

Эпилепсия при синдроме Ретта: клинические особенности и новые методы лечения

Доктор Айфер Ардуч Акчай
11.10.2025

Введение в синдром Ретта

- X-сцепленное нарушение нейроразвития;
- вызвано мутациями гена **MECP2**;
- преимущественно поражает девочек.

Клинические стадии

- **Стадия I:** ранняя остановка развития;
- **Стадия II:** быстрое регрессирование;
- **Стадия III:** псевдостационарная стадия;
- **Стадия IV:** позднее ухудшение моторных функций.

1,2,3

Стадии синдрома Ретта (RTT)

Стадия I (ранняя стадия, дебютирует в возрасте 6–18 месяцев)

- едва заметные (часто нераспознанные) изменения;
- задержка развития крупной моторики (ползание, сидение);
- замедление роста головы;
- снижение зрительного контакта;
- «скручивание» рук.

Стадия II (стадия быстрого регресса, начинается в возрасте 1–4 лет, длится несколько недель или месяцев)

- утрата целенаправленных движений рук и речи;
- повторяющиеся движения рук (скручивание, «мытьё», хлопки, постукивания);
- скрежет зубами;
- проблемы с дыханием;
- заметное замедление роста головы.

Стадия III (стадия плато, или псевдостационарная, в возрасте от 2 до 10 лет)

- выраженная апраксия (нарушение целенаправленных движений), моторные нарушения, судороги;
- улучшение поведения, настороженности, концентрации внимания и невербальных коммуникативных навыков;
- пациенты могут оставаться на этой стадии до конца жизни.

Стадия IV (стадия позднего ухудшения моторики, может длиться много лет)

- тяжёлые нарушения моторики;
- деформации суставов рук и ног;
- сколиоз;
- мышечная слабость, ригидность, спастичность, повышение мышечного тонуса;
- снижение повторяющихся движений рук;
- стагнация когнитивных функций, коммуникативных навыков и моторики рук.

Эпилепсия при синдроме Ретта

- распространённость: 60–90 % пациентов;
- дебют обычно в возрасте 2–5 лет;
- тяжесть судорожного синдрома увеличивается с возрастом;
- при классическом синдроме Ретта частота судорог обычно возрастает в возрасте от 7 до 12 лет.

Типы судорог

- генерализованные тонико-клонические судороги;
- фокальные судороги;
- абсансы и миоклонические судороги.

4,5,6

Типы судорог

- Нет характерного типа «первых судорог» — зафиксированы все типы судорог.
- Наиболее распространены сложные парциальные и генерализованные тонико-клонические судороги.
- Абсансы (абсентивные судороги) и клонические судороги встречаются редко.
- Фебрильные судороги (судороги, связанные с повышением температуры) встречаются чаще, чем в общей популяции (12 % против 2–5 %).
- Начало судорог после 5 лет — благоприятный прогноз.

Источник: OPERTO, 2018.

Эпилепсия при синдроме Ретта

- Раннее начало судорог связано с множественными типами судорог, резистентной эпилепсией и эпилептическим статусом.
- Эпилепсия чаще встречается при раннем начале заболевания и тяжёлых нарушениях развития.
- Тяжесть эпилепсии тесно связана с общей клинической тяжестью состояния.

Факторы риска:

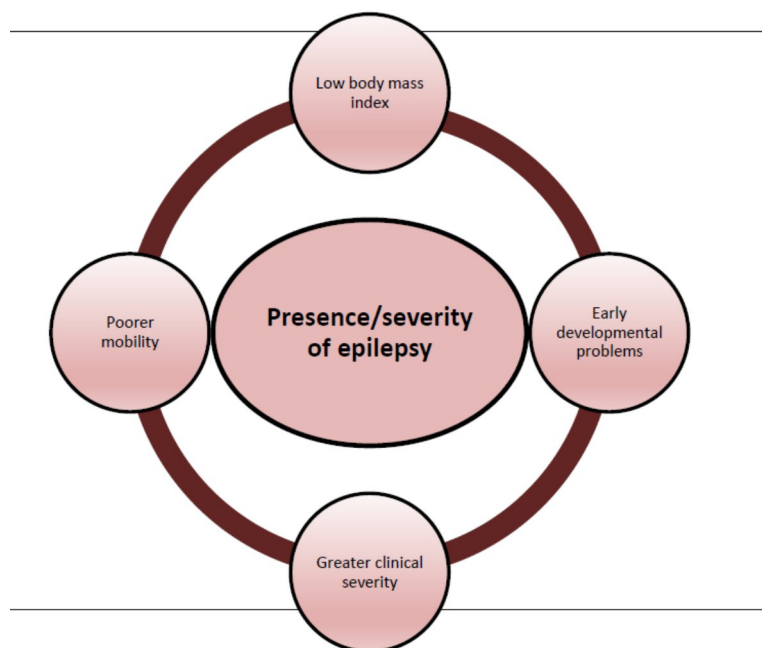
- микроцефалия (уменьшенный размер головы);
- задержка раннего развития;
- отсутствие способности ходить;
- мутации гена **MECP2**.

