

## РОННАД-СИНДРОМ (ОБЗОР)

**Л. В. Пушко** — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт, доцент кафедры педиатрии, кандидат медицинских наук; **Т. А. Гутырчик** — ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», ординатор; **Д. Ю. Овсянников** — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт, заведующий кафедрой педиатрии, доктор медицинских наук; **Н. А. Петрова** — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», заведующая научно-исследовательской лабораторией физиологии и патологии новорожденных, кандидат медицинских наук; **А. О. Тетеркина** — ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», ординатор; **Н. А. Гутырчик** — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», студент; **Д. Д. Меньшиков** — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», студент.

## RONHAD SYNDROME (REVIEW)

**L. V. Pushko** — Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, Assistant Professor of Department of Pediatrics, PhD; **T. A. Gutyrchik** — Morozov Children's City Clinical Hospital, Resident; **D. Yu. Ovsyannikov** — Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, Head of Department of Pediatrics, DSc; **N. A. Petrova** — National Medical Research Center n. a. V. A. Almazov, Head of Research Laboratory of Newborn Physiology and Pathology, PhD; **A. O. Teterkina** — Morozov Children's City Clinical Hospital, Resident; **N. A. Gutyrchik** — Peoples' Friendship University of Russia, Student; **D. D. Menshikov** — Peoples' Friendship University of Russia, Student.

Дата поступления — 22.06.2019 г.

Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

**Пушко Л.В., Гутырчик Т.А., Овсянников Д.Ю., Петрова Н.А., Тетеркина А.О., Гутырчик Н.А., Меньшиков Д.Д.** РОННАД-синдром (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 601–606.

Обзор литературы посвящен редкому варианту гиповентиляции, зависимой от сна, у детей — центральной гиповентиляции с поздним началом и гипоталамической дисфункцией, РОННАД-синдрому (англ.: быстро прогрессирующее ожирение (Rapid-onset Obesity) с гипоталамической дисрегуляцией (Hypothalamic), гиповентиляцией (Hypoventilation) и автономной (вегетативной) дисфункцией (Autonomic Dysregulation). Диагностика и ведение пациентов с данным синдромом требует мультидисциплинарного подхода команды специалистов. На основании современных данных представлены вопросы клинической и лабораторно-инструментальной диагностики заболевания, возможные этиологические факторы, диагностические критерии и частота симптомов, подходы к терапии и прогноз.

**Ключевые слова:** РОННАД-синдром.

**Pushko LV, Gutyrchik TA, Ovsyannikov DYU, Petrova NA, Teterkina AO, Gutyrchik NA, Menshikov DD.** RONHAD syndrome (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (3): 601–606.

The literature review is devoted to a rare variant of hypoventilation, sleep-dependent, in children — central hypoventilation with a late onset and hypothalamic dysfunction, RONHAD syndrome (Rapid-onset Obesity, Hypothalamic dysregulation, Hypoventilation, Autonomic Dysregulation). Diagnosis and management of patients with this syndrome requires a multidisciplinary approach of a team of specialists. On the basis of modern data, the issues of clinical and laboratory-instrumental diagnosis of the disease, possible etiological factors, diagnostic criteria and frequency of symptoms, approaches to therapy and prognosis are presented.

**Key words:** RONHAD syndrome.

**Введение.** РОННАД-синдром (синоним: поздний синдром центральной гиповентиляции с гипоталамической дисфункцией) в соответствии с Международной классификацией расстройств сна ICSD-3/2014 г. является разновидностью гиповентиляции, зависимой от сна, и представляет собой редкое генетическое заболевание, манифестирующее после двух лет жизни у ранее здоровых детей. В мире насчитывается около ста клинических наблюдений с данным

синдромом. Аббревиатура РОННАД описывает типичную последовательность проявления симптомов и расшифровывается как «быстро прогрессирующее ожирение (Rapid-onset Obesity) с гипоталамической дисрегуляцией (Hypothalamic), гиповентиляцией (Hypoventilation) и автономной (вегетативной) дисфункцией (Autonomic Dysregulation)» [1–3].

