© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАННЕЙ ИНФАНТИЛЬНОЙ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ 9-ГО ТИПА

Малов А.Г.[1], Вшивков М.И.[2], Мамунц М.А.[1]

[1] ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ, 614990, Пермь, *Россия*; [2] ГБУЗ ПК Детская клиническая больница им. П.И. Пичугина, 614007, Пермь, Россия

Ранние инфантильные эпилептические энцефалопатии (РИЭЭ) - это группа моногенных эпилепсий, вызываемых мутациями более чем в 70 генах.

Материал и методы. *Представлены данные длительного динамического клинико-электроэнцефалографического наблюдения девочки, больной РИЭЭ 9-го типа (OMIM 300088), обусловленной мутацией в гене PCDH19 (OMIM 300460).*

Результаты. *Верный этиологический диагноз наследственного заболевания был установлен ребенку только в возрасте 14 лет. Дебют эпилепсии в виде серии генерализованных тонических судорог с миоклониями в левой руке длительностью до 1 мин произошел в возрасте 8 мес. Был ошибочно диагностирован вирусный энцефалит. В дальнейшем кластеры судорожных припадков, провоцируемые фебрильными состояниями, возникали несколько раз в год независимо от вида и количества принимаемых антиконвульсантов. Несмотря на отсутствие значимых структурных изменений в головном мозге при нейровизуализации, постепенно сформировалась фармакорезистентная фокальная эпилепсия. В возрасте 14 лет в рамках предхирургического обследования на 2 сут произведена полная отмена антиконвульсантов и имплантация субдуральных электродов. Зарегистрированы фокальные моторные припадки с переходом в билатеральные тонико-клонические, при которых первичная генерация эпилептической активности локализовалась в левой височной доле. Тщательное обследование с уточнением моногенного генеза заболевания дало возможность избежать неоправданного хирургического вмешательства на головном мозге.*

Обсуждение. *Представленное наблюдение является наглядным примером того, как важно своевременное проведение генетического обследования при эпилепсии для постановки верного диагноза, адекватного подбора антиконвульсантов и решения вопроса о возможности хирургического лечения.*

Ключевые слова: эпилепсия у детей; ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия 9-го типа; мутация в гене *PCDH19*.

Для цитирования: Малов А.Г., Вшивков М.И., Мамунц М.А. Сложности диагностики ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии 9-го типа. *Российский неврологический журнал.* 2019;24(3):24–30 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-3-24-30.

Для корреспонденции: Малов Александр Германович - доктор медицинских наук, доцент кафедры неврологии им. В.П. Первушина ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ, E-mail: malovag1959@mail.ru

Информация об авторах:

Malov Alexander G. – https://orcid.org/0000-0002-2946-9158

Вшивков М.И., https://orcid.org/0000-0002-6900-4320

Мамунц М.А., https://orcid.org/0000-0001-5326-6740

DIFFICULTIES OF EARLY INFANTILE EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY-9 DIAGNOSTIC

Malov A.G.[1], Vshivkov M.I.[2], Mamunts M.A.[1]

[1]Academician Ye. A. Vagner Perm State Medical University, 614990, Perm, Russia; [2]Children's Clinical Hospital named after P.I. Pichugin, 614007, Perm, Russia

Introduction: *Early infantile epileptic encephalopathy (EIEE) is a group of monogenic epilepsies which are caused by mutations in more than 70 genes.*

Material and methods: *The data of a long-term dynamic EEG observation of a girl with EIEE9 (OMIM 300088) caused by a mutation in the PCDH19 gene (OMIM 300460) are presented.*

Results: *Correct etiological diagnosis of the hereditary disease was established only at the age of 14 years. Epilepsy debuted at the age of 8 months as a series of one minute long generalized tonic convulsions with myoclonia in the left arm. After further examination the symptoms were mistakenly regarded as viral encephalitis.*

Subsequently, clusters of convulsive seizures provoked by febrile states periodically were occurring several times per year irrespective of the type and amount of anticonvulsants taken. Despite the fact, that no significant structural changes in the brain we found during neuroimaging, pharmacoresistant focal epilepsy gradually developed.

At the age of 14 years, as part of a pre-surgical examination for two days, the complete abolition of anticonvulsants and the implantation of subdural electrodes were performed. Focal motor seizures with a transition to bilateral tonic-clonic seizures were recorded, during which the primary generation of epileptic activity was localized in the left temporal lobe. A thorough examination with a clarification of the monogenic origin of the disease made it possible to avoid undue surgery on the brain.

Discussion: *The presented observation is a clear example of why a timely genetic examination is important for establishing correct diagnosis, adequate selection of anticonvulsants and a making a right decision on the possibility of surgical treatment.*

Key words: epilepsy in children; early infantile epileptic encephalopathy-9; mutation in the PCDH19 gene.

