

## Современные подходы к терапии синдрома Ретта (обзор литературы)

Н.Ю. Боровикова, М.Ю. Бобылова

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;  
Россия, 143396, Москва, пос. Первомайское, дер. Пучково, ул. Светлая, 6

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова [mariya\\_bobylova@mail.ru](mailto:mariya_bobylova@mail.ru)

Одной из наиболее актуальных проблем в лечении синдрома Ретта является антиэпилептическая терапия. Учитывая нередкое сочетание при синдроме Ретта генерализованных и фокальных приступов с диффузными эпилептиформными нарушениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), эффективны антиэпилептические препараты (АЭП) широкого спектра действия: вальпроаты, топирамат, леветирацетам, ламотриджин. При фокальных приступах и при отсутствии диффузных изменений на ЭЭГ эффективен карбамазепин. При атипичных абсансах к вальпроатам, топирамату или леветирацетаму может быть добавлен этосуксимид. Рефлекторные приступы отличаются высокой резистентностью; их частоту иногда уменьшает сочетание АЭП с нейролептиками. Для коррекции нарушений сна рекомендуется соблюдение гигиены сна, а также медикаментозная терапия (клонидин, золпидем, trazодон, мелатонин, рисперидон). Для медикаментозной коррекции двигательных нарушений при синдроме Ретта применяют агонисты дофамина, а также L-карнитин. Лечебная физкультура — один из наиболее оптимальных способов коррекции двигательных расстройств. Ортопедическая коррекция, включая хирургическое вмешательство, показана при деформациях скелета. Полезен длительный прием витамина D, учитывая его дефицит и остеопороз с риском переломов у пациенток с синдромом Ретта, особенно при хроническом приеме АЭП. В терапии кахексии и задержки роста вследствие оральной дисфункции и недостаточного питания используются специальная диета с повышенным содержанием жиров и дробное кормление небольшими порциями. Наблюдение кардиолога необходимо при таких нарушениях, как удлинение QT-интервала, тахикардия, структурные аномалии сердца. Важны систематические занятия, направленные на поддержание навыков общения и моторики. Особую роль при этом играет музыкальная терапия, которая оказывает успокаивающее действие на больных и частично компенсирует нарушение контакта с окружающим миром.

**Ключевые слова:** синдром Ретта, эпилепсия, эпилептический приступ, антиэпилептическая терапия, расстройства сна, лечебная физкультура, музыкальная терапия, ортопедическая коррекция, витамин D

DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-4-43-46

### CURRENT APPROACHES TO THERAPY OF RETT'S SYNDROME (A REVIEW OF LITERATURE)

N. Yu. Borovikova, M. Yu. Bobylova

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

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

Antiepileptic therapy is one of the most urgent problems in the treatment of Rett's syndrome. By taking into account a common concurrence of generalized and focal seizures with diffuse epileptiform activity on the electroencephalogram (EEG) in Rett's syndrome, there are effective broad-spectrum antiepileptic drugs (AEDs): valproates, topiramate, levetiracetam, lamotrigine. Carbamazepine is effective for focal seizures and in the absence of diffuse EEG changes. For atypical absences, ethosuximide may be added to valproates, topiramate, or levetiracetam. Reflex seizures show a high resistance; their frequency is occasionally reduced by AEDs in combination with neuroleptics. Sleep hygiene, as well as medication (clonidine, zolpidem, trazodone, melatonin, risperidone) are recommended to correct various sleep disorders. Dopamine agonists, as well as L-carnitine are used for the drug correction of movement disorders in Rett's syndrome. Therapeutic exercises are one of the most optimal ways to correct movement disorders. Orthopedic correction, including surgery, is indicated for skeletal deformities. Vitamin D used for long periods of time is beneficial, by considering its deficiency and osteoporosis at a fracture risk in Rett's syndrome patients who receive AEDs particularly long. A special high-fat diet and a fractional diet in small portions are used in the therapy of cachexia and growth retardation due to oral dysfunction and malnutrition. A cardiological follow-up is needed in abnormalities, such as prolonged Q interval, tachyarrhythmia, and cardiac structural anomalies. Systematic learning to maintain communication and motor skills are of importance. In this case a special role is played by music therapy that exerts a calming effect on patients and partially compensates for loss of contact with the environment.