**Диагностика.** Внезапно начавшееся и быстро прогрессирующее ожирение, связанное с полифагией вследствие нарушения центров гипоталамуса, является первым проявлением данного синдрома. С момента начала ожирения отмечается снижение темпов полового и психического развития. Прогнозным

проявлением болезни служат дыхательные нарушения в виде ночного апноэ, цианоза, альвеолярной гиповентиляции, которые могут привести к остановке дыхания и сердечной деятельности [4–7].

В отличие от синдрома врожденной центральной альвеолярной гиповентиляции (СВЦАГ Ундины), впервые описанного в 1965 г. J. Severinghaus и R. Mitchell, ROHHAD-синдром характеризуется поздним началом, выраженными гипоталамическими и вегетативными нарушениями, отсутствием мутаций гена PHOX2B, приводящих к СВЦАГ [8–10]. Основные симптомы ROHHAD-синдрома следующие:

1) *Быстро прогрессирующее ожирение (Rapid-onset Obesity)*. С рождения дети с ROHHAD-синдромом растут и развиваются физиологически, однако в возрасте 1,5–7 лет начинают резко прибавлять в массе (прибавка за 6–12 месяцев может составлять от 10 до 20 кг). Увеличение веса является проявлением гипоталамической дисфункции в результате полифагии [4–6, 11, 12].

2) *Синдром альвеолярной гиповентиляции (Hypoventilation)*, характеризующийся потерей вегетативного контроля над процессом дыхания. После быстрой прибавки веса у детей появляются дыхательные расстройства в виде обструктивных апноэ и гиповентиляции. У детей с данным синдромом развивается альвеолярная гиповентиляция с гиперкапнией и гипоксемией (гипоксемия имеет вспомогательное диагностическое значение) во сне. При этом развитие гиповентиляции не всегда очевидно, так как ребенок не ощущает ее, как при СВЦАГ. Однако у более тяжелых пациентов гиповентиляция может проявляться и во время бодрствования, что может привести к остановке дыхания и сердечной деятельности [7].

3) *Гипоталамическая дисфункция (Hypothalamic Dysfunction)* проявляется водно-электролитными нарушениями, в виде гипо- или гипернатриемии в результате дефицита вазопрессина или сниженной секреции антидиуретического гормона; высоким уровнем пролактина; низким уровнем гормонов щитовидной железы; дефицитом соматотропного гормона; задержкой или ранним половым созреванием; нарушением толерантности к глюкозе; низким уровнем кортизола [13–16].

4) *Вегетативная дисфункция (Autonomic Dysfunction)* проявляется в виде изменений со стороны органа зрения (отсутствие реакции зрачков на свет, косоглазие); нарушений моторики кишечника, что приводит к запорам или диарее; эпизодов повышения температуры тела, потливости; снижения болевой чувствительности; брадикардии [4–6, 13, 15].

Для больных ROHHAD-синдромом характерны поведенческие расстройства, нарушение настроения и умственная отсталость, обсессивные расстройства с эпизодами психоза, аутические расстройства. Тем не менее, удивительно высокий процент детей с ROHHAD-синдромом имеет нормальный или высокий уровень интеллекта. У некоторых из них развиваются судороги, причиной которых может быть гипоксемия из-за недостаточной респираторной поддержки [16].

Приблизительно у 40% больных с ROHHAD-синдромом развиваются опухоли, возникающие в нервном гребне, такие как ганглионевромы или ганглионейробластомы. Было предложено переименовать ROHHAD-синдром в ROHHADNET-синдром (Rapid-onset Obesity Hypoventilation Hypothalamic Autonomic Disregulation Neural Endocrinological

Tumor), чтобы включить эти опухоли в диагностические критерии, но это было принято только для пациентов, у которых развиваются эти опухоли. По-видимому, развитие опухолей связано с мутациями в гене PHOX2B, приводящими к экспансии повторов полиаланина (PARMs) [15].

**Этиология.** Диагноз «ROHHAD-синдром» в настоящее время основывается на клинических проявлениях, хотя изучение генетических мутаций активно ведется. Тем не менее конкретной причины возникновения ROHHAD-синдрома до сих пор не найдено [17]. Существует несколько гипотез, предполагающих возникновение ROHHAD-синдрома.