For citation: Malov A.G., Vshivkov M.I., Mamunts M.A. Difficulties of early infantile epileptic encephalopathy-9 diagnostic. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)* 2019;24(3):24–30 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-3-24-30.

For correspondence: *Malov Aleksandr G.,* Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neurology V.P. Pervushina, Academician Ye. A.Vagner Perm State Medical University, Russia, E-mail: malovag1959@mail.ru
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgements. The study had no sponsorship.
Information about authors: Malov A.G., https://orcid.org/0000-0002-2946-9158
Vshivkov Mikhail I. – https://orcid.org/0000-0002-6900-4320
Mamunts Mariya A. – https://orcid.org/0000-0001-5326-6740

Received 13.03.19
Accepted 25.04.19

Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия (РИЭЭ) 9-го типа зарегистрирована в Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) под номером 300088 [1]. Она также известна как «эпилепсия, связанная с *PCDH19*» (*PCDH19*-related epilepsy), «*PCDH19*-женская эпилепсия» (*PCDH19*-female epilepsy) и «*PCDH19* кластерная эпилепсия девочек» (*PCDH19*-Girls Clustering Epilepsy). Эта РИЭЭ имеет значительное сходство с более известным синдромом Драве (РИЭЭ 6-го типа), обусловленным, как правило, мутацией в гене *SCN1A* [2].

Мутации в гене *PCDH19* (OMIM 300460) как основная причина синдрома EFMR впервые описаны L.M. Dibbens и соавт. в 2008 г. [3]. Синдромокомплекс EFMR расшифровывается как «Epilepsiy, Female-restricted, Mental Retardation» или «epilepsy and mental retardation limited to females» [4] и обычно переводится как «эпилепсия и умственная отсталость, ограниченная женским полом».

Ген *PCDH19* (protocadherin 19) находится на Х-хромосоме в локусе Xq22.1 и состоит из 6 экзонов, кодирующих трансмембранный белок protocadherin 19, являющийся кальций-зависимым белком межклеточной адгезии, который в основном экспрессируется в мозге и участвует в его развитии [5].

На сегодняшний день около 150 мутаций были идентифицированы как причинные для РИЭЭ 9-го типа [6]. Заболевание наследуется по уникальной Х-связанной доминантной схеме с определёнными особенностями пенетрантности [5]. Обычно экспрессия мутантного гена, локализованного в Х-хромосоме, гораздо выше у мальчиков, что обусловлено отсутствием у них парного нормального аллеля. При данном заболевании всё наоборот – поражаются только девочки. Дело в том, что в появлении клинической симптоматики принципиальным является феномен «клеточной интерференции» (cellular interference), когда в организме больного ребёнка сосуществуют экспрессирующие либо нормальный, либо мутантный аллель клетки, которые интерферируют друг с другом из-за продукции различных поверхностных белков [2, 5]. Болезнь развивается только у гетерозиготных по мутантному аллелю женщин, так как у них вследствие случайной Х-инактивации наблюдается мозаичная экспрессия *PCDH19* [7]. Если все клетки содержат только мутантный ген, что наблюдается у мужчин-носителей, которые гомизиготны по данному гену, то заболевание не возникает. Однако такие отцы-носители мутантного гена передают патогенный вариант своим дочерям. Хотя патогенез РИЭЭ 9-го типа до конца ещё не раскрыт, но он активно изучается в экспериментах на мышах [7], крысах [8] и даже на культуре фибробластов человека, несущих патогенную мутацию *PCDH19* [9].

В отечественной литературе описаны единичные случаи РИЭЭ 9-го типа [10]. Представляем собственное наблюдение.

Пациентка Т.М., возраст на момент описания 15 лет. Дебют эпилептических припадков у ранее здорового ребенка произошел в возрасте 8 мес. Во время утреннего сна развернулся приступ генерализованных тонических судорог с клоническими подергиваниями в левой руке, сопровождавшихся утратой сознания и заведением глазных яблок вверх с миоклонусом век, длительностью до 1 мин. Накануне отмечалось повышение температуры до фебрильных цифр с однократной рвотой. Через 1 ч, также во сне, приступ повторился, а затем судорожные припадки стали серийными, возникая до 10-15 раз за сутки, как во время сна, так и во время бодрствования.

