

© Коллектив авторов, 2022  
УДК 616.24-008.444[+616.346]-056.7  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17103>  
ISSN – 2073-8137

## СЛУЧАЙ СИНДРОМА ХАДДАД – СОЧЕТАНИЯ ВРОЖДЕННОГО ЦЕНТРАЛЬНОГО ГИПОВЕНТИЛЯЦИОННОГО СИНДРОМА И БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА

Е. Н. Серебрякова<sup>1</sup>, А. В. Сабирова<sup>1</sup>, Д. Р. Погосова<sup>2</sup>, А. С. Кожевников<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет,  
Челябинск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Челябинская детская областная клиническая больница, Российская Федерация

## CASE OF HADDAD SYNDROME – COMBINATION OF CENTRAL HYPOVENTILATION SYNDROME AND HIRSPRUNG'S DISEASE

Serebryakova E. N.<sup>1</sup>, Sabirova A. V.<sup>1</sup>, Pogosova D. R.<sup>2</sup>, Kozhevnikov A. S.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk,  
Russian Federation

<sup>2</sup> Chelyabinsk Children's Regional Clinical Hospital, Russian Federation

Синдром Хаддад (СХ) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся сочетанием врожденного центрального гиповентиляционного синдрома (ВЦГС) и болезни Гиршпрунга (БГ), оба заболевания относятся к нейрокристопатиям. В статье представлен случай СХ у мальчика с ВЦГС, подтвержденным обнаруженной в одном из генов PHOX2B мутацией расширения повторов полиаланина и тотальной формой агангиоза толстого кишечника. С рождения у пациента отмечалась зависимость от респираторной поддержки и симптомы частичной кишечной непроходимости, в возрасте 1 месяца установлен диагноз БГ. Сочетание БГ с нарушением альвеолярной вентиляции стало основанием для проведения молекулярно-генетического исследования, диагноз СХ был установлен в возрасте 3 месяцев.

*Ключевые слова:* синдром Хаддад, врожденный центральный гиповентиляционный синдром, болезнь Гиршпрунга, ген PHOX2B, новорожденные, дети

Haddad syndrome (HS) is a rare hereditary disease characterized by a combination of congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) and Hirschsprung's disease (HD), both of which are referred to as neurocristopathies. The article presents a case of HS in a boy with CCHS, confirmed by a mutation of polyalanine repeat extension found in one of the PHOX2B genes and a total form of aganglioneurosis of the large intestine. From birth, the patient was noted to be dependent on respiratory support and symptoms of partial intestinal obstruction; at the age of 1 month, he was diagnosed with HD. The combination of HD with impaired alveolar ventilation became the basis for a molecular genetic study, HS was diagnosed at the age of 3 months.

*Keywords:* Haddad syndrome, congenital central hypoventilation syndrome, Hirschsprung's disease, PHOX2B gene, newborns, children

**Для цитирования:** Серебрякова Е. Н., Сабирова А. В., Погосова Д. Р., Кожевников А. С. СЛУЧАЙ СИНДРОМА ХАДДАД – СОЧЕТАНИЯ ВРОЖДЕННОГО ЦЕНТРАЛЬНОГО ГИПОВЕНТИЛЯЦИОННОГО СИНДРОМА И БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(4):428-431. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17103>

**For citation:** Serebryakova E. N., Sabirova A. V., Pogosova D. R., Kozhevnikov A. S. CASE OF HADDAD SYNDROME – COMBINATION OF CENTRAL HYPOVENTILATION SYNDROME AND HIRSPRUNG'S DISEASE. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(4):428-431. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17103> (In Russ.)

