Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №7, с. 51–55
https://doi.org/10.17116/jnevro202412407151

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 7, pp. 51–55
https://doi.org/10.17116/jnevro202412407151

Эпилепсия при мутации гена *PCDH19*: полипрагмазия как следствие сложности и многообразия механизмов патогенеза

© П.Л. СОКОЛОВ[1], Н.В. ЧЕБАНЕНКО[2], Д.М. МЕДНАЯ[3], Ю.А. ФЕДОТОВА[2]

[1]ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Мутации в гене *PCDH19* приводят к эпилептической энцефалопатии раннего детского возраста, характеризующейся ранним возникновением судорожных приступов, чаще серийных, сопутствующими когнитивными нарушениями, различным поведенческими проблемами (в том числе аутистическими особенностями личности). В большинстве случаев возникают трудности в подборе терапии в связи с медикаментозной устойчивостью ко многим препаратам. Патогенез заболевания сложен. Имеющиеся в нашем распоряжении на настоящий момент данные многочисленных исследований представляют патогенез «синдрома *PCDH19*» как многоуровневый, затрагивающий и эпигенетическое обеспечение жизнедеятельности клетки, и процессы развития стволовых клеток и клеток-предшественниц в процессе нейроонтогенеза, и влияние на медиаторные механизмы мозга, и нарушение формирования нейронных сетей с неизбежным повышением возбудимости коры головного мозга в целом, и локальные изменения в регуляторных высоколабильных структурах гиппокампальной области. И не удивительно, что все эти изменения влекут за собой не только (а может, и не столько) эпилептизацию, сколько глубокое нарушение регуляции мозговой деятельности, сопровождающееся расстройствами аутистического спектра, более глубокими нарушениями в виде шизофрении или циклотимии, формированием задержки психомоторного развития. «Боковой ветвью» этих патогенетических процессов можно считать и участие нарушений функции *PCDH19* в отдельных вариантах онкогенеза. Потребность в полипрагмазии (в большинстве случаев) подтверждает многообразие механизмов, задействованных в патогенезе заболевания, и делает перспективы разработки эффективных и рациональных схем его лечения весьма туманными. Осторожный оптимизм вызывают лишь попытки относительно специфического лечения ганаксолоном.

Ключевые слова: *PCDH19, эпилепсия, стероидная терапия, ганаксолон.*

Информация об авторах:
Соколов П.Л. — https://orcid.org/0000-0002-0625-1404
Чебаненко Н.В. — https://orcid.org/0000-0002-7231-0249
Медная Д.М. — https://orcid.org/0000-0002-1828-9442
Федотова Ю.А. — https://orcid.org/0009-0001-3443-4988
Автор, ответственный за переписку: Чебаненко Н.В. — e-mail: nataqwe@yandex.ru

Как цитировать:
Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Медная Д.М., Федотова Ю.А. Эпилепсия при мутации гена *PCDH19*: полипрагмазия как следствие сложности и многообразия механизмов патогенеза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(7):51–55. https://doi.org/10.17116/jnevro202412407151

Epilepsy with *PCDH19* mutation: polypharmacy as a consequence of the complexity and diversity of pathogenesis mechanisms

© P.L. SOKOLOV [1], N.V. CHEBANENKO[2], D.M. MEDNAYA[3], YU.A. FEDOTOVA[2]

[1]Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children, Moscow, Russia;
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;
[3]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Mutations in the human *PCDH19* gene lead to epileptic encephalopathy of early childhood. It is characterized by the early onset of serial seizures, cognitive impairment and behavioral disorders (including autistic personality traits). In most cases, difficulties arise in selecting therapy due to pharmacoresistance. The pathogenesis of the disease is complex. The data available to us at the moment from numerous studies present the pathogenesis of «PCDH19 syndrome» as multi-level, affecting both the epigenetic support of cell life, and development of stem cells and progenitor cells in the process of neuroontogenesis, and the influence on the neu-

