

Заболевания, ассоциированные с мутациями в гене филамина А (*FLNA*)

М.А. Жесткова¹, Е.А. Мамаева², Д.Ю. Овсянников¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Diseases associated with mutations in the filamin A gene (*FLNA*)

М.А. Zhestkova¹, Е.А. Mamayeva², D.Yu. Ovsyannikov¹

¹RUDN University, Moscow, Russia;

²Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg, Russia

Представлен обзор литературы, посвященный заболеваниям, ассоциированным с мутациями в гене *FLNA*, кодирующем филамин А — белок цитоскелета с полиморфными функциями. Мутации в гене данного белка приводят к поражению центральной нервной системы (перивентрикулярная нодулярная гетеротопия), органов дыхания (эмфизема, интерстициальное заболевание легких), сердца (врожденные пороки и малые аномалии развития сердца), при этом перечисленные клинические признаки могут быть диагностированы в разном возрасте. Приведенная в обзоре информация полезна клиническим генетикам, специалистам в области редких (орфанных) заболеваний, педиатрам, неонатологам, неврологам, эпилептологам, пульмонологам, хирургам, кардиологам для своевременной диагностики и улучшения оказания медицинской помощи пациентам, требующим мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: дети, филамин А, *FLNA*, генетика, мутации, перивентрикулярная нодулярная гетеротопия, диагностика.

Для цитирования: Жесткова М.А., Мамаева Е.А., Овсянников Д.Ю. Заболевания, ассоциированные с мутациями в гене филамина А (*FLNA*). Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 20–26. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–3–20–26

The article presents literature review of the diseases associated with mutations in the *FLNA* gene encoding filamin A, which is a cytoskeleton protein with polymorphic functions. The mutations of this gene lead to the damage of the central nervous system (periventricular nodular heterotopy), respiratory organs (emphysema, interstitial lung disease), heart (congenital heart defects and minor heart abnormalities); the listed diseases can be diagnosed at different ages. The information presented in this review can be useful for clinical geneticists, specialists in rare (orphan) diseases, pediatricians, neonatologists, neurologists, epileptologists, pulmonologists, surgeons, cardiologists for timely diagnosis and improvement of medical care for patients requiring a multidisciplinary approach.

Key words: children, filamin A, *FLNA*, genetics, mutations, periventricular nodular heterotopy, diagnostics.

For citation: Zhestkova M.A., Mamayeva E.A., Ovsyannikov D.Yu. Diseases associated with mutations in the filaminA gene (*FLNA*). Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(3): 20–26 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–3–20–26

Ген *FLNA*, расположенный в сегменте Xq28, кодирует филамин А, который представляет собой актинсвязывающий белок цитоскелета, участвующий в миграции нейронов, развитии сердечно-сосудистой системы и поддержании целостности соединительной ткани [1]. Молекула филамина А состоит из 24 иммуноглобулиноподобных доменов, которым предшествует N-концевой актинсвязывающий домен. Филамин А стабилизирует кортикальные трехмерные сети F-актина и связывает их с клеточными мембранами, тем самым обеспечивая целостность мембран

и защиту клеток от механического стресса [2]. Таким образом, филамин А выполняет важные каркасные функции и интегрирует множественные клеточные взаимодействия во время эмбрионального развития, а также влияет на процессы клеточной миграции [3, 4]. Кроме того, филамин А необходим для активации Т-лимфоцитов, играет роль в выработке интерлейкина-2 [5] и воспалительном сигнальном пути [6].

Известно, что нулевые мутации в гене *FLNA* приводят к дефектам миграции нейронов, клеток сосудов, кожи и соединительной ткани. Миссенс-мутации с усилением функции в этом же гене вызывают широкий спектр врожденных пороков развития многих органов, особенно костей [7]. Однако наиболее часто у пациентов с мутациями в гене *FLNA* наблюдаются неврологическая, респираторная и сердечно-сосудистая патологии.

Неврологическая патология

Мутации с потерей функции гена *FLNA* ассоциированы с X-сцепленной доминантно наследуемой формой перивентрикулярной нодулярной гетеротопии, в основном наблюдаемой у лиц жен-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Жесткова Мария Александровна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Медицинского института Российского университета дружбы народов, ORCID: 0000-0003-4937-716X
e-mail: dr.zhestkova@gmail.com

Овсянников Дмитрий Юрьевич — д.м.н., зав. кафедрой педиатрии Медицинского института Российского университета дружбы народов, ORCID: 0000-0002-4961-384X

117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Мамаева Екатерина Александровна — врач-невролог Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0003-0621-0474

197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

ского пола. Перивентрикулярная нодулярная (узловая) гетеротопия — это порок развития головного мозга, обусловленный нарушением нейрональной миграции и характеризующийся образованием узлов серого вещества вдоль боковых желудочков, хорошо визуализируемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Миграция нейронов нарушается в ранний период развития фетального мозга между 6-й и 24-й неделями гестации. У гетерозиготных пациентов дефектная инициация миграции морфологически нормальных нейронов приводит к их накоплению вдоль стенок обоих боковых желудочков и часто сопровождается эпилептическими приступами. В исследуемых семьях, члены которых имели мутации в гене *FLNA*, наблюдалось большее число лиц женского пола, а также большее число выкидышей, что указывает на внутриутробную гибель плодов мужского пола [8]. Однако сообщалось о нескольких пациентах мужского пола с перивентрикулярной нодулярной гетеротопией и гомозиготной мутацией в гене *FLNA*. Такие пациенты являются носителями либо миссенс-, либо дистальных усеченных мутаций [9].