БГ – болезнь Гиршпрунга (Hirschsprung's disease, HD)  
ВЦГС – врожденный центральный гиповентиляционный синдром (congenital central hypoventilation syndrome, CCHS)  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
СХ – синдром Хаддад (Haddad syndrome, HS)

GCN-повторы – повторяющиеся нуклеотидные последовательности  
PARM – мутация расширения повтора полиаланина (polyalanine repeat mutation)  
PHOX2B – ген, расположенный на хромосоме 4, мутации в котором вызывают нейрокристопатию

**С**индром Хаддад (СХ) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся сочетанием врожденного центрального гиповентиляционного синдрома (ВЦГС), также известного

как синдром «проклятия Ундины», и болезни Гиршпрунга (БГ). Оба заболевания относят к нейрокристопатиям – широкому спектру наследственных заболеваний, в основе которых лежит поврежде-

ние, гибель, нарушение миграции и дифференцировки клеток нервного гребня в период эмбрионального развития [1, 2]. ВЦГС характеризуется нарушением альвеолярной вентиляции, повторяющимися эпизодами гипоксемии и гиперкапнии различной степени тяжести, преимущественно во сне. В основе диагностики ВЦГС лежит обнаружение мутаций в гене PNOX2B. До недавнего времени ВЦГС считался редкой патологией с предполагаемой частотой 1:200 000 живорождений, однако скрининг на мутации гена PNOX2B показал, что заболевание встречается чаще, чем считалось ранее [3, 4]. БГ в настоящее время в 90 % случаев диагностируется в неонатальном периоде, данное заболевание следует исключить у любого новорожденного с задержкой отхождения мекония более 24–48 часов после рождения или у любого ребенка с хроническими запорами в анамнезе с рождения. Окончательный диагноз «Болезнь Гиршпрунга» подтверждается биопсией стенки толстого кишечника и выявлением аганглиоза [1, 2], имеет место в 20 % случаев ВЦГС. Синдром Хаддад считают более тяжелой формой ВЦГС [1–3]. Сочетание ВЦГС и БГ было впервые описано Г. Г. Хаддад в 1978 году, сочетание ВЦГС и БГ стали обозначать как синдром Хаддад.

В библиографической базе данных российских ученых (РИНЦ) представлена 1 публикация, описывающая случай СХ у недоношенного ребенка с мутацией в гене PNOX2B с зависимостью от ИВЛ и аганглиозом кишечника [5].

Ниже представлено описание случая СХ у пациента, находившегося под нашим наблюдением с идентифицированной мутацией в гене PNOX2B и тотальной формой аганглиоза толстого кишечника.

**Клиническое наблюдение.** Ребенок У., мальчик, от первой беременности, первых своевременных родов на сроке 37 недель. Беременность протекала на фоне цервицита в 12 недель (проведена санация), железодефицитной анемией легкой степени, многоводия, хронической внутриутробной гипоксии плода в 28 недель, женщина перенесла COVID-19 во втором триместре беременности в легкой форме. Роды оперативные экстренные, по поводу острой интранатальной гипоксии плода, масса при рождении 2990 г, оценка по шкале Апгар 7–7 баллов, при осмотре отмечается особенность строения лица – широкое лицо, гипертелоризм. В первые часы после рождения синдром дыхательных расстройств, нарастание тяжести дыхательной недостаточности, ребенок заинтубирован, начата ИВЛ через интубационную трубку, в первые сутки жизни получал инотропную поддержку допамином в дозе 5 мкг/кг/мин. С первых суток жизни у ребенка отмечались признаки кишечной непроходимости (задержка отхождения мекония, вздутие живота, застойное отделяемое по зонду из желудочно-кишечного тракта). На рентгенограмме живота выявлено расширение петель кишечника и замедленное выведение контраста. Меконий начал отходить на шестые сутки жизни. Ребенок осмотрен хирургом, рекомендована консервативная терапия динамической кишечной непроходимости. На фоне посиндромной интенсивной терапии явления частичной кишечной непроходимости сохранялись. При лабораторном обследовании у ребенка был выявлен низкий уровень кортизола в сыворотке крови, состояние расценено как транзитный неонатальный гипокортицизм, начата заместительная терапия гидрокортизоном. Неоднократные попытки отлучения от ИВЛ в отсутствие зависимости от кислорода (фракция кислорода при

