

Эпилепсия, вызванная мутацией гена *PCDH19*: обзор литературы и собственные наблюдения

К.Ю. Мухин¹, О.А. Пылаева¹, А.Ф. Долинина², С. Моисеева³, Ю.В. Вербицкая¹,
А.С. Петрухин⁴, Г. Клюгер³, Х. Хольтхаузен³, М. Шгаудт³

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;

Россия, 143396, Москва, пос. Первомайское, дер. Пучково, ул. Светлая, 6;

²ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»; Россия, 454076, Челябинск, ул. Блюхера, 42А;

³Neuropediatric Clinic and Clinic for Neurorehabilitation Epilepsy Center for Children and Adolescents, Schoen Klinik Vogtareuth;
20 Krankenhausstrasse, D-83569, Vogtareuth, Deutschland;

⁴кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Мухин Константин Юрьевич center@epileptologist.ru

Мутация в гене *PCDH19* была впервые описана L.M. Dibbens и соавт. в 2008 г. Мутации в данном гене ассоциированы с эпилепсией с умственной отсталостью, ограниченной женским полом. Клинические проявления, наблюдаемые у некоторых пациентов с мутацией *PCDH19* и синдромом Драве, обусловленным мутацией в гене *SCN1A*, включают дебют фебрильных и афебрильных приступов в младенческом возрасте, серийное течение приступов во время лихорадки, регрессию развития после дебюта приступов. В связи с тем, что два заболевания имеют общие клинические признаки, рекомендуется исследование на мутацию *PCDH19* у пациентов с клинической картиной синдрома Драве и отрицательным результатом анализа на мутацию *SCN1A*.

В целом количество научных работ, посвященных анализу и рекомендациям по подбору терапии у пациенток с этой редкой генетической патологией, в настоящее время невелико. Мы провели анализ особенностей клинической симптоматики и терапии у 2 наблюдаемых нами пациенток 4 и 11 лет с верифицированной мутацией гена *PCDH19*. У обеих пациенток отмечалось тяжелое течение эпилепсии с наличием фебрильных судорог, развитием эпилептического статуса и резистентности к антиэпилептической терапии. У пациентки 4 лет применение различных антиэпилептических препаратов (вальпроат, окскарбазепин, фенобарбитал, топирамат, левитирацетам) в разных комбинациях не привело к контролю течения эпилепсии, а у девочки 11 лет положительный эффект был достигнут при назначении комбинации вальпроевой кислоты и бензодиазепинов.

Ключевые слова: мутация в гене *PCDH19*, эпилепсия с умственной отсталостью, ограниченной женским полом, эпилепсия, эпилептический приступ, задержка развития, клинические проявления, диагноз, лечение, антиэпилептические препараты

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-26-32

EPILEPSY CAUSED BY *PCDH19* GENE MUTATION: A REVIEW OF LITERATURE AND THE AUTHORS' OBSERVATIONS

K. Yu. Mukhin¹, O.A. Pylaeva¹, A.F. Dolinina², S. Moiseeva³, Yu. V. Verbitskaya¹,
A.S. Petrukhin⁴, G. Kluger³, H. Holthausen³, M. Staudt³

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy;

6 Svetlaya St., Puchkovo Village, Pervomayskoe Settlement, Moscow, 143396, Russia;

²Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital; 42A Blyukhera St., Chelyabinsk, 454076, Russia;

³Neuropediatric Clinic and Clinic for Neurorehabilitation Epilepsy Center for Children and Adolescents, Schoen Klinik Vogtareuth;
20 Krankenhausstrasse, D-83569, Vogtareuth, Germany;

⁴Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Mutation in the *PCDH19* gene was first described by L.M. Dibbens et al. in 2008. Mutations in this gene are associated with epilepsy and mental retardation limited to females. The clinical manifestations that are observed in some patients with *PCDH19* mutation and Dravet syndrome that is caused by mutation in the *SCN1A* gene include the onset of febrile and afebrile seizures in infancy, serial seizures during fever, and regression in development after the onset of seizures. Due to the fact that the two diseases have common clinical signs, it is best to test for *PCDH19* mutation in patients with the clinical picture of Dravet syndrome and a negative test for *SCN1A*.

