

Врожденный центральный гиповентиляционный синдром (синдром Ундины)

Ю.Л. Мизерницкий

Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2

Резюме

Врачам-педиатрам, неонатологам нередко приходится сталкиваться с разнообразными причинами нарушения дыхания. Большинство алгоритмов диагностики и лечения таких состояний достаточно разработаны. Тем не менее диагностика некоторых редких причин дыхательных нарушений до сих пор проблематична. **Целью** работы явился обзор современных данных литературы об очень редком аутосомно-доминантном заболевании — врожденном центральном гиповентиляционном синдроме (синдром Ундины), который проявляется отсутствием самостоятельного дыхания вследствие врожденного генетического дефекта — экспансии полиаланинового тракта в гене *RHOX2B* хромосомы 4p12. **Заключение.** Обсуждаются вопросы патогенеза, диагностики, клинические варианты, лечение и прогноз этого заболевания.

Ключевые слова: дети, врожденный центральный гиповентиляционный синдром, хроническая трахеостома, искусственная вентиляция легких, орфанные заболевания.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Этическая экспертиза. При описании клинического наблюдения использованы данные пациента в соответствии с подписанным добровольным информированным согласием.

Финансирование. Спонсорская и финансовая поддержка исследования отсутствовала.

© Мизерницкий Ю.Л., 2023

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром (синдром Ундины). *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 575–579. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-575-579

Congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse)

Yuri L. Mizernitskiy

Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Taldomskaya 2, Moscow, 125412, Russia

Abstract

Pediatricians and neonatologists often deal with a variety of causes of respiratory failure. Most algorithms for the diagnosis and treatment of such conditions are well developed. However, the diagnosis of some rare causes of respiratory disorders is still challenging. **The aim** of this review is to present current literature data on a very rare autosomal dominant disorder — congenital central hypoventilation syndrome (*Ondine's curse*). This syndrome is manifested by the absence of spontaneous breathing due to a congenital genetic defect, namely the expansion of the polyalanine tract in the *RHOX2B* gene on chromosome 4p12. **Conclusion.** Issues of pathogenesis, diagnosis, clinical variants, treatment, and prognosis of this disease are discussed.

Key words: children, congenital central hypoventilation syndrome, chronic tracheostomy, mechanical ventilation, orphan diseases.

Conflict of interest. The authors report that there is no conflict of interest.

Ethical expertise. The patient's data were used in the presented clinical case in accordance with the signed voluntary informed consent.

Financing. This study was not sponsored.

© Mizernitskiy Y.L., 2023

For citation: Mizernitskiy Y.L. Congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 575–579 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-575-579

Врачам-педиатрам, неонатологам нередко приходится сталкиваться с разнообразными причинами нарушения дыхания. Большинство алгоритмов диагностики и лечения таких состояний достаточно разработаны. Тем не менее диагностика некоторых редких причин дыхательных нарушений до сих пор составляет проблему. Одной из редчайших причин респираторных нарушений является идиопатический врожденный центральный гиповентиляционный синдром (*congenital central hypoventilation syndrome* — CCHS).

Целью работы явился обзор современных данных литературы об очень редком аутосомно-доминантном заболевании — врожденном центральном гиповентиляционном синдроме (синдром Ундины), который проявляется отсутствием самостоятельного дыхания вследствие врожденного генетического дефекта — экспансии полиаланинового тракта в гене *RHOX2B* хромосомы 4p12. Это аутосомно-доминантное заболевание (код по системе мониторинга проведения диспансеризации детей-сирот и детей, находящихся

в трудной жизненной ситуации, и прохождения несовершенными медицинскими осмотрами (ORPHA) 661; по медицинской базе данных известных заболеваний с генетическим компонентом и генов, ответственных за их развитие, «Менделевское наследование у человека» (*Online Mendelian Inheritance in Man* — OMIM) — 209880; по Международной классификации болезней 10-го пересмотра — G47.3), характеризующееся нарушением автономного вегетативного контроля над дыханием в отсутствие нервно-мышечных, легочных, кардиологических заболеваний или поражения ствола мозга [1–4].

