

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: СИНДРОМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГИПОВЕНТИЛЯЦИИ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ТРЕВОЖНОГО РАССТРОЙСТВА, СПРОВОЦИРОВАННОГО ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)

Федосов М.И.¹, Оськина А.В.², Федосов И.Е.², Радостина Л.И.², Пылаева Н.Ю.¹, Пылаев А.В.¹, Шатов Д.В.¹, Мельниченко П.В.¹, Говдалюк А.Л.¹

¹Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, e-mail: mifedosov@mail.ru;

²ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь

В статье описан клинический случай редко встречающейся патологии – синдрома центральной гиповентиляции как осложнения генерализованного тревожного расстройства, развитие которого спровоцировано перенесенной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Осложнение развилось у пациентки, которая в экстренном порядке госпитализирована с клиническими проявлениями острой дыхательной недостаточности, требующей проведения искусственной вентиляции легких. При проведении клинического, лабораторного и инструментального обследования с целью поиска потенциально возможной причины развившейся острой дыхательной недостаточности органической патологии со стороны внутренних органов не выявлено. После дообследования установлен диагноз: генерализованное тревожное расстройство, диссоциативное расстройство моторики, осложненное синдромом центральной гиповентиляции. Данная патология требует длительной специфической терапии с использованием препаратов из группы антидепрессантов и нейролептиков, а также диктует необходимость в проведении продленной искусственной вентиляции легких. Описанный клинический случай иллюстрирует крайне редкое осложнение психиатрической патологии, а также свидетельствует о том, что возникновение последней может провоцироваться особенностями течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Остается нерешенным вопрос о рациональной тактике ведения пациентов с данной патологией, способах восстановления эффективного спонтанного дыхания и методах этиотропного лечения.

Ключевые слова: клинический случай, синдром центральной гиповентиляции, генерализованное тревожное расстройство, новая коронавирусная инфекция (COVID-19).

CLINICAL CASE: CENTRAL HYPOVENTILATION SYNDROME AS A COMPLICATION OF GENERALIZED ANXIETY DISORDER DEVELOPED AS A RESULT OF A PREVIOUS NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

Fedosov M.I.¹, Oskina A.V.², Fedosov I.E.², Radostina L.I.², Pylaeva N.Yu.¹, Pylaev A.V.¹, Shatov D.V.¹, Melnichenko P.V.¹, Govdalyuk A.L.¹

¹Medical Academy named after S.I. Georgievsky (structural subdivision) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, e-mail: mifedosov@mail.ru;

²SBIH of CR «Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko», Simferopol

The article describes a clinical case of a rare pathology – central hypoventilation syndrome as a complication of generalized anxiety disorder, the development of which was provoked by a new coronavirus infection (COVID-19). A complication developed in a patient who was urgently hospitalized with clinical manifestations of acute respiratory failure requiring mechanical ventilation. During clinical, laboratory and instrumental examination in order to search for a potential cause of the developed acute respiratory failure, organic pathology of the internal organs was not revealed. After further examination, the diagnosis was made: generalized anxiety disorder, dissociative motor disorder complicated by central hypoventilation syndrome. This pathology requires long-term specific therapy using drugs from the group of antidepressants and antipsychotics, and also dictates the need for prolonged mechanical ventilation. The described clinical case illustrates an extremely rare complication of psychiatric pathology, and also indicates that the onset of the latter can be provoked by the peculiarities of a new coronavirus infection (COVID-19) course. The question of the rational tactics of managing patients with this pathology, methods of restoring effective spontaneous breathing and methods of etiotropic treatment remains unresolved.

Keywords: clinical case, central hypoventilation syndrome, generalized anxiety disorder, new coronavirus infection (COVID-19).

Синдром центральной гиповентиляции – редко встречающаяся патология, характеризующаяся нарушением центральной регуляции дыхания при отсутствии каких-либо анатомических, легочных, кардиальных или иных патологических состояний, которые могут являться потенциальной причиной развития дыхательной недостаточности. Основной причиной развития гиповентиляции при данной патологии является дезинтеграция нейронной активности на уровне ствола головного мозга с последующей неадекватной реакцией дыхательного центра в ответ на гиперкапнию и гипоксемию, приводящая к развитию выраженной дыхательной недостаточности [1, 2, 3].