С подозрением на энцефалит больная девочка госпитализирована в отделение реанимации, где начата противовирусная и антибактериальная терапия. На фоне антиконвульсантной терапии барбитуратами, а затем вальпроатами удалось снизить частоту припадков до 3–6 в день, а длительность – до 10–15 с. Во время регистрации ЭЭГ, проведенной на 5-й день после госпитализации, развернулся припадок, сопровождавшийся появлением эпилептической активности острая–медленная волна частотой 3,5–4 Гц в правых центрально-височных отведениях с вторичной синхронизацией по полушариям. При КТ головного мозга отмечено расширение субарахноидальных пространств в височных и лобных отделах. В связи с не эффективностью вальпроатов переведена на монотерапию топираматом в дозе 3 мг/кг/сут.

Перинатальный анамнез у девочки особенностей не имел, а наследственность по эпилепсии отягощена с обеих сторон. У сестры деда со стороны матери с юношеского возраста наблюдались абсансы. У деда со стороны отца с 30 лет после сотрясения головного мозга на фоне злоупотребления алкоголем несколько раз в год возникали судорожные припадки.

Хотя анализ цереброспинальной жидкости был нормальным, а в крови обнаружено увеличение

только иммуноглобулинов G к цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), иммунологом диагностирована ЦМВИ с поражением ЦНС и печени. После перевода пациентки в неврологическое отделение проведен курс иммуновенина №5, а затем синактена–депо №10. Девочка выписана из отделения с диагнозом: вирусный энцефалит цитомегаловирусной этиологии с эпилептическим синдромом.

Несмотря на постепенное увеличение дозы топирамата до 4,8 мг/кг/сут, в возрасте 1,5 года произошел срыв ремиссии, продолжавшейся 8 мес. Вновь госпитализирована экстренно в неврологическое отделение в связи с серией фокальных моторных припадков с нарушением осознанности: поворот головы и глаз вправо, миоклонии в лице и правой руке, длительность около 1 мин. Иногда отмечался переход припадка в билатеральный тонико-клонический. Отмечена задержка психомоторного (начала ходить в 1 г 4 мес) и психоречевого (говорит отдельные слова) развития.

На ЭЭГ на фоне медленно-волновой активности высокой амплитуды (до 300 мкВ) регистрируются вспышки комплексов «острая-медленная волна» амплитудой до 150 мкВ центрально-теменных отделах с обеих сторон. Диагностирована симптоматическая фокальная (височная) эпилепсия вследствие тяжелого цитомегаловирусного энцефалита. Увеличена доза топирамата до 6 мг/кг/сут, добавлен леветирацетам в дозе 32 мг/кг/сут, что привело к ремиссии в течение года.

В дальнейшем, от одного до двух раз в год, всегда на фоне респираторной инфекции с гипертермией, у девочки возникали серии билатеральных тонико-клонических припадков от 3 до 8 за сутки как во сне, так и в бодрствовании. Приступы сопровождались миоклонусом век, лица и правой (чаще) или левой (реже) руки. Так как увеличение дозы топирамата до 8 мг/кг/сут и леветирацетама до 60 мг/кг/сут не привело к стойкой ремиссии, при очередной госпитализации в возрасте 4 лет топирамат заменен на окскарбазепин в дозе 30 мг/кг/сут. В связи с сохранением еженедельных припадков третьим препаратом добавлен клоназепам в дозе 0,15 мг/кг/сут. При рецидиве приступов через 2 мес леветирацетам заменен на вальпроевую кислоту в дозе 50 мг/кг/сут.

По достижении школьного возраста, в связи с задержкой психоречевого развития и длительными астеническими состояниями после серий припадков, девочка стала обучаться в коррекционной школе по 8-му виду. Неоднократно консультирована эпилептологами в Москве с диагнозом: симптоматическая или криптогенная фокальная (предположительно височная) эпилепсия. Терапия принципиально не менялась. Для течения заболевания была характерна периодичность возникновения серий припадков 3–5 раз в год на фоне соматического неблагополучия и повышенной температуры тела, но вне четкой зависимости от приема антиконвульсантов. Так, во время 5-суточного видео-ЭЭГ мониторинга, проведенного в возрасте 8 лет в клинике детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки на фоне временной отмены антиконвульсантов за исключением клоназепама, выявлено только замедление фоновой активности при отсутствии эпилептиформных разрядов и припадков. Повторные курсы кортикостероидной терапии дексаметазоном способствовали прекращению кластера припадков, но не оказывали значимого влияния на длительность достигнутой ремиссии.

Данные нейровизуализации были противоречивы. Если высокоточная МРТ головного мозга, проведенная в возрасте 8 лет, выявила признаки потери нейрональной ткани в проекции головки и тела правого гиппокампа, то на высокоточной МРТ в возрасте 12 лет описаны признаки начальных атрофических изменений левого гиппокампа. Однако при экспертной оценке результатов МРТ достоверных свидетельств наличия клинически значимых потенциально эпилептогенных церебральных структурных очагов не выявлено.