Другое известное название этой патологии — синдром Ундины — связано с преданием из немецкого фольклора, которое повествует о любви храброго рыцаря Лоуренса и приемной дочери рыбака — вечно молодой красавицы русалки Ундины. Он клятвою обещал ей, что «дыханье каждого его утреннего пробуждения будет залогом его вечной любви и верности». Поверив, Ундина согласилась выйти за него замуж, даже зная о том, что, родив ребенка, она потеряет дар бессмертия. Через год она родила сына. Когда Ундина начала стареть и терять красоту, рыцарь нашел себе молодую девушку. Убитая горем, экс-русалка прокляла Лоуренса: «Ты поклялся мне своим утренним дыханием! Так знай — пока ты бодрствуешь, оно будет при тебе, но как только ты уснешь, дыхание покинет твоё тело, и ты умрешь». Так и случилось [5]. Название «синдром проклятия русалки», или «синдром Ундины» стало неофициальным названием синдрома остановки дыхания во сне, описываемого в настоящее время как идиопатический врожденный центральный гиповентиляционный синдром — одного из трех редких генетических расстройств дыхательного контроля наряду с синдромами Ретта и Прадера–Вилли, общим признаком которых является спонтанное появление опасной для жизни гиповентиляции [6]. Поскольку ССНС может привести к летальному исходу, прежде всего во время сна, его часто путают с синдромом внезапной младенческой смерти [7].

Впервые ССНС описан R.B.Mellins (1970), а затем Y.Y.Haddad (1978) и др. [8, 9]. Нарушение автономного контроля над дыханием приводит к неадекватному вентиляционному ответу на гиперкапнию и гипоксемию.

ССНС встречается с частотой 1 на 200 000 новорожденных [1]. Ввиду сложности своевременной диагностики смертность чрезвычайно высока. В настоящее время в мире известны не более 1 000 выживших больных, а в отечественной литературе имеются лишь отдельные сообщения, в т. ч. из Клиники пульмонологии Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации [10–16].

При бодрствовании дыхание пациентов нормальное, но во сне у больных наблюдается гиповентиляция

(неглубокое дыхание с нормальной частотой). В наиболее тяжелых случаях гиповентиляция наблюдается как во сне, так и при бодрствовании. У таких детей заболевание проявляется уже с первых часов жизни цианозом и гиперкапнией. Однако наблюдались пациенты и с более поздней манифестацией гиповентиляционного синдрома. Поскольку ССНС обычно проявляется в период новорожденности и маскируется под многочисленные заболевания, при дифференциальной диагностике требуется исключение разнообразных состояний, сопровождающихся альвеолярной гиповентиляцией, в т. ч. врожденной миастенией, ряда миопатий, дисфункции диафрагмы, различных пороков развития легких и сердца и т. п.

Наиболее частой молекулярно-генетической причиной гиповентиляционного синдрома является экспансия полиаланинового тракта в гене *PHOX2B* (*Paired-like homeobox 2B*) хромосомы 4p12 (*polyalanine repeat mutation* — PARM). В норме у здоровых людей в этом локусе 4-й пары хромосом располагается по 20 аминокислот, такой генотип обозначается как 20/20 (здоровый). При врожденном центральном гиповентиляционном синдроме в данном участке могут выявляться 24–39 аланиновых повторов, такие генотипы соответственно обозначаются как 20/24 — 20/39. При этом тяжесть заболевания прямо согласуется с числом повторов [17]. Неполная пенетрантность объясняется возможностью носительства мутации, выявляемой у некоторых взрослых — родителей пациентов с ССНС.

Мутации гена *PHOX2B* обнаруживаются у 90 % пациентов и наследуются по аутосомно-доминантному типу. Большинство людей с ССНС гетерозиготны по патогенному варианту гена *PHOX2B*. У некоторых пациентов такие мутации возникают впервые в семье (*de novo*). До 25 % детей с ССНС имеют 1 бессимптомного родителя, у которого определяется мозаицизм по гену *PHOX2B*, т. е. наличие в тканях генетически различающихся клеток. У каждого ребенка пациента с ССНС имеется 50%-ный шанс унаследовать патогенный вариант *PHOX2B*; риск для потомства человека, у которого определяется мозаицизм по гену *PHOX2B*, составляет ≤ 50 % [3, 18].