Несмотря на то что анализ современной литературы демонстрирует небольшое количество публикаций, посвященных данной проблеме, а встречающиеся описания клинических случаев единичны, накопленные данные позволяют выделять врожденный и ложный синдром центральной гиповентиляции. Официальных данных о фактической распространенности данного заболевания на сегодняшний день нет [4, 5].

Врожденный синдром центральной гиповентиляции – редкое генетическое заболевание, связанное с мутацией в гене RHOX2B, расположенном на 4-й хромосоме, передающееся по аутосомно-доминантному типу. При ложном синдроме центральной гиповентиляции нарушения дыхания носят психосоматический характер и сочетаются с танатофобией (страхом смерти), боязнью засыпать, характерным демонстративным истерическим поведением [6, 7, 8].

Учитывая низкую частоту встречаемости и наличие характерных для данной патологии жизнеугрожающих факторов, большую актуальность имеет описание новых клинических случаев, позволяющее охарактеризовать причины, провоцирующие факторы, особенности течения и эффективные способы лечения [9, 10].

Цель исследования – изучение особенностей течения генерализованного тревожного расстройства, осложненного синдромом центральной гиповентиляции, спровоцированным перенесенной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Клинический случай

Пациентка 42 лет была доставлена в отделение анестезиологии и реанимации республиканской клинической больницы 22.04.2021 г. бригадой СМП из дома с диагнозом: «токсическое действие неуточненного вещества?».

Из анамнеза стало известно, что в сентябре 2020 г. перенесла COVID-19, среднетяжелое течение, не требующее проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). После выписки из стационара развились частые клинически выраженные панические атаки, сопровождаемые тревогой, ощущением страха смерти, эпизодами нарушения функций внешнего дыхания. Пациентка находилась на амбулаторном лечении у врача-психиатра, получала тералиджен, спитомин, миртазапин, сульпирид. 22.04.2021 г., со слов мужа, внезапно развилось нарушение

функций внешнего дыхания в виде редкого поверхностного дыхания, сопровождающееся акроцианозом, угнетением сознания. Бригадой СМП пациентка доставлена в республиканскую клиническую больницу, госпитализирована в отделение анестезиологии и реанимации.

При поступлении состояние тяжелое, что обусловлено церебральной дисфункцией, дыхательной недостаточностью. Уровень сознания — сопор. Спонтанное дыхание неэффективное, поверхностное, частота дыхания (ЧД) 10–12 в минуту, SpO₂ 86%. Лабораторно: (венозная кровь) pH 7,26, pCO₂ 58 мм рт. ст., pO₂ 36 мм рт. ст. Пациентка переведена на ИВЛ в режиме SIMV/CPAP с последующим снижением концентрации кислорода в дыхательной смеси в течение 1 часа до физиологических значений. Следует отметить, что дыхание через эндотрахеальную трубку (ЭТТ) с респиратором в режиме SPONT с параметрами: FiO₂ 25% ЧД 16–20 в минуту, дыхательный объем (ДО) 320–500 мл, эффективное, SpO₂ 99–100%. Лабораторно отмечается нормализация показателя газового состава артериальной крови. При попытке отключения от аппарата ИВЛ пациентка становится тревожна, жалуется на ощущение нехватки воздуха и невозможность сделать глубокий вдох, просит «вернуть аппарат».

При поступлении проведено обследование.

1. Лабораторно: общий анализ крови (ОАК), ионограмма, коагулограмма, клинический анализ мочи показатели в границах нормы, биохимический анализ крови — повышение АсАТ 62,6; гликемия 10,4 ммоль/л.

2. Электрокардиография (ЭКГ): вольтаж достаточный, ритм синусовый, правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 90 уд. /мин. Нормальное положение электрической оси сердца (ЭОС), гипертрофия левого желудочка.

3. Компьютерная томография (КТ) головного мозга: очаговые изменения вещества головного мозга не выявлены.

4. КТ органов грудной клетки (ОГК): остаточные явления после перенесенной вирусной пневмонии, по сравнению с КТ ОГК от 14.01.2021 г. — без отрицательной динамики.

5. Консультация невролога: данных за острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) нет, отравление антипсихотическими препаратами?

За время нахождения пациентки в ОАР с ПРИТ № 1 состояние стабильно тяжелое, дыхание через ЭТТ, спонтанное, эффективное на фоне респираторной поддержки аппаратом ИВЛ в режиме SPONT CPAP с FiO₂ 21%. Неоднократные попытки отключения от респиратора приводили к повторному развитию дыхательной недостаточности в виде редкого поверхностного дыхания, десатурации до 84% и необходимости в продолжении ИВЛ.

