

Оригинальная статья



Читать онлайн
Read online

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Мирошниченко В.П.¹, Овсянников Д.Ю.^{1,2}, Абрамян М.А.^{1,2}, Кузенкова Л.М.³, Айсина В.А.³, Бойцова Е.В.⁴, Гитинов Ш.А.^{1,2}, Гнеушева О.А.¹, Горбунов А.В.^{1,5}, Горев В.В.¹, Иванова А.В.⁶, Ковалев И.А.^{5,7}, Кондакова О.Б.³, Котлукова Н.П.^{5,8}, Кравченко Н.Е.⁹, Кузнецова А.А.⁴, Лялина А.А.³, Миклашевич И.М.⁵, Петрова С.И.⁴, Пушкин А.А.³, Симонова О.И.³, Соломатина Н.М.⁴, Стрельникова В.А.^{1,2}, Суетина О.А.⁹, Тележникова Н.Д.⁸, Трунина И.И.^{5,8}, Савостьянов К.В.³

Заболевание, обусловленное патогенными вариантами гена филамина А (*FLNA*): результаты многоцентрового исследования

¹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы, 119049, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов имени П. Лумумбы» Минобрнауки России, 117198, Москва, Россия;

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117437, Москва, Россия;

⁶ГБУЗ Тверской области «Детская областная клиническая больница», 170100, Тверь, Россия;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, 121552, Москва, Россия;

⁸ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения города Москвы, 125373, Москва, Россия;

⁹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Минобрнауки России, 115522, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Патогенные варианты гена *FLNA* приводят к повреждениям различных органов и систем, формирующимся в эмбриональном периоде. Наиболее часто поражаются головной мозг (эпилепсия), сердечно-сосудистая система (врождённые пороки сердца, лёгочная гипертензия), лёгкие (эмфизема).

Цель исследования — генетическая, клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика пациентов с заболеванием, обусловленным патогенными вариантами гена *FLNA*.

Материалы и методы. Наблюдались 6 девочек с идентифицированными патогенными вариантами гена *FLNA*. Использованные методы: генеалогический, секвенирование полного экзона, секвенирование по Сэнгеру, электроэнцефалография, магнитно-резонансная томография головного мозга, эхокардиография, катетеризация правых отделов сердца с определением давления и сопротивления в малом круге кровообращения и давления заклинивания лёгочных капилляров, компьютерная томография органов грудной клетки.

Результаты. У всех пациентов диагностирована перивентрикулярная нодулярная гетеротопия и задержка психомоторного развития; у 2 — эпилепсия; у 4 — дисплазия клапанов сердца; у 3 — открытый артериальный проток, у 3 — септальные дефекты, у 2 — двустворчатый аортальный клапан, у 5 — лёгочная гипертензия; у 5 — эмфизема лёгких; у 1 — врождённая диафрагмальная грыжа. За время наблюдения умерли 2 пациента.

Заключение. Постановка диагноза и наблюдение пациентов с патогенными вариантами гена *FLNA* является вызовом для мультидисциплинарной команды врачей многопрофильного педиатрического стационара. Представленная когорта из 6 пациентов отражает наиболее типичные проявления данной патологии, тяжесть и скорость развития болезни у детей первых лет жизни.

Ключевые слова: ген *FLNA*; филамин А; перивентрикулярная нодулярная гетеротопия; эпилепсия; лёгочная гипертензия; врождённые пороки сердца; эмфизема лёгких; дети

Соблюдение этических стандартов. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013 г.) с соблюдением федерального закона № 152-ФЗ от 27.07.2006 (ред. от 31.12.2017) «О персональных данных». От законных представителей пациентов было получено добровольное письменное информированное согласие.

Для цитирования: Мирошниченко В.П., Овсянников Д.Ю., Абрамян М.А., Кузенкова Л.М., Айсина В.А., Бойцова Е.В., Гитинов Ш.А., Гнеушева О.А., Горбунов А.В., Горев В.В., Иванова А.В., Ковалев И.А., Кондакова О.Б., Котлукова Н.П., Кравченко Н.Е., Кузнецова А.А., Лялина А.А., Миклашевич И.М., Петрова С.И., Пушкин А.А., Симонова О.И., Соломатина Н.М., Стрельникова В.А., Суетина О.А., Тележникова Н.Д., Трунина И.И., Савостьянов К.В. Заболевание, обусловленное патогенными вариантами гена филамина А (*FLNA*): результаты многоцентрового исследования. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2025; 6(2): 72–84. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2025-6-2-72-84>
<https://elibrary.ru/eacojw>

Для корреспонденции: Мирошниченко Владимир Петрович, e-mail: vmiroshnichenko@morozdgbk.ru

Участие авторов:

Мирошниченко В.П. — ведение пациентов, написание текста, сбор материала и обработка данных, обзор публикаций по теме;
Овсянников Д.Ю. — ведение и консультации пациентов, написание текста, сбор материала и обработка данных, концепция, редактирование текста;
Абрамян М.А. — ведение пациентов, концепция, редактирование текста;
Кузенкова Л.М. — редактирование текста, ведение пациента, оценка неврологического статуса пациентов;
Айсина В.А. — анализ и интерпретация данных электроэнцефалографии, сбор материала и обработка данных;

- Бойцова Е.В. — обзор публикаций по теме;
Гитинов Ш.А. — ведение пациентов, сбор материала и обработка данных;
Гнеушева О.А. — ведение пациента, сбор материала и обработка данных;
Горбунов А.В. — оценка результатов нейровизуализации, сбор материала и обработка данных;
Горев В.В. — организация медицинской помощи пациентам;
Иванова А.В. — ведение пациента, сбор материала и обработка данных;
Ковалев И.А. — консультация пациента, сбор материала и обработка данных, организация медицинской помощи пациентам;
Кондакова О.Б. — консультация пациентов, сбор материала и обработка данных;
Котлукова Н.П. — консультация пациента, концепция, сбор материала и обработка данных;
Кравченко Н.Е. — обзор публикаций по теме;
Кузнецова А.А. — консультация пациента, сбор материала и обработка данных;
Лялина А.А. — редактирование текста, оценка неврологического статуса и фенотипа пациентов;
Миклашевич И.М. — ведение пациентов, сбор материала и обработка данных;
Петрова С.И. — консультация пациента, сбор материала и обработка данных;
Пушков А.А. — проведение молекулярно-генетической диагностики, анализ и обработка результатов молекулярно-генетической диагностики;
Симонова О.И. — консультация пациента, сбор материала и обработка данных;
Соломатина Н.М. — ведение пациента, сбор материала и обработка данных;
Стрельникова В.А. — сбор материала и обработка данных;
Суетина О.А. — обзор публикаций по теме;
Тележникова Н.Д. — ведение пациента, сбор материала и обработка данных;
Трунина И.И. — консультация пациента, сбор материала и обработка данных;
Савостьянов К.В. — анализ и обработка результатов молекулярно-генетической диагностики, концепция, редактирование текста.
- Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Поступила 22.04.2025

Принята к печати 28.05.2025

Опубликована 20.08.2025

Vladimir P. Miroshnichenko¹, Dmitry Yu. Ovsyannikov^{1,2}, Mikhail A. Abramyan^{1,2},
Lyudmila M. Kuzenkova³, Victoria A. Aisyna³, Evgenia V. Boytsova⁴, Shamil A. Gitinov^{1,2},
Olga V. Gneusheva¹, Alexander V. Gorbunov^{1,5}, Valery V. Gorev¹, Anna V. Ivanova⁶, Igor A. Kovalev^{5,7},
Olga B. Kondakova³, Natalia P. Kotlukova^{5,8}, Nadezhda E. Kravchenko⁹, Alla A. Kuznetsova⁴,
Anastasia A. Lyalina³, Irina M. Miklashevich⁵, Svetlana I. Petrova⁴, Alexander A. Pushkov³,
Olga I. Simonova³, Natalia M. Solomatina⁴, Valeria A. Strelnikova^{1,2}, Oksana A. Suetina⁹,
Natalia D. Telezhnikova⁸, Inna I. Trunina^{5,8}, Kirill V. Savostyanov³

Filamin A (*FLNA*) gene mutation-associated disease: results of a multicenter study

¹Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow, 119049, Russian Federation;

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198, Russian Federation;

³National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

⁴St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, 194100, Russian Federation;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117437, Russian Federation;

⁶Children's Regional Clinical Hospital, Tver, 170100, Russian Federation;

⁷National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev, Moscow, 121552, Russian Federation;

⁸Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyeva, Moscow, 125373, Russian Federation;

⁹Scientific Center of Mental Health, Moscow, 115522, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Pathogenic variants of the *FLNA* gene cause damage to various organs and systems formed in the embryonic period. The most frequently affected organs are the brain (epilepsy), cardiovascular system (congenital heart defects, pulmonary hypertension — PH), and lungs (emphysema).

