

Синдром врожденной центральной гиповентиляции: клинические особенности, молекулярно-генетические причины, ДНК-диагностика

Забненкова В.В., Галеева Н.М., Чухрова А.Л., Поляков А.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Медико-генетический научный центр, 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1, (499) 324-81-10, V_Zabnenkova@dnalab.ru

Синдром врожденной центральной гиповентиляции (СЦГВ) представляет собой редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся первичной альвеолярной гиповентиляцией во время сна, а в тяжелых случаях — и во время бодрствования, и нарушением вегетативной регуляции дыхания. СЦГВ манифестирует, как правило, в первые дни жизни. Причиной заболевания в 92% случаев является экспансия полиаланинового повтора в гене *PHOX2B*, реже альтернативные мутации в данном гене. Феномен антиципации отсутствует, однако показана фено-генотипическая корреляция: тяжесть течения заболевания зависит от числа повторов. В 90–95% случаев мутации происходят *de novo*. Описаны аллели с неполной пенетрантностью, являющиеся причиной синдрома врожденной центральной гиповентиляции с поздним началом, а также объясняющие в ряде случаев повторное рождение больных детей от бессимптомных родителей. Данная статья отображает основные сведения по синдрому врожденной центральной гиповентиляции и демонстрирует результаты молекулярной диагностики СЦГВ в ФГБНУ «МГНЦ».

Ключевые слова: синдром центральной врожденной гиповентиляции, первичная альвеолярная гиповентиляция, гиперкапния, ген *PHOX2B*, болезнь Гиршпрунга, нейробластома.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Congenital central hypoventilation syndrome: clinical features, molecular genetic basis, DNA diagnostics

Zabnenkova V.V., Galeeva N.M., Chukhrova A.L., Polyakov A.V.

Federal State Budgetary Institution Research Centre for Medical Genetics, 115478, Russia, Moscow, Moscvorechie str., b. 1, (499) 324-81-10, V_Zabnenkova@dnalab.ru

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is a rare genetic disorder, characterized by primary alveolar hypoventilation and autonomic dysregulation. CCHS is caused in 92% of patients by heterozygous polyalanine expansion from 24 to 33 repeats, located in exon 3 of *PHOX2B* gene. Missense, nonsense and frameshift *PHOX2B* mutations explain most of the remaining cases. There is a correlation between the mutation type and the severity of the phenotype in CCHS. Mutations occur *de novo* in 90–95% of cases. Alleles with 24–25 repeats are classified as incomplete penetrance alleles. These alleles are the cause of congenital central hypoventilation syndrome with late-onset and may explain the re-birth of sick children from asymptomatic parents in some cases. This article shows basic information on central congenital hypoventilation syndrome and the results of molecular diagnostics CCHS in FSBI «RCMG».

Key words: Congenital central hypoventilation syndrome, primary alveolar hypoventilation, hypercapnia, *PHOX2B* gene, Hirschsprung disease, neuroblastoma

Введение

Дыхательная недостаточность представляет собой такое состояние дыхательной системы, при котором нарушаются одна или обе составляющих ее газообменной функции — насыщение кислородом (оксигенация) и/или выведение углекислого газа.

Дыхательную систему можно представить в виде двух взаимосвязанных блоков. Это газообменный орган — легкие. И «насос», осуществляющий вентиляцию легких. Он состоит из грудной клетки, включающей в себя дыхательную мускулатуру, контроллеров дыхания в центральной нервной системе и проводящих путей, обеспечивающих передачу сигналов из ЦНС к мышцам. По-

вреждение любой составляющей ведет к разобщению механизма.

Патологические процессы в легких приводят к развитию гипоксемии (снижение концентрации кислорода в артериальной крови) в сочетании с нормокапнией или гипокапнией (снижение напряжения углекислого газа в артериальной крови). Это так называемый гипоксемический тип дыхательной недостаточности или I тип (рис. 1).

Нарушения же в работе «насоса» служат причиной гиповентиляции (понижение вентиляции относительно метаболических потребностей организма) и гиперкапнии (повышение напряжения углекислого газа в артери-

альной крови). Это 2 тип дыхательной недостаточности или гиперкапнический (рис. 1) [1].