Нейрональная гетеротопия обнаруживается у 13–20% пациентов с эпилепсией и пороками развития коры головного мозга [10, 11]. Среди вариантов нейрональной гетеротопии перивентрикулярная нодулярная гетеротопия — наиболее частая форма [12], имеющая обычно двустороннюю локализацию (рис. 1) [13, 14]. Перивентрикулярная гетеротопия также может быть ламинарной, а не узловой, однако такой вариант встречается гораздо реже. У большинства пациентов с перивентрикулярной нодулярной гетеротопией наблюдаются судороги (генерализованные или фокальные), степень тяжести и возраст манифестации которых весьма вариabельны [15]. Мутации гена *FLNA* служат причиной 80–100% случаев семейной перивентрикулярной нодулярной гетеротопии, примерно 20–30% спорадических случаев у лиц женского пола и менее 10% спорадических случаев у лиц мужского пола [8, 9, 13, 16].

Перивентрикулярная нодулярная гетеротопия может быть единственным нарушением ЦНС у пациентов с мутациями гена *FLNA* либо может быть ассоциирована с другими пороками и аномалиями развития головного мозга, включая гипоплазию мозжечка, гипоплазию или агенезию мозолистого тела, микроцефалию, mega cisterna magna (истинное локальное увеличение субарахноидальных пространств в нижних и задних отделах задней черепной ямки), а также может сочетаться с экстрацеребральными проявлениями, которые будут охарактеризованы далее [8, 9, 13, 17]. К другим возможным симптомам перивентрикулярной нодулярной гетеротопии можно отнести мышечную гипотонию и задержку психомоторного развития [18].

В работе E. Reinstein и соавт. (2012) [19] показано, что в некоторых случаях одна и та же генетическая мутация и схожая анатомическая картина перивен-

трикулярной нодулярной гетеротопии, вероятнее всего, приводят к различным воздействиям на нейрональные сети и, следовательно, к различным когнитивным последствиям у разных носителей. В своей публикации авторы описывают двух пациентов из одной семьи (мать и дочь), у которых была одна и та же мутация в гене *FLNA*, на МРТ головного мозга были обнаружены множественные билатеральные субэпендимальные гетеротопии серого вещества, но не было установлено ассоциации между распределением узелков и навыками чтения. У матери была диагностирована более тяжелая дислексия (диссоциация фонологической обработки, дефицит скорости и беглости чтения) по сравнению с дочерью, имевшей ту же мутацию. Данное клиническое наблюдение подчеркивает неопределенность использования степени гетеротопии или варианта генетической мутации гена *FLNA* для прогнозирования поведенческого профиля [19]. В то же время ранее было показано, что пациенты с более распространенными узлами имеют более высокую когнитивную дисфункцию, чем пациенты с ограниченными узлами [20].

Респираторная патология

Патология респираторной системы, ассоциированная с мутациями в гене *FLNA*, описана в ограниченном числе наблюдений. К наиболее частым вариантам изменений органов дыхания относятся нарушения роста легких, эмфизематозные изменения

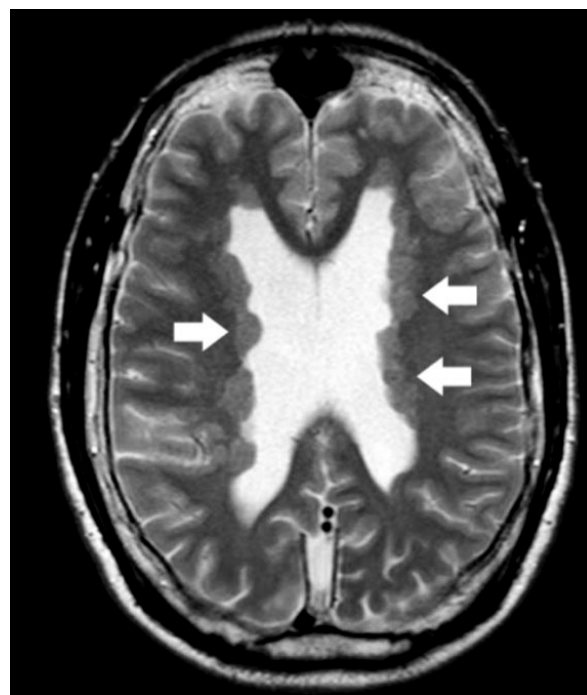


Рис. 1. МРТ головного мозга пациента с перивентрикулярной нодулярной гетеротопией [14]: визуализируются узлы гетеротопичного серого вещества головного мозга (указаны стрелками) вдоль боковых желудочков.