rotransmitter mechanisms of the brain, and disruption of the formation of neural networks with an inevitable increase in the excitability of the cerebral cortex as a whole, and local changes in the highly labile regulatory structures of the hippocampal region. And it is not surprising that all these changes entail not only (and perhaps not so much) epileptization, but a profound disruption of the regulation of brain activity, accompanied by autism spectrum disorders, more profound disorders in the form of schizophrenia or cyclothymia, and the formation of delayed psychomotor development. A «side branch» of these pathogenetic processes can also be considered the participation of PCDH19 dysfunctions in certain variants of oncogenesis. The need for polypharmacy (in most cases) confirms the diversity of mechanisms involved in the pathogenesis of the disease and makes the prospects for the development of effective and rational treatment regimens very vague. Cautious optimism is caused only by attempts at relatively specific treatment with ganaxolone.

Keywords: *PCDH19, epilepsy, steroid therapy, ganaxolone, valproic acid, levothyracetam, potassium bromide preparations, klobazam, phenytoin, styrepentol, temporal lobectomy.*

Information about the authors:
Sokolov P.L. — https://orcid.org/0000-0002-0625-1404
Chebanenko N.V. — https://orcid.org/0000-0002-7231-0249
Mednaya D.M. — https://orcid.org/0000-0002-1828-9442
Fedotova Yu.A. — https://orcid.org/0009-0001-3443-4988
Corresponding author: Chebanenko N.V. — e-mail: nataqwe@yandex.ru

To cite this article:
Sokolov PL, Chebanenko NV, Mednaya DM, Fedotova YuA. Epilepsy with *PCDH19* mutation: polypharmacy as a consequence of the complexity and diversity of pathogenesis mechanisms. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(7):51–55. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202412407151

Цель работы — представить на основании данных литературы и собственного опыта цельную картину механизмов патогенеза эпилепсии, связанной с геном *PCDH19*, имеющей необычный тип наследования, а также показать современные подходы к терапии, исходящие из сложности патофизиологических механизмов, лежащих в основе формирования клинической картины заболевания.

Эпилептический синдром — это характерный кластер клинических и электроэнцефалографических (ЭЭГ) признаков, часто подтверждаемый конкретными этиологическими данными (структурными, генетическими, метаболическими, иммунными и инфекционными) [1]. Эпилептический синдром имеет прогностическое и лечебное значение. Синдромы часто проявляются в зависимости от возраста и имеют ряд специфических сопутствующих заболеваний.

Целевая группа ILAE по нозологии и определениям представила концепцию этиологически-специфического синдрома для обозначения ряда состояний с отчетливым фенотипом, связанным с определенной этиологией [1].

Эпилепсия, связанная с *PCDH19*, представляет особый синдром, характеризующийся короткими кластерами фебрильных и афебрильных судорог с дебютом преимущественно в возрасте до 3 лет, когнитивными нарушениями, аутистическими чертами и другими поведенческими отклонениями [2].

PCDH19-GCE вызывается гетерозиготными мутациями потери функции в гене Х-хромосомы, протокадгерине 19 (*PCDH19*), кодирующем молекулу межклеточной адгезии [3].

Патогенез *PCDH19*-GCE чрезвычайно сложен и интересен [4]. Два его механизма прямо или косвенно задействуют регуляцию рецепторов ГАМК(А)(R). При первом — прямая дисфункция рецептора снижает уровень тормозной медиации. Второй путь — опосредованный: по причине сложных межгенных взаимодействий снижение уровня регуляции и дефицит продуктов гена *AKR1C3/AKR1C2* приводят к снижению уровня аллопрегнанолона, что уже опосредованно снижает регуляцию ГАМК(А)(R). Кроме того, поскольку молекула протокадгерина 19 относится к белкам плотных клеточных контактов, нарушение ее структуры приводит к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, обеспечивая прохождение антител к глутаматному рецептору типа метил-D-аспартата (NMDA) (abs-NR) [4].