Эпилепсия при синдроме Ретта (дополнительные сведения)

- Корреляция между генотипом и фенотипом остаётся неопределённой.
- У пациентов с отрицательным результатом теста на **МЕСР2** судороги начинаются раньше.
- Наблюдается вариабельность в зависимости от генотипа: время начала судорог, реакция на лекарства, клиническая картина.
- Судороги часто протекают по типу рецидивов и ремиссий (периоды обострений и улучшений).
- Значительное улучшение состояния может сохраняться до 25 лет.
- Частота судорог часто снижается в подростковом возрасте.
- У примерно 8 % пациентов эпилепсия начинается после 20 лет; колебания состояния сохраняются во взрослом возрасте.

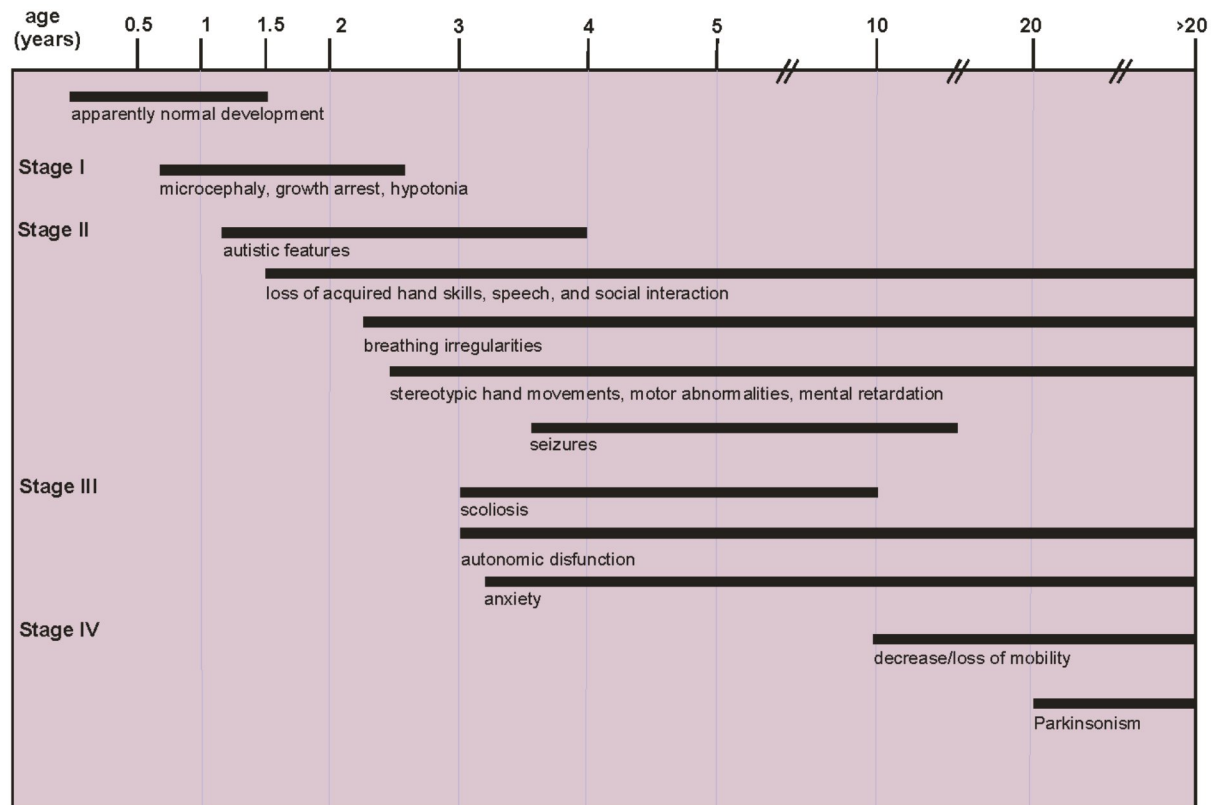
7,8,9

Схема взаимосвязей при синдроме Ретта



- **Низкий индекс массы тела (Low body mass index)** — связан с тяжестью эпилепсии.
- **Ограниченная подвижность (Poorer mobility)** — влияет на тяжесть состояния.
- **Ранние проблемы развития (Early developmental problems)** — коррелируют с эпилепсией.
- **Большая клиническая тяжесть (Greater clinical severity)** — усиливает проявления эпилепсии.
- **Наличие/выраженность эпилепсии (Presence/severity of epilepsy)** — центральный элемент, связанный со всеми перечисленными факторами.

Этапы развития синдрома Ретта (график с этапами)



По оси X — возраст (в годах).

Стадия I (ранняя):

- кажущееся нормальное развитие (apparently normal development);
- микроцефалия, остановка роста, гипотония (microcephaly, growth arrest, hypotonia).