The aim of the study: genetic, clinical, laboratory, and instrumental characteristics of patients with a disease caused by pathogenic variants of the *FLNA* gene.

Materials and methods. Six girls with identified pathogenic variants of the *FLNA* gene were observed. The methods used: genealogical, whole exome sequencing, Sanger sequencing, electroencephalography, brain MRI, echocardiography, right heart catheterization with determination of pressure and resistance in the pulmonary circulation and pulmonary capillary wedge pressure, CT of the chest organs.

Results. The article presents the results of a molecular genetic study of the *FLNA* gene. All patients were diagnosed with periventricular nodular heterotopia and psychomotor retardation, 2 of them had epilepsy; 4 children had heart valve dysplasia; 3 had patent ductus arteriosus, 3 had septal defects, 2 had bicuspid aortic valve, 5 had pulmonary hypertension; 5 had pulmonary emphysema; 1 had congenital diaphragmatic hernia. Two patients died during the observation period.

Conclusion. Diagnosis and observation of patients with pathogenic variants of the *FLNA* gene is a challenge for a multidisciplinary team of doctors at a multidisciplinary pediatric hospital. The presented cohort of 6 patients reflects the most typical manifestations of this pathology, the severity and rate of development of disease in infants.

Keywords: *FLNA* gene; filamin A; periventricular nodular heterotopia; epilepsy; pulmonary hypertension; congenital heart defects; pulmonary emphysema; children

Compliance with ethical standards. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration (2013) and Federal Law No. 152-FZ of July 27, 2006 (as amended on December 31, 2017) "On Personal Data". Voluntary written informed consent was obtained from the patients' legal representatives.

For citation: Miroshnichenko V.P., Ovsyannikov D.Yu., Abramyan M.A., Kuzenkova L.M., Aisina V.A., Boytsova E.V., Gitinov Sh.A., Gneusheva O.A., Gorbunov A.V., Gorev V.V., Ivanova A.V., Kovalev I.A., Kondakova O.B., Kotlukova N.P., Kravchenko N.E., Kuznetsova A.A., Lyalina A.A., Miklashevich I.M., Petrova S.I., Pushkov A.A., Simonova O.I., Solomatina N.M., Strelnikova V.A., Suetina O.A., Telezhnikova N.D., Trunina I.I., Savostyanov K.V. Disease caused by pathogenic variants of the filamin A gene (*FLNA*): results of a multicenter study. *Nevrologicheskij zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2025; 6(2): 72–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2025-6-2-72-84>
<https://elibrary.ru/eacojw>

For correspondence: Vladimir P. Miroshnichenko, e-mail: vmiroshnichenko@morozdgbk.ru

Contribution:

- Miroshnichenko V.P. — patient management, text writing, material collection and data processing, reviewing publications on the topic;
Ovsyannikov D.Yu. — patient management and consultations, text writing, material collection and data processing, concept, text editing;
Abramyan M.A. — patient management, concept, text editing;
Kuzenkova L.M. — text editing, patient management, assessing the neurological status of patients;
Aisina V.A. — analysis and interpretation of electroencephalography data, collecting material and processing data;
Boytsova E.V. — reviewing publications on the topic;
Gitinov Sh.A. — patient management, material collection and data processing;
Gneusheva O.A. — patient management, material collection and data processing;
Gorbunov A.V. — neuroimaging results assessment, material collection and data processing;
Gorev V.V. — medical care organization for patients;
Ivanova A.V. — patient management, material collection and data processing;
Kovalev I.A. — patient consultation, material collection and data processing, medical care organization for patients;
Kondakova O.B. — patient consultation, material collection and data processing;
Kotlukova N.P. — patient consultation, concept, material collection and data processing;
Kravchenko N.E. — review of publications on the topic;
Kuznetsova A.A. — patient consultation, material collection and data processing;
Lyalina A.A. — text editing, assessment of neurological status and phenotype of patients;
Miklashevich I.M. — patient management, material collection and data processing;
Petrova S.I. — patient consultation, material collection and data processing;
Pushkov A.A. — molecular genetic diagnostics, analysis and processing of molecular genetic diagnostics results;
Simonova O.I. — patient consultation, material collection and data processing;
Solomatina N.M. — patient management, material collection and data processing;
Strelnikova V.A. — material collection and data processing;
Suetina O.A. — review of publications on the topic;
Telezhnikova N.D. — patient management, material collection and data processing;
Trunina I.I. — patient consultation, material collection and data processing;
Savostyanov K.V. — analysis and processing of molecular genetic diagnostics results, concept, text editing.
All co-authors — responsibility for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: April 22, 2025

Accepted: May 28, 2025

Published: August 20, 2025

Введение

Мутации в генах, кодирующих структурные белки цитоскелета, оказывают фундаментальное воздействие на организм. Одним из таких белков является филамин А. При повреждении гена *FLNA*, кодирующего белок филамин А (OMIM #300017), возникают множественные врождённые пороки и аномалии опорно-двигательного аппарата, головного мозга, сердца, лёгких и других органов. До эпохи молекулярно-генетического анализа описываемое заболевание относили к X-сцепленным болезням соединительной ткани с неврологическими, кожными или сосудистыми проявлениями [1]. После внедрения в рутинную практику технологии секвенирования были верифицированы мута-

ции гена, отвечающие за разнообразные структурные нарушения, происходящие в эмбриогенезе. Ген *FLNA* состоит из 46 кодирующих экзонов. Между 9-м и 10-м экзонами находится специфический терминирующий так называемый «ядовитый экзон», при активации которого в определённых тканях возможно прекращение синтеза белка. Мутации в этой области приводят к тяжёлому фенотипу болезни [2]. В зависимости от типа мутации может возникнуть преждевременная терминация продукции филамина А, в таких случаях развивается перивентрикулярная нодулярная гетеротопия (ПНГ), врождённые пороки сердца (ВПС), дисплазия клапанов сердца [1, 3]. В других случаях мутация приводит к избыточному добавлению 28 аминокислотных остатков на N-конце белка, что при нормальном

развитии сердца и мозга вызывает гастроэнтерологические проявления в виде хронического запора, в тяжёлых случаях — мальротации кишечника [4].