Гомозиготность по доминантному аллелю встречается крайне редко и наблюдается преимущественно при близкородственных браках. Поскольку гомозиготный фенотип обычно более тяжелый, чем гетерозиготный, мутантные аллели в данном случае являются полудоминантными [19].

По результатам количественного генотипического анализа выявлена значимая ассоциация между длиной мутировавших нуклеотидных повторов полиаланина в гене *PHOX2B* и числом симптомов генерализованной дисфункции автономной нервной системы ($p = 0,021$) [20, 21]. Значимая ассоциация наблюдалась также между распределением длины мутационных повторов и ежедневной продолжительностью требуемой вентиляционной поддержки ($p = 0,03$). Очень редко молекулярно-генетической причиной заболевания могут быть мутации в других генах — *RET*, *GDNF*, *EDN3*, *BDNF* и *ASCL1* [22].

За рецессивный тип наследования отвечают мутации гена *MYO1H*. Дефекты гена *MYO1H* являются причиной очень редкой рецессивной формы врожденной центральной гиповентиляции. Ген кодирует миозин 1H, который функционирует в качестве моторного белка при внутриклеточном транспорте и переносе пузырьков. *MYO1H* важен для развития чувствительности к CO_2 и контроля над дыханием [23].

СЧНС представляет собой экстремальную манифестацию дисфункции / дизрегуляции автономной нервной системы, являясь своего рода уникальным нарушением респираторного контроля [1, 24–26].

В отличие от нарушений дыхания во сне, связанных с обструктивными или центральными апноэ сна, синдром альвеолярной вентиляции сопряжен с отсутствием вегетативного контроля над процессом дыхания [27–30].

Классический СЧНС характеризуется адекватной вентиляцией при бодрствовании, но гиповентиляцией с нормальной частотой дыхания и поверхностным дыханием во сне. В период новорожденности и младенческом возрасте у пациентов, как правило, гиповентиляция наблюдается постоянно. При этом часто отмечаются физиологические и анатомические проявления генерализованной дисфункции автономной нервной системы — нарушения регуляции автономной нервной системы, нарушения развития структур, происходящих из «неврального гребня», нейрокринопатии, включающие болезнь Гиршпрунга (врожденное отсутствие парасимпатических внутренних ганглиозных клеток переднего отдела кишечника, которое наблюдается у 16–20 % пациентов с СЧНС). Такая сочетанная патология по имени впервые описавшего ее врача получила наименование *HADDAD-syndrome* (ORPHA99803 / OMIM — 209880; МКБ-10 — G47.3) [9]. При этом у 5–6 % детей с СЧНС обнаруживаются опухоли, происходящие из неврального гребня, — нейробластома, ганглио-нейрома и ганглио-нейробластома [1].

Иным редким вариантом СЧНС (в мире описаны всего 75–100 таких больных) является *RONNAT*-синдром, обусловленный, как правило, точковыми мутациями, приводящими к дизрегуляции вегетативной нервной системы вследствие поражения гипоталамуса. При этом заболевание манифестирует у детей в более позднем (старше 2 лет) возрасте, начинается с неожиданной остановки роста и развития ожирения, существенно отличается от описанной клинической картины, проявляясь, наряду с дыхательными нарушениями, альвеолярной гиповентиляцией, а также полидипсией, полиурией, гипернатриемией, несахарным диабетом, гипотиреозом, надпочечниковой недостаточностью и другими расстройствами [29, 31–35].

Таким образом, клиническая картина СЧНС может существенно различаться в зависимости от вовлеченных в генез заболевания генов [36].