**Генетическая гипотеза.** Совокупность и последовательность симптомов и проявлений ROHHAD-синдрома в сочетании с зарегистрированными семейными случаями может указывать на моногенную причину заболевания. Однако проведенные исследования генов-«кандидатов» не смогли идентифицировать связанные с заболеванием генетические мутации и были ограничены небольшим размером выборки. Исследования были направлены на гены, участвующие в развитии и функционировании гипоталамической, вегетативной и нейроэндокринной систем в связи с дефектом этих систем при ROHHAD-синдроме [1, 18]. В этиологии ROHHAD-синдрома гены HTR1A, OTP и PACAP были определены как гены-«кандидаты» за счет их участия в эмбриональном развитии гипоталамической, вегетативной и нейроэндокринной систем. К тому же доказана роль этих генов в гомеостазе, контроле дыхания, метаболизме и терморегуляции. Как представляется, именно в этих процессах имеется дисфункция при ROHHAD-синдроме.

Рецептор 5-гидрокситриптамина (серотонина) 1A (HTR1A) экспрессируется в гипоталамусе и играет важную роль в контроле аппетита и регуляции энергии. Кроме того, этот рецептор распределен в медуллярных областях, ответственных за кардиореспираторную регуляцию, и играет ключевую роль в вегетативной реакции на стресс [19, 20].

Как и HTR1A, ген Orthopedia homeobox (OTP) экспрессируется в гипоталамусе и играет важную роль в дифференцировке клеток в развивающемся гипоталамусе. В паравентрикулярном ядерном комплексе гипоталамуса, участвующем в контроле над вегетативными функциями, также экспрессируется ген OTP [21].

Гипофизарный пептид-активатор аденилатциклазы (PACAP) экспрессируется в областях головного мозга, ответственных за респираторный, сердечно-сосудистый, висцеральный и терморегуляторный контроль, включая паравентрикулярный ядерный комплекс гипоталамуса. Доказано, что PACAP необходим как для нормального липидного и углеводного обмена, так и для поддержания энергетического гомеостаза. PACAP играет важную роль в респираторной хемочувствительности и предотвращении гиповентиляции новорожденных при снижении температуры тела [22, 23].

Изменчивость в составе кодирующих участков генов HTR1A, OTP и PACAP может быть связана с ROHHAD-синдромом. Среди когорты из 25 больных с ROHHAD-синдромом выявлено 13 мутаций, но ни один вариант в процессе изучения не был достоверно связан с ROHHAD-синдромом.

Обследование монозиготных близнецов, дискордантных по ROHHAD-синдрому, не исключает генетическую мутацию как причинный фактор, так как могут

быть гены-модификаторы, формирующие вариативный фенотип заболевания. При детальном изучении данного фактора необходимо рассмотреть альтернативные теории возникновения ROHHAD-синдрома. Как было доказано, мутации в эпигеномах однояйцевых близнецов быстро накапливаются за отрезок их жизни, являясь основной причиной discordантности монозиготных близнецов по фенотипу. Ранее обнаружено, что изменчивость эпигенома играет важную роль в развитии таких педиатрических заболеваний дыхательной и вегетативной систем, как синдром Прадера — Вилли и синдром Ретта [18, 24, 25]. В перспективных исследованиях будет изучаться эпигенетическая изменчивость и ее роль в развитии ROHHAD-синдрома.

**Аутоиммунные и паранеопластические механизмы.** Имеется гипотеза о том, что ROHHAD-синдром может быть паранеопластическим заболеванием, так как в 30–50% зарегистрированных случаев встречались опухоли нервного гребня [2, 7].

I. Paz-Priel с соавт. описали клиническое наблюдение пациента с симптоматикой, похожей на ROHHAD-синдром, у которого назначение высоких доз циклофосфамида привело к улучшению состояния. Поскольку этот случай не был связан с гиповентиляцией, типичным проявлением ROHHAD-синдрома, не ясно, насколько эффективным будет такое лечение пациентов с данным синдромом [26–28]. Требуется дополнительный анализ гипотезы того, что ROHHAD-синдром может быть паранеопластическим состоянием.