Причиной ПНГ является нарушение миграции нейронов в эмбриональном периоде, приводящее к образованию узлов серого вещества перивентрикулярно, что сопровождается эпилепсией и когнитивными нарушениями [5]. Диагноз подтверждается данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Описаны другие аномалии головного мозга: гипоплазия или агенезия мозолистого тела, гипоплазия мозжечка, микроцефалия и др. [6]. Патология сердечно-сосудистой системы, в том числе лёгочного сосудистого русла, разнообразна. Описаны ВПС, такие как открытый артериальный проток, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, патология клапанного аппарата сердца и магистральных сосудов [7]. Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — нередкая патология у пациентов с патогенными вариантами гена *FLNA* [8]. Симптомы лёгочной патологии могут варьировать от рецидивирующих инфекций нижних дыхательных путей до тяжёлой дыхательной недостаточности (ДН), требующей искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), длительной кислородотерапии, вплоть до потребности в трансплантации лёгких [9, 10]. Хроническая ДН из-за паренхиматозного поражения лёгких приводит к персистирующей гипоксемии, которая, в свою очередь, потенцирует вазоконстрикцию сосудов малого круга кровообращения с последующим ремоделированием артерий и артериол, приводя таким образом к ЛАГ [11]. В наиболее тяжёлых случаях, когда поражён протяжённый участок гена *FLNA*, манифестация происходит с рождения в виде выраженной ДН, отставания физического и психомоторного развития, а также недостаточности кровообращения на фоне ВПС, ЛАГ. Выполнение инструментальных методов обследования, в том числе МРТ головного мозга, визуализация фенотипа сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) позволяют клиницистам заподозрить системный процесс повреждения внутренних органов и головного мозга и отправить ребёнка на генетическое обследование.

Цель исследования — генетическая, клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика пациентов с патогенными вариантами гена *FLNA*.

Материалы и методы

Многоцентровое описательное исследование проводилось на базе нескольких медицинских учреждений, где проходили обследование и лечение 6 детей с выявленными патогенными вариантами гена *FLNA*. Критериями включения являлись респираторная патология, недостаточность кровообращения на фоне некорригированных ВПС или лёгочной гипертензии (ЛГ), структурная патология головного мозга, подтверждённая данными МРТ у детей с верифицированными патогенными вариантами в гене *FLNA*. Крите-

риями исключения были отсутствие выполненного молекулярно-генетического исследования или отсутствие патогенного варианта в гене *FLNA*.

Молекулярно-генетическое исследование проводили методом высокопроизводительного секвенирования с дальнейшей валидацией выявленных генетических вариантов с помощью секвенирования по Сэнгеру. В отдельном случае заподозренная протяжённая делеция экзонов 7–9 гена *FLNA* была валидирована при помощи ПЦР в режиме реального времени. Ещё в одном клиническом наблюдении потребовался повторный биоинформатический анализ, т. к. результаты предыдущих исследований не укладывались в клиническую картину заболевания ребёнка.

Проводились клинико-генеалогическое, объективное, неврологическое, лабораторное и инструментальное обследования детей, включавшие МРТ головного мозга, электроэнцефалографию (ЭЭГ), в том числе ночной видео-ЭЭГ-мониторинг, ЭхоКГ, электрокардиографию, катетеризацию правых отделов сердца с определением давления и сопротивления в малом круге кровообращения и давления заклинивания лёгочных капилляров; обзорную рентгенографию, компьютерную томографию органов грудной клетки, трахеобронхоскопию. Были проанализированы назначенная терапия и исходы заболевания.

Данные пациентов сравнивали с результатами, полученными при проведении систематического обзора [12]. Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи программы «Microsoft Office Excel» («Microsoft»), данные выражали в процентах.

Результаты

Обобщены данные о 6 детях с диагнозом, верифицированным молекулярно-генетическими методами. Результаты и характеристика пациентов представлены в **табл. 1**. В **табл. 2** приведена характеристика пациентов, обследованных нами, в сравнении с данными систематического обзора [12].

У всех 6 пациентов были выявлены каузальные варианты гена *FLNA* (табл. 1). Нами выявлены один описанный ранее как патогенный миссенс-вариант и один патогенный вариант, приводящий к нарушению сплайсинга, не описанный ранее. В 2 случаях были установлены небольшие делеции, приводящие к сдвигу рамки считывания, одна из которых не была описана ранее. Еще у 2 пациентов выявлены протяжённые делеции: у пациента № 5 делеция затрагивала экзоны 7–9 гена *FLNA* и описана ранее в нашем исследовании [13], а у пациента № 2 делеция включала весь ген *FLNA* и не была описана в базах данных ранее. Семейный сегрегационный анализ позволил установить, что у 4 из 6 пациентов мутации в гене *FLNA* были выявлены *de novo*, в остальных случаях обследование родителей не проводилось.

Все пациенты были женского пола; 5 из 6 детей наблюдались в клиниках с рождения из-за ранней ма-

Таблица 1. Результаты генетического анализа и характеристика пациентов
Table 1. Results of genetic analysis and patient characteristics

Признаки Signs	Пациент Patient					
	1	2	3	4	5	6
Демографическая характеристика и исходы Demographic characteristics and outcomes						
Пол Gender	Женский Female	Женский Female	Женский Female	Женский Female	Женский Female	Женский Female
Масса тела при рождении, г Birth weight, g	3050	2370	3000	2770	3080	2750
Исходы Outcomes	Жива Alive	Умерла Died	Жива Alive	Жива Alive	Умерла Died	Жива Alive
Результаты генетического обследования, семейного сегрегационного анализа Results of genetic testing, family segregation analysis						
Геномная координата Genomic coordinate	chrX:153577816del	chrX:?_154348838_154381206_?del	chrX:153599308 C>A	chrX:154349706TGGAGAT GA>T	chrX:?_153594701-153594780_?del	chrX:154351042C>T
Нуклеотидный вариант Nucleotide variant	c.7671del	–	c.306G>T	c.7487_7494del	–	c.7024-1G>A
Аминокислотный вариант Amino acid variant	p.Ser2558Alafs*10	–	p.M102I	p.Leu2496Hfs*58	–	–
Описание в литературе Description in literature	[13]	Не описан Not described	[14]	Не описан Not described	[13]	Не описан Not described
Семейный анамнез Family history	<i>De novo</i>	Нет данных No data	Нет данных No data	<i>De novo</i>	<i>De novo</i>	<i>De novo</i>
Манифестация Manifestation						
Возраст Age	С рождения From birth	С рождения From birth	С рождения From birth	В 1 год 1 year old	С рождения From birth	С рождения From birth
Симптомы Symptoms	ДН, ЛГ Respiratory failure, Pulmonary hypertension	ЛГ Pulmonary hypertension	ДН Respiratory failure	Эпилепсия Epilepsy	ДН Respiratory failure	ДН, ЛГ Respiratory failure, pulmonary hypertension
Поражение центральной нервной системы CNS lesion						
ПНГ PNH	Есть Yes	Есть Yes	Есть Yes	Есть Yes	Есть Yes	Есть Yes
Эпилепсия Epilepsy	Нет No	Нет No	Есть Yes	Есть Yes	Нет No	Нет No
Задержка психомоторного развития Mental retardation	Лёгкая Mild	Лёгкая Mild	Средняя Moderate	Средняя Moderate	Средняя Moderate	Тяжёлая Severe

Продолжение табл. 1 см на стр. 77.