При очередной экстренной госпитализации в возрасте 12 лет по поводу серии билатеральных тонико-клонических приступов с акцентом судорог в правой руке с частотой до 10 в сутки, также отмечено наличие припадков с нарушением осознанности и ороалиментарными автоматизмами длительностью от 1 до 10 мин. В связи с фармакорезистентностью и полиморфизмом припадков для исключения моногенной эпилепсии впервые рекомендовано генетическое обследование.

Во время двухсуточного видео-ЭЭГ мониторинга, проведенного в Москве без отмены антиконвульсантов, зарегистрирована региональная эпилептиформная активность (ЭА) в лобно-центральных областях с двух сторон, независимо (рис. 1). После этого рекомендованы увеличение дозы окскарбазепина до 40 мг/кг/сут и постепенная отмена клоназепама. Однако снижение дозы последнего с 0,05 до 0,03 мг/кг/сут привело к значительному учащению обоих видов припадков, что потребовало возвращения к прежней дозе.

В связи с рецидивированием серий припадков с частотой до 2–3 раз в месяц, в возрасте 13 лет (с 05 по 15.02.2018) находилась на обследовании и лечении в нейропедиатрической клинике г. Мюнхена. При ЭЭГ выявлена ЭА в центральных отведениях слева и в височных справа или билатерально-синхронно. При МРТ головного мозга высказано предположение об атрофии гиппокампа, не подтвержденное экспертом. Проведен курс кортизона внутривенно № 5. Выписана с диагнозом: эпилепсия, задержка моторного развития. Рекомендовано продолжить прием окскарбазепина и вальпроевой кислоты в прежних дозах, но произвести одномоментную замену клоназепама на эквивалентную дозу клобазама, приобретенного в Германии.

После возвращения в г. Пермь 16.02.2018 клоназепам отменен и введен клобазам. На следующий день вечером у ребенка развилась серия билатеральных тонико-клонических припадков, возникавших с интервалом в 20, а затем 10 мин, перешедшая в эпилептический статус, продолжавшийся более

