляционных нарушений от степени полиаланиновой экспансии, — у пациентов с генотипом до 20/25 нарушения регуляции дыхания отмечается только в состоянии сна,

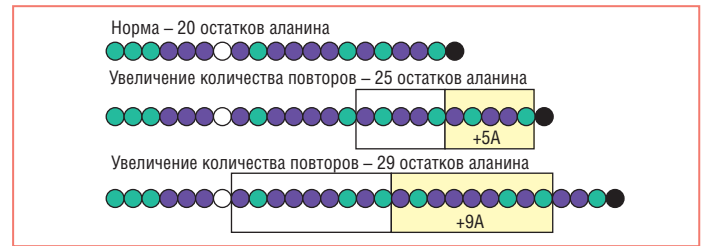


Рис. 1. Полиаланиновые повторы в гене PNOX2B

тогда как при генотипах с более длинной экспансией гиповентиляция регистрируется и во время бодрствования [11].

Неполная пенетрантность объясняет возможность носительства мутации, выявленного у некоторых взрослых — родителей пациентов с ССНС.

У нашего больного при генетическом исследовании было выявлено увеличенное число копий GCA-повторов (20/25) в гене PNOX2B, что подтверждает диагноз синдрома врожденной центральной гиповентиляции. Как было указано выше, обычно такое количество повторов ассоциировано с нарушением регуляции дыхания в периоды сна. В нашем случае, с одной стороны, ребенок достаточно долго находился дома и обходился без респираторной поддержки. Вместе с тем гиповентиляция с нормальной частотой дыхания и поверхностное дыхание (сниженный дыхательный объем) и во время сна, и во время бодрствования отмечены у мальчика при наблюдении в отделении при отсутствии типичных эпизодов апноэ. При госпитализации состояние ребенка быстро ухудшилось в течение суток. Триггерным фактором послужила ОРВИ (риновирусная инфекция), на фоне которой в условиях хронической гипоксии развилась декомпенсированная гиповентиляция с необходимостью проведения пролонгированной ИВЛ.

Таким образом, достаточно долгая компенсация респираторного ацидоза, несмотря на присутствие у мальчика и ночной, и дневной гиповентиляции при отсутствии продолжения эпизодов апноэ после выхода ребенка из периода новорожденности в приведенном случае, явилась причиной поздней диагностики синдрома врожденной центральной гиповентиляции.

В США существует общество поддержки пациентов с ССНС «The ССНС Family Network» (<http://cchsnetwork.org>), целями которого являются просвещение семей и медицинских работников, а также поддержка исследований, связанных с данным заболеванием. При адекватной респираторной поддержке для большинства больных ССНС возможны нормальное качество и продолжительность жизни [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное наблюдение демонстрирует случай поздней диагностики синдрома врожденной центральной гиповентиляции. Следует помнить о возможности вариабельности клинической картины ССНС.

При рождении ребенка с синдромом ССНС необходимо генетическое консультирование родителей. Это также актуально для расшифровки данного семейного случая синдрома у ребенка из монохориальной диамниотической двойни.

Ранняя диагностика и своевременно начатая респираторная поддержка позволяют избежать хронической гипоксии и обеспечивают адекватное качество жизни пациентам с синдромом врожденной центральной гиповентиляции.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>