Оба типа дыхательной недостаточности могут сочетаться, формируя смешанный тип. Этиология дыхательной недостаточности крайне разнообразна. В данной статье мы рассмотрим лишь одну из причин — генетически обусловленную патологию — синдром врожденной центральной гиповентиляции (СЦГВ). СЦГВ приводит к дыхательной недостаточности по типу 2, гиперкапническому [1, 2].

Синдром врожденной центральной гиповентиляции

Это редкий синдром дисфункции автономной нервной системы, характеризующийся снижением ответа на гиперкапнию и требующий дыхательной поддержки в большинстве случаев. Как правило, проявляется в периоде новорожденности первичной альвеолярной гиповентиляцией во время сна, которая может иметь место и при бодрствовании в наиболее тяжелых случаях. Причиной является нарушение передачи нервных импульсов от мозга к дыхательной мускулатуре.

Синдром врожденной центральной гиповентиляции известен также под названием «синдром проклятия Ундины» [3]. Согласно одной из легенд, русалка Ундина влюбилась в смертного. На венчальном алтаре возлюбленный поклялся ей в верности, но нарушил клятву. Ундина не снесла обиды: «Ты поклялся мне своим утренним дыханием! Так знай — пока ты бодрствуешь, оно будет при тебе, но как только уснешь, дыхание покинет тебя». Однако большинство людей с гиповентиляционным синдромом во время сна не прекращают полностью дышать: дыхание становится неглубоким, поверхностным. Поэтому «синдром проклятия Ундины» — некорректное название.

Распространенность заболевания, по разным данным, составляет 1 на 200 000 живорожденных [4]. На сегодня описано около 1200 больных во всем мире [5]. Полагают, эта цифра может быть занижена по причине гиподиагностики заболевания, поскольку клинические проявления могут сильно варьировать.

В первую очередь во внимание попадают изменения со стороны дыхательной системы: центральная альвеолярная гиповентиляция в фазу медленного сна (менее выражена в фазу быстрого сна), отсутствие ответа на гиперкапнию и гипоксемию, ночное апное, при тяжелом течении гиповентиляция не только во время сна, но и при бодрствовании [6].

16—20% пациентов имеют болезнь Гиршпрунга [7, 8]. Это врожденная аномалия толстой кишки, обусловленная нарушением ее иннервации, характеризуется функциональной обструкцией — запорами. Сочетание СЦГВ и болезни Гиршпрунга носит название синдрома Хаддада по имени впервые описавшего его Hadad G.G. [9].

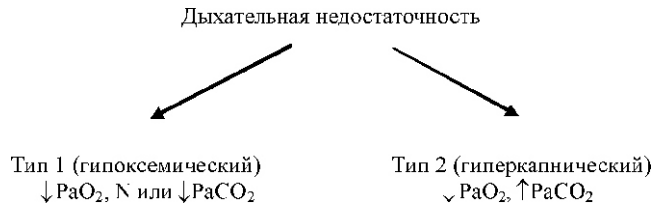


Рис. 1. Типы дыхательной недостаточности.

У 5—10% больных СЦГВ встречаются опухоли нервного гребня: нейробластомы, ганглионейромы, ганглионейробластомы, которые могут быть как доброкачественными, так и злокачественными [7, 8].

Нарушение вегетативной регуляции может приводить к следующим симптомам:

- аритмия, синусовая брадикардия, транзиторная асистолия (нарушения сердечного ритма), низкое артериальное давление во время бодрствования и повышенное — во время сна, вазовагальные синкопальные состояния (обмороки), цианоз — со стороны сердечно-сосудистой системы [10, 11];
- дисфагия, гастроэзофагальный рефлюкс, снижение двигательной активности (моторики) кишечника, запоры — со стороны пищеварительной системы [12];
- патологии зрачка (миоз, анизокория), ненормальная реакция зрачков на свет — 70% случаев, патология радужки — 60%, страбизм (косоглазие) — 50%, возможно отсутствие слез при плаче со стороны органов зрения [13, 14].

К другим проявлениям относятся изменение температурной регуляции (отсутствие лихорадки при инфекционных заболеваниях, низкая базальная температура), спорадическое обильное потоотделение, аномальная жажда, холодные конечности. Может иметь место легкое нарушение интеллектуального развития [15].