Проведено дополнительное обследование:

1) магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ ГМ) с внутривенным усилением 13.05.2021 г.: единичные неспецифические мелкоточечные очаги в веществе головного мозга, вероятно, сосудистого генеза;

2) бронхоскопия: трахея и бронхи свободно проходимы, осмотрены до 3-го порядка, слизистая розовая с мелкоочаговой гиперемией;

3) рентгенография шейного отдела позвоночника: дегенеративно-дистрофические изменения в виде остеохондроза, ротация позвонков 1-й ст.;

4) эндоскопическая фиброгастродуоденоскопия: эритематозная гастропатия;

5) эхокардиография: патологических токов крови не выявлено. Структура и функция клапанов не нарушены. Нарушения глобальной и сегментарной сократимости не выявлено. Фракция выброса 76%;

6) ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: патологии внутренних органов нет. Повышенная пневматизация кишечника;

7) УЗИ сосудов нижних конечностей: периферический артериальный и венозный кровотоки удовлетворительные. Тромбы в просвете сосудов не определяются;

8) УЗИ органов малого таза: в пределах нормы;

9) электроэнцефалография (ЭЭГ): регистрируются легкие диффузные изменения без признаков локальной патологии. Признаки эпилептиформной активности не выявлены;

10) ЭКГ: вольтаж достаточный, ритм синусовый, правильный. ЧСС 90 уд./мин. Нормальное положение ЭОС, гипертрофия левого желудочка;

11) тест на накопление CO₂: в момент гипопноэ на респираторе был отключен режим принудительной вентиляции апноэ на 2,5 минуты, ДО 80–120 мл, ЧДД 8 в минуту, достигнуто etCO₂ 58 мм рт. ст., SpO₂ 92%. При этом нарастания ДО и ЧД не отмечалось. Через 2,5 минуты был включен режим вспомогательной вентиляции.

12) проводился ежедневный лабораторный мониторинг:

– ОАК с 22.04.2021 г. по 15.05.2021 г. в пределах нормы, с 17.05.2021 г. отмечался лейкоцитоз до 15×10^9 /л, который стабилизировался к 20.05.2021 г.;

– ОАМ: на 5-е сутки нахождения в ОАР с ПРИТ № 1 в моче определяются лейкоциты (максимально 12–15 в поле зрения), неизмененные и измененные эритроциты в умеренном количестве, бактериурия, грибы рода *Candida* в умеренном количестве;

– анализ суточной мочи 31.05.2021 г. – в пределах нормы;

– анализ мочи по Нечипоренко от 31.05.2021 г.: лейкоциты – 8754/мл; от 02.06.2021 г.: лейкоциты – 14250/мл, эритроциты – 750/мл;

– биохимический анализ крови: биохимические показатели стабилизировались к 3-м суткам нахождения в ОРИТ, сохраняли нормальное значение до момента выписки из стационара;

– ионограмма: за время пребывания в стационаре стабильны, в пределах нормы;

– газы артериальной крови: в пределах нормы;

– коагулограмма с 22.04.2021 г. по 09.06.2021 г. – в пределах нормы;

– исследование крови на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусные гепатиты, сифилис: отрицательно;

– антитела к COVID -19 от 27.03.2021 г.: не обнаружены;

– антитела к антигенам «антиядерного профиля»: не обнаружены.

Проведены консультации и динамическое наблюдение профильными специалистами.

1. Окулист: миопия слабой степени обоих глаз.

2. Оториноларинголог: дыхательные пути проходимы, искривление перегородки носа, хронический вазомоторный ринит, киста левой гайморовой пазухи.

3. Психиатр: генерализованное тревожное расстройство, диссоциативное расстройство моторики.

4. Невролог: энцефалопатия смешанного генеза (дисметаболическая, дисциркуляторная, постковидная, постгипоксическая), астеновегетативный синдром.

5. Гастроэнтеролог: хронический неатрофический гастрит, стадия ремиссии.

Проведено лечение: «Сульпирид» 50 мг 2 р/сут., «Флуоксетин» 20 мг 1 р/сут., метаболическая, гастропротективная, нейропротектерная, симптоматическая терапия, профилактика венозно-тромбоэмболических, бактериальных осложнений, пролежней, респираторная поддержка, нутритивная поддержка из расчета 35 ккал/кг/сут., реабилитация, когнитивно-поведенческая психотерапия.