In general, the number of scientific papers devoted to analysis and recommendations for the choice of therapy in patients with rare genetic pathology is small now. We analyzed the specific features of clinical signs and therapy in our two observed female patients aged 4 and 11 years with verified *PCDH19* mutation. Both patients were noted to have severe epilepsy with febrile convulsions with the development of status epilepticus and to be unresponsive to antiepileptic therapy. The use of different antiepileptic drugs (valproate, oxcarbazepine, phenobarbital, topiramate, levetiracetam) at different combinations failed to control the course of epilepsy in the 4-year-old patient whereas the 11-year-old patient who took a combination of valproic acid and benzodiazepines achieved a positive effect.

Key words: mutation in the *PCDH19* gene, epilepsy and mental retardation limited to females, epilepsy, epileptic seizure, development retardation, clinical manifestations, diagnosis, treatment, antiepileptic drugs

Мутации в гене *PCDH19* (protocadherin 19), локализованном на хромосоме Xq22, ассоциированы с эпилепсией и умственной отсталостью у пациентов женского пола [6, 20].

«Эпилепсия с умственной отсталостью, ограниченной женским полом» была впервые описана в одной семье из Северной Америки в 3 последовательных научных сообщениях (R.C. Juberger и C.D. Hellman, 1971; K. Fabisiak и R.P. Erickson, 1990; S.G. Ryan et al., 1997) [11, 19]. В нескольких поколениях этой семьи встречались больные женского пола с эпилепсией, начинающейся в младенческом возрасте, нормальным развитием до дебюта приступов и последующим регрессом развития с формированием умственной отсталости различной степени тяжести. Заболевание отличалось необычным типом наследования: несмотря на связь заболевания с X-хромосомой, у мужчин клинические проявления отсутствовали, заболевание передавалось через здоровых мужчин-носителей и проявлялось только у девочек.

Локус, связанный с заболеванием, был картирован на длинном плече X-хромосомы (Xq22) в исследовании S.G. Ryan и соавт. (1997) [19, 20]. I.E. Scheffer и соавт. (2008) впервые провели подробный анализ фенотипических признаков в 4 других семьях (2 из Австралии и 2 из Израиля), у 58 членов этих семей с данным заболеванием [20]. У 27 выявленных в данных семьях пациентов женского пола дебют эпилептических приступов зарегистрирован в возрасте от 6 до 36 мес (средний возраст 14 мес). Заболевание началось с судорожных приступов. У всех больных зарегистрированы судорожные приступы, по крайней мере на определенной стадии заболевания, и у 17 (63 %) из 27 пациентов судороги были связаны с лихорадкой. У больных возникали приступы разных типов: тоникоклонические (26 случаев), тонические (4 случая), фокальные (11 случаев), абсансы (5 случаев), атонические (3 случая) и миоклонические (4 случая); отмечено сочетание нескольких типов приступов. Относительная стабилизация приступов наблюдалась в среднем к 12 годам. У 7 пациентов было констатировано нормальное психомоторное развитие, в 4 случаях отмечалась задержка развития с раннего возраста, и у большинства пациентов ($n = 12$) регресс в развитии начинался после дебюта приступов. Выраженность интеллектуального дефицита значительно варьировала; при этом в 67 % случаев диагностирована умственная отсталость или пограничные показатели интеллекта. Среди поведенческих и психических нарушений встречались аутистические проявления (6 случаев),

обсессивные симптомы (9 случаев) и агрессия (7 случаев). Интересно отметить, что у 5 мужчин, облигатных носителей аномального гена, выявлены различные навязчивые состояния.

На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) выявлялись генерализованные и региональные нарушения. В младенческом возрасте фоновая ЭЭГ соответствовала норме (в 1 случае), выявлялось диффузное (3 случая) или региональное замедление — в височных отведениях (1 случай) и латерализованно по левой гемисфере (1 случай). Также была зарегистрирована региональная (в центральных и височных отведениях) или генерализованная активность спайк-волна или полиспайк-волна. В более старшем возрасте фоновый ритм соответствовал норме (в 5 случаях), выявлялось диффузное (в 10 случаях) или региональное замедление — в лобно-височных областях билатерально (2 случая) и в левой височной области (1 случай). ЭЭГ демонстрировала изменения различного характера: генерализованную спайк- или полиспайк-волновую активность, региональные эпилептиформные разряды, региональное или диффузное замедление. В единичных случаях на ЭЭГ патологии не выявлялось. Фотосенситивность не была зарегистрирована.