Наиболее же интересна и практически доказана гипотеза «клеточного вмешательства», «нарушения клеточного взаимодействия» и т.д. [4]. Суть ее сводится к тому, что *PCDH19* подвергается случайной Х-инактивации, и у гетерозиготных особей женского пола присутствуют клетки, экспрессирующие либо нормальный, либо мутантный аллель, который является причиной патологии [5]. При этом *PCDH19* высоко экспрессируется в нервных клетках-предшественниках человека (NSPC). На моделях клеток мышей и человека показано, что отсутствие *PCDH19* нарушает нейрональную дифференцировку и усиливает созревание клеток-предшественников и стволовых клеток (т.е. происходит стимуляция нейрогенеза), тогда как клетки-предшественницы с нормальным уровнем протокадгерина 19 такого рода изменений в своем развитии не показывают [4].

На клеточных моделях с мутацией *PCDH19* c.2133delG были показаны нарушение метафазы с увеличением количества центросом в стволовых клетках и ускоренное созревание нейронов с их усиленным ветвлением. При этом неизмененные нейроны отличались повышенной возбудимостью [5].

В основе такого влияния протокадгерина 19 на созревание стволовых клеток и клеток-предшественниц лежат зависимое от рецептора NMDA (NMDAR) ремоделирование хроматина и влияние на активность немедленных ранних генов (immediate early genes, IEGs-генов), экспрессия которых запускается в течение нескольких минут после внеклеточных воздействий, таких как нейромедиаторы или, к примеру, деполяризация клеточной мембраны: протеолитическое расщепление *PCDH19* приводит к образованию С-концевого фрагмента *PCDH19* (CTF), способного проникать в ядро. *PCDH19* CTF связывается с хроматином

и лизин-специфической деметилазой 1 (LSD1), ремоделирующей хроматин, и регулирует экспрессию IEG — генов, экспрессия которых запускается в течение нескольких минут после воздействия различных экстраклеточных агентов, включая факторы роста, нейромедиаторы и деполяризацию клеточной мембраны [6]. Тем самым формируется своего рода асинхрония нейрогенеза, приводящая к нарушению развития и функции нейронных сетей [4].

Отдельно следует указать на влияние молекул протокадгерина 19 на синаптические структуры мшистых волокон гиппокампа.

Согласно З.Н. Журавлевой и соавт. [7], гиппокампальный комплекс, имеющий большое значение для процессов обучения и памяти, состоит из собственно гиппокампа и зубчатой фасции. Гранулярные нейроны зубчатой фасции получают информацию из неокортекса и передают ее в гиппокамп через свои аксоны, так называемые мшистые волокна. Пучки тонких немиелинизированных аксонов следуют вдоль слоя апикальных дендритов пирамидных нейронов поля CA3 и образуют на них гигантские синаптические комплексы. Нервные элементы этой афферентной системы гиппокампа являются чрезвычайно пластичными и подвергаются структурной и функциональной перестройке в ответ на разные внутренние и внешние воздействия [8]. Гиппокамп мозаичных мышей *PCDH19* характеризуется структурными и функциональными синаптическими дефектами и наличием *PCDH19*-негативных гипервозбудимых нейронов [9].

Способность нейронов зубчатой фасции к пластической реорганизации проявляется также в том, что они могут генерироваться в течение всей жизни и функционально встраиваться в уже существующие нейронные сети [10].

Это дополнительно подтверждается экспериментально: показаны транзиторные эпизоды гипервозбудимости в виде кратких гиперсинхронных всплесков или всплесков колебаний потенциала поля в диапазоне 9—25 Гц, а также существенные нарушения медленноволновой активности коры головного мозга, и, что особенно важно, эти феномены выявлены не только в процессе раннего развития, но и существенно позже [11].

При этом, по-видимому, столь высокая функциональная пластичность гранулярных нейронов зубчатой фасции обусловлена их сложным и гетерогенным нейрохимическим составом. Основным нейромедиатором синаптических окончаний гранулярных нейронов является глутамат. Во время постнатального развития и при повышенной активности дополнительно к глутамату в них экспрессируется гамма-аминомасляная кислота [12].