Стадия II:

- аутистические черты (autistic features);
- потеря приобретённых навыков рук, речи и социального взаимодействия (loss of acquired hand skills, speech, and social interaction);
- нарушения дыхания (breathing irregularities);
- стереотипные движения рук, моторные нарушения, умственная отсталость (stereotypic hand movements, motor abnormalities, mental retardation);
- судороги (seizures).

Стадия III:

- сколиоз (scoliosis);
- вегетативная дисфункция (autonomic dysfunction);
- тревожность (anxiety).

Стадия IV:

- снижение/потеря подвижности (decrease/loss of mobility);
- паркинсонизм (Parkinsonism).

(Источник: Zahorakova, Chromatin Remodelling, 2012)

Эпилепсия при синдроме Ретта (данные исследования)

Авторы: Andreea Nissenkorn, Rachel S. Levy-Drummer, Ori Bondi и др.

Источник: Epilepsia, 56(4):569–576, 2015 (doi: 10.1111/epi.12941)

Ключевые выводы:

- Эпилепсия присутствует у 68,1% пациентов.
- У 32,6% пациентов — неконтролируемая эпилепсия.
- Средний возраст начала судорог: $4,68 \pm 3,5$ года (диапазон 1–16 лет).
- Более ранний дебют судорог коррелирует с большей тяжестью эпилепсии.

10,11,12

BRAIN, 2017, 140; 306–318

DOI: 10.1093/brain/aww302

Долгосрочное течение эпилепсии при синдроме Ретта и связанных расстройствах

(Авторы: Daniel C. Tarquinio, Wei Hou, Anne Berg, Walter E. Kaufmann, Jane B. Lane, Steven A. Skinner, Kathleen J. Motil, Jeffrey L. Neul, Alan K. Percy и Daniel G. Glaze)

