

# Эпилепсия при синдроме Ретта: клинические особенности и новые методы лечения

Доктор Айфер Ардуч Акчай  
11.10.2025

## Введение в синдром Ретта

- Х-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)

- потеря 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**.

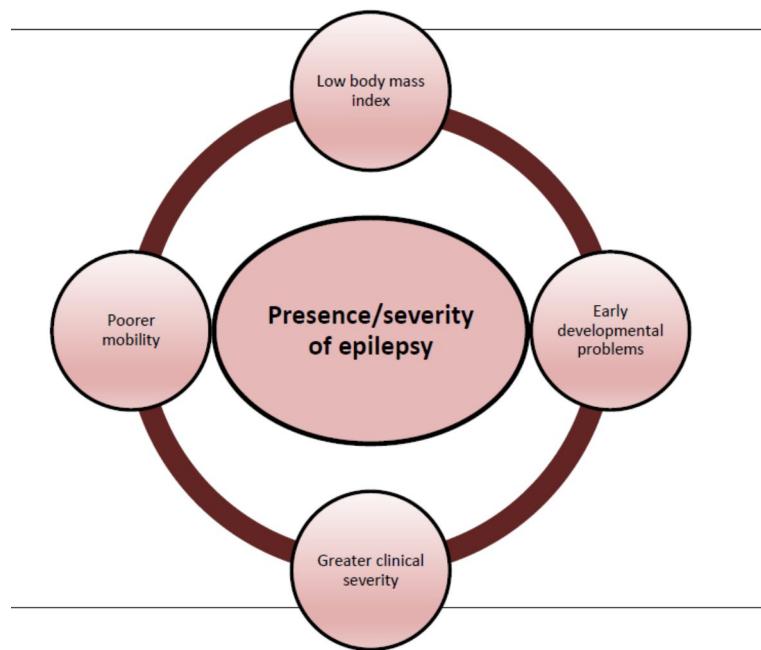
## Эпилепсия при синдроме Ретта (дополнительные сведения)

- Корреляция между генотипом и фенотипом остаётся неопределенной.
- У пациентов с отрицательным результатом теста на **MECP2** 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