Методы нейровизуализации применялись в 14 случаях и не выявили потенциальных эпилептогенных и других существенных нарушений. Авторы подтвердили связь заболевания с локусом Xq22.

L.M. Dibbens и соавт. в 2008 г. впервые описали мутацию гена *PCDH19* в 7 семьях, в которых встречались больные женского пола с эпилепсией и умственной отсталостью. Авторы выявили целый ряд мутаций разного типа, приводящих к клиническим проявлениям заболевания, включая 5 мутаций (нонсенс- и миссенс-мутаций), приводящих к преждевременной термации трансляции (образованию стоп-кодона) [6].

Данный симптомокомплекс получил название *EFMR — Epilepsy, Female-restricted, Mental Retardation*, или «эпилепсия с умственной отсталостью, ограниченной женским полом». Другие названия: синдром Juberger–Hellman (так как первое описание эпилепсии и умственной отсталости, ограниченной женским полом, было представлено авторами R.C. Juberger и C.D. Hellman в 1971 г., без указания пораженного гена) и эпилептическая энцефалопатия, ранний инфантильный тип 9 (EIEE9). Эта форма эпилепсии напоминает по клиническим проявлениям синдром Драве, который в большинстве случаев вызван мутацией в гене *SCN1A*.

Для данного заболевания характерен необычный Х-сцепленный тип наследования. Обычно при заболеваниях, вызванных мутацией на Х-хромосоме, клинические признаки проявляются у мужчин и отсутствуют у женщин — носителей патологического гена. Напротив, заболевание, вызванное мутацией в гене *PCDH19*, клинически проявляется у гетерозиготных по данной мутации женщин; при этом гемизиготные мужчины являются носителями патологического гена при отсутствии клинических проявлений заболевания. Предполагается, что для проявления заболевания необходимо сочетание мутантного и нормального гена; при этом у людей, имеющих только 1 (мутантный или здоровый) аллель гена, фенотипические проявления отсутствуют [6]. Ген *PCDH19* экспрессируется в развивающемся головном мозге людей и животных (мышей), и предполагается, что он участвует в установлении связей между нейронами и процессах сигнальной трансдукции на уровне синаптической мембраны, а также молекулярной спецификации нейронов на уровне коры большого мозга [7].

С. Depienne и соавт. в 2009 г. описали семейные случаи, а также *de novo* возникшие точечные мутации в гене *PCDH19* у 13 женщин с ранним дебютом эпилептической энцефалопатии, напоминающей по клиническим проявлениям синдром Драве. Авторы также описали случай похожих фенотипических проявлений у мальчика с мозаичной хромосомной перестройкой, приводящей к гаплонедостаточности по гену *PCDH19*. По данным этих авторов, около 5 % случаев синдрома Драве может быть связано с мутацией в этом гене. В рамках проведенного исследования мутации в гене *PCDH19* были обнаружены у 16 % пациентов (25 % при включении только женщин) с клиникой синдрома Драве и отрицательным результатом определения мутации в гене *SCN1A*.

В исследование было включено 74 пробанда (45 женского пола и 29 — мужского) с клинической картиной синдрома Драве и отрицательным результатом анализа на мутацию *SCN1A*. У 33 пациентов был проведен расширенный генетический анализ, включавший ген *PCDH19* [4].

В исследовании С. Marini и соавт. (2011) скрининг мутации в большой когорте женщин с различными фенотипами эпилепсии и началом заболевания в младенческом возрасте выявил мутацию гена *PCDH19* у 13 пробандов (7 — с фенотипом синдрома Драве, 6 — с фокальной эпилепсией) [15].

Важно отметить, что по мере изучения генетических основ заболевания идентифицируется все больше мутаций в гене *PCDH19*, которые ранее не были описаны, и в настоящее время доказана их связь с развитием заболевания. В одном из последних исследований М. Gagliardi и соавт. идентифицировали 2 новые мутации в гетерозиготном состоянии, возникшие

de novo (p.Arg550Pro и Ile508ProfsX59) у 2 пациенток, а также новую «молчащую» мутацию (p.Ser856=) [8].