Fig. 1. MRI of the brain of a patient with periventricular nodular heterotopy [14].

паренхимы (рис. 2) и интерстициальное поражение легких [17, 18, 21–33]. Нарушение роста легких, ассоциированное с дефицитом филамина А, проявляется в виде мультилобарной гиперинфляции, преимущественно поражающей верхнюю и нижнюю доли легких, с грубым утолщением междолевых перегородок и преходящим ателектазом нижних долей легких [34].

Механизм влияния дефицита филамина А на развитие заболеваний легких окончательно не установлен. Ввиду того что во время дыхания легкие подвергаются механическим воздействиям и филамин А играет важную роль в механочувствительности и механотрансдукции клеток, его аномальные взаимодействия могут влиять на вязкоупругие свойства легких и нарушать формирование и рост альвеол [23, 35]. Кроме того, нельзя исключать участие филамина А в мезенхимальной клеточной миграции. Изменения свойств мезенхимы могут быть напрямую связаны с дефектами миграции клеток во время эмбрионального развития и повреждением легких, описанным у пациентов с мутациями в гене *FLNA* [36]. Кроме того, существует предположение, что нарушение роста легких у таких пациентов ассоциировано с наличием аномальных связывающих способностей между клеточными рецепторами адгезии филамина А и бета-интегрина, которые имеют решающее значение в развитии дыхательных путей [37, 38].

Сроки манифестации респираторной патологии весьма вариабельны. У ряда пациентов симптомы дыхательной недостаточности манифестируют сразу после рождения [28] или в первые месяцы жизни [17, 21, 22], у других — во взрослом возрасте. Например, у одного из 47 больных в серии наблюдений M. Lange и соавт. (2015) [39] диагноз хронической обструктивной болезни легких был верифицирован в возрасте 38 лет, ранее респираторных симптомов у пациента не отмечалось. Вариабельна также клиническая картина респираторных симптомов: от эпизодов рецидивирующих респираторных инфекций до тяжелой прогрессирующей дыхательной недостаточности, при которой требуется дополнительная кислородотерапия или респираторная поддержка (искусственная вентиляция легких — ИВЛ, режим постоянного положительного давления в дыхательных путях — СРАР-терапия). К частым осложнениям прогрессирующего заболевания легких у пациентов с мутациями в гене *FLNA* относится легочная гипертензия [17, 22, 23, 27, 28]. Так, A. Masurel-Paulet и соавт. (2011) [17] наблюдали ребенка с 3 мес жизни с рецидивирующими респираторными инфекциями, двусторонними ателектазами, легочными кистами, трахеобронхомаляцией, легочной гипертензией, бронхиальной астмой и длительной кислородозависимостью (получал кислородотерапию до 6 лет). При гистологическом исследовании ткани легкого данного пациента выявлена панлобулярная эмфизема с заметным уменьшением хрящевой ткани бронхов.

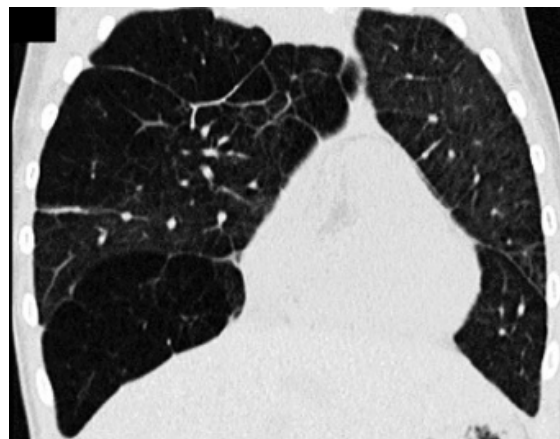


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента с мутацией гена *FLNA*, выполненная в возрасте 3,5 года [28]: выраженная гиперинфляция в обоих легких, больше справа, напоминающая врожденную лобарную эмфизему.

Fig. 2. Chest computed tomography of a patient with a *FLNA* gene mutation, performed at the age of 3.5 years) [28].

S. Eltahir и соавт. (2016) [21] опубликовали данные о недоношенном пациенте 1 года жизни, при рождении перенесшем респираторный дистресс-синдром. В дальнейшем у ребенка отмечались рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, острый бронхолит, двусторонняя эмфизема легких с ателектазами базальных отделов легких, легочная гипертензия и кислородозависимость, проводилась длительная ИВЛ. При биопсии легких была выявлена альвеолярная симплификация. Помимо респираторных проявлений у ребенка были диагностированы открытый артериальный проток, тяжелая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, обусловленная аномальным расположением правой подключичной артерии и сдавлением пищевода, паховая грыжа. Ребенок умер в возрасте 15 мес [21].