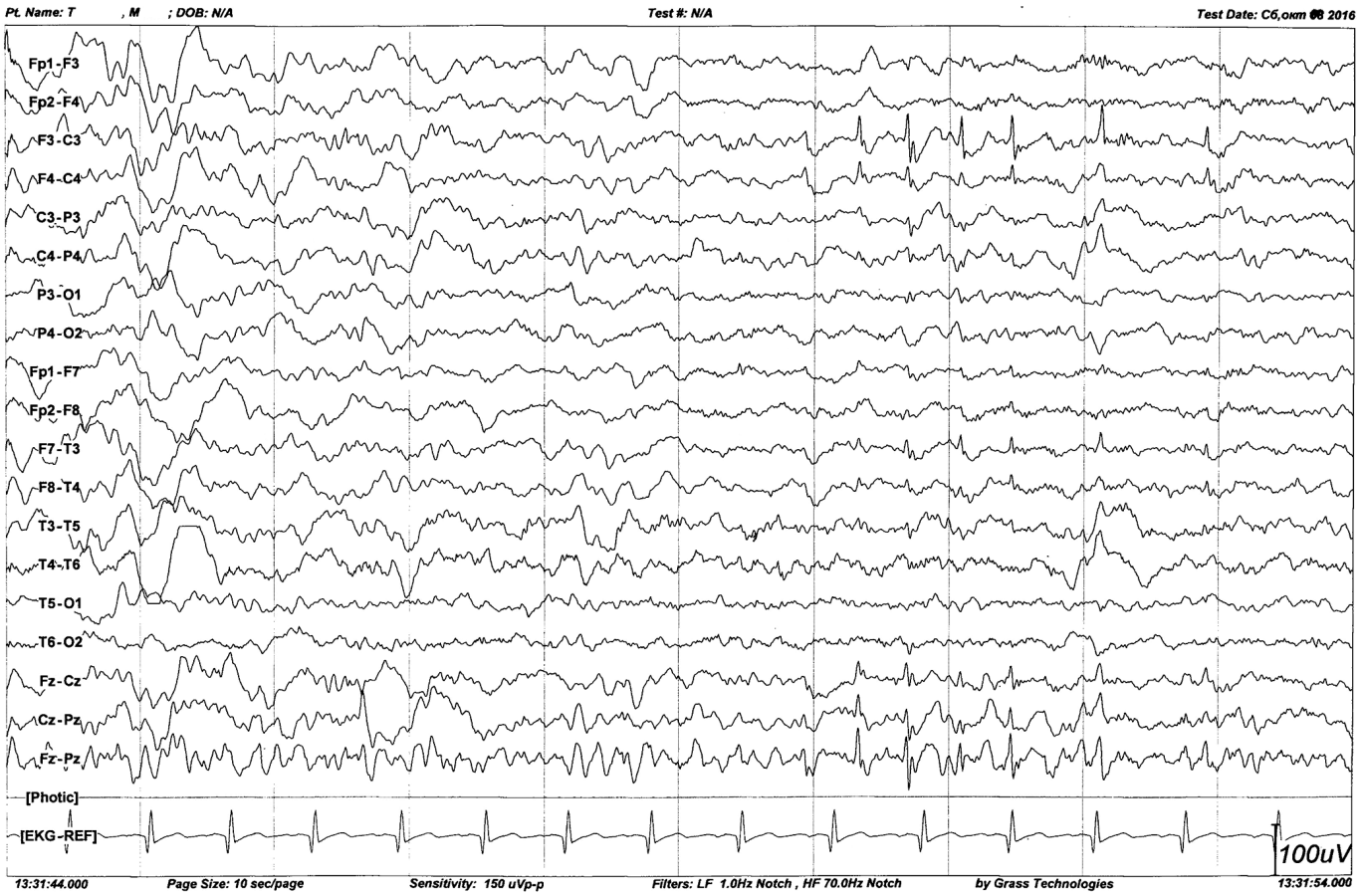

Рис. 1. Серия острых волн в лобно-центральной области слева на ЭЭГ пациентки М.Т., 12 лет
Fig. 1. A series of sharp waves in the frontal-central region on the left on the EEG of the patient MT, 12 years old

5 ч. Попытка родителей купировать приступы введением диазепама оказалась неэффективной. Бригада «скорой помощи» вводила диазепам, фентанил, атропин, миорелаксанты, перевела пациентку на ИВЛ и доставила её в реанимационное отделение, где та находилась в течение 3 сут. Клобазам заменен на клоназепам.

В неврологическом отделении произведена замена вальпроевой кислоты на леветирацетам, что привело к ремиссии по припадкам в течение 2 мес. В дальнейшем приступы стали возникать не чаще 1 раза в месяц, продолжаться не более 1 минуты, повторяться не чаще 2 раз за сутки.

Для проведения генетического обследования у девочки взята венозная кровь для секвенирования ДНК по панели «Наследственные эпилепсии» (фирма «Геномед»). Выявлена гетерозиготная мутация в 3-м интроне гена *PCDH19* (chrX:99605703C>T), приводящая к нарушению канонического сайта сплайсинга (c.2617-1G>A, NM_001184880.1). Мутация описана в гетерозиготной форме как возникшая de novo у пациента с эпилепсией, ассоциированной с геном *PCDH19*. Нуклеотидная замена chrX:99605703C>T в 3-м интроне гена PCDH19 в гетерозиготном состоянии подтверждена секвенированием по Сэнгеру.

В связи с фармакорезистентностью эпилепсии в июне 2018 г., в возрасте 14 лет, проходила предхирургическое обследование в ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» МЗ РФ (г. Тюмень). Под контролем нейронавигации произведена имплантация субдуральных электродов. В течение 2 сут регистрировалась биоэлектрическая активность по отведениям от двух 8-канальных субдуральных электродов-полосок, установленных слева и справа на височные доли. В результате выявлено наличие интериктальной ЭА высокого индекса, возникавшей независимо слева и справа. Отмечались продолжительные периоды полиморфной ЭА справа и, периодически, – билатерально-синхронные разряды. Через 2 сут от временной полной отмены антиконвульсантов, в течение 2 ч развились 4 фокальных моторных припадка с переходом в билатеральный тонико-клонический длительностью 1–2 мин. Первичная генерация ЭА во всех случаях была локализована в отведениях левого субдурального электрода-полоски (рис. 2). При МРТ-исследовании, выполненном по специальной эпилептологической программе, данных за очаговое поражение вещества головного мозга (в том числе областей гиппокампа) не получено.