Для многих больных характерны лицевые дизморфизмы (уплощенное лицо, изгиб наружной части каймы верхней губы, выступающий кончик носа, уменьшенная верхняя часть лица и пр.). Помимо гиповентиляции и ослабленной реакции на гиперкапнию /

гипоксемию, у пациентов с СЧНС обращают на себя внимание другие клинические симптомы дизрегуляции вегетативной нервной системы — сниженная реакция зрачков на свет, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта и склонность к запорам, профузная потливость, нарушение терморегуляции, сниженное восприятие тревоги и т. п.) [13, 37].

Алгоритм диагностики СЧНС сводится в первую очередь к раннему выявлению гиповентиляции и гиперкапнии и исключению их связи с поражением сердечно-сосудистой системы, ствола мозга, миопатий, нервно-мышечных повреждений легочных мышц и диафрагмы, метаболических нарушений, клинических признаков синдромов Прадера–Вилли и *RONHAD*. При этом огромную помощь оказывают системы мониторинга дыхания с определением уровня CO_2 . При диагностике СЧНС и такой необычной кислородозависимости у ребенка в первую очередь следует задуматься о возможности наличия этого редкого заболевания, окончательным подтверждением которого является обнаружение соответствующего генетического дефекта [38].

Терапевтические методы лечения неэффективны [39]. При оказании медицинской помощи пациентам с СЧНС требуется междисциплинарный подход [40].

Возраст некоторых пациентов с СЧНС, получающих эффективную вентиляционную поддержку, на сегодня составляет более 20 лет, что предполагает нормальную продолжительность жизни у лиц с классическим вариантом заболевания, несмотря на генетический дефект. Причина смерти пациентов с СЧНС связана с невозможностью обеспечения адекватной легочной вентиляции.

В течение длительного периода автором настоящего сообщения наблюдалась девочка с тяжелым врожденным центральным гиповентиляционным синдромом, которая с рождения получала искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и уже в 1,5-месячном возрасте была прооперирована по поводу ректосигмоидальной формы болезни Гиршпрунга. Ребенка никак не удавалось перевести на самостоятельное дыхание, требовалась круглосуточная вентиляционная поддержка. По данным генетического обследования выявлена характерная для врожденного центрального гиповентиляционного синдрома экспансия полиаланинового тракта в гене *RHOX2B*. У девочки выполнена трахеостомия и установлена домашняя вентиляционная система для хронической ИВЛ (родители прошли соответствующее обучение), что позволило выписать ребенка домой и прервать бесконечную контаминацию госпитальной флорой [11, 12]. В дальнейшем проявления гиповентиляции в дневное время уменьшились и сохранялись только в период сна. Для улучшения качества жизни в дальнейшем детям с врожденным центральным гиповентиляционным синдромом необходима имплантация стимулятора диафрагмального нерва, что в настоящее время выполняется торакоскопически [38]. Однако до того, как это произойдет, необходимо использовать различные виды вентиляционной поддержки.

Заключение

Таким образом, в числе причин нарушения дыхания у детей и необычной труднообъяснимой кислородозависимости следует иметь ввиду возможность такого редкого наследственного заболевания, как идиопатический врожденный центральный гиповентиляционный синдром (СЧС). Спасти жизнь пациентов позволяют своевременная диагностика и длительная адекватная респираторная поддержка.