проведении ИВЛ составляла 21 %) сопровождались эпизодами гипоксемии, гиперкапнии и декомпенсированным респираторным ацидозом, преимущественно во время сна, что требовало возобновления ИВЛ. В течение неонатального периода ребенок находился на полном парентеральном питании с эпизодами трофического питания, низкая толерантность к энтеральному питанию сохранялась весь неонатальный период, расширение объема энтерального питания сопровождалось нарастанием явлений кишечной непроходимости. На 29 сутки жизни ребенку наложена илеостома и взята биопсия из нескольких участков стенки толстого и тонкого кишечника. Патоморфологическое исследование биоптатов выявило тотальную форму аганглиоза толстого кишечника. После наложения илеостомы получена положительная динамика со стороны желудочно-кишечного тракта – начато постепенное расширение объема энтерального питания, толерантность к энтеральному питанию удовлетворительная. В возрасте 1 месяца 5 дней отмечался однократный эпизод тонико-клонических судорог, купированный введением диазепама, по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены признаки атрофических изменений. Учитывая потребность в постоянной ИВЛ, в возрасте 2,5 месяцев ребенку установлена трахеостома.

Сочетание потребности в постоянной ИВЛ и тотальной формы болезни Гиршпрунга стало основанием заподозрить СХ. Проведен поиск наиболее частых мутаций в гене PNOX2B, по результатам молекулярно-генетического исследования выявлено 27 повторов полиаланина в гене PNOX2B, расположенном на хромосоме 4p12 в экзоне 3. Следует отметить, что нормальный ген PNOX2B содержит по 20 повторов полиаланина (GCN-повторов), экспансия GCN-повторов в одном из генов называется мутацией расширения повтора полиаланина (polyalanin repeat mutation, PARM). Подавляющее большинство пациентов (около 90 %) являются гетерозиготами по повторам полиаланина, количество повторов колеблется от 23 до 33, чаще всего аномальный ген имеет 25–27 повторов. Увеличение количества повторов полиаланина коррелирует с тяжестью ВЦГС, пациенты с количеством повторов 27–33 могут нуждаться в круглосуточной ИВЛ. Около 10 % пациентов имеют мутации, не связанные с повтором полиаланина, так называемые non-PARM мутации. Ген PNOX2B регулирует экспрессию генов, участвующих в развитии вегетативной нервной системы, мутации в гене PNOX2B нарушают транскрипцию генов, обеспечивающих нормальное функционирование вегетативной нервной системы, мутантный белок влияет на активность нормального гена PNOX2B на другой хромосоме.

Механизм наследования ВЦГС аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью, при количестве повторов полиаланина в гене PNOX2B 24–25 родственники пациента могут не иметь выраженной альвеолярной гиповентиляции, ночные эпизоды альвеолярной гиповентиляции могут быть не диагностированы, однако оказывать влияние на качество жизни пациента с ВЦГС. Вероятность рождения ребенка с ВЦГС при наличии носительства мутантного гена PNOX2B одним из родителей составляет 50 %, часто имеет место возникновение мутаций в гене PNOX2B *de novo* [4].

Наличие 27 повторов полиаланина в одном из генов PNOX2B у нашего пациента объясняет выраженные нарушения альвеолярной гиповентиляции в первые месяцы жизни, наложение трахеостомы пациенту в возрасте 2,5 месяцев облегчило проведение ре-

спираторной поддержки: наложение трахеостомы в случаях ВЦГС зачастую является вынужденной мерой [1, 2]. На рисунке показаны колебания парциального давления углекислого газа в капиллярной крови в неонатальном периоде с учетом наличия или отсутствия респираторной поддержки.

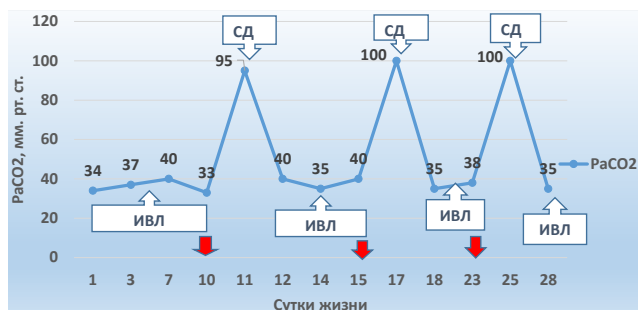


Рис. Колебания PaCO<sub>2</sub> в капиллярной крови в неонатальном периоде с учетом наличия (ИВЛ – искусственная вентиляция легких) или отсутствия респираторной поддержки. Примечание: СД – спонтанное дыхание, красными стрелками указаны сутки жизни, в которые производилась экстубация