Вместе с тем у половины зарегистрированных пациентов с ROHHAD-синдромом опухоли не были выявлены. Кроме того, удаление опухоли у детей с ROHHADNET-синдромом и назначение иммуносупрессивной терапии не дали значимых результатов. В сыворотке крови и цереброспинальной жидкости у этих пациентов не были обнаружены аутоантитела, характерные для паранеопластических состояний. Вероятно, что ROHHAD-синдром имеет аутоиммунный компонент, спровоцированный специфическим воздействием окружающей среды на человека в восприимчивым генетическим фоном, как это было предположено для нарколепсии. Эта альтернативная концепция может объяснить изменчивые периоды дебюта заболевания.

**Недостаточность нейропептида гипокретина.** K. Dhondt и соавт. впервые описывают пациента с ROHHAD-синдромом и вторичной формой нарколепсии и катаплексии, связанной с дефицитом гипокретина 1 [29]. Важным дифференциальным признаком нарколепсии является отсутствие других гипоталамических и гормональных нарушений. Гипокретины играют существенную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы, усиливая симпатическое влияние и высвобождение катехоламинов в плазме крови. У пациентов с нарколепсией, в свою очередь, наблюдается снижение симпатического тонуса. У всех пациентов с ROHHAD-синдромом имеются вегетативные нарушения, которые появляются рано в дебюте заболевания. Частично эти симптомы могут быть проявлением гипокретиновой недостаточности. Метаболические изменения также появляются на ранней стадии как нарколепсии, так и ROHHAD-синдрома.

**Лабораторно-инструментальная диагностика.** Дополнительное обследование при ROHHAD-синдроме включает ночную полисомнографию для определения любых признаков obstructивно-

го апноэ во сне. Дневная гиповентиляция может быть диагностирована путем мониторинга уровней углекислого газа ( $\text{PaCO}_2$ ) и насыщения крови кислородом (периферической сатурации,  $\text{SpO}_2$ ) в течение дня. Обнаружение уровня  $\text{PaCO}_2 > 50$  мм рт. ст. и  $\text{SpO}_2 < 95\%$  и позволяет установить диагноз «бодрствующей» гиповентиляции [23]. При развитии внезапного ожирения необходима прицельная оценка вентиляции путем пульсоксиметрии и капнографии во время сна и бодрствования. Рекомендуется проводить комплексное обследование: детальную физиологическую оценку дыхания во время бодрствования и сна, всестороннюю кардиологическую оценку, включая 72-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, велоэргометрию (тест с физической нагрузкой) и эхокардиографию (с определением давления в легочной артерии в связи с возможностью развития легочной гипертензии вследствие гипоксемии), нейроркогнитивное тестирование для оценки интеллектуального развития как маркера неврологического статуса. Необходимо также обследование эндокринной системы для определения симптомов гипоталамической дисфункции, патологии гипофиза. При обнаружении гипернатриемической дегидратации следует определить секрецию антидиуретического гормона, прежде чем предположить диагноз «несахарный диабет». Ожирение может изменять секрецию гормона роста и уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), что следует учитывать при оценке функции гормона роста. Необходимо принимать во внимание такие осложнения ожирения, как жировая дистрофия печени, нарушение липидного обмена или сахарный диабет. Важным является проведение КТ органов грудной клетки и брюшной полости для выявления опухолей нервного гребня [5]. Для исключения СВЦАГ, синдрома Прадера — Вилли проводят молекулярно-генетическое исследование.

**Диагностические критерии заболевания и частота симптомов.** Для подтверждения ROHHAD-синдрома необходимо присутствие следующих критериев: 1) начало быстрого и экстремально-го увеличения массы тела после 1,5 лет (обычно 2–7 лет) у ранее здорового ребенка; 2) свистельства дисфункции гипоталамуса; 3) альвеолярная гиповентиляция; 4) особенности вегетативной дисрегуляции [30].