У некоторых пациентов с течением времени наблюдается уменьшение респираторных симптомов, однако ряду пациентов с обширными эмфизематозными изменениями в легких требуется хирургическое вмешательство в виде резекции долей легких [17, 18, 29]. Кроме того, имеются сообщения о необходимости трансплантации легких детям с мутациями гена *FLNA* и прогрессирующей дыхательной недостаточностью [23, 30].

В работе L.C. Burrage и соавт. (2017) [23] опубликованы сведения о 6 пациентах с мутациями гена *FLNA* и тяжелым прогрессирующим поражением легких. У 5 из них респираторные симптомы манифестировали в неонатальном периоде в виде респираторного дистресс-синдрома. Хроническая дыхательная недостаточность развилась в возрасте от 7 нед до 11 мес, а продолжительность ИВЛ до трансплантации легких составила от 2 нед до 6 мес. Всем детям была выполнена трахеостомия в возрасте от 3 до 13 мес. У всех 6 пациентов на компьютерной томограмме органов грудной

клетки наблюдалась выраженная легочная гиперинфляция с ателектазами в прикорневых отделах и нижних долях легких. Трахео- и/или бронхомаляция были обнаружены при бронхоскопии у 5 детей. Двусторонняя трансплантация легкого была проведена в возрасте 5–15 мес. Деканюлированы в течение 4 мес после трансплантации были 5 пациентов, у одного ребенка сложный стеноз трахеи и трахеомаляция привели к отсроченной деканюляции. У 5 пациентов при наблюдении в катамнезе не отмечалось кислородозависимости. Однако даже после трансплантации легких, как было показано в данной публикации, детям необходимо тщательное и регулярное кардиологическое обследование, учитывая риск развития выраженной дилатации восходящей аорты с аортальной регургитацией, что обнаружено у всех пациентов представленной серии наблюдений. У одного ребенка в посттрансплантационном периоде были диагностированы аденовирусная пневмония, осложненная облитерирующим бронхолитом, а также умеренная регургитация на аортальном клапане с выраженной дилатацией восходящего отдела аорты. В возрасте 3 лет эта пациентка подверглась трансплантации сердца и легких, но умерла от вирусной пневмонии через 8 нед после операции [23].

Патология сердечно-сосудистой системы

У пациентов с мутациями в гене *FLNA* наиболее часто описывались пороки митрального и аортального клапанов, открытый артериальный проток, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок. Кроме того, сообщалось о наличии двусторчатого клапана аорты, дилатации корня аорты, сосудистых аневризм [18, 26, 39]. Большинству пациентов с открытым артериальным протоком требовалась хирургическая коррекция протока, особенно пациентам с сочетанным поражением легких и ранней манифестацией респираторной патологии.

В то время как открытый артериальный проток обычно своевременно диагностируется и лечится, дисплазия клапанов сердца и реже дилатация аорты могут длительно протекать бессимптомно, но все же прогрессировать, приводя к тяжелой сердечной недостаточности [39]. Мутации в гене *FLNA* могут быть ассоциированы с пролапсом митрального клапана, в том числе с миксоматозной дегенерацией митральных створок [40]. Кроме того, описано сочетание мутации в гене *FLNA* и X-сцепленной миксоматозной клапанной дистрофии сердца [41, 42]. Высокая доля сердечно-сосудистой патологии у пациентов с мутациями в гене *FLNA* подчеркивает важность раннего и регулярного кардиологического обследования даже у бессимптомных носителей мутаций.

Другие генетические синдромы

Различные миссенс-мутации или делеции внутри рамки считывания в гене *FLNA* нарушают развитие черепно-лицевых и длинных костей скелета,

что может быть причиной возникновения синдромов, имеющих ряд сходных клинических черт — фронтометафизарной дисплазии (OMIM: 305620), ото-палато-дигитального синдрома I (OMIM: 311300) и II (OMIM: 304120), синдрома Мельника—Нидлза (OMIM: 309350) [43, 44]. Кроме того, позднее была описана ассоциация мутации рамки считывания в гене *FLNA* и церебро-фронтально-фациального синдрома, при котором у ребенка с перивентрикулярной нодулярной гетеротопией, хроническим запором, дефектом межпредсердной перегородки, пролапсом клапана легочной артерии, диспластическим трикуспидальным клапаном, паховой грыжей отмечались дисморфичные черты лица и черепа (гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, повернутые кзади уши), косоплоскость [45]. Кроме того, имеется сообщение об ассоциации различных мутаций в гене *FLNA* с синдромом Элерса—Данло [46] либо с гипермобильностью суставов вне синдромальной патологии [28, 39].

В нескольких наблюдениях сообщалось о наличии нарушений свертываемости крови у пациентов с мутациями гена *FLNA*. В тромбоцитах филамин А связывает основные рецепторы, обеспечивающие взаимодействие тромбоцитов и сосудистой стенки (гликопротеин Iba и интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$) с цитоскелетом. У пациентов с мутациями *FLNA* сообщалось об аномалиях тромбоцитов по типу макротромбоцитопении [47, 48].