Клиническая картина заболевания, вызванного мутацией в гене *PCDH19*, неоднородна. Дебют эпилепсии регистрируется в возрасте 6–36 мес, эпилептические приступы во многих случаях (67 %) провоцируются лихорадкой, как и при синдроме Драве [16, 20]. Семиология эпилептических приступов разнообразна. Описываются фокальные и генерализованные, тонико-клонические, тонические, миоклонические, атонические приступы и абсансы [15, 20]. Приступы часто носят серийный характер, могут быть очень затяжными или иметь тенденцию к переходу в эпилептический статус [14]. На ЭЭГ выявляется сочетание генерализованных и фокальных эпилептиформных нарушений [20].

Развитие детей до дебюта приступов в большинстве случаев (но не всегда) соответствует возрасту; дебют эпилептических приступов сопровождается регрессом развития, однако степень отставания в психоречевом развитии и выраженность поведенческих нарушений может значительно отличаться у разных пациентов: от нормального развития до тяжелой умственной отсталости [20]. Среди поведенческих и психических нарушений встречались аутистические, обсессивные симптомы и агрессивное поведение [20].

Клинические проявления, наблюдаемые у некоторых пациентов с мутацией *PCDH19* и синдромом Драве, обусловленным мутацией *SCN1A* [2], включают дебют фебрильных и афебрильных приступов в младенческом возрасте, серийное течение приступов во время лихорадки, регресс развития после дебюта приступов. При обоих заболеваниях лихорадка является основным провоцирующим фактором приступов [1, 3, 5]. В связи с тем, что два заболевания имеют общие клинические признаки, рекомендуется исследование на мутацию *PCDH19* у пациентов с клиникой синдрома Драве и отрицательным результатом анализа на мутацию *SCN1A* [7].

В табл. 1 представлены фенотипические признаки заболевания, вызванного мутацией в гене *PCDH19*, по базе данных OMIM [17].

Клинико-ЭЭГ-проявления у девочек с мутацией в гене *PCDH19* подробно не описывались и не сравнивались с таковыми у пациентов с мутацией в гене *SCN1A* (синдром Драве). Возможно, что именно различия по проявлениям на ЭЭГ и данным видео-ЭЭГ-мониторинга, в том числе и во время приступов, позволяют дифференцировать два заболевания, что сейчас невозможно на основании их клинических характеристик.

Подбор терапии при эпилепсии, связанной с мутацией в гене *PCDH19*, представляет сложности в связи с резистентностью приступов к лечению.

Таблица 1. Фенотипические проявления у пациентов с мутацией в гене *PCDH19**

Категория	Подкатегория	Признаки
Тип наследования	—	Х-сцепленный
Неврологические симптомы	Центральная нервная система	Задержка развития, варьирующая по степени тяжести, с рождения у некоторых пациентов. Регрессия развития примерно у 50 % пациентов. Нормальное развитие у некоторых пациентов. Эпилептические приступы: судорожные; тонико-клонические; фокальные; абсансы; атонические; миоклонические. Эпилептический статус
	Поведенческие/психические проявления	Аутистические проявления. Агрессия. Психоз. Обсессивные проявления. У носителей-мужчин — ригидные черты личности и мышления. У носителей-мужчин — обсессивные проявления
Метаболические нарушения	—	Эпилептические приступы часто ассоциированы с лихорадкой (63 % случаев)
Другие признаки	—	Интеллектуальный дефицит (вариабельный). Дебют эпилептических приступов в среднем в возрасте 14 мес (от 6 до 36 мес). У некоторых пациентов эпилептические приступы прекращаются в среднем к 12 годам. У мужчин-носителей отсутствуют другие признаки заболевания, кроме психических/поведенческих нарушений
Молекулярно-генетические основы	—	Вызвано мутацией в гене <i>PCDH19</i>

*Взято с изменениями из Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>).

Особенно высок процент фармакорезистентных случаев в начале заболевания. В целом количество научных работ, посвященных анализу и рекомендациям по подбору терапии у пациенток с этой редкой генетической патологией, в настоящее время невелико [14]. Большинство публикаций посвящены лечению синдрома Драве (с мутацией в гене *SCN1A*). Однако данные литературы показывают, что реакция на лечение при клинике синдрома Драве может существенно различаться у пациентов с мутациями *SCN1A* и *PCDH19*. По мнению А. Wallace и соавт. (2016), препаратами первого выбора в лечении синдрома Драве следует считать вальпроаты и клобазам (не зарегистрирован в РФ), хотя также могут быть эффективны топирамат, леветирацетам, стирипентол (не зарегистрирован в РФ) в комбинированной терапии и кетогенная диета [22]. В соответствии с отчетом рабочей группы комиссии ILAE по педиатрии (2015) высокий доказательный уровень эффективности при синдроме Драве имеет стирипентол (в сочетании с вальпроатами и клобазамом); топирамат, зонисамид, вальпроат, бромиды и кетогенная диета «возможно эффективны» на низком доказательном уровне. В отношении применения стимуляции блуждающего нерва при эпилепсии с дебютом в младен-