В октябре 2018 г. Пациентка вновь обследована в Федеральном центре нейрохирургии МЗ РФ. Про-

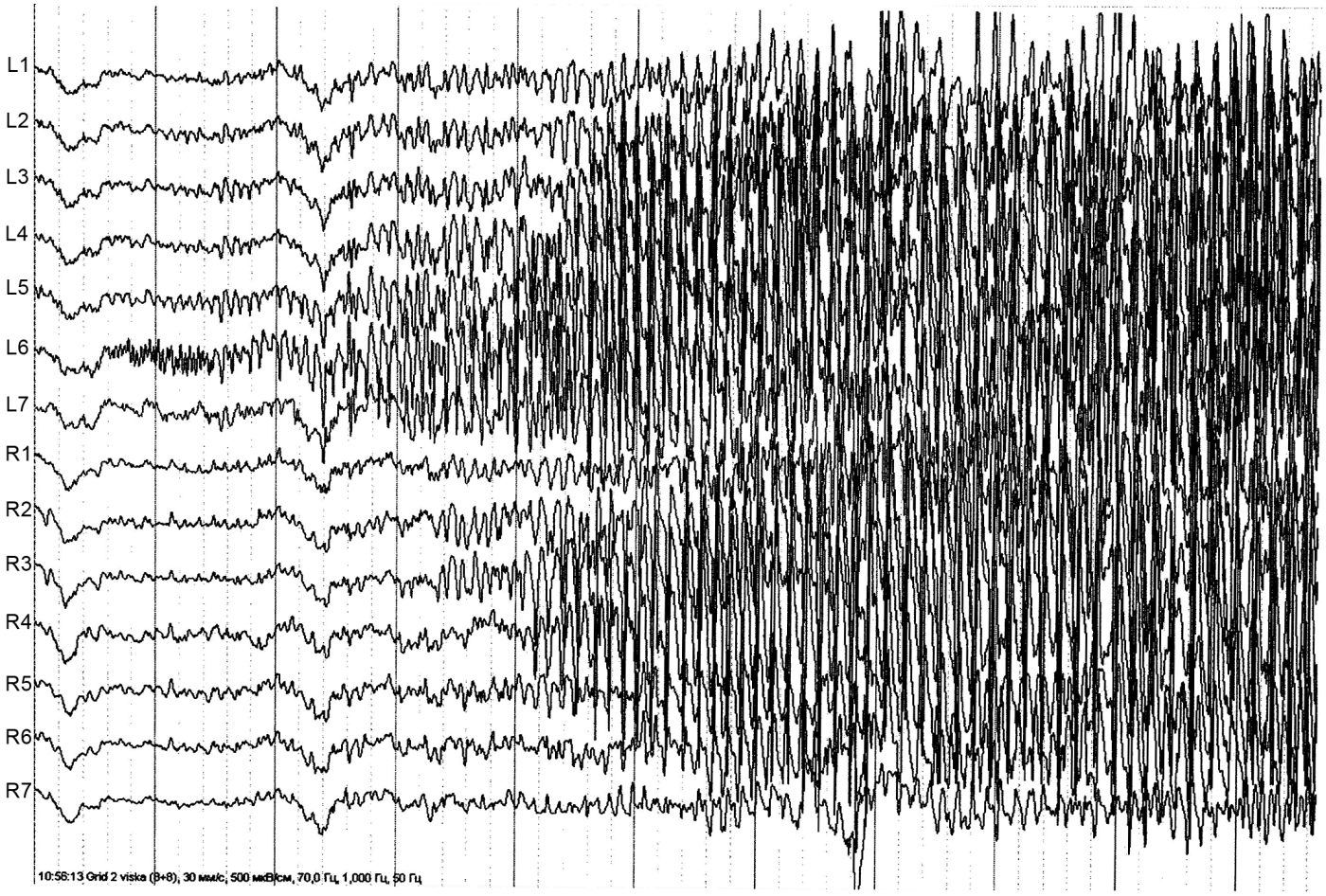

Рис. 2. Разряд острых волн в отведениях от левого височного электрода с дальнейшей билатеральной синхронизацией на кортикограмме пациентки М.Т., 14 лет. Начало фокального моторного припадка с переходом в билатеральный тонико-клонический

Fig. 2. The discharge of sharp waves in the leads from the left temporal electrode with further bilateral synchronization on the corticogram of the patient MT, 14 years. The beginning of a focal motor seizure with the transition to a bilateral tonic-clonic

ведена эмиссионная томография головного мозга с 18Р-ФДГ, совмещенная с компьютерной томографией. Выявлено диффузное снижение метаболизма глюкозы в проекции височных долей с обеих сторон преимущественно в медиальных отделах, больше справа. Учитывая диагноз генетической эпилепсии («энцефалопатия *PCDH19*») и результаты проведенных исследований, сделано заключение, что на момент осмотра показаний к резекционной хирургии эпилепсии нет.

В клинической картине заболевания отмечалось улучшение: за последнее полугодие 2018 г. возникли только 2 «пвевдоабсанса» в один день длительностью до 1 мин, стала лучше заниматься в 7-м классе коррекционной школы. В связи с отсутствием сведений об эффективности окскарбазепина у ребенка и возможном аггравирующем его действии по данным литературы [10] принято решение о постепенной отмене окскарбазепина под контролем ЭЭГ. Продолжается прием леветирацетама (48 мг/кг/с) и клоназепама (0,05 мг/кг/с).