Признаки Signs	Пациент Patient					
	1	2	3	4	5	6
Поражение сердечно-сосудистой системы и терапия Cardio-vascular diseases and therapy						
ВПС CHD	Открытый артериальный проток PDA	Дефект межжелудочковой перегородки; дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток VSD, ASD, PDA	Нет No	Нет No	Дефект межпредсердной перегородки, двустворчатый аортальный клапан, ASD, BAV	Дефект межжелудочковой перегородки; дефект межпредсердной перегородки, двустворчатый аортальный клапан, открытый артериальный проток VSD, ASD, BAV, PDA
Дисплазия клапанов сердца Heart valve dysplasia	Есть Yes	Есть Yes	Нет No	Нет No	Есть Yes	Есть Yes
ЛГ PH	Прекапиллярная Precapillary	Прекапиллярная Precapillary	Прекапиллярная Precapillary	Нет No	Смешанная Mixed	Смешанная Mixed
ЛАГ-терапия PAH therapy	Силденафил, бозентан Sildenafil, bosentan	Силденафил, бозентан Sildenafil, bosentan	Силденафил, бозентан Sildenafil, bosentan	Нет No	Силденафил, бозентан, иллопрост, оксид азота Sildenafil, bosentan, illoprost, nitric oxide	Силденафил Sildenafil
Поражение лёгких и терапия Lung damage and therapy						
Эмфизема Emphysema	Есть Yes	Есть Yes	Есть Yes	Нет No	Есть Yes	Есть Yes
Кислородотерапия/ ИВЛ Oxygen therapy/ artificial ventilation	Есть Yes	Есть Yes	Есть Yes	Нет No	Есть Yes	Есть Yes

Примечание. ЛГ — лёгочная гипертензия, ЦНС — центральная нервная система, ПНГ — перивентрикулярная узловатая гетеротопия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ВПС — врождённый порок сердца, ОАП — открытый артериальный проток, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ДАК — двустворчатый аортальный клапан, терапия ЛАГ — терапия лёгочной артериальной гипертензии.
Notes. PH — pulmonary hypertension, CNS — central nervous system, PNH — periventricular nodular heterotopia, CVDs — cardiovascular diseases, CHD — congenital heart defect, PDA — patent ductus arteriosus, VSD — ventricular septal defect, ASD — atrial septal defect, BAV — bicuspid aortic valve, PAH therapy — pulmonary arterial hypertension therapy.

нифестации ДН, длительной потребности в респираторной терапии, кислородотерапии. У всех пациентов по данным МРТ головного мозга была выявлена ПНГ. Диагноз эпилепсии был установлен только 2 детям. У всех наблюдавшихся детей была задержка психомоторного развития различной степени. 4 из 6 детей страдали ВПС, у такого же количества по данным ЭхоКГ была установлена дисплазия клапанов сердца, у 5 детей была диагностирована ЛГ, во всех случаях потребовавшая, кроме кислородотерапии, назначения препаратов ЛАГ-специфической терапии. «Зо-

лотым» стандартом оценки давления и сопротивления в сосудах малого круга кровообращения, а также посткапиллярной ЛГ является ангиокардиография [15]. В 4 из 6 случаев это исследование было выполнено после назначения ЛАГ-специфической терапии, т. к. в связи с возрастом, массой тела и тяжестью состояния детей не представлялось возможным выполнить её ранее. В 1 случае исследование не было выполнено из-за тяжести состояния ребёнка, в другом оно не было рекомендовано из-за отсутствия ДН, недостаточности кровообращения и изменений при ЭхоКГ. Дилатация

Таблица 2. Характеристики пациентов с патогенными вариантами в гене *FLNA* в сравнении с данными систематического обзора [12], число детей (%)

Table 2. Characteristics of patients with pathogenic variants in the *FLNA* gene compared with data from a systematic review [12], number of children (%)

Характеристика Characteristic		Группа исследования Research group	Систематический обзор [12] Systematic review [12]
Пол Gender	мужской male	0/6 (0)	9/83 (11)
	женский female	6/6 (100)	74/83 (89)
Возраст Age	0–1 год 0–1 year	5/6 (83)	19/83 (23)
	1–18 лет 1–18 years	1/6 (17)	25/83 (30)
	> 18 лет > 18 years old	–	39/83 (47)
Поражение центральной нервной системы CNS lesion	ПНГ PNH	6/6 (100)	66 /74(89)
	эпилепсия epilepsy	2/6 (33)	43/74 (58)
	задержка психомоторного развития mental retardation	4/6 (66)	4 /74 (5)
Поражение сердечно-сосудистой системы CVDs	открытый артериальный проток PDA	3/6 (50)	20/44(46)
	дефект межжелудочковой перегородки VSD	2/6 (33)	9/44 (21)
	дефект межпредсердной перегородки ASD	3/6 (50)	4/44 (9)
	двустворчатый аортальный клапан BAV	2/6 (33)	3/44 (7)
	дисплазия клапанов сердца heart valve dysplasia	2/6 (33)	13/44 (30)
	ЛГ PH	5/6 (83)	15/44 (34)
Поражение лёгких и терапия Lung damage and therapy	эмфизема emphysema	5/6 (83)	23/27 (85)
	кислородотерапия/ИВЛ oxygen therapy/mechanical ventilation	5/6 (83)	20/27 (74)

Примечание. ЦНС — центральная нервная система, ПНГ — перивентрикулярная узловатая гетеротопия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ОАП — открытый артериальный проток, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ДАК — двустворчатый аортальный клапан, ЛГ — легочная гипертензия.

Notes. CNS — central nervous system, PNH — periventricular nodular heterotopia, CVDs — cardiovascular diseases, PDA — patent ductus arteriosus, VSD — ventricular septal defect, ASD — atrial septal defect, BAV — bicuspid aortic valve, PH — pulmonary hypertension.

восходящей аорты — грозное проявление патологии, ассоциированной с мутацией в гене *FLNA*, в основном встречающееся после 5 лет жизни и часто связанное с наличием двустворчатого аортального клапана [10]. В нашей серии наблюдений по данным проведённых ЭхоКГ и компьютерной томографии органов грудной клетки только в 1 случае была выявлена дилатация восходящей аорты, которая могла быть усугублена наличием исходно двустворчатого аортального клапана с умеренной степенью стеноза. Также в исследовании представлен пациент с нерестриктивным дефектом межжелудочковой перегородки, что делает невозможным продолжение ЛАГ-терапии (пациент № 6). Дан-

ному пациенту было проведено хирургическое закрытие дефекта межжелудочковой перегородки. У 5 детей по данным компьютерной томографии органов грудной клетки были выявлены очаги консолидации лёгочной паренхимы, эмфизематозные изменения, мозаичная пневматизация, линейные фиброзные тяжи (рис. 1). У пациента № 3 сопутствующей патологией являлась диафрагмальная грыжа, потребовавшая проведения оперативного вмешательства в неонатальном периоде. Пациенты с мутациями в гене *FLNA* часто испытывают трудности при кормлении. У пациента № 6 из-за сочетанной грубой задержки развития, выраженной дыхательной и неврологической патоло-

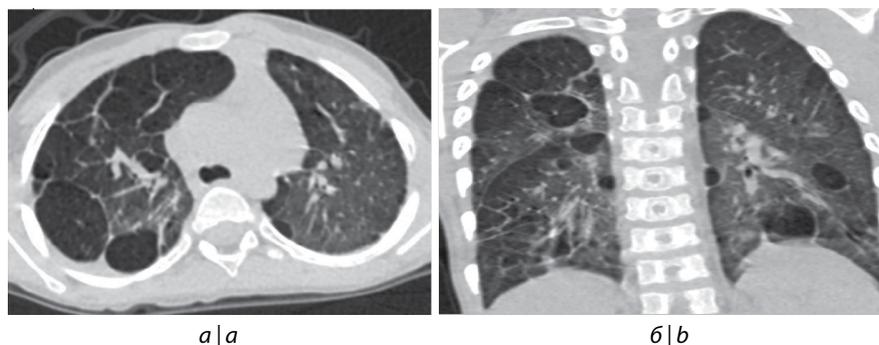


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента № 1 в возрасте 3 лет.

a — аксиальный срез; *b* — фронтальный срез. Эмфизематозные участки округлой формы с чёткими контурами уплотнения по периферии.

Fig. 1. CT scan of the chest of patient No. 1, 3 years.

a — axial section; *b* — frontal section. Emphysematous rounded areas with clear contours of compaction along the periphery.