ческом возрасте в целом недостаточно доказательств (рекомендации уровня U) [23]. Напротив, у пациентов с мутацией *PCDH19*, по данным литературы, наиболее эффективны клобазам и препараты брома, а топирамат и вальпроаты могут быть недостаточно эффективны [9, 14].

Кроме мутаций *SCN1A* и *PCDH19*, заболевание с клинической картиной, напоминающей синдром Драве, может быть вызвано в редких случаях и другими генетическими нарушениями. Описан 1 случай синдрома Драве с мутацией в α_2 -субъединице гена, кодирующего ГАМКА-рецептор, — *GABRG2* (Harkin и соавт., 2002). Patino и соавт. (2009) описали 1 пациента с синдромом Драве и гомозиготной мутацией в гене *SCN1B* [7]. Также геном-кандидатом, который может вызывать клинику синдрома Драве, считается *TSPYL4* [12].

В табл. 2 представлены подробные характеристики эпилепсии и особенности течения заболевания, вызванного мутацией в гене *PCDH19*, у наблюдаемых нами 2 пациенток.

При анализе клинической картины у пациенток отмечается сходство в эволюции заболевания. Первые судорожные приступы были диагностированы в младенческом возрасте — в 3 и 11 мес. Характерный

Таблица 2. Результаты анализа развития заболевания у 2 наблюдаемых пациенток

Показатель	Пациентка Е., 4 года	Пациентка А., 11 лет
Возраст дебюта	3 мес	11 мес
Тип приступов в дебюте	Фебрильные генерализованные	Генерализованные судорожные приступы, эпилептический статус
Продолжительность приступов	От 1 до 40 мин, эпизоды эпилептического статуса	От 10 с до длительных, эпизоды эпилептического статуса
Характерный тип приступов	Фебрильные судороги (атипичные), альтернирующие гемиконвульсии, миоклонические асинхронные, версивные, вторично-генерализованные, тенденция к развитию эпилептического статуса	Фебрильные, генерализованные тонико-клонические приступы, тенденция к развитию эпилептического статуса
Частота	1 приступ в 3–10 дней, с тенденцией к статусному течению	При каждом вирусном заболевании
Неврологический статус	Задержка психоречевого развития, пирамидная недостаточность	В возрасте 1 года отмечали регресс в развитии, исчезновение речи, отсутствие фиксированного взгляда. Мышечный тонус дистоничен. Аутистическоподобное поведение, речь отсутствует
Электроэнцефалография: характер эпилептиформной активности	Острая–медленная волна с преобладанием в правых лобно-центральных отведениях. Периодическое региональное замедление по правым височным отведениям	В целом — норма. Редкие спайки в левых лобно-центрально-височных отведениях. Периодическое замедление по правым лобным отведениям
Магнитно-резонансная томография	Норма	Норма
Тип мутации	Анализ гена <i>SCN1A</i> : патологии не выявлено. Анализ гена <i>PCDH19</i> : выявлен полиморфный вариант в гетерозиготном состоянии NM_020766.2:c.162 (NP_065817.2:p.Leu543=)	Гетерозиготная мутация в 1 экзоне гена <i>PCDH19</i> (chrX:99661877_83dup7), pGlu574fs, NM_018417. Также выявлена мутация в 1 экзоне <i>GAMT</i> (chr19:1401397A>G, RS200833152) (церебральный дефицит креатина)
Терапия	Вальпроевая кислота, вальпроевая кислота + фенобарбитал, вальпроевая кислота + топирамат, левитирацетам: без эффекта; вальпроевая кислота + окскарбазепин: учащение приступов при введении окскарбазепина	Вальпроевая кислота: купирование приступов на 6 мес с последующим рецидивом; бензодиазепины: урежение и укорочение приступов

возраст проявления начала заболевания по данным литературы — младенческий и младший детский возраст [8].