Todd и соавт. показали наличие лицевых дисморфий у пациентов с СЦГВ. Так называемый «box-shaped» тип лица — уплощенное, укороченное, как коробка. Наблюдаются уменьшение верхней части лица, чрезмерно выступающий кончик носа, уменьшение носогубного угла, узкая верхняя губа, прогиб контуров верхней губы [16].

Заболевание может маскироваться под многие другие наследственные и ненаследственные патологии. Так тахикардия, обильное потоотделение, цианоз у пациента со средней тяжестью проявления во время сна могут быть ошибочно приняты за сердечную патологию. Что при несвоевременной помощи может привести даже к внезапной смерти.

Поэтому необходимо исключение нервно-мышечных заболеваний (проксимальная спинальная мышечная атрофия, миастения, спинальная мышечная атрофия с параличом диафрагмы, миотубулярная миопатия, некоторые типы наследственной моторно-сенсорной нейропатии и др.), патологии сердечно-сосудистой системы, первично легочных поражений (нарушение мета-

болизма сурфактанта, первичная цилиарная дискинезия и др.), наследственных болезней обмена (синдром Ли, болезнь Помпе, карнитиновая недостаточность и др.), а также патологических изменений в стволе головного мозга. Пациентам рекомендуется проведение таких исследований, как МРТ, ЭКГ, ЭХО-КГ, ЭНМГ, УЗИ и рентгенологическое исследование дыхательной мускулатуры, бронхоскопия и др.

Американским торакальным обществом предложены следующие диагностические критерии СЦГВ [6]:

- 1) гиповентиляция с отсутствием или незначительной чувствительностью к гиперкапнии и отсутствием или варьирующей чувствительностью к гипоксемии;
- 2) как правило, нормальная вентиляция во время бодрствования, но гиповентиляция с нормальным дыхательным ритмом и поверхностным дыханием (уменьшается дыхательный объем) во время сна;
- 3) гиповентиляция как во время сна, так и во время бодрствования;
- 4) отсутствие рефлекторной реакции на гиперкапнию и гипоксемию, отсутствие пробуждения;
- 5) нет первично нервно-мышечных, легочных, сердечно-сосудистых заболеваний, отсутствует поражение ствола головного мозга;
- 6) молекулярно-генетическое подтверждение заболевания.

Молекулярно-генетические причины синдрома врожденной центральной гиповентиляции

Заболевание впервые было описано в 1970 г. Robert Mellins [17]. Однако молекулярно-генетическая природа синдрома врожденной центральной гиповентиляции стала известна лишь в 2003 г., когда Amiel с коллегами в поисках причины остановились на гене *RHOX2B*, экспрессирующемся как в центральной, так и в автономной нервной системе в период эмбрионального развития [18]. Ген был открыт еще в 1996 г. Yokoуата и соавт., назван *NBPhox* от «neuroblastoma phox», позже переименован в *RHOX2B* (paired-like homeobox 2B) [19]. *RHOX2B* кодирует высококонсервативный гомеодоменный транскрипционный фактор, играющий ключевую роль в эмбриональном развитии автономной нервной системы и вовлеченный в формирование производных нервного гребня [20]. *RHOX2B*, полагают, действует двумя путями: обеспечивает транскрипционную активацию, запускающую пан-нейрональную дифференцировку, и

подавляет экспрессию ингибиторов нейрогенеза [18, 21].

Ген *RHOX2B* картирован на хромосоме 4 в локусе 4p13. Кодируемый им белок содержит в себе два консервативных полиаланиновых тракта протяженностью 9 и 20 аминокислот, локализованных в третьем экзоне гена [22] (рис. 2). Было предположено, что изменение количества аминокислот в составе данных последовательностей может приводить к нарушению функции белка *RHOX2B*. Amiel и соавт. выявили увеличение числа аминокислот до 25—29 в полиаланиновом тракте из 20 аминокислот среди французских пациентов с СЦГВ [18]. На сегодняшний день показано, что у 92% больных СЦГВ причиной заболевания является экспансия в третьем экзоне в гетерозиготном состоянии. Диапазон патологических аллелей, представленных в литературе, расширен до 24—33 аминокислот в последовательности. Самыми частыми аллелями являются аллели с 25, 26 и 27 повторами [23]. Эффекта антиципации для СЦГВ не описано.