В таблице обобщены результаты наблюдения 83 пациентов с мутациями в гене *FLNA*, иллюстрирующие описанный спектр патологии и представленные в литературе в период с 2006 по 2019 г. (исключены четко очерченные указанные ранее генетические синдромы).

Заключение

Таким образом, подозрения на мутации в гене *FLNA* могут возникать у пациентов, преимущественно женского пола, с перивентрикулярной нодулярной гетеротопией, нуждающихся в хирургическом вмешательстве (лобарная эмфизема, трахео-, бронхомаляция), и интерстициальными заболеваниями легких, врожденными пороками и малыми аномалиями развития сердца (изолированно или в сочетании). Данные пациенты являются кандидатами на генетическое обследование. Респираторная патология при мутациях гена *FLNA* часто сопровождается кислородозависимостью, в том числе в домашних условиях, в связи с чем важными представляются организация длительной домашней кислородотерапии, обучение ее принципам родителей, опекунов больных детей [51, 52]. Пациенты с прогрессирующей дыхательной недостаточностью могут нуждаться в трансплантации легких. Легочная гипертензия у больных может иметь многофакторный генез [53]. Пациенты с заболеваниями, ассоциированными с мутациями

Таблица. Характеристика пациентов с мутациями в гене *FLNA* по данным литературы [17–19, 21–31, 39, 41, 45, 48–50]
Table. Characteristics of patients with mutations in the *FLNA* gene according to literature data [17–19, 21–31, 39, 41, 45, 48–50]

Характеристика		Число случаев, абс. (%)	
Пол (n=83)	Мужской	9 (11)	
	Женский	74 (89)	
Возраст (n=83)	0–1 год	19 (23)	
	1–18 лет	25 (30)	
	>18 лет	39 (47)	
Патология ЦНС (n=74)	Перивентрикулярная нодулярная гетеротопия	66 (89)	
	Судороги / эпилепсия	43 (58)	
	Когнитивные нарушения	8 (11)	
	Задержка психомоторного развития	4 (5)	
Патология органов дыхания (n=27)	Эмфизематозные изменения/лобарная эмфизема	23 (85)	
	Трахео-, бронхомаляция	9 (33)	
	Интерстициальные заболевания легких	7 (26)	
	Хроническая обструктивная болезнь легких	2 (7)	
	Кислородозависимость	20 (74)	
Патология легких (n=18)	Альвеолярная симплификация	14 (78)	
	Легочная гипертензионная сосудистая болезнь	12 (67)	
	Эмфизема	4 (22)	
	Легочный альвеолярный гемангиоматоз	1 (6)	
	Врожденная альвеолярная дисплазия	1 (6)	
Патология сердечно-сосудистой системы (n=44)	Врожденные пороки сердца	Открытый артериальный проток	20 (46)
		Дефект межжелудочковой перегородки	9 (21)
		Дефект межпредсердной перегородки	4 (9)
		Двустворчатый аортальный клапан	3 (7)
		Коарктация аорты	1 (2)
	Легочная гипертензия		15 (34)
	Малые аномалии развития сердца		13 (30)
	Пролапс митрального клапана		2 (5)
	Аневризмы мозговых артерий		2 (5)

в гене *FLNA*, нуждаются в мультидисциплинарном подходе к ведению и диагностике этиологически взаимосвязанных множественных поражений различных органов и систем. Безусловно, заболевания, ассоциированные с мутациями в гене *FLNA*, отно-

сятся к редким (орфанным). Однако в отношении них, как и прочих орфанных заболеваний, справедливы слова выдающегося швейцарского педиатра Г. Фанкони: «Редкие болезни редки до тех пор, пока они нам мало известны».

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Semple T., Owens C.M. The radiology of diffuse interstitial pulmonary disease in children: pearls, pitfalls and new kids on the block in 2015. Radiol Med 2016; 121(5): 352–361. DOI:10.1007/s11547-015-0599-9

2. Nakamura F., Stossel T.P., Hartwig J.H. The filamins: organizers of cell structure and function. Cell Adh Migr 2011; 5(2): 160–169. DOI: 10.4161/cam.5.2.14401

3. Baldassarre M., Razinia Z., Burande C.F., Lamsoul I., Lutz P.G., Calderwood D.A. Filamins regulate cell spreading and initiation of cell migration. PLoS One 2009; 4(11): e7830. DOI: 10.1371/journal.pone.0007830

4. Zhou A.X., Hartwig J.H., Akyurek L.M. Filamins in cell signaling, transcription and organ development. Trends Cell Biol 2010; 20(2): 113–123. DOI: 10.1016/j.tcb.2009.12.001