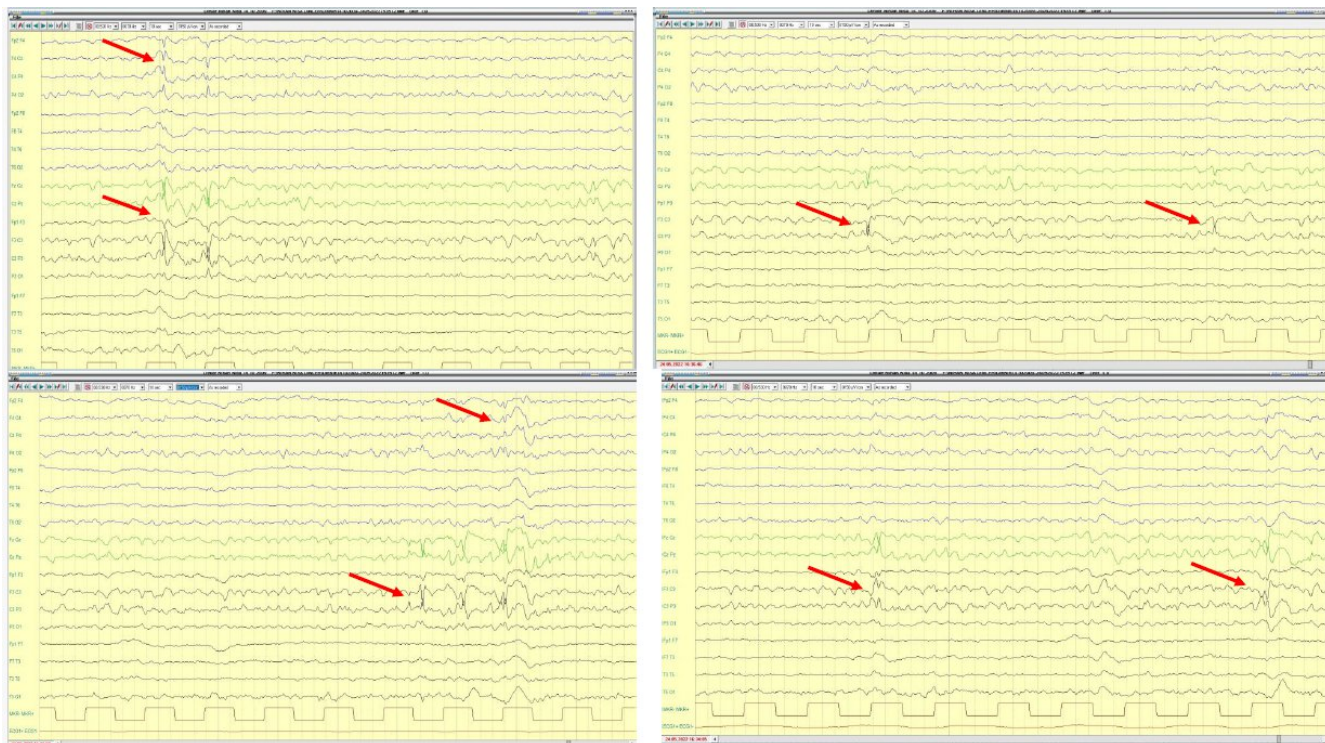
Основные выводы:

- Большинство пациентов достигают ремиссии при стандартном лечении, однако частота судорог часто колеблется.
- Только 16% пациентов с классическим синдромом Ретта остаются с постоянной лекарственно-резистентной эпилепсией.
- 15,9% пациентов никогда не достигают долгосрочной ремиссии; около 43% не страдают эпилепсией или имеют лишь лёгкую судорожную нагрузку.
- Аномалии на ЭЭГ (электроэнцефалограмме), выявленные после 3 лет, не требуют лечения, если судороги отсутствуют.

Характеристики ЭЭГ:

- **Мультифокальные эпилептиформные разряды** (разряды, возникающие в нескольких участках мозга).
- **Эпилептиформная активность, активируемая во сне** (усиление патологической активности во время сна).
- У некоторых пациентов наблюдается паттерн ESES (Electrical Status Epilepticus during Sleep — эпилептический статус во сне, особая форма эпилептической активности).

13,14



15

События, имитирующие эпилепсию при синдроме Ретта

- Стереотипные движения рук;
- Задержка дыхания с цианозом (посинением);
- Гипервентиляция;
- Хаотичное дыхание в бодрствующем состоянии;
- Окулогирные кризы (неконтролируемое движение глаз);
- Эпизоды моргания;
- Эпизоды «зависания» (застывания взгляда);
- Эпизоды плача или смеха;
- Орофациальные дискинезии (непроизвольные движения мышц лица и рта);
- Тремор (дрожание);
- Дистония (нарушения мышечного тонуса);
- Спастичность (повышенный мышечный тонус);
- Эпизодическая атония (кратковременная потеря мышечного тонуса).

Аномальные движения

- **Стереотипные движения рук:** встречаются у всех пациентов (скручивание рук, сосательные движения, постукивание); медикаментозное лечение не требуется, могут помочь фиксаторы/ортезы.
- **Походка:** часто наблюдается атаксия (нарушение координации движений) и снижение проприоцепции (ощущения положения тела в пространстве).

- **Мышечный тонус:** изначально низкий, затем может перейти в ригидность (жёсткость) или дистонию; в некоторых случаях требуется лечение ботоксом или медикаментами.
- **Другие движения:** тремор, хорей (непроизвольные движения конечностей), миоклонус (короткими рывками сокращаются мышцы), окулярная дистония (нарушения движения глаз) — при частом проявлении требуется симптоматическое лечение.
- **Терапии:** регулярные занятия с эрготерапевтом (ОТ) и физиотерапевтом (ПТ) помогают сохранить диапазон движений и функции.