Интересно отметить, что известны случаи укорочения полиаланинового тракта до 9, 13, 14 и 15 аминокислот. Однако к развитию заболевания делеции не приводят [18, 24].

Помимо экспансии в гене *RHOX2B* описаны миссенс-, нонсенс-мутации, малые делеции и инсерции со сдвигом рамки считывания [6].

Некоторые авторы полагают, что причиной СЦГВ может быть так же вариация числа копий гена *RHOX2B* [25].

Тканеспецифичный транскрипционный фактор *RHOX2B* отвечает за регуляцию экспрессии серии генов, вовлеченных в развитие автономной нервной системы. Известно, что *RHOX2B* непосредственно связывается с регуляторными регионами генов допамин-В-гидроксилазы, *RHOX2A* и *TLX-2*. Поэтому, изменение структуры белка *RHOX2B* может влиять на его трансактивационную функцию в отношении различных промоторов, связывание ДНК, агрегационную способность и стабильность, субклеточную локализацию. Показано принципиальное различие в повреждающих механизмах действия экспансии полиаланинового тракта в гене *RHOX2B* и мутаций, не связанных с увеличением аминокислотного повтора [6, 26, 27].

Экспансии приводят к появлению в цитоплазме большого количества мутантного белка *RHOX2B*, в то время как нативный белок *RHOX2B* локализуется практически только в ядре. Как следствие, снижение транскрипционной активности и нарушение связывания с ДНК из-за подверженности к спонтанной олигомеризации белка с удлинённым полиаланиновым трактом [26, 27].

При миссенс-, нонсенс- и мутациях со сдвигом рамки считывания локализация мутантного белка в ядре сохраняется, нарушаются белок-белковые взаимодействия и связывание с ДНК [26, 27].

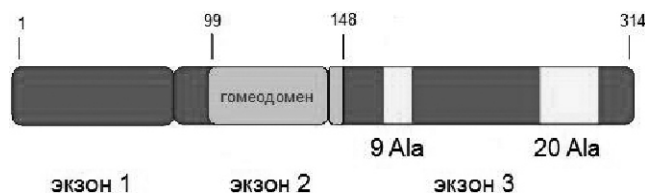


Рис. 2. Схематичное строение гена *RHOX2B*.

Для СЦГВ показано наличие фено-генотипических корреляций.

Чем больше повторов, тем тяжелее дыхательная недостаточность и другие проявления со стороны автономной нервной системы. Так пациенты с 25-ю повторами, как правило, не нуждаются в круглосуточной дыхательной поддержке, в то время как при 27—33 повторами необходима искусственная вентиляция легких 24 часа. При 26 повторами этот критерий варьируется. Больные с 27 и более повторами имеют больший риск развития болезни Гиршпрунга, нежели с 24—26. У пациентов с 31—33 повторами высоко вероятно формирования нейроblastом.

Практически все пациенты, страдающие СЦГВ, с миссенс- и мутациями со сдвигом рамки считывания имеют болезнь Гиршпрунга. Для них показан высокий риск развития опухолей, имеющих происхождение из нервного гребня [6, 28, 29, 30]

Отдельно стоит рассмотреть генотипы с 24 и 25 повторами. Данные варианты характеризуются неполной пенетрантностью. Представляют опасность для пациентов вследствие гиподиагностики заболевания, как результат не оказания своевременной адекватной помощи. Эти генотипы обуславливают развитие так называемого синдрома врожденной центральной врожденной гиповентиляции с поздним началом (СЦГВ-ПН) [6, 31, 32]. Заболевание проявляется в более позднем детском возрасте или взрослом периоде. Больные могут не иметь классической картины СЦГВ, однако следует заподозрить данное заболевание в следующих случаях:

- жизнеугрожающие состояния и цианоз во время сна;
- рецидивирующие тяжелые легочные инфекции, сопровождающиеся гиповентиляцией;
- судорожные припадки неустановленной этиологии;
- угнетение дыхания после применения противосудорожных, седативных препаратов, анестезии;
- нейрокогнитивные расстройства с цианозом в анамнезе;
- ночные гиперкапния и гипоксемия неясного генеза;
- сохранность альвеолярной гиповентиляции после лечения обструктивного ночного апноэ;
- кажущаяся невосприимчивость к очевидным условиям гиперкапнии или гипоксемии (например, при длительном подводном плавании).