Литература / References

- Weese-Mayer D.E., Berry-Kravis E.M., 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: 10.1164/rccm.200807-1069ST.
- Мизерницкий Ю.Л. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром (синдром Ундины). В кн.: Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Орфанные заболевания легких у детей. М.: Медпрактика-М; 2015: 198–200. / Mizernitskiy Yu.L. [Congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's syndrome)]. In: Rozinova N.N., Mizernitskiy Yu.L. [Orphan lung diseases in children]. Moscow: Medpraktika-M; 2015: 198–200 (in Russian).
- 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: 10.1016/j.autneu.2017.11.003.
- Maloney M.A., Kun S.S., Keens T.G., Perez I.A. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. *Expert Rev. Respir. Med.* 2018; 12 (4): 283–292. DOI: 10.1080/17476348.2018.1445970.
- Suslo R., Trnka J., Siewiera J., Drobniak J. Ondine's curse – Genetic and Iatrogenic central hypoventilation as diagnostic options in forensic medicine. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 861: 65–73. DOI: 10.1007/5584_2015_143.
- Gallego J. Genetic diseases: congenital central hypoventilation, Rett, and Prader – Willi syndromes. *Compr. Physiol.* 2012; 2 (3): 2255–2279. DOI: 10.1002/cphy.c100037.
- Ramirez J.M., Ramirez S.C., Anderson T.M. Sudden infant death syndrome, sleep, and the physiology and pathophysiology of the respiratory network. In: Duncan J.R., Byard R.W., eds. SIDS sudden Infant and early childhood death: the past, the present and the future. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2018. Ch. 27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513387/>
- Mellins R.B., Balfour H.H.Jr., Turino G.M., Winters R.W. 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.
- Haddad G.G., Mazza N.M., Defendini R. et al. Congenital failure of automatic control of ventilation, gastrointestinal motility and heart rate. *Medicine (Baltimore)*. 1978; 57 (6): 517–526. DOI: 10.1097/00005792-197811000-00003.
- Кривцова Л.А., Сафонова Т.И., Дорофеева Л.К. и др. Клинический случай врожденного центрального гиповентиляционного синдрома. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2010; 2 (2): 40–43. / Krivtsova L.A., Safonova T.I., Dorofeeva L.K. et al. [Clinical case of congenital central hypoventilation syndrome]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2010; 2 (2): 40–43 (in Russian).
- Острейков И.Ф., Соколов Ю.Ю., Мизерницкий Ю.Л. и др. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром (клинический случай синдрома Ундины). *Земский врач*. 2012; 13 (2): 39–41. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdennyi-tsentralnyy-gipoventilyatsionnyy-sindrom-klinicheskii-sluchay-sindroma-undiny/viewer> / Ostreykov I.F., Sokolov Yu.Yu., Mizernitskiy Yu.L. et al. [Congenital central hypoventilation syndrome (clinical case of Ondine's syndrome)]. *Zemskiy vrach*. 2012; 13 (2): 39–41. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdennyi-tsentralnyy-gipoventilyatsionnyy-sindrom-klinicheskii-sluchay-sindroma-undiny/viewer> (in Russian).
- Мизерницкий Ю.Л. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром: клиническое наблюдение (катамнез). *Доктор.Ру. Спец. выпуск «Клинические случаи в практике педиатра»*. 2014; (4 (8)): 17–19. Доступно на: <https://journaldoctor.ru/archive/spetsvypusk/doktor-ru-chelovek-i-lekarstvo-spetsvypusk-3-7-2014/> / Mizernitskiy Yu.L. [Congenital central hypoventilation syndrome: clinical observation (catamnesis)]. *Doktor.Ru. Spets.vypusk «Klinicheskie sluchai v praktike pediatrii»*. 2014; (4 (8)): 17–19. Available at: <https://journaldoctor.ru/archive/spetsvypusk/doktor-ru-chelovek-i-lekarstvo-spetsvypusk-3-7-2014/> (in Russian).