**Key words:** Rett's syndrome, epilepsy, epileptic seizure, antiepileptic therapy, sleep disorders, therapeutic exercises, music therapy, orthopedic correction, vitamin D

На данный момент в лечении больных синдромом Ретта применяется только симптоматическая терапия. Одной из наиболее актуальных проблем является контроль над эпилептическими приступами, которые нередко оказываются резистентными к терапии [2, 3].

В современной литературе представлены единичные сравнительные данные о преимуществе каких-либо антиэпилептических препаратов (АЭП) при синдроме Ретта. Р. Huppke и соавт. проанализировали эффективность 3 групп АЭП в отношении эпилептических приступов, обследовав 110 пациенток с данным синдромом. Наилучший результат наблюдался при назначении карбамазепина, сультам оказался менее эффективным, и наименьшая эффективность отмечалась при назначении вальпроатов. Авторы рекомендуют карбамазепин для лечения симптоматической фокальной эпилепсии у больных с синдромом Ретта [12].

К.Ю. Мухин и соавт. рекомендуют назначение карбамазепина только в комбинации с вальпроатами и сукцинимидами (в связи с риском аггравации генерализованных и псевдогенерализованных приступов) [3]. Также, учитывая нередкое сочетание при синдроме Ретта генерализованных и фокальных приступов с диффузными эпилептиформными нарушениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), К.Ю. Мухин и соавт. рекомендуют назначение АЭП широкого спектра действия: вальпроатов и топирамата [2, 3].

Исследование N. Specchio и соавт. показало высокую эффективность леветирацетама в лечении эпилепсии при синдроме Ретта [21]. При наличии атипичных абсансов к вальпроатам, топирамату или леветирацетаму может быть добавлен этосуксимид [4].

М. Pintaudi и соавт. обследовали 165 больных с синдромом Ретта, 130 из них страдали эпилепсией. Вальпроаты наиболее часто (в 44,3 % случаев) назначались при дебюте эпилептических приступов, реже больные получали карбамазепин (в 25,4 % случаев) и фенobarбитал (в 13,0 % случаев). Монотерапия была первым вариантом лечения у большинства пациенток. Вальпроаты и карбамазепин были одинаково эффективными у больных с синдромом Ретта, у которых приступы начались в возрасте 4–5 лет, в то время как ламотриджин был эффективен у пациенток с более поздним дебютом эпилепсии. Авторы рекомендуют использовать ламотриджин, вальпроаты и карбамазепин как АЭП первого выбора для лечения эпилепсии при синдроме Ретта [19].

Х. Вао и соавт. обследовали 685 пациенток с синдромом Ретта в возрасте от 1 года 4 месяцев до 54 лет 2 месяцев. Эпилепсия была диагностирована у 61 % больных, причем у половины из них — с дебютом до 5 лет. В качестве антиконвульсантов предпочтение было отдано вальпроатам (у 47 % больных), карбамазепину (39 %), ламотриджину (30 %), леветирацетаму (24 %) и топирамату (19 %) [7].

R.A. Martinez и соавт. описали 3 пациенток с синдромом Ретта, страдающих рефлекторными приступами, которые присоединились к другим типам приступов у данных больных в подростковом возрасте. Приступы провоцировались приемом пищи, стрессовыми факторами, волнением; у 2 пациенток отмечалась самоиндукция. Нерекфлекторные приступы поддавались терапии карбамазепином или вальпроатами, в то время как рефлекторные приступы у этих пациенток не поддавались контролю антиконвульсантами. Рисперидон частично уменьшал частоту рефлекторных (самопровоцируемых) приступов [15].

N. Крајнс и соавт. обследовали 19 пациенток с синдромом Ретта, среди которых у 84 % была диагностирована эпилепсия со средним возрастом дебюта 4 года. Ремиссия при монотерапии после первого назначения антиконвульсанта была достигнута в 56 % случаев. После назначения другого противосудорожного препарата, также в монотерапии, ремиссия была достигнута у 18,5 % больных. Вальпроаты, ламотриджин, карбамазепин наиболее часто применяли в монотерапии. Вальпроаты в монотерапии были очень эффективны, и у 75 % пациенток была достигнута ремиссия. Ламотриджин или карбамазепин в монотерапии были эффективны у половины пациентов. Отмечена четкая тенденция к ремиссии эпилептических приступов в возрасте старше 15 лет [14].