Таким образом, клинические проявления могут варьировать от тяжелой гиповентиляции в сочетании

с болезнью Гиршпрунга и нейроblastомой до практически бессимптомного течения заболевания у взрослых.

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. В 90—95% случаев мутации имеют происхождение *de novo*. Однако в оставшихся 5—10% дети наследуют заболевание от бессимптомного родителя. Как правило, это относится к генотипам с 24 и 25 повторами, реже минорным мутациям в гене *PHOX2B* [33]. Либо имеет место мозаицизм в половых клетках матери.

В литературе описаны мутации и в других генах, предположительно ассоциированных с заболеванием: гены *GDNF*, *RET*, *BDNF*, *ASCL1*, *EDN3*, *PHOX2A*, *GFRA1*, *BMP2*, *ECE1* [8, 24, 34, 35, 36, 37, 38]. Эти данные остаются сомнительными, поскольку в большинстве представленных случаев пациенты помимо мутаций в минорных генах имели экспансию в гене *PHOX2B*. Кроме того, на сегодняшний день установлено, что многие из описанных вариантов не являются патогенными.

В данной статье мы приводим результаты молекулярно-генетического анализа синдрома врожденной центральной гиповентиляции в ФГБНУ «МГНЦ» с момента внедрения диагностической методики в практику лаборатории ДНК-диагностики и по настоящее время.

В отечественной литературе представлено несколько клинических случаев СЦГВ, подтвержденных молекулярно-генетически в ФГБНУ «МГНЦ» [39, 40, 41, 42].

Материалы и методы

С 2010 по 2016 год в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «МГНЦ» были проанализированы образцы ДНК 87 пациентов с направляющим диагнозом «синдром врожденной центральной гиповентиляции» и восьми родственников.

Возраст больных составил от 6 дней до 28 лет.

ДНК выделена из лимфоцитов периферической крови пациентов, забранной в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА или на бумажный фильтр.

Экстракцию ДНК проводили с использованием наборов реактивов для выделения из цельной крови Wizard® GenomicDNA Purification Kit (Promega, USA) и для выделения из образцов сухой крови DNAtom™ DNAPrep 100 (Галарт Диагностика, Россия) по протоколам производителей.

Детекцию экспансии осуществляли с помощью ПЦР-ПДАФ анализа. Последовательности праймеров и условия амплификации представлены в табл. 1.

Таблица 1

Последовательность праймеров и условия амплификации для выявления экспансии в гене *PHOX2B*

Название праймера	Последовательность 5'→3'	$t_{отж}$, °C	Длина фрагмента, п.н.
PHOX2B repF	GGCGAACCCGGCAAGGGC	63	68—140
PHOX2B repR	CCAGCCGCAGCCAGGCCTC		

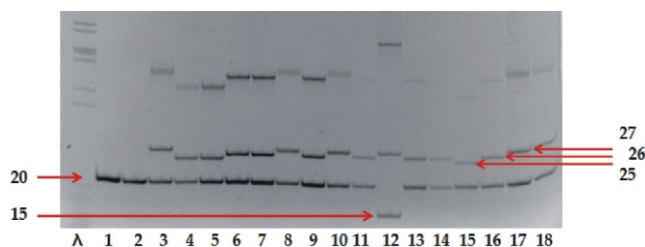


Рис. 3. Детекция продукта ПЦР-ПДАФ анализа в акриламидном геле: дорожки 1, 2 — вариант нормы, генотип 20/20; дорожки 4, 5, 15 — экспансия, генотип 20/25; дорожки 6, 7, 9, 11, 13, 14, 16 — экспансия, генотип 20/26; дорожки 3, 8, 10, 17, 18 — экспансия, генотип 20/27; дорожка 12 — экспансия, генотип 15/27.

Продукт реакции детектировался методом вертикального электрофореза в 8% ПААГ (соотношение акриламида/бисакриламида 29/1) с последующим окрашиванием геля раствором бромистого этидия и регистрацией в УФ-излучении (длина волны 312 нм) с помощью документирующей системы GelDoc фирмы BIO-RAD (США).

Интерпретацию результатов проводили на основании длин фрагментов, идентифицируемых на электрофореze (рис. 3).