За время нахождения в стационаре пациентка в сознании, адекватна, периодически отмечались приступы страха при попытке отключения от респиратора, боязнь засыпать. Температура тела в пределах нормы, гемодинамические показатели стабильны. Живот мягкий, безболезненный. Перистальтика кишечника удовлетворительная. Питание энтеральное, полностью усваивает, физиологические отправления в норме.

Учитывая необходимость в проведении продленной ИВЛ, 01.05.2021 г. выполнена трахеостомия. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика, с 28.05.2021 г. пациентка находилась на спонтанном дыхании через трахеостомическую трубку, 03.06.2021 г. деканюлирована и переведена в отделение терапии. 09.06.2021 г. выписана на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии, даны рекомендации: соблюдение режима труда и отдыха, лечебная физкультура, когнитивно-поведенческая психотерапия, сульпирид 50 мг 2

р/сут., эсциталопрам 10 мг 1 р/сут. 10 дней, затем 20 мг 1 р/сут. 6 месяцев, витамины группы В, цитофлавин 2 т. 2 р/д. 2 месяца, цитиколин питьевой 10 мг 1 р/д. 2 месяца, метопролол 25 мг 2 р/д. под контролем ЧСС.

01.07.2021 г. пациентка повторно доставлена в отделение анестезиологии и реанимации республиканской клинической больницы бригадой СМП из дома с предварительным диагнозом: «бронхообструктивный синдром? стеноз гортани?».

В приемном отделении осмотрена анестезиологом-реаниматологом, терапевтом, оториноларингологом, данных за стеноз гортани и обструкцию дыхательных путей не выявлено. При объективном осмотре: уровень сознания — кома I степени, дыхание спонтанное, через естественные дыхательные пути, неэффективное, поверхностное, аускультативно резко ослаблено во всех отделах, хрипов нет, ЧД 35 в минуту, SpO₂ 50%. Выполнена интубация трахеи, начата ИВЛ в режиме CMV (ДО 450 мл, ЧД 18 в минуту, FiO₂ 100%). В течение 1 часа после начала ИВЛ отмечаются положительная динамика состояния, нормализация газового состава крови, восстановление сознания до ясного. Из анамнеза дополнительно удалось выяснить, что резкое ухудшение состояния наступило после снижения дозы и частичной отмены препаратов, назначенных психиатром.

В динамике состояние стабильно тяжелое, повторно отмечается невозможность отключения пациентки от респиратора, в связи с чем 05.07.2021 г. выполнена повторная трахеостомия. На фоне продолжающейся респираторной поддержки в режиме SPONT CPAP с FiO₂ 21% периодически регистрируются эпизоды диспноэ с автоматическим включением вспомогательной вентиляции. При этом данные эпизоды отмечаются как в период бодрствования, так и во время сна, и сопровождаются психовегетативной реакцией.

С целью дообследования выполнены:

– МРТ ГМ с внутривенным усилением 06.07.2021 г.: единичные неспецифические мелкоочаговые очаги в веществе головного мозга, вероятно, сосудистого генеза. По сравнению с МРТ ГМ от 13.05.2021 г. – без динамики;

– рентгенография органов грудной клетки: легочные поля без очаговых и инфильтративных теней, легочный рисунок не изменен, срединная тень не смещена, реберно-диафрагмальные синусы свободны, патологии костей нет;

– УЗИ шеи и щитовидной железы: изменений структур и увеличения лимфоузлов не выявлено, щитовидная железа нормальных размеров, без патологии;

– УЗИ органов брюшной полости: патологии органов брюшной полости нет;

– УЗИ плевральных синусов: свободная жидкость не определяется;

– УЗИ почек, надпочечников, мочевого пузыря: патологических образований не выявлено, почки визуализируются без патологии;

– ЭКГ в динамике: вольтаж достаточный, ритм синусовый, правильный. Нормальное положение ЭОС, гипертрофия левого желудочка, синусовая тахикардия;

– ЭЭГ от 07.07.2021 г.: легкие изменения биоэлектрической активности головного мозга за счет нерегулярности альфа-ритма, сглаженности его зональных различий, доминирования низкочастотной бета-активности. Функциональные пробы без патологических форм активности. Очаговых изменений, эпилептиформной активности не зарегистрировано;

– электронейромиография: при проведении теста низкочастотной ритмической стимуляции достоверный декремент не получен ни в одной из исследуемых мышц. Признаков нарушения нервно-мышечной передачи не выявлено.