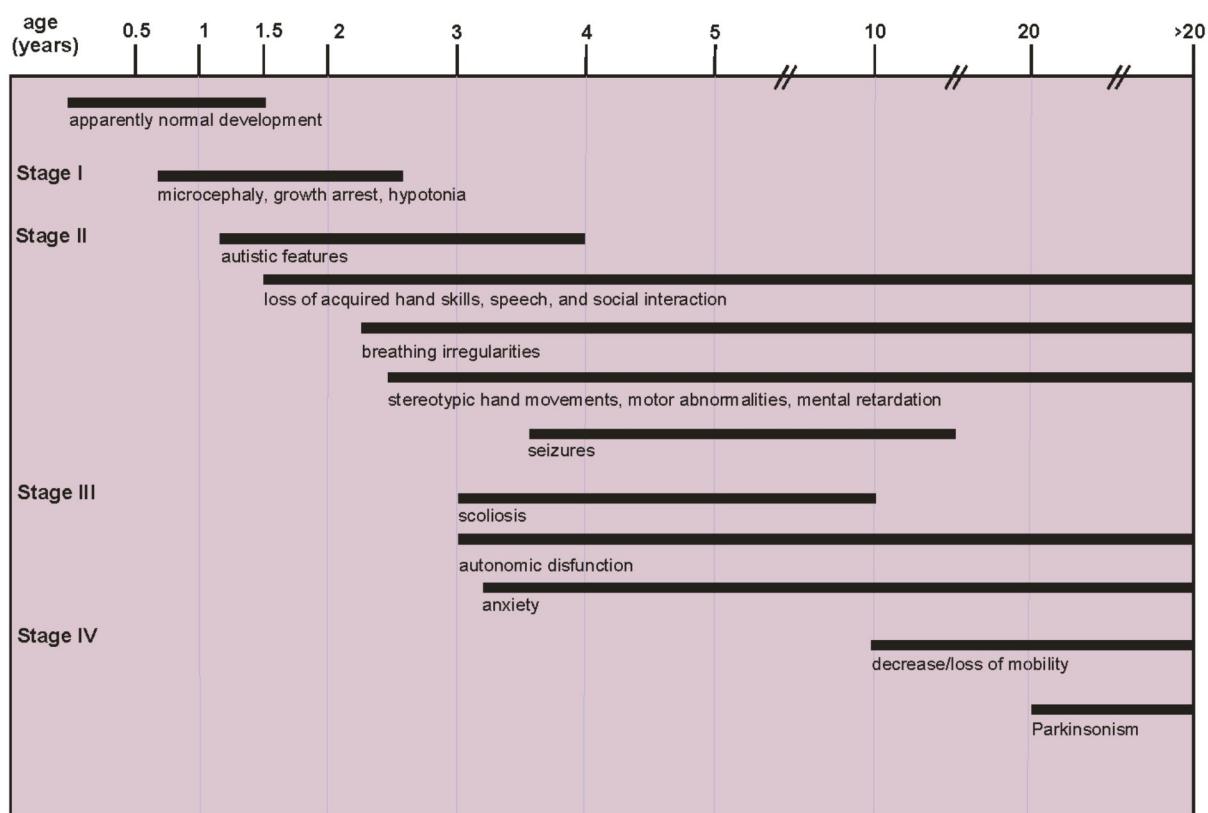
---

## Схема взаимосвязей при синдроме Ретта



- **Низкий индекс массы тела (Low body mass index)** — связан с тяжестью эпилепсии.
- **Ограниченнная 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 ± 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:

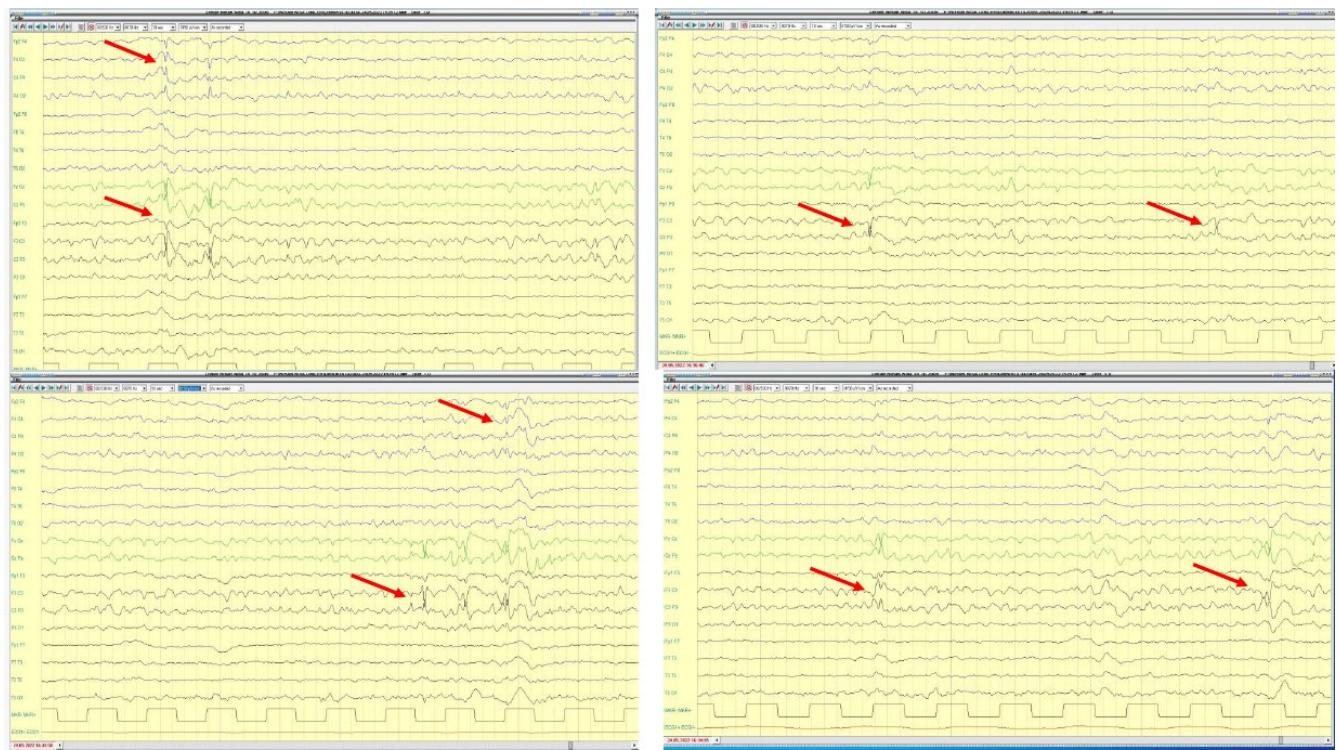
- Большинство пациентов достигают ремиссии при стандартном лечении, однако частота судорог часто колеблется.
- Только **16% пациентов с классическим синдромом Ретта** остаются с постоянной лекарственно-резистентной эпилепсией.
- **15,9% пациентов никогда не достигают долгосрочной ремиссии;** около **43% 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:** трепор, хорея (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 полiterапия (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 полiterапия.