Кроме того, в эксперименте в различных областях лимбической системы наблюдались глобальное снижение скорости срабатывания сети и усиление синхронизации нейронов, а анализ сетевой активности у свободно ведущих себя мышей выявил снижение соотношения возбуждающих/тормозящих и функциональной гиперсвязности в лимбической системе мышей с мозаицизмом *PCDH19*.

В целом эти результаты указывают на то, что измененная экспрессия *PCDH19* глубоко влияет на функционирование нейронных цепей [9].

В основе эпилептогенеза при подавлении *PCDH19* может также быть опосредованное активностью ГАМК(А) рецептора ГАМК(А)(R) снижение тонического тока, нарушение регуляции его кинетики, кроме того, подавление *PCDH19* снижает реобазу и увеличивает частоту срабатывания потенциала действия, что указывает на гипервозбудимость нейронов.

Эти результаты подтверждают, что *PCDH19* является критическим фактором, определяющим тоническую передачу, опосредованную ГАМК(А)(R). Они являются наиболее заметными ингибирующими рецепторами нейротрансмиттеров в ЦНС и воротами ГАМК(А)(R), а также дают первое механистическое представление о гипервозбудимости и сопутствующих заболеваниях, связанных с *PCDH19* [13].

Тем самым нарушения в гене *PCDH19* приводят если не к каскаду, то к большому многообразию изменений в различных морфофункциональных образованиях головного мозга, результатом которых является повышение возбудимости как отдельных нейронов, так и нейронных сетей.

Долгое время считалось, что по причине связанности с Х-хромосомой синдромальная картина, ассоциированная с *PCDH19*, свойственна только лицам женского пола [2, 5, 14].

Однако мужчины с постзиготической соматической мутацией *PCDH19* имеют клиническую картину, сходную с таковой у женщин [14—16].

При анализе большой для этого заболевания когорты мужчин (11 собственных случаев и 20 — по данным литературы) M. Johannessen и соавт. [17] показали, что клинические проявления синдрома у мужчин связаны с проявлениями мозаицизма и аналогичны таковым у лиц женского пола: кластерные судороги (100%), чувствительность к лихорадке (73%), фокальные судороги (91%), задержка развития/умственная отсталость (DD/ID, 82%), аутистические проявления (45%). При этом дебют судорог в 87% случаев состоялся на 1-м году жизни, а высокая частота вариантного аллеля предполагала более неблагоприятное течение эпилептического процесса. Кроме того, имеются описания единичных случаев с аналогичной клинической картиной [18].

Одной из наиболее часто встречающихся составляющих «синдрома *PCDH19*» как у женщин, так и у мужчин считаются психоэмоциональные и когнитивные расстройства. У последних при этом встречаются случаи «чистого» расстройства аутистического спектра, не сопровождающиеся судорогами [18].

И, наконец, впечатление о многообразии влияния *PCDH19* дополняется данными о его проканцерогенной активности (экспрессия *PCDH19* подавляется при гепатоцеллюлярной карциноме), что, по крайней мере частично, опосредовано гиперметилированием промотора, что делает возможным рассматривать гиперметилирование *PCDH19* как потенциальный прогностический маркер у пациентов с данной онкологической патологией [19].

В этом случае полезно указать, что заинтересованность генов, аномалии которых приводят к формированию грубой врожденной патологии ЦНС, в канцерогенезе известна не первый год. По нашим неопубликованным данным, она характерна для $^1/_5$ части таких генов и связана, как правило, с обеспечением эпигенетических процессов и процессов деления клетки.