D.G. Glaze рекомендует применять в лечении эпилепсии при синдроме Ретта не только традиционные АЭП (вальпроаты, карбамазепин), но и новые противосудорожные препараты, такие как ламотриджин, окскарбазепин, топирамат, леветирацетам, руфинамид, зонисамид, лакосамид, прегабалин, вигабатрин. Также автор предлагает как дополнительный метод лечения стимуляцию блуждающего нерва и кетогенную диету [10].

Н.Ю. Боровикова (2013) обследовала 5 девочек в группе больных с синдромом Ретта. У 1 пациентки была диагностирована когнитивная эпилептиформная дезинтеграция, эпилептические приступы отсутствовали, у 2 — криптогенная фокальная эпилепсия, у 1 — симптоматическая фокальная эпилепсия и у 1 — фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на ЭЭГ. После назначения противосудорожной терапии (у 1 пациентки никогда не было приступов) уменьшение частоты приступов отмечалось у 3 больных (были назначены вальпроаты, карбамазепин, окскарбазепин, топирамат), у 1 пациентки с криптогенной фокальной эпилепсией (получала вальпроаты, карбамазепин, этосуксимид) контроля над частотой эпилептических приступов достичь не удалось [1].

У больных с синдромом Ретта встречаются разнообразные нарушения сна, такие как трудности при за-

сыпании, раннее утреннее пробуждение, нарушение дыхания во сне. D.G. Glaze предлагает для коррекции этих нарушений строго соблюдать мероприятия по гигиене сна, а также применять медикаментозную терапию (клонидин, золпидем, тразодон, мелатонин, рisperидон) [3, 10].

Двигательные нарушения при синдроме Ретта препятствуют нормальной повседневной активности пациентов. Для медикаментозной коррекции моторных нарушений при синдроме Ретта применяют агонисты дофамина, а также L-карнитин, влияющий на метаболизм митохондрий [3].

Необходима при синдроме Ретта и лечебная физкультура — один из наиболее оптимальных способов коррекции двигательных расстройств. Она включает упражнения, направленные на поддержание амплитуды движений в конечностях, а также на возможность более длительного сохранения навыка ходьбы. Большое значение имеет ортопедическая коррекция, включая хирургическое вмешательство при наличии тяжелых костных деформаций [3].

Так, T. Hammett и соавт. ретроспективно исследовали 11 пациенток с синдромом Ретта, которые перенесли хирургическую коррекцию сколиоза в среднем в возрасте 12 лет. У всех больных коррекция сколиоза была успешной. У 8 детей отмечались осложнения после операции, при этом ни одна из пациенток не страдала неврологическими осложнениями [11].

H. Mehdian и S. Elsayed описывают 18-летнюю пациентку с синдромом Ретта и сколиозом и коррекцию сколиоза (на этапах подготовки к операции, проведения операции и послеоперационном) [16].

Серьезное исследование, посвященное хирургическому лечению сколиоза у пациенток с синдромом Ретта, провели A.M. Kerr и соавт. При данном синдроме сколиоз редко отмечался с рождения (в 3 % случаев), но к 25 годам появлялся у 87 % больных. Степень тяжести сколиоза имеет тенденцию к увеличению с ростом пациенток и к возрасту от 16 до 20 лет. Нужно отметить, что 43 % больных с синдромом Ретта сообщают о тяжелом сколиозе. У 91 пациентки была проведена хирургическая коррекция сколиоза. Члены семьи отмечали общее улучшение состояния пациенток после хирургического лечения тяжелого сколиоза в 84 % случаев [13].

Больные с синдромом Ретта склонны к дефициту витамина D. K.J. Motil и соавт. обследовали 284 пациентки с синдромом Ретта, у 20 % из которых отмечался дефицит витамина D. При этом 40 % больных получали мультивитаминные добавки и 52 % — витаминизированное молоко. АЭП принимали 57 % больных. Самостоятельно передвигались 39 % пациенток. Авторы делают выводы о распространенности дефицита витамина D среди больных с синдромом Ретта и сообщают, что коррекция дефицита этого ви-

тамина уменьшит частоту переломов костей у пациенток данной группы [17].

A. Sarajlija и соавт. сообщают о сербских больных с синдромом Ретта и дефицитом витамина D. Были обследованы 35 пациенток с синдромом Ретта и 35 соответствующих по возрасту женщин с другими неврологическими заболеваниями. Тяжелый дефицит витамина D был обнаружен у 48,6 % больных с синдромом Ретта. Риск переломов костей у пациенток 12 лет составил 35,3 %. У больных, получающих поллитерапию АЭП, риск дефицита витамина D тяжелой степени был в 3,3 раза выше, чем у получающих монотерапию. Авторы делают вывод, что распространенность дефицита витамина D у больных с синдромом Ретта выше, чем у пациенток с другими неврологическими заболеваниями, что должно быть учтено в стратегии лечения АЭП (предпочтение монотерапии) [20].