С целью исключения миастении выполнено лабораторное определение уровня антител к ацетилхолиновому рецептору, результат отрицательный.

В дальнейшем у пациентки появились признаки вторичной вентилятор-ассоциированной пневмонии, что подтверждено на КТ ОГК (КТ признаки двухсторонней нижнедолевой пневмонии, левостороннего плеврита, в плевральной полости слева определяется небольшое количество жидкости (до 11 мм)) и лабораторно (лейкоцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы, увеличение уровня С-реактивного белка). При этом показатели газов артериальной крови в пределах нормы, экспресс-тест на COVID-19 от 19.07.2021 г. отрицательный.

Учитывая отсутствие признаков органической патологии головного мозга, легких, сердца, грудной клетки, нервно-мышечного аппарата, выставлен диагноз: «генерализованное тревожное расстройство, диссоциативное расстройство моторики, осложненное синдромом центральной гиповентиляции». На момент описания клинического случая в связи с необходимостью продленной респираторной поддержки пациентка продолжает лечение в отделении анестезиологии и реанимации республиканской клинической больницы.

Заключение. Описанный клинический случай подчеркивает актуальность знаний о редко встречающихся экстрапульмональных причинах развития дыхательной недостаточности. В то же время хронологическая последовательность развития осложнений в рамках описанного клинического случая (от перенесенного COVID-19 до генерализованного тревожного расстройства, осложненного синдромом центральной гиповентиляции) не исключает вероятности и целесообразности включения генерализованного тревожного расстройства в число разнообразных проявлений так называемого постковидного синдрома. Остаются также нерешенными вопросы о возможных мерах профилактики, рациональной тактике ведения данной категории пациентов, способах восстановления эффективных функций внешнего дыхания, стратегии длительной механической респираторной поддержки и фармакотерапии. Возможные решения перечисленных вопросов помогут сократить

длительность респираторной поддержки, снизить вероятность дальнейшего развития осложнений, улучшить качество жизни пациентов, а возможно, и разработать эффективные способы профилактики развития данной патологии.

Список литературы

1. Carroll M.S., Stewart T.M., Brogadir C.D. Cerebral regional blood flow/oxygenation, heart rate, and blood pressure responses in Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS) during head up tilt as compared to children referred with dizziness. *Clinical Autonomic Research*. 2013. № 23. P. 243.
2. Забненкова В.В., Галеева Н.М., Чухрова А.Л., Поляков А.В. Синдром врожденной центральной гиповентиляции: клинические особенности, молекулярно-генетические причины, ДНК-диагностика // *Медицинская генетика*. 2017. № 3. С. 46-52.
3. Bygarski E., Paterson M., Lemire E.G. Extreme intra-familial variability of congenital central hypoventilation syndrome: a case series. *Journal of Medical Case Reports*. 2013. № 7. P. 117.
4. Carroll M.S., Patwari P.P., Kenny A.S. Residual chemosensitivity to ventilatory challenges in genotyped congenital central hypoventilation syndrome. *Journal of Applied Physiology*. 2014. Vol. 116 (4). P. 439-450.
5. Жмуров В.А. Большая энциклопедия по психиатрии. 2-е изд. М.: Джангар, 2012. 864 с.
6. Antic N.A., Malow B.A., Lange N. PHOX2B mutation-confirmed congenital central hypoventilation syndrome: presentation in adulthood. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006. № 174. P. 923-927.
7. Bachetti T., Robbiano A., Parodi S. Brainstem anomalies in two patients affected by congenital central hypoventilation syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006. № 174. P. 706-709.
8. Chin A.C., Shaul D.B., Patwari P.P. Diaphragmatic pacing in infants and children with congenital central hypoventilation syndrome (CCHS). New York: Springer Press. 2012. P. 553-573.
9. Bittencourt L.R., Pedrazzoli M., Yagihara F., Luz G.P., Garbuio S., Moreira G.A., Perfeito J.A.J., Tufik S. Late-onset insidious course and invasive treatment of congenital central hypoventilation syndrome in a case with the Phox2B mutation: case report. *Sleep Breath*. 2012. № 16. P. 951-955.
10. Nicholson K.J. Nosanov L.V., Bowen K.A., Kun S.S., Perez I.A., Keens T.G., Shin C.E. Thoracoscopic placement of phrenic nerve pacers for diaphragm pacing in congenital central hypoventilation syndrome. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015. № 50 (1). P. 78-81.