У обеих наших больных, как и в описанных в литературе случаях, лихорадка являлась триггерным фактором развития приступов [5, 18]. У пациентки А. судороги развивались на фоне каждого острого вирусного заболевания.

Учитывая сходство течения заболевания при мутации в гене *PCDH19* и при синдроме Драве [13], включая провокацию приступов лихорадкой, генетическая диагностика у пациентки Е. включала анализ не только гена *PCDH19*, но и *SCN1A*. Последний анализ оказался отрицательным.

У обеих пациенток отмечалось тяжелое течение эпилепсии с тенденцией к развитию эпилептического статуса и резистентности к антиэпилептической терапии. Подобное течение эпилепсии описано в литературе [14, 18].

При оценке психического статуса у обеих девочек были выявлены отклонения от нормы. У пациентки Е. отмечалась умеренная задержка психоречевого развития, у пациентки А. — регресс в развитии, постепенное исчезновение речи вплоть до афазии, аутистическоподобное поведение. По данным литературы, когнитивные нарушения и изменения поведения в процессе заболевания характерны для течения заболевания [18, 20]. Методы нейровизуализации не выявили патологии у наших пациенток, что соответствует данным литературы (например, в исследовании I.E. Scheffer и соавт. (2008) при применении методов нейровизуализации у 14 пациентов потенциально эпилептогенных и других значимых нарушений выявлено не было [20]).

В нашем исследовании все ранее применяемые антиэпилептические препараты (вальпроат, окскарбазепин, фенобарбитал, топирамат, левитирацетам) как в монотерапии, так и в комбинациях у пациентки Е. (4 года) не имели эффекта; добавление окскарбазепина

к вальпроату вызывало аггравацию. У пациентки А. (11 лет) назначение вальпроата привело к купированию приступов на 6 мес с последующим рецидивом, применение препаратов бензодиазепинового ряда способствовало урежению и укорочению приступов.

Из литературы известно, что данная форма эпилепсии имеет тенденцию к медикаментозной резистентности [14]. В ретроспективном многоцентровом исследовании эффективности терапии у 58 пациенток с мутацией *PCDH19* в возрасте от 2 до 17 лет (средний возраст 10,6 года) [14] было выявлено, что наиболее эффективны в лечении этой формы эпилепсии клобазам и препараты брома: их назначение привело к урежению приступов на 50 % и более (в 68 и 67 % случаев соответственно) или к прекращению приступов на длительное время (не менее года) (в 50 и 43 % случаев соответственно). Несмотря на фармакорезистентный характер эпилепсии, вызванной мутацией в гене *PCDH19*, в этом исследовании у 74 % пациентов был достигнут свободный от приступов период не менее 3 мес, а в половине этих случаев (47 %) приступы отсутствовали при эффективном лечении на протяжении 1 года и более. Однако авторы считают, что оценка истинной эффективности препаратов вызывает затруднения, если учитывать возможность возрастзависимой спонтанной ремиссии.

N. Higurashi и соавт. (2013) также сообщают о хорошем антиэпилептическом эффекте при терапии клобазамом и препаратами брома, а также фенитоином. Карбамазепин был неэффективен даже при преобладании фокальных приступов. Авторы этих 2 исследований приходят к общему выводу о том, что топирамат и вальпроаты могут быть недостаточно эффективны при этом заболевании [9].

В современной литературе представлено описание случая успешного применения стирипентола в сочетании с клобазамом и вальпроатом у девочки 9 лет с клиникой синдрома Драве, вызванной мутацией в гене *PCDH19*. Введение в схему терапии стирипентола у ранее фармакорезистентной пациентки привело к достижению длительной ремиссии, на момент написания статьи продолжительностью более 2,5 года [21].

Также имеются отдельные сообщения о хорошем, быстром, но кратковременном терапевтическом эффекте стероидных гормонов при этом заболевании [10].