гии были выполнены гастростомия и трахеостомия. В 2 случаях наступил летальный исход: у пациента № 2 — от ДН, кризовой ЛГ на фоне поражения лёгких респираторно-синцитиальной вирусной этиологии (иммунизация паливизумабом не проводилась) в возрасте 1 года; у пациента № 5 — от сердечной недостаточности на фоне кризового течения ЛГ, усугубившегося в связи со стоматологическим оперативным вмешательством в возрасте 2 лет.

В нашем исследовании особого внимания заслуживает больная с эпилепсией, ассоциированной с ПНГ, и отсутствием поражения сердечно-сосудистой и респираторной систем. Приводим соответствующее клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Диагностический поиск у пациента № 4 начался в возрасте 5 лет из-за трудно поддающейся лечению эпилепсии. Пренатальный и неонатальный анамнезы девочки не отягощены. Развитие до 1,5 лет протекало без особенностей. Дебют приступов в возрасте 1 год 6 мес при повышении температуры тела до 40,5°C на фоне острой респираторной вирусной инфекции, со слов мамы, в виде билатерального тонико-клонического судорожного приступа. Состояние расценено в рамках фебрильных судорог. Повторный приступ в возрасте 5 лет на фоне энтеровирусной инфекции, приступ афебрильный, купирован диазепамом. Была назначена противосудорожная терапия вальпроевой кислотой, препарат отменён родителями через неделю, на фоне чего отмечалось появление повторного эпилептического приступа с последующим эпилептическим статусом, купирован в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии с формированием пареза Тодда справа. Возобновлена терапия вальпроевой кислотой, на фоне чего спустя 6 мес появились жалобы на эпизоды сна в виде открывания глаз, заведения их вправо, в некоторых случаях с последующими клониями в правой руке продолжительностью менее 1 мин. По месту жительства во время проведения ночного видео-ЭЭГ-мониторин-

га эпизоды расценены в рамках типичных абсансов. При пересмотре исходных данных зарегистрирована генерализованная эпилептиформная активность, преимущественно в виде «медленных» комплексов острая—медленная волна частотой около 1,5–2,0 Гц (рис. 2, *a*), а также мультирегиональная эпилептиформная активность, индекс представленности варьировал от низких до средних значений (рис. 2, *b*). Во сне зарегистрированы фокальные тонические эпилептические приступы с региональным началом иктакльного паттерна в лобных отделах (рис. 2, *в*, *г*). По месту жительства к терапии добавлен ламотриджин с отрицательным эффектом в виде увеличения продолжительности приступов до 10 мин. Ламотриджин заменён на этосуксимид и леветирацетам с положительным эффектом в виде ремиссии в течение 2 лет. По результатам МРТ головного мозга выявлена ПНГ (рис. 3). Секвенирование полного экзона выявило патогенный вариант *c.7487_7494del* в гене *FLNA*, приводящий к сдвигу рамки считывания *p.Leu2496Hfs*58*. Родители девочки здоровы. В связи с отсутствием дыхательной или сердечной недостаточности ребёнок ранее никогда не наблюдался пульмонологом или кардиологом. Неврологическое наблюдение за ребёнком продолжается.

Обсуждение

Исследование ограничено малой выборкой из-за крайне редкой распространённости данного заболевания и впервые в нашей стране включает 6 пациентов. Предыдущая отечественная публикация содержала описание 2 клинических наблюдений [13].

Все дети, включённые в исследование, были женского пола, что связано с X-сцепленным характером наследования, частой нежизнеспособностью плодов мужского пола с патогенными вариантами гена *FLNA*. В литературе встречаются описания этой патологии у мальчиков, однако они, как правило, обусловлены миссенс-вариантами гена *FLNA* [6].

Манифестация заболевания в неонатальном периоде у подавляющего большинства наблюдавшихся

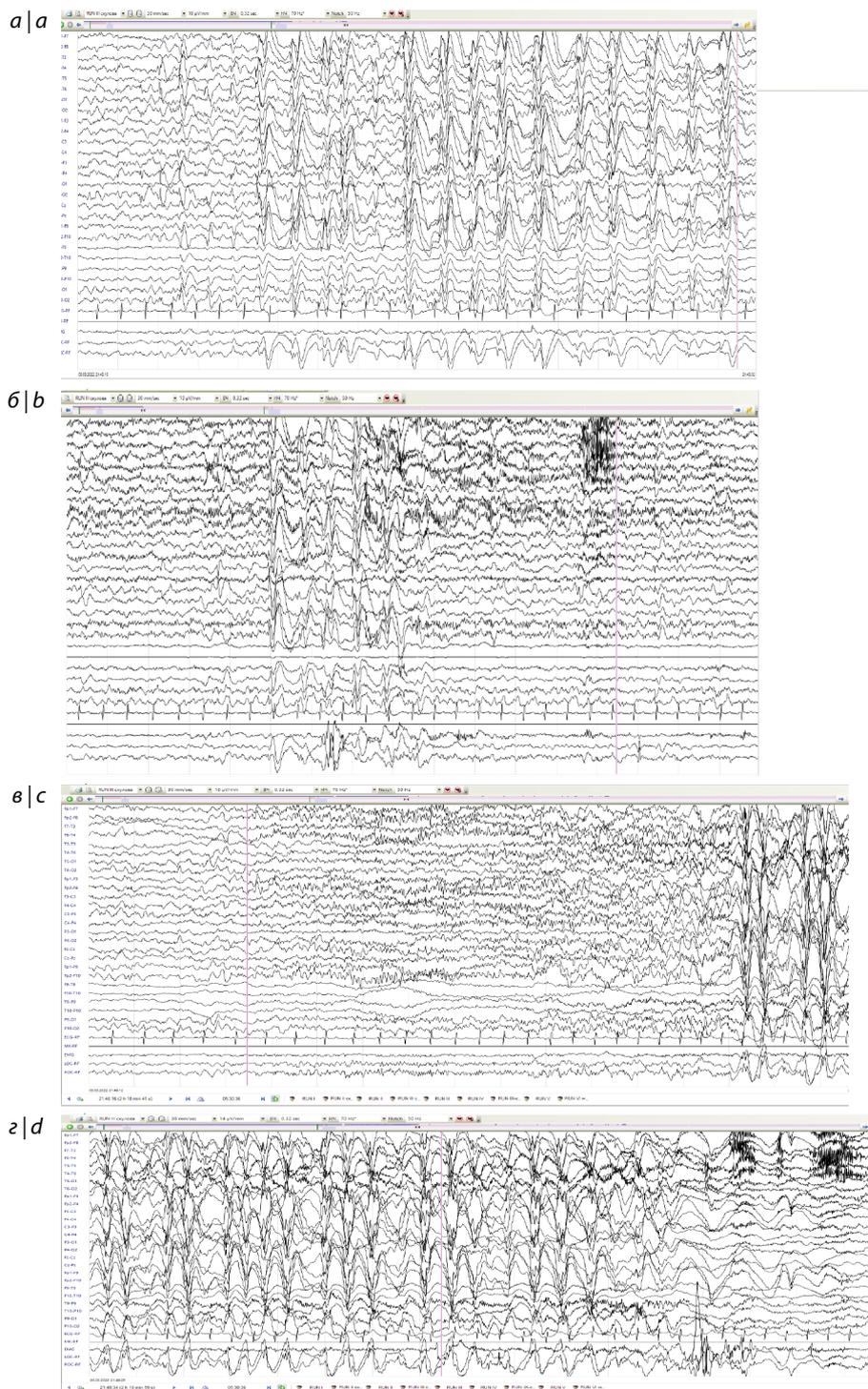


Рис. 2. ЭЭГ пациента № 4.

a — генерализованная эпилептиформная активность комплексов острая–медленная волна частотой 1,5–2,0 Гц; *b* — генерализованная и мультирегиональная эпилептиформная активность; *c* — иктальный паттерн фокального тонического приступа с региональным началом в лобных отделах; *d* — диффузное распространение иктального паттерна.