Согласно данным литературы, для пациентов с ВЦГС, кроме альвеолярной гиповентиляции, характерна генерализованная дисфункция вегетативной нервной системы (нарушения ритма сердца, артериальная гипотензия, обильное потоотделение, гипотермия, которые могут быть более выраженными во время сна), особенности строения лица (короткое широкое лицо) [1–3]. Наличие генерализованной дисфункции вегетативной нервной системы, связанной с наличием ВЦГС у нашего пациента, вероятно, явилось причиной артериальной гипотензии в первые сутки жизни и потребности в инотропной поддержке. Выявленные методом магнитно-резонансной томографии атрофические изменения головного мозга в возрасте 1 месяца 5 дней, вероятно, связаны с нарушениями церебральной перфузии, вторичной к вегетативной дисфункции. Структурные нарушения ЦНС в виде уменьшения объема серого вещества в области префронтальной коры, хвостатого ядра, мозжечка характерны для пациентов с ВЦГС [3, 4]. Приступ тонико-клонических судорог в представленном случае, вероятно, явился следствием повторных эпизодов нарушений альвеолярной вентиляции, связанных с попытками отлучить пациента от ИВЛ до установления диагноза ВЦГС. Наличие особенностей строения лица (широкое лицо, гипертелоризм) также имеет связь с ВЦГС.

Из-за наличия органических дисфункций в раннем неонатальном периоде со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем признаки кишечной непроходимости у нашего пациента были интерпретированы как парез кишечника (динамическая кишечная непроходимость) на фоне синдрома полиорганной недостаточности и стали основанием для

консервативной тактики ведения: мальчик находился на полном парентеральном питании и эпизодически получал трофическое питание, по этой причине не имел выраженной клинической непроходимости, что отсрочило установление диагноза БГ. Данный диагноз был установлен в постнеонатальном периоде – на 29 сутки жизни. На момент установления диагноза СХ нашему пациенту было 3 месяца.

В возрасте 5 месяцев мальчику проведена хирургическая операция – продольный илеосигмоанастомоз с формированием разгрузочной энтеростомы, в возрасте 6 месяцев – илеоилеоанастомоз. В настоящее время ребенку 10 месяцев, он находится дома, на полном энтеральном питании, получает ИВЛ в ночное время через трахеостомическую трубку, уровень оксигенации в дневное и ночное время контролируется проведением постоянной пульсоксиметрии. У ребенка сохраняется задержка стула, самостоятельного стула нет, стул отходит после стимуляции прямой кишки или после очистительной клизмы. Уровень физического развития средний, нервно-психическое развитие с отставанием от возрастной нормы. Учитывая тотальную форму аганглиоза толстого кишечника и большое количество копий полиаланина в гене PHOX2B, прогноз для жизни и здоровья пациента остается серьезным.

**Заключение.** Представленный случай демонстрирует отсроченное установление диагноза БГ и ВЦГС, а именно – СХ, несмотря на клинические проявления ВЦГС и БГ с рождения – зависимость от респираторной поддержки, признаки кишечной непроходимости. Данные проявления не были интерпретированы в неонатальном периоде как наследственный генетический синдром в силу их неспецифичности. Неспецифичность клинических симптомов в целом для патологии неонатального периода характерна, поэтому в процессе диагностического поиска и дифференциального диагноза у нашего пациента исключались наиболее вероятные причины синдрома дыхательных расстройств и дисфункции желудочно-кишечного тракта. В настоящее время возможности молекулярно-генетических методов исследования позволяют диагностировать широкий ряд наследственных заболеваний у детей с периода новорожденности, важно помнить о вероятности генетической патологии у ребенка, использовать молекулярно-генетические методы в диагностическом поиске, широко описывать случаи выявления редких генетических заболеваний с целью накопления данных, их последующего анализа и совершенствования тактики ведения пациентов.