Тем самым имеющиеся в нашем распоряжении на настоящий момент данные многочисленных исследований представляют патогенез «синдрома *PCDH19*» как многоуровневый, затрагивающий и эпигенетическое обеспечение жизнедеятельности клетки, и процессы развития стволовых клеток и клеток-предшественниц в процессе нейроонтогенеза, и влияние на медиаторные механизмы мозга, и нарушение формирования нейронных сетей с неизбежным повышением возбудимости коры головного мозга в це-

лом, и локальные изменения в регуляторных высоколабильных структурах гиппокампальной области. И вовсе не удивительно, что все эти изменения влекут за собой не только (а может, и не столько) эпилептизацию, сколько глубокое нарушение регуляции мозговой деятельности, сопровождающееся расстройствами аутистического спектра, более глубокими нарушениями в виде шизофрении или циклотимии, формированием задержки психомоторного развития. «Боковой ветвью» этих патогенетических процессов можно считать и участие нарушений функции *PCDH19* в отдельных вариантах онкогенеза.

Существующие на сегодняшний день перспективные подходы к лечению сформированы, как правило, с учетом воздействия на отдельные механизмы, участвующие в патогенезе заболевания, однако ввиду многообразия таких механизмов формирование комплексного подхода в каждом конкретном случае весьма затруднительно. Так, быстрый и конкретный эффект был получен от применения кортикостероидов в период высокой активности эпилептического процесса, при этом он никак не распространился на дальнейшее его течение. Возможно, это было связано со стабилизирующим влиянием препаратов на гематоэнцефалический барьер [20]. Также имеются сообщения об эффективности препаратов брома, клобазама и фенитоина. Причем эффект клобазама в половине случаев распространялся и на дальнейшее течение заболевания, тогда как эффективность фенитоина не была столь однозначной, а в отдельных сообщениях указывается на возможность экзацербации процесса на фоне его применения [21—23]. В попытках купирования процесса, как и всякого проявления резистентной эпилепсии, применялся и применяется широкий спектр противоэпилептических препаратов (ПЭП), в том числе в схемах полипрагмазии. Упоминается эффективность стирипентола (в сочетании с вальпроатом и клобазамом) [24], сочетания вальпроата с леветирацетамом [25] или с бензодиазепинами [26]. Активность ПЭП, воздействующих на различные механизмы эпилептогенеза, подтверждает многофакторность патогенеза эпилептического процесса при рассматриваемой патологии.

С 2022 г. активно исследуется и обсуждается использование в терапии синтетического нейростероида ганаксолона, действующего как положительный аллостерический модулятор активности ГАМК(А)R. Эффективность препарата доказана, но, опять-таки, с учетом его влияния лишь на один из механизмов патогенеза страдания, не является всеобъемлющей и универсальной [27—30].

По устоявшимся представлениям о тактике лечения резистентной эпилепсии, применяются нейрохирургические и немедикаментозные вмешательства (височная лобэктомия [31, 32] и кетогенная диета [33]).

Мы наблюдали положительную реакцию эпилептического процесса на применение леветирацетама и вальпроевой кислоты (клиническая ремиссия в течение полугода). При срыве ремиссии был введен топирамат, на фоне чего отмечалось ухудшение моторного статуса, купировавшееся при выводе из схемы вальпроата. Последующие ухудшения в состоянии были связаны с инфекционной патологией, по поводу чего к схеме лечения были подключены иммуномодулирующие препараты (привиджен в дозе 1 г/кг/курс), отмечалось улучшение поведения, походки, мелкой моторики, уменьшились проявления атаксии. В дальнейшем проводили инфузии препаратов иммуноглобулина — однократно и курсами.

Применение иммуномодулирующей терапии позволило сгладить триггерное воздействие инфекционных заболеваний при том, что иммунограмма была удовлетворительной, мутаций, характерных для первичных иммунодефицитов, выявлено не было. Течение эпилептического процесса оставалось и остается нестабильным и требует подключения не использовавшихся ранее в данном случае ПЭП (на момент статьи наблюдается 2-месячная клиническая ремиссия на фоне приема леветирацетама 31,5 мг/кг/сут и плановых курсов иммунотерапии).