Поиск альтернативных мутаций в гене *PHOX2B* проводили методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру, как с прямого, так и с обратного праймеров, на приборе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems) с использованием протокола фирмы производителя. В качестве матрицы для секвенирования использовали фрагменты ДНК, полученные после проведения ПЦР с использованием оригинальных олигонуклеотидных праймеров. Последовательности праймеров и условия амплификации представлены в табл. 2.

Дизайн всех праймеров осуществлен в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, синтез — в ЗАО «Евроген» (Москва).

Анализ результатов секвенирования осуществлялся с помощью программ Chromas и BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast>).

Результаты и обсуждение

У всех 87 пациентов был проведен ПЦР-ПДАФ анализ с целью выявления экспансии полиаланинового тракта в гене *PHOX2B*. В результате исследования патологическое увеличение повтора было зарегистрировано

Таблица 2

Последовательность праймеров и условия амплификации для анализа нуклеотидной последовательности гена *PHOX2B*

Название праймера	Последовательность 5'→3'	$t_{отж}$, °C	Длина фрагмента, п.н.
PHOX2B 1F	CTCCAGCCACCTTCTCCATATC	62	386
PHOX2B 1R	CAAATGCAATCAAGGCTTCCTATATAC		
PHOX2B 2F	CGAGCTGCCGGCTGATTTGC	62	292
PHOX2B 2R	CACCTCCCCGGACCACTGC		
PHOX2B 3F	CTTGGGCCACCCTAACCGGTGC	63	697
PHOX2B 3R	CGACAATAGCCTTGGGCCTACC		

Таблица 3

Результаты детектирования экспансии в анализируемой группе пациентов

Генотип	Количество пациентов, n	Возраст на момент обращения
20/25	n = 4	0 — 10 мес., 28 лет
20/26	n = 8	0 — 20 мес.
15/27, 20/27	n = 8	0 — 6 мес.
15/20, 20/20	n = 67	0 — 4 лет

Таблица 4

Результаты семейного анализа на наличие экспансии в гене *PHOX2B*

	Генотип пробанда	Генотип матери	Генотип отца
1. Семья Б.	20/27	20/20	20/20
2. Семья Юд.	20/27	20/20	20/20
3. Семья С.	20/26	20/20	20/20
4. Семья Шк.	20/27	20/20	20/20

у 20 чел. (табл. 3). У оставшихся 67 больных экспансии не выявлено.

Как видно из таблицы, в большинстве СЦГВ подтвержден у маленьких детей первого года жизни. Однако в одном из случаев увеличенное число повторов в гене *PHOX2B*, соответствующее 25 аминокислотам, было зарегистрировано у молодой женщины 28 лет. Во вступительной части упоминалось, что этот аллель обуславливает течение заболевания с неполной пенетрантностью. Синдром врожденной центральной гиповентиляции с поздним началом был заподозрен у пациентки после нескольких эпизодов осложненного течения наркоза с последующей длительной дыхательной поддержкой. Более подробное описание данного клинического случая готовится к публикации Журавлевым М.Н. и соавт.

В четырех семьях с подтвержденной экспансией у ребенка было проведено обследование родителей (табл. 4).

Как было описано выше, число повторов 26—27 относится к тяжелым вариантам течения СЦГВ, поэтому отсутствие экспансии у родителей без соответствующей симптоматики вполне оправдано. В данных семьях мутация произошла *de novo*. В остальных случаях родители обследование не проходили.

В 2016 году в лаборатории ДНК-диагностики стал доступен поиск минорных мутаций в гене *PHOX2B* методом секвенирования по Сенгеру. В настоящий момент проанализировано 50 образцов ДНК пациентов без экспансии. В результате исследования нуклеотидной последовательности гена *PHOX2B* вероятно патогенных и патогенных вариантов не выявлено. Зарегистрировано несколько доброкачественных вариантов, не имеющих клинического значения. Такой результат может свидетельствовать о трудности верификации клинического диагноза, особенно у детей первого года жизни, оказавшихся на ИВЛ. Необходимо проведение дополнительных инструментальных и лабораторных исследований для исключения клинически схожих патологий.