Обсуждение

«Классическими» признаками РИЭЭ 9-го типа считают: дебют заболевания в младенческом возрасте с фебрильно-провоцируемых судорог, кластерное (серийное) течение эпилептических припадков с резистентностью к антиконвульсантам, но возможной ремиссией в подростковом периоде, а также наличие когнитивных и/или поведенческих расстройств [2, 11–13].

В нашем наблюдении отмечается четкая зависимость дебюта и рецидива серийных припадков от лихорадочных состояний, периоды отсутствия приступов даже при временной отмене части антиконвульсантов на несколько суток, урежение пароксизмов при достижении пубертатного возраста. Важной особенностью является отсутствие стойкого очага эпилептической активности. Если при дебюте заболевания в возрасте 8 мес зарегистрированный на ЭЭГ пароксизм инициировался из правой височной доли, то в возрасте 14 лет первичная генерация всех припадков, записанных

при электрокортикографии, исходила из левой височной доли. Также наблюдалась значительная вариабельность интериктальной ЭА в различные периоды жизни: от многоочаговой ЭА до полного её отсутствия даже при уменьшении количества и дозы антиэпилептических препаратов.

По данным литературы, наблюдается значительная вариабельность перманентных психоневрологических нарушений у разных больных с РИЭЭ 9-го типа. При начале припадков до годовалого возраста отмечается более тяжелая умственная отсталость по сравнению с более поздним дебютом [14]. Описаны случаи с наличием только фебрильных судорог в младенчестве без других значимых расстройств [15]. Из 38 человек с патогенными вариантами в *PCDH19* и эпилепсией, обследованных L. Smith и соавт. [16], почти четверть (8 человек) имели средний интеллект. При мета-анализе 271 пациента с мутациями *PCDH19* K.L. Kolc и соавт. [14] выявили значимые коморбидные психические расстройства не у всех, а примерно у 60% женщин. Описанная нами пациентка в связи с задержкой психоречевого развития и астеническими состояниями обучалась в коррекционной школе по 8-му виду.

Хотя структурные поражения мозга обычно не характерны для РИЭЭ 9-го типа [11], M. Kurian и соавт. [17] описали фокальные мальформации коры у 5 детей с ранней детской эпилепсией и мутациями *PCDH19*, имевших рефрактерные фокальные судорожные припадки. У нашей пациентки, несмотря на фармакорезистентное течение болезни, значимых эпилептогенных церебральных структурных очагов не выявлено. Незначительные изменения на КТ и МРТ головного мозга зачастую трактовались как вероятная причина эпилепсии, что ставило вопрос о возможном хирургическом лечении.

В терапии РИЭЭ 9-го типа наиболее эффективными антиконвульсантами считаются бензодиазепин клобазам и бромиды [13], не зарегистрированные в РФ, а карбазепины могут вызывать аггравацию припадков [10]. В нашем наблюдении некоторого улучшения удавалось достичь при применении бензодиазепина клоназепама. Одномоментная замена его на клобазам привела к развитию судорожного эпилептического статуса. Окскарбазепин значимого влияния на частоту припадков не оказывал, но, однако, назначался в течение 10 лет в составе политерапии как профильный для фокальной эпилепсии. Кортикостероидная терапия может оказывать быстрый, но кратковременный эффект при данном заболевании [18]. В нашем случае курсы дексаметазона хотя и способствовали прекращению кластера припадков, но не влияли на длительность ремиссии.

Таким образом, представленное наблюдение является наглядным примером того, как важно своевременное проведение генетического обследования для выяснения истинной причины эпилепсии. В данном случае ранняя диагностика определённой формы моногенной эпилепсии дала бы возможность более адекватно подобрать антиконвульсанты с исключением группы карбазепинов, а также даже не рассматривать вопрос о хирургическом вмешательстве на головном мозге.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА /REFERENCES