5. Hayashi K., Altman A. Filamin A is required for T cell activation mediated by protein kinase C-theta. J Immunol 2006; 177(3): 1721–1728. DOI: 10.4049/jimmunol.177.3.1721

6. Leonardi A., Ellinger-Ziegelbauer H., Franzoso G., Brown K., Siebenlist U. Physical and functional interaction of filamin (actin-binding protein-280) and tumor necrosis factor receptor-associated factor 2. *J Biol Chem* 2000; 275(1): 271–278. DOI: 10.1074/jbc.275.1.271.
7. Robertson S.P. Filamin A: phenotypic diversity. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15(3): 301–307. DOI: 10.1016/j.gde.2005.04.001
8. Fox J.W., Lamperti E.D., Eksioglu Y.Z., Hong S.E., Feng Y., Graham D.A. et al. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron* 1998; 21: 1315–1325. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)80651-0
9. Sheen V.L., Dixon P.H., Fox J.W., Hong S.E., Kinton L., Sisodiya S.M. et al. Mutations in the X-linked filamin 1 gene cause periventricular nodular heterotopia in males as well as in females. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1775–1783. DOI: 10.1093/hmg/10.17.1775
10. Dubeau F., Tampieri D., Lee N., Andermann E., Carpenter S., Leblanc R. et al. Periventricular and subcortical nodular heterotopia. A study of 33 patients. *Brain* 1995; 118(Pt 5): 1273–1287. DOI: 10.1093/brain/118.5.1273
11. Battaglia G., Chiapparini L., Franceschetti S., Freri E., Tassi L., Bassanini S. et al. Periventricular nodular heterotopia: classification, epileptic history, and genesis of epileptic discharges. *Epilepsia* 2006; 47(1): 86–97. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00374.x
12. Guerrini R., Parrini E. Neuronal migration disorders. *Neurobiol Dis* 2010; 38(2): 154–166. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.02.008.
13. Parrini E., Ramazzotti A., Dobyns W.B., Mei D., Moro F., Veggioni P. et al. Periventricular heterotopia: phenotypic heterogeneity and correlation with Filamin A mutations. *Brain* 2006; 129(Pt 7): 1892–1906. DOI: 10.1093/brain/awl125.
14. Lippi G. Neuropsychiatric symptoms and diagnosis of grey matter heterotopia: A case-based reflection. *S Afr J Psychiatr* 2017; 23: 923. DOI: 10.4102/sajpsychiatry.v23i0.923
15. Guerrini R., Carrozzo R. Epilepsy and genetic malformations of the cerebral cortex. *Am J Med Genet* 2001; 106(2): 160–173. DOI: 10.1002/ajmg.1569
16. Guerrini R., Mei D., Sisodiya S., Sicca F., Harding B., Takahashi Y. et al. Germline and mosaic mutations of FLN1 in men with periventricular heterotopia. *Neurology* 2004; 63(1): 51–56. DOI: 10.1212/01.wnl.0000132818.84827.4d.
17. Masurel-Paulet A., Haan E., Thompson E.M., Goizet C., Thauvin-Robinet C., Tai A. et al. Lung disease associated with periventricular nodular heterotopia and an FLNA mutation. *Eur J Med Genet* 2011; 54(1): 25–28. DOI: 10.1016/j.ejmg.2010.09.010.
18. de Wit M.C., Tiddens H.A., de Coe I.F., Mancini G.M. Lung disease in FLNA mutation: confirmatory report. *Eur J Med Genet* 2011; 54: 299–300. DOI: 10.1016/j.ejmg.2010.12.009
19. Reinstein E., Chang B.S., Robertson S.P., Rimoin D.L., Katzir T. Filamin A mutation associated with normal reading skills and dyslexia in a family with periventricular heterotopia. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(8): 1897–1901. DOI: 10.1002/ajmg.a.35455
20. Walker L.M., Katzir T., Liu T., Ly J., Corriveau K., Barzilai M. et al. Gray matter volumes and cognitive ability in the epileptogenic brain malformation of periventricular nodular heterotopia. *Epilepsy Behav* 2009; 15(4): 456–460. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.05.009
21. Eltahir S., Ahmad K.S., Al-Balawi M.M., Bukhamsien H., Al-Mobaireek K., Alotaibi W. et al. Lung disease associated with filamin A gene mutation: a case report. *J Med Case Rep* 2016; 10: 97. DOI: 10.1186/s13256-016-0871-1