Выводы

Для подтверждения диагноза синдром врожденной центральной гиповентиляции необходим поиск экспансии в гене *PHOX2B*. По типу выявленной мутации в гене *PHOX2B* у больного можно спрогнозировать тяжесть течения, а также предположить развитие сопутствующих заболеваний, таких, как болезнь Гиршпрунга, нейроblastoma, внезапная сердечная смерть и др.

Несмотря на то, что в 90—95% случаев мутации в гене *PHOX2B* имеют происхождение *de novo*, рекомендуется обследование родителей для избежания риска повторного рождения больного ребенка и исключения мягкой формы заболевания у родителя.

Список литературы

1. Lamba TS, Sharara RS, Singh AC, Balaan M. Pathophysiology and classification of respiratory failure. *Crit Care Nurs Q*. 2016; 39 (2): 85-93.
2. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *Eur Respir J*. 2003; 22 (47): 3s-14s.
3. Comroe JH Jr, Frankenstein, Pickwick, and Ondine. *Am Rev Respir Dis*. 1975; 111: 689-692.
4. Trang H, Dehan M, Beaufils F, Zaccaria I et al. The French congenital central hypoventilation syndrome registry: general data, phenotype, and genotype. *Chest*. 2005; 127: 72-79.
5. Фонд больных с синдромом центральной врожденной гиповентиляции. Международный регистр. <http://cchsnet-work.org>.
6. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG 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: 626-644.
7. Trochet D, O'Brien LM, Gozal D, Trang H et al. PHOX2B genotype allows for prediction of tumor risk in congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Hum Genet*. 2005b; 76: 421-426.
8. Berry-Kravis EM, Zhou L, Rand CM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B mutations and phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 1139-1144.
9. Haddad GG, Mazza NM, Defendini R et al. Congenital failure of automatic control of ventilation, gastrointestinal motility and heart rate. *Medicine*. 1978; 57(6): 517-526.
10. Silvestri JM, Hanna BD, Volgman AS, Jones PJ et al. Cardiac rhythm disturbances among children with idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2000; 29: 351-358.
11. Trang H, Girard A, Laude D, Elghozi JL. Short-term blood pressure and heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *Clin Sci (Lond)* 2005; 108: 225-230.
12. Faure C, Viarme F, Cargill G, Navarro J et al. Abnormal esophageal motility in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Gastroenterology*. 2002; 122: 1258-1263.
13. Goldberg DS, Ludwig IH. Congenital central hypoventilation syndrome: ocular findings in 37 children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1996; 33: 175-180.
14. Crigg-Damberger M, Wells A. Central congenital hypoventilation syndrome: changing face of a less mysterious but more complex genetic disorder. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009; 30(3): 262-274.
15. Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Huffman AD, Smok-Pearlsall SM et al. Case/control family study of autonomic nervous system dysfunction in idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Med Genet*. 2001; 100: 237-245.
16. Todd ES, Weinberg SM, Berry-Kravis EM, Silvestri JM et al. Facial phenotype in children and young adults with PHOX2B-determined congenital central hypoventilation syndrome: quantitative pattern of dysmorphology. *Pediatr Res*. 2006b; 59: 39-45.
17. Mellins RB, Balfour HH Jr, Turino GM, Winters RW. 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; 49:487-504.
18. Amiel J, Laudier B, Attie-Bitach T, Trang H et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet*. 2003; 33: 459-461.
19. Yokoyama M, Nishi Y, Yoshii J, Okubo K et al. Identification and cloning of neuroblastoma-specific and nerve tissue-specific genes through compiled expression profiles. *DNA Res*. 1996; 3: 311-320.