1. Online Mendelian Inheritance in Man. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim.
2. Depienne C., Bouteiller D., Keren B. et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. PLoS Genet. 2009; 5(2):e1000381. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000381.
3. Dibbens L.M., Tarpey P.S., Hynes K. et al. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. Nat. Genet. 2008; 40(6):776-81. https://doi.org/10.1038/ng.149.
4. Juberg R.C., Hellman C.D. A new familial form of convulsive disorder and mental retardation limited to females. J. Pediatr. 1971;79(5):726-32.
5. Niazi R., Fanning E.A., Depienne C. et al. A mutation update for the PCDH19 gene causing early-onset epilepsy in females with an unusual expression pattern. Hum. Mutat. 2019; 40(3): 243-57. https://doi.org/10.1002/humu.23701.
6. Gerosa L., Francolini M., Bassani S. et al. The role of protocadherin 19 (PCDH19) in neurodevelopment and in the pathophysiology of early infantile epileptic encephalopathy-9 (EIEE9). Developl. Neurobiol. 2018;79(1): 75-84. https://doi.org/10.1002/dneu.22654
7. Pederick D.T., Richards K.L., Piltz S.G. et al. Abnormal cell sorting underlies the unique X-linked inheritance of PCDH19 epilepsy. Neuron. 2018;97(1):59-66. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.12.005
8. Bassani S., Cwetsch A. W, Gerosa L. et al. The female epilepsy protein PCDH19 is a new GABAAR-binding partner that regulates GABAergic transmission as well as migration and morphological maturation of hippocampal neurons. Hum. Mol. Genet. 2018;27 (6):1027–38. https://doi.org/10.1093/hmg/ddy019
9. Homan C.C., Pederson S., To T.H. et al. PCDH19 regulation of neural progenitor cell differentiation suggests asynchrony of neurogenesis as a mechanism contributing to PCDH19 Girls Clustering Epilepsy. Neurobiol. Dis. 2018;116(8):106–19. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.004.
10. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Долинина А.Ф. и др. Эпилепсия, вызванная мутацией гена PCDH19: обзор литературы и собственные наблюдения. Русский журнал детской неврологии. 2016;11(2):26-32. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Dolinina A.F. et al. Epilepsy caused by PCDH19 gene mutation: a review of literature and the authors' observations. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2016;11(2):26-32. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17650/2073-8803-2016-11-2-26-32.
11. Scheffer I.E., Turner S.J., Dibbens L.M. et al. Epilepsy and mental retardation limited to females: an under-recognized disorder. Brain. 2008;131(4):918-27. https://doi.org/10.1093/brain/awm338.
12. Harssel J.J.T., Weckhuysen S., Kempen M. J. A. et al. Clinical and genetic aspects of PCDH19-related epilepsy syndromes and the possible role of PCDH19 mutations in males with autism spectrum disorders. Neurogenetics. 2013;14(1):23-34. https://doi.org/10.1007/s10048-013-0353-1.

13. Lotte J., Bast T., Borusiak P. et al. Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with PCDH19 mutations. Seizure. 2016;35:106-10. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.006.
14. Kolc K.L., Sadleir L.G., Scheffer I.E. et al. A systematic review and meta-analysis of 271 PCDH19-variant individuals identifies psychiatric comorbidities, and association of seizure onset and disease severity. Mol. Psychiatry. 2019;24(2):241-51. https://doi.org/10.1038/s41380-018-0066-9.
15. Lyons S, Marnane M, Reavey E. et al. PCDH19-related epilepsy: a rare but recognisable clinical syndrome in females. Pract. Neurol. 2017;17:314-7. https://doi.org/10.1136/practneurol-2016-001521
16. Smith L., Singhal N., El Achkar C.M. et al. PCDH19-related epilepsy is associated with a broad neurodevelopmental spectrum. Epilepsia. 2018; 59(3): 679-89. https://doi.org/10.1111/epi.14003.
17. Kurian, M., Korff, C.M., Ranza, E. et al. Focal cortical malformations in children with early infantile epilepsy and PCDH19 mutations: case report. Dev. Med. Child. Neurol. 2018;60(1):100-5. https://doi.org/10.1111/dmcn.13595.
18. Higurashi N., Takahashi Y., Kashimada A. et al. Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy. Seizure. 2015;27:1-5. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.02.006.

Поступила 13.03.19
Принята к печати 25.04.19

Информация для РИНЦ.
Малов Александр Германович – доктор медицинских наук, доцент кафедры неврологии им. В.П. Первушина ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ, 614990, Пермь, *Россия*; E-mail: malovag1959@mail.ru.
Вшивков Михаил Иванович – врач-невролог, заведующий отделением неврологии ГБУЗ ПК ДКБ им. П.И. Пичугина, 614007, Пермь, Россия.
Мамунц Мария Алексеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии ФДПО ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ, 614990, Пермь, Россия.
Malov Aleksandr G., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neurology V.P. Pervushina, Academician Ye. A.Vagner Perm State Medical University, 614990, Perm, Russia; Russia, E-mail: malovag1959@mail.ru
Vshivkov Mikhail I. – Neurologist, Head of the Department of Neurology, The P.I. Pichugin CCH, 614007, Perm, Russia.
Mamunts Mariya A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Faculty of additional professional education, Academician Ye. A.Vagner Perm State Medical University, 614990, Perm, Russia.