Ранняя диагностика СХ у новорожденного с потребностью в длительной ИВЛ и признаками кишечной непроходимости позволит выбрать оптимальную тактику ведения. Необъяснимая другими часто встречающимися причинами потребность в респираторной поддержке у новорожденного наряду с признаками кишечной непроходимости должна настораживать клинициста в отношении СХ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература/References

1. Broch A., Trang H., Montalva L., Berrebi D., Dauger S., Bonnard A. Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung disease: A retrospective review of the French National Registry Center on 33 cases. *Pediatr. Surg.* 2019;54(11):2325-2330. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.02.014>
2. Woo H. Y., Oh C., Han J. W., Kim H. Y., Jung S. E. Clinical features of children with Haddad syndrome: A single-center experience. *J. Pediatr. Surg.* 2020;55(3):387-392. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.01.066>
3. Guzoglu N., Aslan M. K., Gunay Y. D., Atasoy P., Ceylaner S., Aliefendioglu D. A novel mutation, which causes a frameshift in the PHOX2B gene causes Haddad syndrome. *Clin. Dysmorphol.* 2020;29(3):152-154. <https://doi.org/10.1097/MCD.0000000000000317>
4. Hino A., Terada J., Kasai H., Shojima H., Ohgino K. [et al.]. Adult cases of late-onset congenital central hypoventilation syndrome and paired-like homeobox 2B-mutation carriers: an additional case report and pooled analysis. *J. Clin. Sleep Med.* 2020;16(11):1891-1900. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8732>

5. Думова С. В., Семенова Н. А., Чугунова О. Л., Бабак О. А., Клубукова Ю. В., Шваброва Я. С. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром, обусловленный de novo делецией в гене PHOX2B. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2019;98(2):235-238. [Dumova S. V., Semenova N. A., Chugunova O. L., Babak O. A., Klubukova Yu. V., Shvabrova Ya. S. Congenital central hypoventilation syndrome caused by a de novo deletion in the PHOX2B gene. *Pediatrics. Journal them G. N. Speranskogo*. 2019;98(2):235-238. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-235-238>

bak O. A., Klubukova Yu. V., Shvabrova Ya. S. Congenital central hypoventilation syndrome caused by a de novo deletion in the PHOX2B gene. *Pediatrics. Journal them G. N. Speranskogo*. 2019;98(2):235-238. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-235-238>

Поступила 23.11.2021

#### Сведения об авторах:

Серебрякова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии; тел.: 89512412249; e-mail: doctor-hit@yandex.ru

Сабирова Александра Владиславовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры; тел.: 89080953916; e-mail: doctor\_sabirova@mail.ru

Погосова Дина Рафиковна, заведующая отделением новорожденных; тел.: 89194065090; e-mail: dina.pogosova@mail.ru

Кожевников Артем Сергеевич, студент; тел.: 89048069651; e-mail: vk\_523@mail.ru

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-002.6-06-053.2

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17104>

ISSN – 2073-8137

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЕТСКОГО МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)

И. К. Богомолова, З. Н. Пузырёв, В. Н. Перегоедова, А. Б. Долина

Читинская государственная медицинская академия, Российская Федерация

## A CLINICAL CASE OF MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN ASSOCIATED WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

Bogomolova I. K., Puzyrev Z. N., Peregoedova V. N., Dolina A. B.

Chita State Medical Academy, Russian Federation

Представлен клинический случай диагностики и лечения детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у девочки 12 лет. Описана клиническая картина, динамика заболевания, результаты инструментального и лабораторного обследования и успешного лечения.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, COVID-19, детский мультисистемный воспалительный синдром, миокардит

The article presents a clinical case of diagnosis and treatment of children's multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection (COVID-19) in a 12-year-old girl. The clinical picture, the dynamics of the disease, the results of instrumental and laboratory findings and successful treatment of the patient are described.

**Keywords:** new coronavirus infection, COVID-19, multisystem inflammatory syndrome, myocarditis

**Для цитирования:** Богомолова И. К., Пузырёв З. Н., Перегоедова В. Н., Долина А. Б. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЕТСКОГО МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(4):431-434. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17104>

**For citation:** Bogomolova I. K., Puzyrev Z. N., Peregoedova V. N., Dolina A. B. A CLINICAL CASE OF MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN ASSOCIATED WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19). *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(4):431-434. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17104> (In Russ.)

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
КПобр – контрольная проба образца  
МНО – международное нормализованное отношение  
ПТВ – протромбиновое время  
ПТИ – протромбиновый индекс

ПЦР – полимеразная цепная реакция  
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии  
СРБ – С-реактивный белок  
УЗИ – ультразвуковое исследование