- Толстова Е.М., Зайцева Н.С., Зайцева О.В. и др. Синдром врожденной центральной гиповентиляции «Синдром проклятия Ундины». *Русский медицинский журнал*. 2018; 5 (II): 92–95. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Sindrom_vrozhdennoy_tsentralnoy_gipoventilyatsii_sindrom_proklyatiya_Undiny/ / Tolstova E.M., Zaytseva N.S., Zaytseva O.V. et al. [Syndrome of congenital central hypoventilation “Ondine's Curse Syndrome”]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 5 (II): 92–95. Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Sindrom_vrozhdennoy_tsentralnoy_gipoventilyatsii_sindrom_proklyatiya_Undiny/ (in Russian).
- Зрячкин Н.И., Зайцева Г.В., Хмилевская С.А. и др. Синдром центральной врожденной гиповентиляции (два случая из одной семьи). *Российский педиатрический журнал*. 2017; 20 (3): 180–184. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-vrozhdennoy-tsentralnoy-gipoventilyatsii-dva-sluchaya-iz-odnoy-semi> / Zryachkin N.I., Zaytseva G.V., Khmylevskaya S.A. et al. [Congenital central hypoventilation syndrome (two cases from the same family)]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2017; 20 (3): 180–184. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-vrozhdennoy-tsentralnoy-gipoventilyatsii-dva-sluchaya-iz-odnoy-semi> (in Russian).
- Шень Н.П., Мухачева С.Ю., Швечкова М.В., Бочкарева Н.А. Клинический случай синдрома врожденной центральной гиповентиляции у родильницы. *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61 (6): 453–455. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskii-sluchay-sindroma-vrozhdennoy-tsentralnoy-gipoventilyatsii-u-rodilnitsy/viewer> / Shen' N.P., Mukhacheva S.Yu., Shvechkova M.V., Bochkareva N.A. [Clinical case of the innate central hypoventilation syndrome in the parturient]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2016; 61 (6): 453–455. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskii-sluchay-sindroma-vrozhdennoy-tsentralnoy-gipoventilyatsii-u-rodilnitsy/viewer> (in Russian).
- Чугунова О.Л., Бабак О.А., Семенова Н.А. и др. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром, обусловленный *de novo* делецией в гене *PHOX2B*. *Педиатрия им. Г.Н.Сперанского*. 2019; 98 (2): 235–238. Доступно на: <http://pediatriajournal.ru/archive?show=369§ion=5528> / Chugunova O.L., Babak O.A., Semenova N.A. et al. [Congenital central hypoventilation syndrome, caused by *de novo* deletion in the *PHOX2B* gene]. *Pediatriya im. G.N.Speranskogo*. 2019; 98 (2): 235–238. Available at: <http://pediatriajournal.ru/archive?show=369§ion=5528> (in Russian).
- Забенкова 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. Доступно на: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/251/0> / Zabenkova V.V., Galeeva N.M., Chukhrova A.L., Polyakov A.V. [Congenital central hypoventilation syndrome: clinical features, molecular genetic basis, DNA diagnostics]. *Meditsinskaya genetika*. 2017; 16 (3): 46–52. Available at: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/251/0> (in Russian).
- Sivan Y., Zhou A., Jennings L.J. et al. Congenital central hypoventilation syndrome: Severe disease caused by co-occurrence of two *PHOX2B* variants inherited separately from asymptomatic family members. *Am. J. Med. Genet. A*. 2019; 179 (3): 503–506. DOI: 10.1002/ajmg.a.61047.
- Trochet D., de Pontual L., Estéva M.H. et al. Homozygous mutation of the *PHOX2B* gene in congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *Hum Mutat.* 2008; 29 (5): 770. DOI: 10.1002/humu.20727.
- Weese-Mayer D.E., Silvestri J.M., Huffman A.D. et al. Case/control family study of autonomic nervous system dysfunction in idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 100 (3): 237–245. DOI: 10.1002/ajmg.1249.