Fig. 2. EEG of patient No. 4.

a — generalized epileptiform activity of sharp-slow wave complexes with a frequency of 1.5–2.0 Hz; *b* — generalized and multiregional epileptiform activity; *c* — ictal pattern of focal tonic seizure, with regional onset in the frontal lobes; *d* — diffuse spread of ictal pattern.

нами пациентов обусловлена поражением лёгочного сосудистого русла и потребностью в респираторной поддержке, длительной кислородотерапии. У 1 пациента в неонатальном периоде была диагностирована и оперирована диафрагмальная грыжа, которая могла быть самостоятельным предиктором недоразвития (гипоплазии) лёгочной ткани и ЛГ. В доступной литературе не встретилось наблюдений пациентов с патогенными вариантами гена *FLNA* и диафрагмальной грыжей.

Пациент № 2 родился недоношенным с малой массой тела при рождении и также имел гипоплазию лёгких. ЛГ у пациентов с патогенными вариантами в гене *FLNA* в рамках Панамской классификации носит смешанный характер и обусловлена вовлечённостью лёгочной ткани с развитием гипоксемии, ВПС и патологией лёгочного артериального русла [16]. Отставание в физическом и психомоторном развитии у данных пациентов наиболее выражено на 1-м году жизни и в основном приходится на время, когда

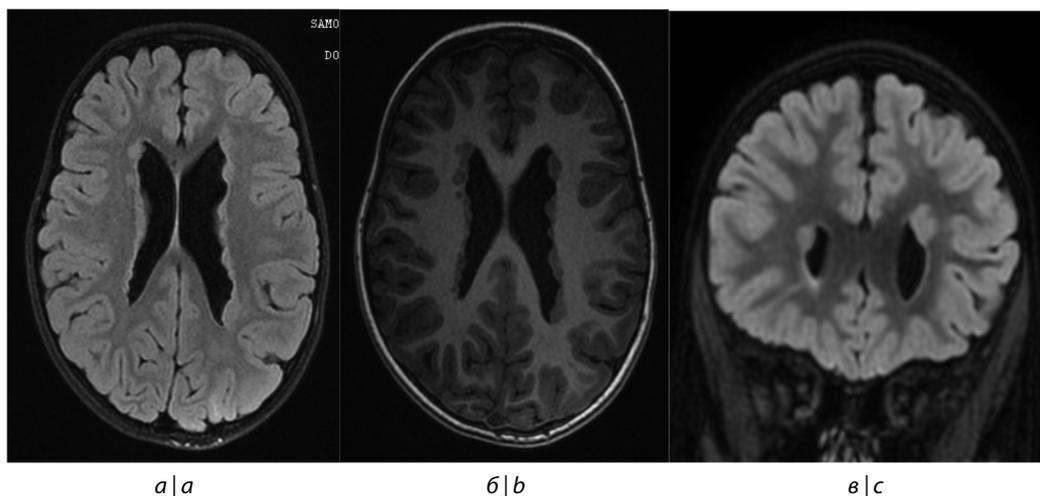


Рис. 3. МРТ головного мозга пациента № 4.

a — в аксиальной проекции в режиме T2 Flair; *б* — в аксиальной проекции в режиме FSPGR; *в* — во фронтальной проекции в режиме T2 Flair. Наружные стенки боковых желудочков неровные, фестончатые. Субэпендимально в стенках боковых желудочков визуализируются участки, имеющие сигнал, идентичный сигналу от серого вещества мозга, — участки аномально расположенного серого вещества — признаки нодулярной гетеротопии.

Fig. 3. Magnetic resonance images of the brain of patient No. 4.

a — in the axial projection in the T2 Flair mode; *b* — in the axial projection in the FSPGR mode; *c* — in the frontal projection in the T2 Flair mode. The outer walls of the lateral ventricles are uneven, scalloped. Subependymally, in the walls of the lateral ventricles, areas are visualized that have a signal identical to the signal from the gray matter of the brain — areas of abnormally located gray matter — signs of nodular heterotopia.

осуществлялся диагностический поиск. После оптимизации терапии, в том числе терапии ЛГ, начала реабилитационных мероприятий более чем у половины детей отмечалась положительная весовая кривая и успехи в овладении навыками. Немаловажную роль в этом играют оптимальная домашняя кислородотерапия, обучение родителей и рутинный контроль сатурации кислорода [17].

Эпилепсия выявлена только у 2 наблюдавшихся детей, хотя в систематическом обзоре количество пациентов с эпилепсией превалирует (табл. 2), что, вероятно, связано с относительно коротким наблюдением наших пациентов (до 5 лет). В обзорах данной патологии указана необходимость ежегодного неврологического осмотра и инструментального обследования, включающего проведение ЭЭГ [18, 19]. Наши данные свидетельствуют о том, что в процессе диагностического поиска при необходимости визуализации лёгких посредством компьютерной томографии органов грудной клетки целесообразно выполнить исследование с внутривенным контрастированием сердца и магистральных сосудов, в том числе грудной аорты и сосудов шеи, с целью получения информации о размерах и степени извитости магистральных сосудов. Необходима оценка степени дилатации аорты, которая не всегда достаточно информативна при проведении ультразвукового исследования сердца и сосудов, хотя ЭхоКГ по-прежнему из-за доступности и отсутствия побочных эффектов

является хорошим скрининговым инструментом наблюдения за детьми.

У всех 6 пациентов, включённых в наше исследование, были выявлены каузальные варианты гена *FLNA* с помощью технологии высокопроизводительного секвенирования, что подтверждает целесообразность внедрения данной технологии в рутинную лабораторную практику для экзомного секвенирования, секвенирования панелей генов, а также для секвенирования полной последовательности нуклеотидов отдельных генов, приводящих к развитию различных моногенных заболеваний — как редких [20], так и хорошо изученных [21].

Заключение

Заподозрить патологию, обусловленную патогенными вариантами в гене *FLNA*, следует при комбинации эмфизематозного заболевания лёгких, приводящего к ДН у младенцев с ВПС, дисплазией клапанов сердца, ЛГ, ПНГ и эпилепсией. Степень выраженности каждого нозологического проявления определяет маршрутизацию пациента по разным отделениям и стационарам, пока не обнаружится общая связь между заболеваниями у пациентов с патогенными вариантами в гене *FLNA*. Мультидисциплинарный подход у данной категории пациентов имеет решающее значение в постановке диагноза, лечении и реабилитации. Своевременное генетическое консультирование и обследование позволяют консолидировать усилия.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1–10, 15, 16, 18, 19 см. REFERENCES)

11. Миклашевич И.М., Школьникова М.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Грознова О.С., Садыкова Д.И., и др. Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17(2): 101–24. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-101-124> <https://elibrary.ru/xmgtrz>
12. Жесткова М.А., Мамаева Е.А., Овсянников Д.Ю. Заболевания, ассоциированные с мутациями в гене филамина А (FLNA). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66(3): 20–6. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-3-20-26> <https://elibrary.ru/ttpwgt>
13. Овсянников Д.Ю., Котлукова Н.П., Тележникова Н.Д., Трунина И.И., Миклашевич И.М., Шербак Н.В. и др. Заболевания, ассоциированные с мутациями в гене филамина А: трудный путь к диагнозу (два клинических наблюдения). *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2022; 101(1): 202–8. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-202-208> <https://elibrary.ru/kuhqe>
14. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика*. 2019; 18(2): 3–23. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23> <https://elibrary.ru/jzljue>
17. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева А.С., Даниэль-Абу М., Елисеева Т.И. Длительная домашняя кислородотерапия у детей: кому, когда, как? *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2018; 97(6): 133–40. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-133-140> <https://elibrary.ru/yogfcp>
20. Савостьянов К.В. *Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов*. М.: Полиграфист и издатель; 2022. <https://elibrary.ru/rduzgh>
21. Баранов А.А., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Шерман В.Д., Симонова О.И., и др. Проблемы диагностики муковисцидоза и пути их решения в России. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11(6): 16–23. <https://elibrary.ru/tgiwt>