20. Pattyn A, Morin X, Cremer H, Goridis C et al. The homeobox gene *Phox2b* is essential for the development of autonomic neural crest derivatives. *Nature*. 1999; 399: 366-370.
21. Dubreuil V, Hirsch MR, Jouve C, Brunet JF et al. The role of *PHOX2B* in synchronizing pan-neuronal and typespecific aspects of neurogenesis. *Development*. 2002; 129: 5241-5253.
22. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Marazita ML. In pursuit (and discovery) of a genetic basis for congenital central hypoventilation syndrome. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005; 149: 73-82.
23. Raghvendra, Tyagi S, Yadav P, Saxena S et al. Clinical aspects of congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse): a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2010; 4 (1): 48-53.
24. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, Maher BS et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in *PHOX2B*. *Am J Med Genet*. 2003; 123A: 267-278.
25. Jennings LJ, Yu M, Rand CM, Kravis N et al. Variable human phenotype associated with novel deletions of the *PHOX2B* gene. *Pediatr Pulmonol*. 2012; 47: 153-161.
26. Bachetti T, Matera I, Borghini S, Di Duca M et al. Distinct pathogenetic mechanisms for *PHOX2B* associated polyalanine expansions and frameshift mutations in congenital central hypoventilation syndrome. *Hum. Molec. Genet*. 2005; 14: 1815-1824.
27. Trochet D, Hong SJ, Lim JK, Brunet J-F et al. Molecular consequences of *PHOX2B* missense, frameshift and alanine expansion mutations leading to autonomic dysfunction. *Hum. Molec. Genet*. 2005; 14: 3697-3708.
28. Matera I, Bachetti T, Puppo F, Di Duca M et al. *PHOX2B* mutations and polyalanine expansions correlate with the severity of the respiratory phenotype and associated symptoms in both congenital and late onset central hypoventilation syndrome. (Letter) *J. Med. Genet*. 2004; 41: 373-380.
29. McConville C, Reid S, Baskcomb L, Douglas J et al. *PHOX2B* analysis in non-syndromic neuroblastoma cases shows novel mutations and genotype-phenotype associations. *Am. J. Med. Genet*. 2006; 140A: 1297-1301.
30. Trochet D, O'Brien LM, Gozal D, Trang H et al. *PHOX2B* genotype allows for prediction of tumor risk in congenital central hypoventilation syndrome. *Am. J. Hum. Genet*. 2005; 76: 421-426.
31. Katz ES, McGrath S, Marcus CL. Late-onset central hypoventilation with hypothalamic dysfunction: a distinct clinical syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2000; 29:62-68.
32. Trang H, Laudier B, Trochet D, Munnich A et al. *PHOX2B* gene mutation in a patient with late-onset central hypoventilation. *Pediatr Pulmonol*. 2004; 38(4): 349-351.
33. Hammel M, Klein M, Trips T, Priessmann H et al. Congenital central hypoventilation syndrome due to *PHOX2b* gene defects: inheritance from asymptomatic parents. *Klin Padiatr*. 2009; 221 (5): 286-289.
34. Sasaki A, Kanai M, Kijima K, Akaba K et al. Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet*. 2003; 114: 22-26.
35. Bolk S, Angrist M, Xie J, Yanagisawa M et al. Endothelin-3 frameshift mutation in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet*. 1996; 13: 395-396.
36. Amiel J, Salomon R, Attie T, Pelet A et al. Mutations of the *RET*-*GNF* signaling pathway in Ondine's curse. *Am J Hum Genet*. 1998; 62: 715-717.
37. de Pontual L, Nepote V, Attie-Bitach T, Al Halabiah H et al. Noradrenergic neuronal development is impaired by mutation of the proneural *HASH-1* gene in congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *Hum Mol Genet*. 2003; 12: 3173-3180.
38. Sakai T, Wakizaka A, Matsuda H, Nirasawa Y et al. Point mutation in exon 12 of the receptor tyrosine kinase proto-oncogene *RET* in Ondine-Hirschsprung syndrome. *Pediatrics*. 1998; 101: 924-926.
39. Кривцова ЛА, Сафонова ТИ, Дорофеева ЛК и др. Клинический случай врожденного центрального гиповентиляционного синдрома. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2010; 2 (2): 40-43.
40. Острейков ИФ, Соколов ЮЮ, Мизерницкий ЮЛ, Козлова СИ, Шеин ВН, Заплатников АЛ, Никитин ВВ. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром (клинический случай синдрома Ундины). *Земский врач*. 2012; 2: 39-41.
41. Петрова НА, Галеева НМ, Петренко ЮВ, Киселева НС и др. Клиническое наблюдение новорожденного с синдромом центральной альвеолярной гиповентиляции. *Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова*. 2013; 5 (22): 83-91.
42. Гузева ВИ, Лахори АЕ, Глебовская ОИ, Егизарова ИИ. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром (синдром проклятия Ундины). *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2015; 3 (45): 25-35.