Общая стратегия лечения

- Начать применение противосудорожных препаратов широкого спектра действия (ASM) в зависимости от типа судорог.
- Избегать лечения только на основании аномалий, выявленных на ЭЭГ (электроэнцефалограмме), без клинических проявлений.
- Соотносить результаты ЭЭГ с клиническими событиями (рекомендуется использовать видео-ЭЭГ для более точной диагностики).

16,17,18

Распространённые противосудорожные препараты (ASMs/ПЭП)

Стандартные подходы к лечению:

- вальпроат (вальпроевая кислота);
- ламотриджин;
- леветирацетам;
- клобазам.

Важные замечания:

- следить за миоклонусом (быстрыми непроизвольными сокращениями мышц) — избегать применения карбамазепина (CBZ) при генерализованных судорогах;
- в резистентных случаях (когда лечение не даёт эффекта) часто требуется политерапия (комбинация нескольких препаратов).

Ограничения противосудорожных препаратов (AEDs/ПЭП)

- вариабельность ответа на лечение (эффективность у разных пациентов может сильно отличаться);
- высокая частота лекарственной резистентности (многие пациенты не реагируют на стандартные препараты);
- в большинстве случаев требуется политерапия.

Исследование: «Противосудорожные препараты при синдроме Ретта»

Авторы: Мария Пинтауди, Мария Грация Калево, Аглая Вигноли, Мария Джузеппина Баглиетто, Юсеф Хаек, Мария Траверсо, Теа Джакомини, Лучио Джордано, Алессандра Реньери, Сильвия Руссо, Мария Паола Каневини, Эдвиг Венезелли.

Результаты исследования (на выборке из 130 пациентов):

- **Наиболее часто используемые противосудорожные препараты первой линии:**
 - вальпроат — 44,3 %;
 - карбамазепин — 25,4 %;
 - фенobarбитал — 13 %.
- **При типичном возрасте начала заболевания (4–5 лет):** вальпроат и карбамазепин показали **одинаковую эффективность**.
- **При эпилепсии с более поздним началом:** лучшая эффективность продемонстрирована у **ламотриджина**.
- **Монотерапия (лечение одним препаратом)** была наиболее распространённым подходом.
- **Побочные эффекты** наблюдались **редко**, в основном проявлялись в виде лёгкой раздражительности и сонливости.

19,20,21

Терапия каннабиноидами (CBD/CBDV) при синдроме Ретта



- Многоцелевая модуляция (5-HT_{1A}, TRPV, эндоканнабиноидная система).
- Первоначальные данные: хорошо переносится, имеются признаки снижения частоты судорог.
- Необходимы более масштабные контролируемые исследования.

Эффективность и переносимость каннабидиола (CBD) при лечении эпилепсии у пациентов с синдромом Ретта

(Béatrice Desnous, Thibault Beretti, Nathan Muller, Julien Neveu, Nathalie Villeneuve, Anne Lépine, Géraldine Daquin, Mathieu Milh)

- Ухудшения состояния или побочных эффектов не наблюдалось.
- У 5 из 10 пациентов улучшились состояния, связанные с ажитацией (возбуждением) и приступами тревоги.
- У 4 из 10 пациентов снизилась спастичность (повышенный мышечный тонус).
- Каннабидиол (CBD) — **эффективная и хорошо переносимая дополнительная терапия** при лекарственно-резистентной эпилепсии при синдроме Ретта (RTT).
- Раннее начало приёма CBD может быть полезным.
- Комбинация с клобазамом может дополнительно улучшить контроль над судорогами.

Варианты лечения рефрактерных (не поддающихся лечению) случаев

- Лекарственно-резистентная эпилепсия — примерно у 30–40% пациентов.
- Кетогенная диета / модифицированная диета Аткинса.
- Стимуляция блуждающего нерва (VNS — vagus nerve stimulation).
- Хирургическое лечение применяется редко.

22,23,24

Эффект кетогенной диеты при синдроме Ретта

- Снижение частоты судорог на **50–70%**.
- Улучшение социальных взаимодействий, речевых навыков и поведения.