J. M. Lee с соавт. (2018) проанализировали 36 описаний клинических случаев заболевания, включающих подробные сведения о 48 пациентах (23 с ROHHAD- и 25 с ROHHADNET-синдромом), используя указанные диагностические критерии заболевания. Средний возраст на момент постановки диагноза составлял 4 года (диапазон 1–15 лет). В числе пациентов (12/40, 30%) было 12 мальчиков, 28 (28/40, 70%) девочек, информация о поле остальных восьми пациентов в публикациях отсутствовала. Соотношение по полу девочки/мальчики составило 2,3:1. Из 48 больных умерло 4 ребенка (3 от внезапной сердечной смерти и 1 от полиорганной недостаточности на фоне сепсиса). Информация о частоте клинико-лабораторных симптомов заболевания и применяемых терапевтических вмешательствах на основании данного исследования, включающего также данные о многочисленных генах-«кандидатах», приводящих к развитию синдрома, представлена в таблице [31].

**Терапия.** Лечение ROHHAD-синдрома в настоящее время носит симптоматический характер. Ожирение чрезвычайно трудно контролировать с помо-

## Характеристика пациентов с РОННАД- и РОННАДNET-синдромом [31]

Характеристика (число пациентов, у которых были представлены сведения об отдельных признаках)	Частота, абс. (%)
<b>Клинические признаки (n=48)</b>	
<i>Быстро развивающееся ожирение</i>	40 (83,3)
<i>Гиповентиляция:</i>	36 (75,0)
обструктивное апноэ во сне	21 (43,8)
респираторный дистресс	5 (10,4)
эпизоды цианоза	4 (8,3)
<i>Гипоталамическая дисфункция:</i>	40 (83,3)
дефицит гормона роста	13 (25,3)
несахарный диабет	9 (18,8)
центральное преждевременное половое созревание	7 (14,6)
гипогонадотропный гипогонадизм	2 (4,2)
преждевременное телархе	2 (4,2)
<i>Вегетативная дисрегуляция:</i>	32 (66,7)
офтальмологические аномалии	12 (25,0)
измененное восприятие боли	6 (12,5)
желудочно-кишечные расстройства	6 (12,5)
нейрогенный мочевой пузырь	4 (8,3)
чрезмерное потоотделение	5 (10,4)
нарушения терморегуляции	3 (6,3)
обморок	1 (2,1)
<i>Поведенческие расстройства</i>	29 (60,4)
Раздражительность и агрессия	10 (20,8)
Усталость	4 (8,3)
Социальная изоляция	4 (8,3)
Плохая успеваемость в школе	3 (6,3)
Интеллектуальная недостаточность	2 (4,2)
Галлюцинации	2 (4,2)
Большое депрессивное расстройство	1 (2,1)
Синдром дефицита внимания	1 (2,1)
Психоз	1 (2,1)
<i>Неврологические аномалии</i>	16 (33,3)
Судорожные приступы	7 (14,6)
Нарушения сознания	4 (8,3)
Нарушение сна	3 (6,3)
Задержка развития	3 (6,3)
Нарушение походки	2 (4,2)
<b>Лабораторные находки</b>	
Гипоксемия (n=13)	13 (100)
Гиперкапния (n=15)	14 (93,3)
Гипернатриемия (n=31)	25 (80,6)
Гипонатриемия (n=31)	5 (16,1)
Гиперпролактинемия (n=28)	27 (96,4)
Гипотиреоз (n=30)	18 (60,0)
Низкий уровень IGF-1 (n=16)	12 (75,0)
<b>Терапия (n=48)</b>	
<i>Респираторная поддержка:</i>	21 (43,8)
механическая вентиляция	20 (41,7)
BIPAP	7 (14,6)
CPAP	1 (2,1)
неинвазивная маска	1 (2,1)
трахеостомия	6 (12,5)
стероиды	7 (14,6)
внутривенные иммуноглобулины	7 (14,6)
<i>Иммунодепрессанты:</i>	7 (14,6)
ритуксимаб	5 (10,4)
циклофосфамид	6 (12,5)
внутривенные иммуноглобулины	7 (14,6)

Примечание: IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; BIPAP (Biphasic Positive Airway Pressure) — аппарат, создающий на вдохе и выдохе пациента давление различного уровня; CPAP (Constant Positive Airway Pressure) — постоянное положительное давление в дыхательных путях.