REFERENCES

1. 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): 254–62. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000149512.79621.DF>
2. Zhang X., Chen M.H., Wu X., Kodani A., Fan J., Doan R., et al. Cell-type-specific alternative splicing governs cell fate in the developing cerebral cortex. *Cell*. 2016; 166(5): 1147–62.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.025>
3. Chen M., Walsh C., Adam M., Feldman J., Mirzaa G., Pagon R., et al. FLNA deficiency. In: *GeneReviews*. Seattle; 1993.
4. Wade E., Halliday B., Jenkins A., O’Neill A., Robertson S. The X-linked filaminopathies: Synergistic insights from clinical and molecular analysis. *Hum. Mutat.* 2020; 41(5): 865–83. <https://doi.org/10.1002/humu.24002>
5. Guerrini R., Carozzo R. Epileptogenic brain malformations: clinical presentation, malformative patterns and indications for genetic testing. *Seizure*. 2001; 10(7): 532–43. <https://doi.org/10.1053/seiz.2001.0650>
6. 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(17): 1775–83. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.17.1775>
7. Billon C., Adham S., Poblete H.N., Legrand A., Frank M., Chiche L., et al. Cardiovascular and connective tissue disorder features in FLNA-related PVNH patients: progress towards a refined delineation of this syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2021; 16(1): 504. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02128-1>
8. Stourm L., Grynblat J., Savale L. Pulmonary hypertension in patients carrying FLNA loss-of-function variants. *Eur. Resp. J.* 2024; 64(Suppl. 68): PA1604. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2024.PA1604>
9. Masurel-Paulet A., Haan E., Thompson E., 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): 25–8. <http://doi.org/10.1016/j.ejmg.2010.09.010>
10. 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: 118–23.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.03.045>
11. Miklashevich I.M., Shkolnikova M.A., Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., Groznova O.S., Sadykova D.I., et al. Contemporary strategy of pulmonary hypertension management in pediatrics. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17(2): 101–24. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-101-124> <https://elibrary.ru/xmgtrz> (in Russian)
12. Zhestkova M.A., Mamayeva E.A., Ovsyannikov D.Yu. Diseases associated with mutations in the filamin a gene (FLNA). *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2021; 66(3): 20–6. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-3-20-26> <https://elibrary.ru/ttpwgt> (in Russian)
13. Ovsyannikov D.Yu., Kotlukova N.P., Telezhnikova N.D., Trunina I.I., Miklashevich I.M., Shcherbakova N.V., et al. Diseases associated with mutations in the filamin a gene: the difficult path to diagnosis (two clinical cases). *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2022; 101(1): 202–8. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-202-208> <https://elibrary.ru/kuhqe> (in Russian)
14. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B., Konovalov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., et al. Guidelines for the interpretation of human DNA sequence data obtained by Mass parallel Sequencing (MPS) (2018 edition, version 2). *Meditsinskaya genetika*. 2019; 18(2): 3–23. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23> <https://elibrary.ru/jzljue> (in Russian)
15. Chin K., Gaine S., Gerges C., Jing Z., Mathai S., Tamura Y., et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2024; 64(4): 2401325. <https://doi.org/10.1183/13993003.01325-2024>
16. Del Cerro M.J., Abman S., Diaz G., Freudenthal A.H., Freudenthal F., Hari Krishnan S., et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm. Circ.* 2011; 1(2): 286–98. <https://doi.org/10.4103/2045-8932.83456>
17. Belyashova M.A., Ovsyannikov D.Yu., Zaitseva A.S., Daniel-Abu M., Eliseeva T.I. Longterm home oxygen therapy in children: to whom, when, how? *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2018; 97(6): 133–40. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-133-140> <https://elibrary.ru/yogfcp> (in Russian)
18. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00374.x>
19. Lange M., Kasper B., Bohring A., Rutsch F., Kluger G., Hoffjan S., et al. 47 patients with FLNA associated periventricular nodular heterotopia. *Orphanet J. Rare Dis.* 2015; 10: 134. https://doi.org/10.1186/s13023_015_0331_9
20. Savost’yanov K.V. *Modern Algorithms for the Genetic Diagnosis of Rare Hereditary Diseases in Russian Patients [Sovremennye algoritmy geneticheskoi diagnostiki redkikh nasledstvennykh boleznei u rossiiskikh patsientov]*. Moscow: Poligrafist i izdatel’; 2022. <https://elibrary.ru/rduzgh> (in Russian)
21. Baranov A.A., Kapranov N.I., Kashirskaya N.Y., Namazova-Baranova L.S., Sherman V.D., Simonova O.I., et al. Diagnostic problems of mucoviscidosis and ways of solution in Russia. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2014; 11(6): 16–23. <https://elibrary.ru/tgiwt> (in Russian)

Сведения об авторах

Мирошниченко Владимир Петрович, врач — детский кардиолог ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, 119049, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4140-8777> E-mail: vmiroshnichenko@morozdgbk.ru

Овсянников Дмитрий Юрьевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии РУДН, 117198, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X> SPIN-код: 5249-5760 E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

Абрамян Михаил Арамович, доктор мед. наук, профессор кафедры педиатрии РУДН, 117198, Москва, Россия; зав. отделением экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, 119049, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4018-6287> E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru

Кузенкова Людмила Михайловна, доктор мед. наук, профессор, врач-педиатр, врач-невролог, начальник центра детской психоневрологии, зав. отделением психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119296, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774> E-mail: kuzenkova@nczd.ru

Айсина Виктория Александровна, мл. науч. сотр. лаб. инструментальной и лучевой диагностики, врач функциональной диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119296, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6825-0781> E-mail: drvika68@gmail.com

Бойцова Евгения Викторовна, доктор мед. наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3600-8405> E-mail: evboitsova@mail.ru

Гитинов Шамиль Абдулвахидович, ассистент кафедры педиатрии РУДН, 117198, Москва, Россия, E-mail: dr.gitinov@mail.ru

Гнеушева Ольга Викторовна, врач-педиатр паллиативного отделения ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, 119049, Москва, Россия, E-mail: gneusheva@zdrav.mos.ru

Горбунов Александр Валерьевич, доктор мед. наук, профессор, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, 119049, Москва, Россия, профессор кафедры неонатологии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессиональной переподготовки ФДПО ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), 119049, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0159-781X> SPIN-код: 4463-5472 E-mail: agorbunov@morozdgbk.ru

Горев Валерий Викторович, канд. мед. наук, гл. внештатный специалист неонатолог, гл. врач ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, 119049, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648> SPIN-код: 8944-9664 E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru

Иванова Анна Валерьевна, зав. педиатрическим отделением, пульмонолог, ГБУЗ ДОКБ, 170001, Тверь, Россия, <https://orcid.org/0009-0004-9866-1823> E-mail: guz_dokb@mail.ru

Ковалев Игорь Александрович, доктор мед. наук, профессор, президент Всероссийской общественной организации АДКР, советник директора ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России, 121552, Москва, Россия; профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 ИМД ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), 119049, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8195-5682> E-mail: Sekretariat@bakulev.ru

Кондакова Ольга Борисовна, канд. мед. наук, врач-генетик высшей квалификационной категории, зав. отделением медицинской генетики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119296, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6316-9992> E-mail: kondakova68@gmail.com

Котлукова Наталия Павловна, доктор мед. наук, профессор кафедры педиатрии ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), 119049, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6776-2614>