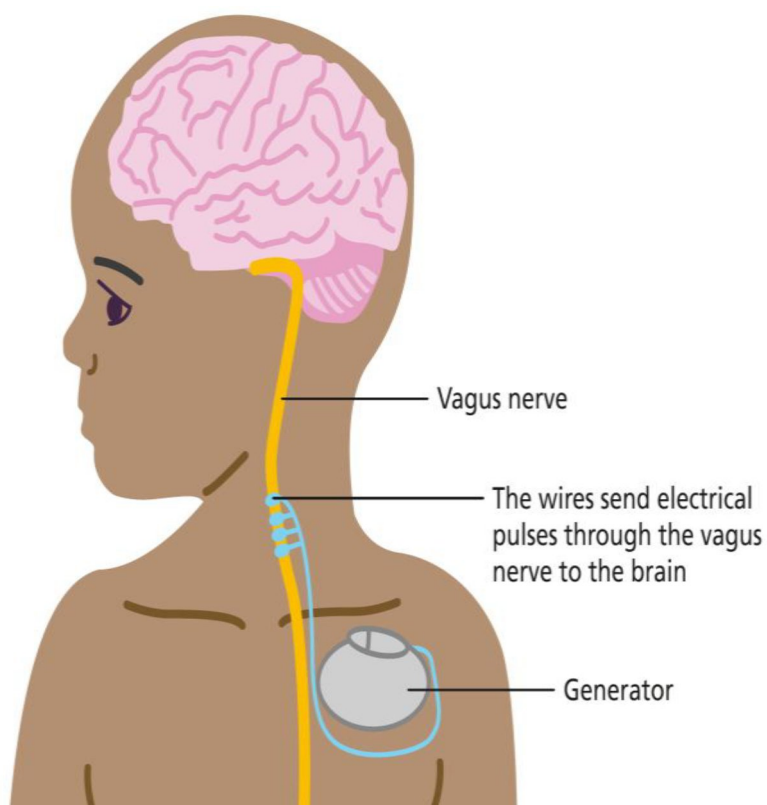
Ketogenic Diet Epilepsy Chart



Диаграмма кетогенной диеты при эпилепсии
(указаны примерные суточные нормы):

- общее количество калорий: **2000 ккал в день**;
- общее количество жиров: **133 г**;
- кальций: **600 мг**;
- железо: **17 мг**;
- натрий: **125 г**;
- белок: **75 г**.

Стимуляция блуждающего нерва (VNS) при синдроме Ретта



- С помощью VNS к концу **первого года лечения** удалось достичь снижения частоты судорог **более чем на 50%**, а к концу **второго года** — до **90%**.
- Стимуляция блуждающего нерва повышает уровень бодрствования, при этом **дыхательных побочных эффектов не наблюдается** (исследование Wilfong, 2006).
- Отмечается **снижение тяжести и продолжительности судорог**.
- Улучшается зрительный контакт и **снижается количество стереотипных движений** (исследование Торси, 2008).

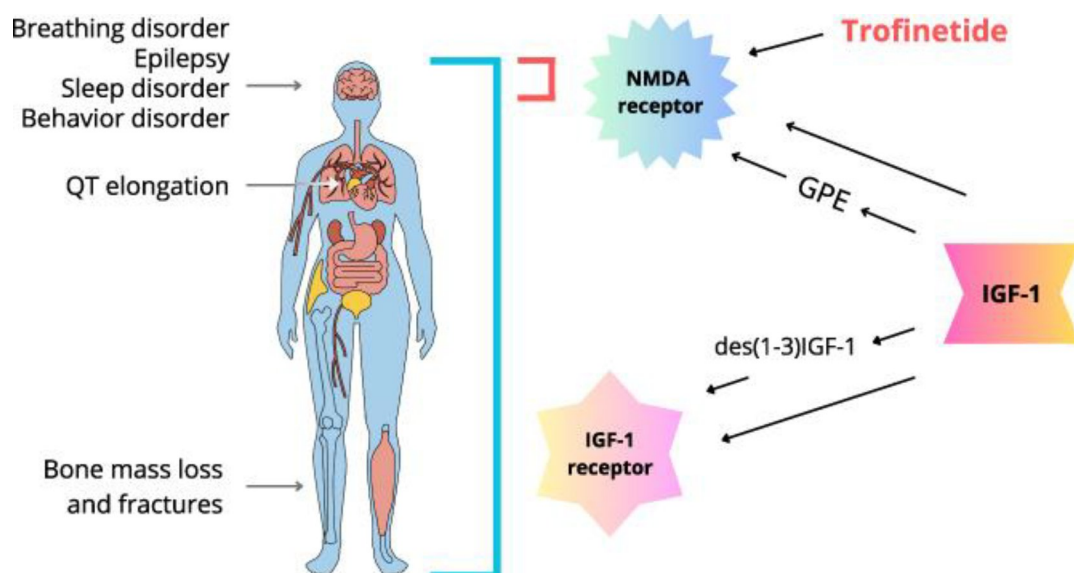
Принцип работы VNS:

- электроды посылают электрические импульсы через блуждающий нерв к мозгу;
- генератор обеспечивает работу системы.