21. Bachetti T., Ceccherini I. Causative and common PHOX2B variants define a broad phenotypic spectrum. *Clin. Genet.* 2020; 97 (1): 103–113. DOI: 10.1111/cge.13633.
22. Bishara J., Keens T.G., Perez I.A. The genetics of congenital central hypoventilation syndrome: clinical implications. *Appl. Clin. Genet.* 2018; 11: 135–144. DOI: 10.2147/TACG.S140629.
23. Spielmann M., Hernandez-Miranda L.R., 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: 10.1136/jmedgenet-2017-104765.
24. Bajaj R., Smith J., Trochet D. et al. Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease in an extremely preterm infant. *Pediatrics.* 2005; 115 (6): e737–738. DOI: 10.1542/peds.2004-1910.
25. Patwari P.P., Lareau S., Sockrider M., Weese-Mayer D.E. Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 4–5. Available at: <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/congenital-central-hypoventilation-syndrome-6>
26. Marazita M.L., Maher B.S., Cooper M.E. et al. Genetic segregation analysis of autonomic nervous system dysfunction in families of probands with idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 100 (3): 229–236. DOI: 10.1002/ajmg.1284.
27. Cartwright R.D. Alcohol and NREM parasomnias: evidence versus opinions in the international classification of sleep disorders, 3rd Edn. *J. Clin. Sleep Med.* 2014; 10 (9): 1039–1040. DOI: 10.5664/jcsm.4050.
28. Muza R.T. Central sleep apnoea—a clinical review. *J. Thorac Dis.* 2015; 7 (5): 930–937. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.45.
29. Балькова Л.А., Ивянская Н.В., Самошкина Е.С. и др. Синдром rohhd (обзор литературы и клинический случай). *Практическая медицина.* 2018; 16 (8): 84–91. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-8-84-91. / Balykova L.A., Ivyanskaya N.V., Samoshkina E.S. et al. [Rohhd syndrome (literature review and case report)]. *Prakticheskaya meditsina.* 2018; 16 (8): 84–91. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-8-84-91 (in Russian).
30. Sanklecha M., Sundaresan S., Udani V. ROHHAD syndrome: The girl who forgets to breathe. *Indian Pediatr.* 2016; 53 (4): 343–344. DOI: 10.1007/s13312-016-0849-5.
31. Тозлиян Е.В. ROHHAD-синдром. Клиническое наблюдение. *Практика педиатра.* 2019; (1): 43–51. Доступно на: https://medi.ru/pp/arhiv/zhurnal_praktika_pediatra_arhiv_za_2019_god/_1_2019_fevral/15525/ / Tozliyan E.V. [ROHHAD syndrome. Clinical observation]. *Praktika pediatra.* 2019; (1): 43–51. Available at: https://medi.ru/pp/arhiv/zhurnal_praktika_pediatra_arhiv_za_2019_god/_1_2019_fevral/15525/ (in Russian).
32. Patwari P.P., Wolfe L.F. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation: review and update. *Curr. Opin. Pediatr.* 2014; 26 (4): 487–492. DOI: 10.1097/mop.0000000000000118.
33. Reppucci D., Hamilton J., Yeh E.A. et al. ROHHAD syndrome and evolution of sleep disordered breathing. *Orphanet J. Rare Dis.* 2016; 11 (1): 106. DOI: 10.1186/s13023-016-0484-1.
34. 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. *Clin. Sleep Med.* 2020; 16 (11): 1891–1900. DOI: 10.5664/jcsm.8732.
35. Dittmer M., Turkiewicz S., Gabryelska A. et al. Adolescent congenital central hypoventilation syndrome: An easily overlooked diagnosis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18 (24): 13402. DOI: 10.3390/ijerph182413402.
36. Weese-Mayer D.E., Rand C.M., Khaytin I. et al. Congenital central hypoventilation syndrome. In: GeneReviews. Seattle: University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1427/>
37. Moreira T.S., Takakura A.C., Czeisler C., Otero J.J. Respiratory and autonomic dysfunction in congenital central hypoventilation syndrome. *J. Neurophysiol.* 2016; 116 (2): 742–752. DOI: 10.1152/jn.00026.2016.
38. 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: 10.1186/s13023-020-01460-2.
39. Lascio S., Benfante R., Cardani S. et al. Research advances on therapeutic approaches to Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS). *Front. Neurosci.* 2021; 14: 615666. DOI: 10.3389/fnins.2020.615666.
40. Kasi A.S., Li H., Harford K.L. et al. Congenital central hypoventilation syndrome: optimizing care with a multidisciplinary approach. *J. Multidiscip. Healthc.* 2022; 15: 455–469. DOI: 10.2147/jmdh.s284782.

Поступила: 31.01.23

Принята к печати: 20.04.23

Received: January 31, 2023

Accepted for publication: April 20, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Мизерницкий Юрий Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтишева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации; тел:

(499) 487-90-20; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>)

Yury L. Mizernitskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Honored Worker of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 487-90-20; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>)