22. Lord A., Shapiro A.J., Saint-Martin C., Claveau M., Melançon S., Wintermark P. Filamin A Mutation May Be Associated With Diffuse Lung Disease Mimicking Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Newborns. *Respiratory Care* 2014; 59(11): e171–e177. DOI: 10.4187/respcare.02847
23. Burrage L.C., Guillerman R.P., Das S., Singh S., Schady D.A., Morris S.A. et al. Lung Transplantation for FLNA-Associated Progressive Lung Disease. *J Pediatr* 2017; 186: 118–123.e6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.03.045
24. Pelizzo G., Collura M., Puglisi A., Pappalardo M.P., Agolini E., Novelli A. et al. Congenital emphysematous lung disease associated with a novel Filamin A mutation. Case report and literature review. *BMC Pediatr* 2019; 19(1): 86. DOI: 10.1186/s12887-019-1460-4
25. Demirel N., Ochoa R., Dishop M.K., Holm T., Gershan W., Brotman G. Respiratory distress in a 2-month-old infant: Is the primary cause cardiac, pulmonary or both? *Respir Med Case Rep* 2018; 25: 61–65. DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.06.010
26. Kinane T.B., Lin A.E., Lahoud-Rahme M., Westra S.J., Mark E.J. Case 4-2017. A 2-Month-Old Girl with Growth Retardation and Respiratory Failure. *N Engl J Med* 2017; 376(6): 562–574. DOI: 10.1056/NEJMcpc1613465
27. Sasaki E., Byrne A.T., Phelan E., Cox D.W., Reardon W. A review of filamin A mutations and associated interstitial lung disease. *Eur J Pediatr* 2019; 178 (2): 121–129. DOI: 10.1007/s00431-018-3301-0
28. Yoshii K., Matsumoto H., Hirasawa K., Sakauchi M., Hara H., Ito S. et al. Microdeletion in Xq28 with a polymorphic inversion in a patient with FLNA-associated progressive lung disease. *Respir Investig* 2019; 57(4): 395–398. DOI: 10.1016/j.resinv.2019.02.008.
29. Shelmerdine S.C., Semple T., Wallis C., Aurora P., Moledina S., Ashworth M.T. et al. Filamin A (FLNA) mutation-A newcomer to the childhood interstitial lung disease (ChILD) classification. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52(10): 1306–1315. DOI: 10.1002/ppul.23695
30. Singh S., Schecter M.G., Guillerman R.P., Baker M.L., Malloy G.B. Case series of four infants with severe infantile respiratory failure associated with Filamin A mutation leading to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: A2252.
31. Bickel S., Siefman M., Eid N.S. Interstitial lung disease, bronchiectasis, and asthma in a patient with filamin A, alpha (FLNA) mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: A5487.
32. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. К вопросу об интерстициальных заболеваниях легких у детей: диффузные нарушения роста и развития легких. *Педиатр* 2016; 7: 104–112. [Boitsova E.V., Ovsyannikov D.Y. To the question of interstitial lung diseases in children: diffuse disorders of the pulmonary growth and development. *Pediatr* 2016; 7: 104–112 (in Russ.)]
33. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Беляшова М.А., Ашерова И.К. Интерстициальные заболевания легких у младенцев. М.: РУДН, 2014; 178. [Ovsyannikov D.Yu., Boitsova E.V., Belyashova M.A., Asherova I.K. Interstitial lung disease in infants. Moscow: RUDN University, 2014; 178. (in Russ.)]
34. Semple T.R., Ashworth M.T., Owens C.M. Interstitial Lung Disease in Children Made Easier... Well, Almost. *Radiographics* 2017; 37(6): 1679–1703. DOI: 10.1148/rg.2017170006
35. Razinia Z., Ma kela T., Yla nne J., Calderwood D.A. Filamins in mechanosensing and signaling. *Annu Rev Biophys* 2012; 41: 227–246. DOI: 10.1146/annurev-biophys-050511-102252
36. Guet R., Ve rollet C., Lamsoul I., Cougoule C., Poincloux R., Labrousse A. et al. Macrophage mesenchymal migration requires podosome stabilization by filamin A. *J Biol Chem* 2012; 287(16): 13051–13062. DOI: 10.1074/jbc.M111.307124
37. Loo D.T., Kanner S.B., Aruffo A. Filamin binds to the cytoplasmic domain of the beta1-integrin. Identification of amino acids responsible for this interaction. *J Biol Chem* 1998; 273: 23304–23312. DOI: 10.1074/jbc.273.36.23304