Кравченко Надежда Ефимовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела по изучению проблем подростковой психиатрии ФГБНУ НЦПЗ Минобрнауки России, 115522, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5627-8018> SPIN-код: 9357-1303 E-mail: kravchenkone@mail.ru

Кузнецова Алла Александровна, доктор мед. наук, профессор кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0157-4175> E-mail: pediatr-kuznetsova@yandex.ru

Лялина Анастасия Андреевна, клинический генетик, врач-невролог, отделения психоневрологии и нейрореабилитации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119296, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5657-7851>

Миклашевич Ирина Михайловна, канд. мед. наук, зав. детским кардиологическим отделением Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), 125412, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8635-6216>

Петрова Светлана Ивановна, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4212-416X>

Пушков Александр Алексеевич, канд. биол. наук, ведущ. науч. сотр. лаб. молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119296, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063> E-mail: pushkovgenetika@gmail.com

Симонова Ольга Игоревна, доктор мед. наук, профессор, зав. пульмонологическим отделением, специалист лаборатории редких наследственных болезней у детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119296, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2367-9920> E-mail: simonova_o_i@staff.sechenov.ru

Соломатина Наталия Михайловна, педиатр, врач-пульмонолог педиатрического отделения № 2 ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-2779-3479> E-mail: tatasolo@icloud.com

Стрельникова Валерия Алексеевна, ассистент кафедры педиатрии РУДН, 117198, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2082-5531> SPIN-код: 2567-2850 E-mail: doc.strelnikova@mail.ru

Сутина Оксана Анатольевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела по изучению проблем подростковой психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, 115522, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4800-4329> E-mail: oksanaanatolevna@yandex.ru

Тележникова Наталия Дмитриевна, врач детский кардиолог отделения детской кардиологии ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ, 125373, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6182-2508> E-mail: natalia-tel@mail.ru

Трунина Инна Игоревна, доктор мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), 119049, Москва, Россия, зав. отделением, врач детский кардиолог ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ, 125373, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9627-2833> E-mail: iitrunina@mail.ru

Савостьянов Кирилл Викторович, доктор биологических наук, руководитель центра фундаментальных исследований в педиатрии, заведующий лаб. медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119296, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171> SPIN-код: 6377-3090 E-mail: savostyanovkv@nczd.ru

Information about authors

- Vladimir P. Miroshnichenko**, pediatric cardiologist, Morozovskaya Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, 119049, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4140-8777> E-mail: vmiroshnichenko@morozdgb.ru
- Dmitry Yu. Ovsyannikov**, DSc (Medicine), Professor, Head, Department of pediatrics, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X> E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com
- Mikhail A. Abramyan**, DSc (Medicine), Professor, Department of pediatrics, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198, Russian Federation, Head, Department of emergency cardiac surgery and interventional cardiology, Morozovskaya Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, 119049, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4018-6287> E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru
- Lyudmila M. Kuzenkova**, DSc (Medicine), Professor, pediatrician, neurologist, Head, Center for Child Psychoneurology, Head, Department of psychoneurology and psychosomatic pathology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774> E-mail: kuzenkova@nczd.ru
- Victoria A. Aysina**, junior researcher, Laboratory of instrumental and radiation diagnostics, physician of functional diagnostics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6825-0781> E-mail: drvika68@gmail.com
- Evgenia V. Boytsova**, DSc (Medicine), Professor, Department of propaedeutics of childhood diseases, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, 194100, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-3600-8405> E-mail: evboitsova@mail.ru
- Shamil A. Gitinov**, Assistant, Department of pediatrics, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198, Russian Federation, E-mail: dr.gitinov@mail.ru
- Olga V. Gneusheva**, pediatrician, Palliative care department, Morozovskaya Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, 119049, Russian Federation, E-mail: gneusheva@zdrav.mos.ru
- Alexander V. Gorbunov**, DSc (Medicine), Professor, radiologist, Department of radiation diagnostics, Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Professor, Department of neonatology, Faculty of continuing professional education, Institute of Continuous Education and Professional Retraining, Faculty of Continuing Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 119049, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0159-781X> SPIN-code: 4463-5472 E-mail: agorbunov@morozdgb.ru
- Valery V. Gorev**, PhD (Medicine), chief neonatologist, chief physician, Children's Morozovskaya Municipal Clinical Hospital, Moscow, 119049, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648> SPIN-code: 8944-9664 E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru
- Anna V. Ivanova**, Head, Pediatric department, pulmonologist, Children's Regional Clinical Hospital of the Tver Region, Tver, 170001, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0004-9866-1823> E-mail: guz_dokb@mail.ru
- Igor A. Kovalev**, DSc (Medicine), Professor, President of the All-Russian public organization "Association of Pediatric Cardiologists of Russia", Advisor to the Director, National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev, Professor, Department of hospital pediatrics No. 2, Institute of Motherhood and Childhood, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 119049, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8195-5682> E-mail: sekretariat@bakulev.ru
- Olga B. Kondakova**, PhD (Medicine), geneticist, Head, Department of medical genetics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6316-9992> E-mail: kondakova68@gmail.com
- Natalia P. Kotlukova**, DSc (Medicine), Professor, Department of pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6776-2614>
- Nadezhda E. Kravchenko**, DSc (Medicine), senior researcher, Department for the study of adolescent psychiatry problems, Scientific Center for Mental Health, Moscow, 115522, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5627-8018> E-mail: kravchenkone@mail.ru
- Alla A. Kuznetsova**, DSc (Medicine), Professor, Department of faculty of pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, 194100, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0157-4175> E-mail: pediatr-kuznetsova@yandex.ru
- Anastasia A. Lyalina**, clinical geneticist, neurologist, Department of psychoneurology and neurorehabilitation, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5657-7851>
- Irina M. Miklashevich**, DSc (Medicine), Head, Children's cardiology department, Yu.E. Veltishev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 125412, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8635-6216>
- Svetlana I. Petrova**, DSc (Medicine), Associate Professor, Department of Faculty pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, 194100, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4212-416X>
- Alexander A. Pushkov**, DSc (Medicine), leading researcher, Laboratory of molecular genetics and cell biology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063> E-mail: pushkovgenetika@gmail.com
- Olga I. Simonova**, DSc (Medicine), Professor, Head, Pulmonology department, specialist, Laboratory of rare hereditary diseases in children, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119296, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2367-9920> E-mail: simonova_o_i@staff.sechenov.ru
- Natalia M. Solomatina**, pediatrician, pulmonologist, Pediatric department No. 2, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, 194100, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0006-2779-3479> E-mail: tatasolo@icloud.com
- Valeria A. Strelnikova**, Assistant Professor, Department of pediatrics, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198, Russian Federation, SPIN-code: 2567-2850, <https://orcid.org/0000-0002-2082-5531> E-mail: doc.strelnikova@mail.ru
- Oksana A. Suetina**, DSc (Medicine), senior researcher, Department for the study of adolescent psychiatry problems, Scientific Center for Mental Health, Moscow, 115522, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4800-4329> E-mail: oksaanaatolevna@yandex.ru
- Natalia D. Telezhnikova**, pediatric cardiologist, Department of pediatric cardiology, Z.A. Bashlyaeva Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, 125373, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6182-2508> E-mail: natalia-tel@mail.ru
- Inna I. Trunina**, DSc (Medicine), Professor, Department of hospital pediatrics No. 1, Pediatric faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Department, pediatric cardiologist, Z.A. Bashlyaeva Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, 125373, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-9627-2833> E-mail: iitrunina@mail.ru
- Kirill V. Savostyanov**, DSc (Biology), Head, Center for Fundamental Research in Pediatrics, Head, Laboratory of medical genomics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171> SPIN-code: 6377-3090 E-mail: savostyanovkv@nczd.ru