Специфическое лечение синдрома Ретта

Трофинетид (Trofinetide):

- одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в марте 2023 года для пациентов **от 2 лет и старше** с синдромом Ретта.
- **Эффективность:** значительное улучшение показателей по опроснику поведения при синдроме Ретта (Rett Syndrome Behavior Questionnaire) и по шкале общей клинической оценки улучшения (Clinical Global Impression-Improvement scores).
- **Положительный эффект:** улучшение моторных функций, коммуникации и социальных навыков.
- **Воздействие на организм:** влияет на рецепторы NMDA, GPE, IGF-1 и другие механизмы, связанные с дыхательными расстройствами, эпилепсией, нарушениями сна, поведенческими расстройствами, удлинением интервала QT, потерей костной массы и переломами.



25,26,27

Перспективные методы лечения

Трофинетид (Trofinetide)

- Аналог трипептида IGF-1 (GPE); оказывает синаптическое и противовоспалительное действие.
- **Побочные эффекты:** часто возникают симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта; рекомендуется превентивное управление состоянием.
- Не приводит к увеличению частоты судорог; совместим с противосудорожными препаратами (ASM).

Перспективные методы лечения: Ганаксолон (Ganaxolone)

- Нейростероид — модулятор рецепторов GABA-A.
- Одобрен для лечения CDKL5; клинические испытания при синдроме Ретта продолжаются.
- Обладает потенциальным эффектом в контроле судорог.

Другие исследуемые методы лечения

- Аналоги IGF-1;
- ANAVEX 2-73 (бларкамезин);
- Саризотан;
- Другие нейроактивные соединения.

28,29,30

Подходы к генной терапии



- TSHA-102 (компания Taysha Gene Therapies);
- NGN-401 (компания Neurogene);
- Стратегии реактивации гена MECP2.

Вопросы безопасности

- **Трофинетид (Trofinetide):** побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (GI AEs) — требуется контроль (обеспечение гидратации, применение противодиарейных средств);
- **Ганаксолон (Ganaxolone):** вызывает седативный эффект / сонливость — необходимо титровать (регулировать) дозу;
- Требуется мониторинг:
 - ЭКГ (включая интервал QTc);

- функции дыхания;
- учитывать распространённость множественных сопутствующих заболеваний (multi-morbidity).

Течение заболевания и результаты лечения

- Активность судорог может снижаться во взрослом возрасте;
- СУДЕП (SUDEP — Sudden Unexpected Death in Epilepsy) — внезапная неожиданная смерть при эпилепсии;
- Обучение семьи и поддерживающий уход имеют критически важное значение.

31,32,33

Прогностические соображения

- Бремя судорог влияет на качество жизни.
- Повышен риск СУДЕП (внезапной неожиданной смерти при эпилепсии).
- Необходим долгосрочный мониторинг.

Мультидисциплинарное ведение

- Неврология, генетика, психиатрия.
- Логопедическая и физиотерапия.
- Поддержка семьи и лиц, осуществляющих уход.

Резюме

- **Дифференциальный диагноз:** сложно отличить судороги от «приступов Ретта».
- **Наблюдение:** посещение невролога каждые 6 месяцев и чаще (при рефрактерном течении).
- **Диагностические инструменты:** ведение семейных дневников + видеозаписи обязательны.
- **Видео-ЭЭГ:** полезно только при частых приступах.
- **Лечение:** аналогично другим формам эпилепсии; выбор препаратов зависит от сопутствующих заболеваний.

Резюме

- Эпилепсия широко распространена при синдроме Ретта; необходимо сопоставлять семиологию (клинические проявления) с результатами ЭЭГ.
- Трофинетид: прорыв в терапии.
- Генная терапия: многообещающее направление в будущем.
- Новые методы лечения в настоящее время дополняют противосудорожные препараты (ASM — anti-seizure medications).
- Мультидисциплинарный подход крайне важен, необходим уход, ориентированный на семью.

34,35,36,37