38. Банкалари Э. Легкие новорожденных. Проблемы и противоречия в неонатологии. Под ред. Р.А. Полин. Пер. с англ. под ред. Д.Ю. Овсянникова. Москва: Логосфера, 2015; 649. [Bancolari E. Neonatal lungs. Problems and conflicts in neonatology. P.A. Polin (ed.). Translated from English by D.Yu. Ovsyannikov (ed.). Moscow: Logosphaera, 2015; 649. (in Russ.)]
39. Lange M., Kasper B., Bohring A., Rutsch F., Kluger G., Hoffman S. et al. 47 patients with FLNA associated periventricular nodular heterotopia. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 134. DOI: 10.1186/s13023-015-0331-9
40. Lardeux A., Kyndt F., Lecoite S., Marec H.L., Merot J., Schott J.J. et al. Filamin-a-related myxomatous mitral valve dystrophy: genetic, echocardiographic and functional aspects. *J Cardiovasc Transl Res* 2011; 4(6): 748–756. DOI: 10.1007/s12265-011-9308-9.
41. Bernstein J.A., Bernstein D., Hehr U., Hudgins L. Familial cardiac valvulopathy due to filamin A mutation. *Am J Med Genet A* 2011; 155A(9): 2236–2241. DOI: 10.1002/ajmg.a.34132
42. Белозеров Ю.М., Магомедова Ш.М. Синдром X-сцепленной миксоматозной клапанной дистрофии сердца. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2010; 55(4): 37–39. [Belozarov Yu.M., Magomedova Sh.M. X-linked myxomatous valvular cardiac dystrophy syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2010; 55(4): 37–39 (in Russ.)]
43. Robertson S.P., Twigg S.R.F., Sutherland-Smith A.J., Biancalana V., Gorlin R.J., Horn D. et al. Localized mutations in the gene encoding the cytoskeletal protein filamin A cause diverse malformations in humans. *Nat Genet* 2003; 33: 487–491. DOI: 10.1038/ng1119
44. Джонс К.Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смит. Атлас-справочник. Пер. с англ. под ред. А.Г. Азова. Москва: Практика, 2011; 1024. [Jones K.L. Hereditary syndromes according to David Smith. Atlas-reference. Translated from English by A.G. Azov (ed.). Moscow: Praktika, 2011; 1024. (in Russ.)]
45. Hehr U., Hehr A., Uyanik G., Phelan E., Winkler J., Reardon W. A filamin A splice mutation resulting in a syndrome of facial dysmorphism, periventricular nodular heterotopia, and severe constipation reminiscent of cerebro-fronto-facial syndrome. *J Med Genet* 2006; 43(6): 541–544. DOI: 10.1136/jmg.2005.038505
46. Sheen V.L., Jansen A., Chen M.H., Parrini E., Morgan T., Ravenscroft R. et al. Filamin A mutations cause periventricular heterotopia with Ehlers–Danlos syndrome. *Neurology* 2005; 64(2): 254–262. DOI: 10.1212/01.WNL.0000149512.79621.DF.
47. Nurden P., Debili N., Coupry I., Bryckaert M., Youlyouz-Marjak I., Sole G. et al. Thrombocytopenia resulting from mutations in filamin A can be expressed as an isolated syndrome. *Blood* 2011; 118(22): 5928–5937. DOI: 10.1182/blood-2011-07-365601
48. Chardon J.W., Mignot C., Aradhya S., Keren B., Afenjar A., Kaminska A. et al. Deletion of filamin A in two female patients with periventricular nodular heterotopia. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(6): 1512–1516. DOI: 10.1002/ajmg.a.35409
49. de Wit M.C., Kros J.M., Halley D.J., de Coe I.F., Verdijk R., Jacobs B.C. et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(4): 426–428. DOI: 10.1136/jnnp.2008.149419
50. Fergelot P., Coupry I., Rooryck C., Deforges J., Maurat E., Solé G. et al. Atypical male and female presentations of FLNA-related periventricular nodular heterotopia. *Eur J Med Genet* 2012; 55(5): 313–318. DOI: 10.1016/j.ejmg.2012.01.018
51. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева А.С., Даниэл-Абу М., Елисеева Т.И. Длительная домашняя кислородотерапия у детей: кому, когда, как? *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского* 2018; 97(6): 133–140. [Belyashova M.A., Ovsyannikov D.Y., Zaitseva A.S., Daniel-Abu M., Eliseeva T.I. Long-term home oxygen therapy in children: in whom, where, how? *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2018; 97(6): 133–140. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-133-140
52. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Даниэл-Абу М. Длительная домашняя кислородотерапия у детей. Учебно-методическое пособие для врачей и родителей в вопросах и ответах. *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2019; 7(4): 93–102. [Zhestkova M.A., Ovsyannikov D.Y., Daniel-Abu M. Long-term home oxygen therapy in children. Study guide for doctors and parents in questions and answers. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye* 2019; 7(4): 93–102 (in Russ.)] DOI: 10.24411/2308-2402-2019-14008
53. Руководство по легочной гипертензии у детей. Под ред. Л.А. Бокерия, С.В. Горбачевского, М.А. Школьниковой. М., 2013; 416. [Guidelines for pulmonary hypertension in children. L.A. Bokeriya, S.V. Gorbachevsky, M.A. Shkolnikova (eds). Moscow, 2013; 416. (in Russ.)]

Поступила: 17.09.20

Received on: 2020.09.17

Источник финансирования: исследование проведено в рамках финансирования инициативной научно-исследовательской работы Медицинского института РУДН по теме № 031216-0-000 «Изучение клинико-патогенетических аспектов приобретенных и врожденных заболеваний дыхательной системы у детей».

Funding sources: the study was carried out within the framework of financing the initiative research work of the Medical Institute of the RUDN University on topic No. 031216-0-000 “Research of the clinical and pathogenetic aspects of acquired and congenital diseases of the respiratory system in children”.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.