щью диеты и физических упражнений, необходимы меры для предотвращения дальнейшего увеличения веса. Так как пациенты с ROHHAD-синдромом не улучшают свое дыхание адекватно во время физической нагрузки, важно рекомендовать умеренные нагрузки, безопасные параметры которых основываются на мониторинге уровня  $\text{PaCO}_2$  и пульсоксиметрии во время тренировки.

Дисфункция гипоталамуса, наблюдаемая у этих пациентов, должна оцениваться и лечиться детским эндокринологом. Методы лечения могут включать заместительную гормональную терапию, строгий режим приема жидкости и другие меры. Показано, что введение гормона роста улучшает состав тела, а применение агонистов дофамина для нормализации уровня пролактина не изменяет клиническое течение заболевания [32].

Одной из основных проблем у больных с ROHHAD-синдромом является нарушение контроля дыхания. Необходимо помнить, что изолированная подача кислорода не устраняет гиповентиляцию. Альвелярная гиповентиляция для обеспечения адекватной вентиляции, профилактики ателектазов и присоединения инфекции нижних дыхательных путей, а также в связи с риском апноэ и острой кардиореспираторной недостаточности требует инвазивной или неинвазивной вентиляции, в то время как CPAP-терапия (Constant Positive Airway Pressure, постоянное положительное давление в дыхательных путях) эффективна при синдроме обструктивного апноэ сна, нарушениях дыхания вследствие обструкции верхних дыхательных путей [33].

Некоторым детям с ROHHAD-синдромом вначале может понадобиться ИВЛ только во время сна, а затем возникает необходимость в постоянной поддержке как во время бодрствования, так и в период сна. У детей, нуждающихся в вентиляции только ночью, может проводиться масочная вентиляция с двухуровневым (bi-level) положительным давлением. Тем детям, которым требуется ИВЛ в течение 24 часов в сутки, проводится вентиляция через трахеостому [32].

Для адекватного развития дети, получающие вентиляцию, должны жить дома, они нуждаются в аппарате ИВЛ в домашних условиях, что предусматривает наличие резервного аппарата ИВЛ, пульсоксиметра, капнографа для транскутанного мониторинга  $\text{PaCO}_2$  и генератора энергии. Необходима специализированная служба для контроля над проведением домашней вентиляции, пока не развита в России. В последние годы появилась возможность патронажа детей выездной службой хосписов. Во многих странах такие семьи обеспечиваются ночным персоналом по уходу [33].

Другие вспомогательные дыхательные техники, такие как стимуляция диафрагмы, могут иметь ограниченный успех из-за ожирения, связанного с ROHHAD-синдромом, но их следует учитывать у некоторых пациентов.

Пациенты с ROHHAD-синдромом подвержены риску брадикардии, которая может быть устранена лишь после установки кардиостимулятора. Отсутствие контроля температуры требует тщательного регулирования температуры окружающей среды и внимания к пониженным температурам тела. При хронических запорах из-за нарушения моторики желудочно-кишечного тракта назначаются слабительные. Опухоли из нервного гребня требуют хирургического удаления, однако до настоящего времени

хирургическое удаление опухолей нервного гребня не прерывало развертывание фенотипа ROHHAD-синдрома и не вызывало выздоровления от заболевания. Решающее значение для успешного ведения пациентов с ROHHAD-синдромом имеет междисциплинарная помощь командой специалистов, включающей эндокринолога, пульмонолога, кардиолога, врача интенсивной терапии, специалиста по респираторной терапии, оториноларинголога, хирурга, онколога, гастроэнтеролога, невролога, офтальмолога, психолога, психиатра, логопеда, специалиста по специальному образованию, работающих вместе с ребенком и семьей, чтобы оптимизировать уход и качество жизни [32].

**Прогноз.** Если постановка диагноза задерживается, клинические симптомы не предполагаются и не подвергаются адекватному лечению, то большой ребенок, вероятно, будет страдать нейрокогнитивными нарушениями и подвергается повышенному риску внезапной смерти. При всестороннем лечении пациенты с ROHHAD-синдромом могут иметь хорошее качество жизни. Неизвестно, будет ли у детей с оптимальной терапией нормальная продолжительность жизни, но известно, что с возрастом контроль дыхания во время бодрствования улучшается [32].