Тем самым наш опыт длительной полипрагмазии с временным эффектом подтверждает сложность и многообразие механизмов эпилептогенеза при рассматриваемой патологии. С учетом подхода e*x jvantibus* эффективным были воздействие на ГАМКергическую систему (в том числе блокада ГАМК-трансаминазы), блокада АМРА-глутаматных рецепторов, воздействие на натриевые и кальциевые каналы. Также не вызывают сомнения необходимость и значимость купирования триггеров развития пароксизма (при этом стоит еще раз отметить особую тропность эпилептической активности при данном заболевании к лихорадке). При этом даже при наличии перспектив применения ганаксолона необходимо отметить, что терапия эпилепсии, связанная с *PCDH19*, будет непростой задачей и в ближайшем будущем.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndrokhhromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1349-1397. https://doi.org/10.1111/epi.17239
2. Samanta D. PCDH19-Related Epilepsy Syndrome: A Comprehensive Clinical Review. *Pediatr Neurol.* 2020;105:3-9. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.009
3. Homan CC, Pederson S, To TH, 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;116:106-119. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.004
4. Moncayo JA, Ayala IN, Argudo JM, et al. Understanding Protein Protocadherin-19 (PCDH19) Syndrome: A Literature Review of the Pathophysiology. *Cureus.* 2022;14(6):e25808. https://doi.org/10.7759/cureus.25808
5. Alaverdian D, Corradi AM, Sterlini B, et al. Modeling PCDH19 clustering epilepsy by Neurogenin 2 induction of patient-derived induced pluripotent stem cells. *Epileptic Disord.* 2023;25(3):371-382. https://doi.org/10.1002/epd2.20065
6. Gerosa L, Mazzoleni S, Rusconi F, et al. The epilepsy-associated protein PCDH19 undergoes NMDA receptor-dependent proteolytic cleavage and regulates the expression of immediate-early genes. *Cell Rep.* 2022;39(8):110857. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110857