## Исследование: «Противосудорожные препараты при синдроме Ретта»

**Авторы:** Мария Пинтауди, Мария Грация Калево, Аглайя Вигноли, Мария Джузеппина Баглиетто, Юсеф Хаек, Мария Траверсо, Теса Джакомини, Лучио Джордано, Александра 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 %;
  - фенобарбитал — 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-HT1A, 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.

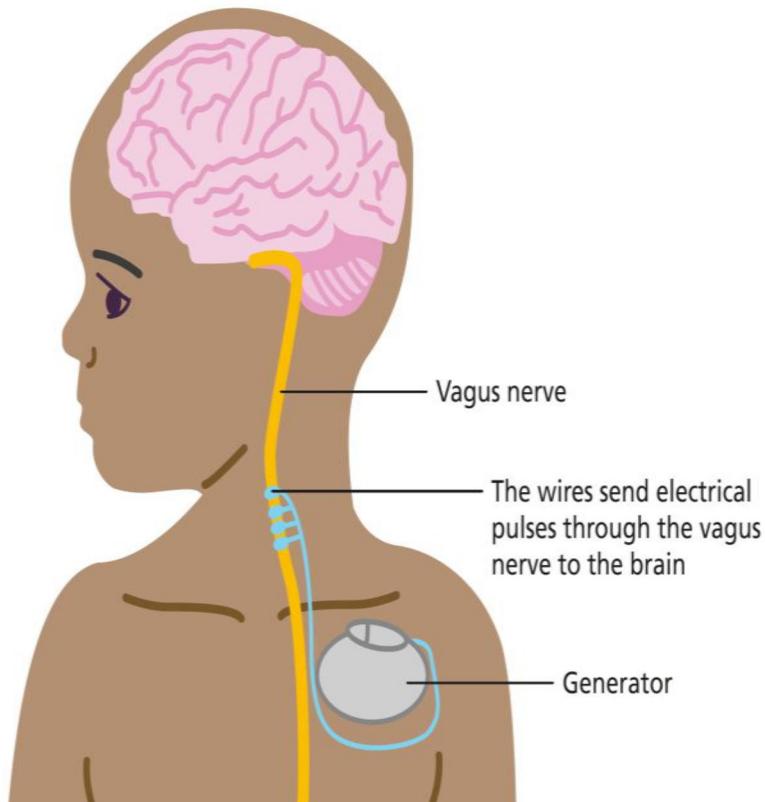
## Ketogenic Diet Epilepsy Chart



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 Торçu, 2008).

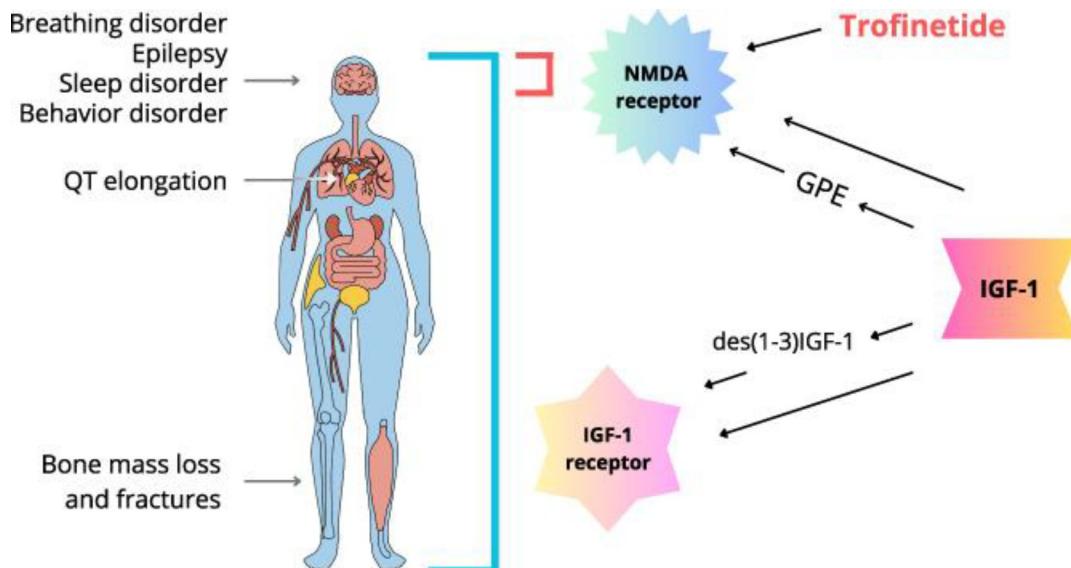
### Принцип работы VNS:

- 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-А.
- 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