**Заключение.** ROHHAD-синдром в настоящее время является малоизвестным, но активно изучаемым заболеванием. Ввиду своей редкости и многогранности клинических проявлений, часто не позволяющих выделить основной клинический симптом болезни, отсутствия достоверных генетических критериев, ROHHAD-синдром представляет для педиатров серьезную диагностическую проблему. Диагностическая программа обязательно должна включать определение  $\text{PaCO}_2$  в дневное и ночное время — ключевого маркера гиповентиляции. Динамическое наблюдение и ведение таких пациентов предусматривает обеспечение вентиляции и оксигенации с помощью инвазивной или неинвазивной вентиляции с обязательным мониторингом соответствующих показателей ( $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ ); исключение ROHHADNET-синдрома; мониторинг давления в легочной артерии для исключения легочной гипертензии.

**Конфликт интересов** отсутствует.

**Авторский вклад:** написание статьи — Л. В. Пушко, Т. А. Гутырчик, Д. Ю. Овсянников, Н. А. Петрова, А. О. Тетеркина, Н. А. Гутырчик, Д. Д. Меньшиков; утверждение рукописи для публикации — Д. Ю. Овсянников, Н. А. Петрова.

## References (Литература)

1. Barclay SF, Rand CM, Borch LA. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation (ROHHAD): exome sequencing of trios, monozygotic twins and tumours. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2015; 10 (1): 103.
2. Bougnères P, Pantalone L, Linglart A, et al. Endocrine manifestations of the rapid-onset obesity with hypoventilation, hypothalamic, autonomic dysregulation and neural tumor syndrome in childhood. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93: 3971–80.
3. Repetto GM, Corrales RJ, Abara SG, et al. Later-onset congenital central hypoventilation syndrome due to a heterozygous 24-polyalanine repeat expansion mutation in the PHOX2B gene. *Acta Paediatrica, International Journal of Pediatrics* 2009; 98: 192–5.
4. Erensoy H, Ceylan ME, Evrensel A. Psychiatric symptoms in rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation syndrome and its treatment: a case report. *Chinese Medical Journal* 2016; 129 (2): 242–3.