7. Журавлева З.Н., Ермаков А.А., Журавлев Г.И. Цитохимическое изучение синапсов мшистых волокон гиппокамповой формации в норме и после трансплантации с помощью цинк-йод-осмиевой импрегнации. *Фундаментальные исследования*. 2013;12(ч. 1):111-115.
Zhuravleva ZN, Ermakov AA, ZHuravlev GI. Cytochemical study of synapses of mossy fibers of the hippocampal formation in normal and after transplantation using zinc-iodine-osmium impregnation. *Fundamental research*. 2013;12(part 1):111-115. (In Russ.).
8. Nicoll RA, Schmitz D. Synaptic plasticity at hippocampal mossy fibre synapses. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(11):863-876.
https://doi.org/10.1038/nrn1786
9. Giansante G, Mazzoleni S, Zippo AG, et al. Neuronal network activity and connectivity are impaired in a conditional knockout mouse model with PCDH19 mosaic expression. *Mol Psychiatry.* Published online 2023 Mar 30.
https://doi.org/10.1038/s41380-023-02022-1
10. Toni N, Laplagne DA, Zhao C, et al. Neurons born in the adult dentate gyrus form functional synapses with target cells. *Nat Neurosci.* 2008;11(8):901-907.
https://doi.org/10.1038/nn.2156
11. Lamers D, Landi S, Mezzena R, et al. Perturbation of Cortical Excitability in a Conditional Model of PCDH19 Disorder. *Cells.* 2022;11(12):1939.
https://doi.org/10.3390/cells11121939
12. Gutiérrez R. The dual glutamatergic-GABAergic phenotype of hippocampal granule cells. *Trends Neurosci.* 2005;28(6):297-303.
https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.04.005
13. Serratto GM, Pizzi E, Murru L, et al. The Epilepsy-Related Protein PCDH19 Regulates Tonic Inhibition, GABAAR Kinetics, and the Intrinsic Excitability of Hippocampal Neurons. *Mol Neurobiol.* 2020;57(12):5336-5351.
https://doi.org/10.1007/s12035-020-02099-7
14. Gecz J, Thomas PQ. Disentangling the paradox of the PCDH19 clustering epilepsy, a disorder of cellular mosaics. *Curr Opin Genet Dev.* 2020;65:169-175.
https://doi.org/10.1016/j.gde.2020.06.012
15. Zhou W, Ouyang Y, Ji Y, et al. Genetic variants and phenotype analysis in a five-generation Chinese pedigree with PCDH19 female-limited epilepsy. *Front Neurol.* 2023;14:1107904.
https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1107904
16. Chen Y, Yang X, Chen J, et al. PCDH19-related epilepsy in mosaic males: The phenotypic implication of genotype and variant allele frequency. *Front Neurol.* 2022;13:1041509.
https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1041509
17. Johannessen M, Kjellsen IM, Malt E. Behavioral and neuropsychological profile of a male patient with mosaic PCDH19 mutation. *Epilepsy Behav Rep.* 2022;19:100559.
https://doi.org/10.1016/j.ebr.2022.100559
18. Chouery E, Makhlouf J, Daoud Khatoun W, et al. PCDH19 in Males: Are Hemizygous Variants Linked to Autism? *Genes* (Basel). 2023;14(3):598.
https://doi.org/10.3390/genes14030598
19. Zhang T, Guan G, Chen T, et al. Methylation of PCDH19 predicts poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2018;14(5):e352-e358.
https://doi.org/10.1111/ajco.12982
20. 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
21. 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):191-199.
https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.04.005
22. Dell'Isola GB, Vinti V, Fattorusso A, et al. The Broad Clinical Spectrum of Epilepsies Associated With Protocadherin 19 Gene Mutation. *Front Neurol.* 2022;12:780053.
https://doi.org/10.3389/fneur.2021.780053
23. Lotte J, Bast T, Borusiak P, et al. Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with PCDH19 mutations. *Seizure.* 2016;35:106-110.
https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.006
24. Trivisano M, Specchio N, Vigevano F. Extending the use of stiripentol to other epileptic syndromes: a case of PCDH19-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(2):248-250.
https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.11.008
25. Sadleir LG, Kolc KL, King C, et al. Levetiracetam efficacy in PCDH19 Girls Clustering Epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;24:142-147.
https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.12.020
26. 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 KYu, Pylaeva OA, Dolinina AF, et al. Epilepsy caused by pcdh19 gene mutation: a review of literature and the authors' observations. *Russian Journal of Child Neurology.* 2016;11(2):26-32. (In Russ.).
https://doi.org/10.17650/2073-8803-2016-11-2-26-32
27. Samanta D. PCDH19-Related Epilepsy Syndrome: A Comprehensive Clinical Review. *Pediatr Neurol.* 2020;105:3-9.
https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.009
28. Moncayo JA, Vargas MN, Castillo I, et al. Adjuvant Treatment for Protocadherin 19 (PCDH19) Syndrome. *Cureus.* 2022;14(7):e27154.
https://doi.org/10.7759/cureus.27154
29. Sullivan J, Gunning B, Zafar M, et al. Phase 2, placebo-controlled clinical study of oral ganaxolone in PCDH19-clustering epilepsy. *Epilepsy Res.* 2023;191:107112.
https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2023.107112
30. Pong AW, Ross J, Tyrlikova I, et al. Epilepsy: expert opinion on emerging drugs in phase 2/3 clinical trials. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2022;27(1):75-90.
https://doi.org/10.1080/14728214.2022.2059464
31. Simmons R, Singhal N, Sullivan J, et al. Epilepsy surgery as a treatment option for select patients with PCDH19-related epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2023;149:109517.
https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109517
32. Nagarajan L, Ghosh S, Dyke J, et al. Epilepsy surgery in PCDH 19 related developmental and epileptic encephalopathy: A case report. *Epilepsy Behav Rep.* 2022;19:100560.
https://doi.org/10.1016/j.ebr.2022.100560
33. Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure.* 2011;20(8):640-645.
https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.06.009

Поступила 24.01.2024
Received 24.01.2024
Принята к печати 02.04.2024
Accepted 02.04.2024