Итак, картина заболевания у наблюдаемых нами пациенток 4 и 11 лет с мутацией гена *PCDH19* характеризуется тяжелым течением эпилепсии, резистентностью к антиэпилептической терапии и напоминает течение заболевания при синдроме Драве. У обеих пациенток отмечались провокация приступов лихорадкой, развитие эпилептического статуса и резистентность к многочисленным антиэпилептическим препаратам, применяемым как в монотерапии, так и в комбинации. У пациентки Е. 4 лет применение различных антиэпилептических препаратов (вальпроат, окскарбазепин, фенobarбитал, топирамат, левитирацетам) в разных комбинациях не привело к контролю течения эпилепсии, у другой девочки (А., 11 лет) положительный эффект был достигнут при назначении комбинации вальпроевой кислоты с бензодиазепинами. Комбинация клобазамы и препаратов брома, которая рассматривается как одна из наиболее эффективных по данным литературы, не применялась у наших пациенток ввиду отсутствия регистрации данных препаратов в РФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Миронов М.Б. и др. Электроэнцефалографические изменения при синдроме Драве. Русский журнал детской неврологии 2014;9(4):6–13. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Mironov M.B. et al. Electroencephalographic changes with Dravet syndrome. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(4):6–13. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-4-6-13.
2. Akiyama M., Kobayashi K., Ohtsuka Y. Dravet syndrome: a genetic epileptic disorder. Acta Med Okayama 2012;66(5):369–76.
3. De Jonghe P. Molecular genetics of Dravet syndrome. Dev Med Child Neurol 2011; 53 Suppl 2:7–10. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2011.03965.x.
4. 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. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000381.
5. Depienne C., Trouillard O., Bouteiller D. et al. Mutations and deletions in *PCDH19* account for various familial or isolated epilepsies in females. Hum Mutat 2011;32(1):E1959–75. DOI: 10.1002/humu.21373.
6. 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. DOI: 10.1038/ng.149.
7. Dravet Ch., Guerrini R. Dravet syndrome. France: JL, 2011. P. 54.
8. Gagliardi M., Annesi G., Sesta M. et al. *PCDH19* mutations in female patients from Southern Italy. Seizure 2015;24:118–20. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.08.010.
9. Higurashi N., Nakamura M., Sugai M. et al. *PCDH19*-related female-limited epilepsy: further details regarding early clinical features and therapeutic efficacy. Epilepsy Res 2013;106(1–2):191–9. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2013.04.005.
10. Higurashi N., Takahashi Y., Kashimada A. et al. Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in *PCDH19* female epilepsy. Seizure 2015;27:1–5. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.02.006.
11. 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.

12. Kwong A.K., Fung C.W., Chan S.Y., Wong V.C. Identification of SCN1A and *PCDH19* mutations in Chinese children with Dravet syndrome. PLoS One 2012;7(7):e41802. DOI: 10.1371/journal.pone.0041802.
13. Lemke J.R., Buerki S.E. Genetik der infantilen epileptischen Enzephalopathien. Epileptologie 2013; 30:5–13.
14. Lotte J., Bast T., Borusiak P. et al. Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with *PCDH19* mutations. Seizure 2016;35:106–10. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.01.006.
15. Marini C., Mei D., Parmeggiani L. et al. Protocadherin 19 mutations in girls with infantile-onset epilepsy. Neurology 2010;75(7):646–53. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ed9e67.
16. Nicita F., De Liso P., Danti F.R. et al. The genetics of monogenic idiopathic epilepsies and epileptic encephalopathies. Seizure 2012;21(1):3–11. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.08.007.
17. Online Mendelian Inheritance in Man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
18. Poehler V.L. Mutationsanalyse des *PCDH19*-Gens bei fruehkindlichen epileptischen Enzephalopathien. Dissertation. Giessen, 2013. 89 s. <http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2014/11112/>.
19. Ryan S.G., Chance P.F., Zou C.H. et al. Epilepsy and mental retardation limited to females: an X-linked dominant disorder with male sparing. Nat Genet 1997;17(1):92–5. DOI: 10.1038/ng0997-92.
20. 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(Pt 4):918–27. DOI: 10.1093/brain/awm338.
21. Trivisano M., Specchio N., Vigeveno F. Extending the use of stiripentol to other epileptic syndromes: a case of *PCDH19*-related epilepsy. Eur J Paediatr Neurol 2015;19(2):248–50. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.11.008.
22. Wallace A., Wirrell E., Kenney-Jung D.L. Pharmacotherapy for Dravet syndrome. Paediatr Drugs 2016;18(3):197–208. DOI: 10.1007/s40272-016-0171-7.
23. Wilmshurst J.M., Gaillard W.D., Vinayan K.P. et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. Epilepsia 2015;56(8):1185–97. DOI: 10.1111/epi.13057.