5. Kot K, Moszczynska E, Lecka-Ambroziak A, et al. ROHHAD in a 9-year-old boy: clinical case. *Endokrynologia Polska* 2016; 67 (2): 226–31.
6. Sanklecha M, Sundaresan S, Udani V. ROHHAD syndrome: the girl who forgets to breathe. *Indian Pediatrics* 2016; 53 (4): 343–4.
7. Weese-Mayer DE, Rand CM, Ize-Ludlow D. Commentary: rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation (ROHHAD): remember your ABCs (airway, breathing, circulation). *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2013; 22 (3): 238–9.
8. Severinghaus J, Mitchell R. Ondine's curse — failure of respiratory center automaticity while awake. *Clin Res* 1962; 10: 122.
9. Amiel J, Laudier B, Attie-Bitach T, et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nature genetics* 2003; 33: 459–61.
10. Gallego J, Dauger S. PHOX2B mutations and ventilatory control. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 164: 49–54.
11. Aljabban L, Kassab L, Bakoura NA, et al. Rapid-onset obesity, hypoventilation, hypothalamic dysfunction, autonomic dysregulation and neuroendocrine tumor syndrome with a homogenous enlargement of the pituitary gland: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2016; 10 (1): 93–101.
12. Goykhman A, Fitch J, Tobias JD. Perioperative Care of a Child with ROHHADNET Syndrome. *Journal of Medical Case Reports* 2013; 4 (11): 710–14.
13. Abaci A, Catli G, Bayram E, et al. A case of rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, autonomic dysregulation, and neural crest tumor: ROHHADNET syndrome. *Endocrine Practice* 2012; 19 (1): 12–6.
14. Al-Harbi AS, Al-Shamrani A, Al-Shawwa BA. Rapid-onset obesity, hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation in Saudi Arabia. *Saudi Medical Journal* 2016; 37 (11): 1258–60.
15. Ibáñez-Micó S, Marcos Oltra AM, de Murcia Lemauiel S, et al. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysregulation, hypoventilation, and autonomic dysregulation (ROHHAD syndrome): A case report and literature review. *Neurologia* 2017; 32 (9): 616–22.
16. Reppucci D, Hamilton J, Yeh EA, et al. ROHHAD syndrome and evolution of sleep disordered breathing. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2016; 11 (1): 106.
17. Patwari PP, Wolfe LF. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation: review and update. *Current Opinion in Pediatrics* 2014; 26 (4): 487–92.
18. Hirasawa R, Feil R. Genomic imprinting and human disease. *Essays in Biochemistry* 2010; 48: 187–200.
19. Thor KB, Blitz-Siebert A, Helke CJ. Autoradiographic localization of 5HT1 binding sites in the medulla oblongata of the rat. *Synapse* 1992; 10: 185–205.
20. Yadav VK, Oury F, Suda N, et al. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell* 2009; 138 (5): 976–89.
21. Bardet SM, Martinez-de-la-Torre M, Northcutt RG, et al. Conserved pattern of OTP-positive cells in the paraventricular nucleus and other hypothalamic sites of tetrapods. *Brain Research Bulletin* 2008; 75: 231–5.
22. Cummings KJ, Willie C, Wilson RJ. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide maintains neonatal breathing but not metabolism during mild reductions in ambient temperature. *American journal of physiology regulatory, integrative and comparative physiology* 2008; 294: 956–65.
23. De Pontual L, Trochet D, Caillat-Zucman S, et al. Delineation of late onset hypoventilation associated with hypothalamic dysfunction syndrome. *Pediatric Research* 2008; 64 (6): 689–94.
24. Onal H, Ersen A. A case of late-onset central hypoventilation syndrome with hypothalamic dysfunction: through a new phenotype. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2010; 52 (2): 198–202.
25. Barclay SF, Rand CM, Nguyen L, et al. ROHHAD and Prader-Willi syndrome (PWS): clinical and genetic comparison. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018; 13: 124.
26. Ouvrier R, Nunn K, Sprague T, et al. Idiopathic hypothalamic dysfunction: A paraneoplastic syndrome? *Lancet* 1995; 346: 1298.
27. Paz-Priel I, Cooke DW, Chen AR. Cyclophosphamide for rapid-onset obesity, hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation syndrome. *Journal Pediatrics* 2011; 158 (2): 337–9.
28. Sirvent N, Bérard E, Chastagner P, et al. Hypothalamic dysfunction associated with neuroblastoma: Evidence for a new Paraneoplastic syndrome? *Medical and Pediatric Oncology* 2003; 40: 326–8.
29. Dhondt K, Verloo P, Van Coster R, Overeem S. Hypocretin-1 deficiency in a girl with ROHHAD syndrome. *Pediatrics* 2013; 132 (3): 788–92.
30. Ize-Ludlow D, Gray JA, Sperling MA, et al. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation presenting in childhood. *Pediatrics* 2007; 120 (1): e179–e188.
31. Lee JM, Shin J, Kim S, et al. Rapid-Onset Obesity with Hypoventilation, Hypothalamic, Autonomic Dysregulation, and Neuroendocrine Tumors (ROHHADNET) Syndrome: A Systematic Review. *Biomed Res Int* 2018 Nov 21; 2018: 1250721.
32. Rapid-onset Obesity with Hypothalamic Dysfunction, Hypoventilation, and Autonomic Dysregulation. URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/rapid-onset-obesity-with-hypothalamic-dysfunction-hypoventilation-and-autonomic-dysregulation/> (дата обращения: 21.06.2019).
33. Palchik AB, Kalashnikova TP, Ponyatishin AE, et al. Sleep and its disorders in children. Moscow: Medpress-inform, 2018; 256 p. Russian (Пальчик А.Б., Калашникова Т.П., Понятышин А.Е. и др. Сон и его расстройства у детей. М.: Медпресс-информ, 2018; 256 с.).