При синдроме Ретта отмечается склонность к кахексии и задержка роста вследствие оральной дисфункции и недостаточного питания. Для коррекции и стабилизации веса применяют специальную диету с повышенным содержанием жиров и дробное кормление небольшими порциями [6]. В некоторых случаях возникала необходимость установки гастростомы, которая улучшила росто-весовые показатели у пациенток с синдромом Ретта, однако они не достигли средних и оптимальных для данного возраста значений [18].

Среди различных соматических проблем при синдроме Ретта описана и патология со стороны сердца, например удлинение QT-интервала, тахиаритмия, структурные аномалии сердца, требующие пристального наблюдения кардиолога [5].

Пациенткам с синдромом Ретта, безусловно, необходима психологическая реабилитация, направленная на максимальное развитие оставшихся сохраненными коммуникативных и двигательных навыков, на формирование на их основе «языка общения» [3].

Широкое развитие получила музыкальная терапия, которая оказывает успокаивающее действие на больных и частично компенсирует нарушение контакта с окружающим миром [3]. Так, С. Elefant отмечает, что еще Андреас Ретт рекомендовал музыкотерапию в качестве вспомогательного метода лечения при данном синдроме. Музыка мотивирует пациенток взаимодействовать и общаться со своим окружением, а также развивает их познавательные, эмоциональные и сенсомоторные навыки. Так как большинство людей с синдромом Ретта лишены вербальной коммуникации, музыка может функционировать как средство для их самовыражения и форма их общения с окружающими [9].

M. Bergstrom-Isacsson и соавт. изучали физиологические и эмоциональные ответы, связанные с му-

зыкальной стимуляцией, у 29 больных с синдромом Ретта. Группу сравнения составили 11 обычно развивающихся детей. Все музыкальные раздражители оказывали активирующее влияние на участников исследования как с синдромом Ретта, так и без него. Эти

результаты согласуются с возможностью сохранения нормальной реакции на музыкальные раздражители у людей с синдромом Ретта и дают дополнительную поддержку для работы с пациентами в данном направлении [8].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Боровикова Н.Ю. Эпилепсия у детей с хромосомными синдромами и пороками развития головного мозга: особенности течения, подходы к терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. [Borovikova N.Yu. Epilepsy in children with chromosomal syndromes and brain malformations: specific features of the course, approaches to therapy. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2013. (In Russ.)].
2. Мухин К.Ю., Карпова В.И., Безрукова И.С. и др. Синдром Ретта (обзор литературы и описание клинического случая). Русский журнал детской неврологии 2010;5(2): 43–52. [Mukhin K.Yu., Karpova V.I., Bezrukova I.S. Rett's syndrome (a review of literature and a case report). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2010;5(2):43–52. (In Russ.)].
3. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011. С. 507–19. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Epileptic encephalopathies and alike syndromes at children. Moscow: ArtServis Ltd, 2011. Pp. 507–19. (In Russ.)].
4. Одинцова В.Г., Кольцов И.В., Ивашикина Т.М., Соснина И.Б. Клиническое наблюдение эффективности топамакса у больной синдромом Ретта. Русский журнал детской неврологии 2006;1(2):30–3. [Odintsova V.G., Kol'tsov I.V., Ivashikina T.M., Sosnina I.B. Clinical observation on the efficacy of topamax in a female patient with Rett's syndrome Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2006;1(2):30–3. (In Russ.)].
5. Acampa M., Guideri F. Cardiac disease and Rett syndrome. Arch Dis Child 2006;91(5):440–3.
6. Artuso R., Mencarelli M.A., Polli R. et al. Early-onset seizure variant of Rett syndrome: definition of the clinical diagnostic criteria. Brain Dev 2010;32(1):17–24.
7. Bao X., Downs J., Wong K. et al. Using a large international sample to investigate epilepsy in Rett syndrome. Dev Med Child Neurol 2013;55(6):553–8.
8. Bergstrom-Isacsson M., Lagerkvist B., Holck U., Gold C. Neurophysiological responses to music and vibroacoustic stimuli in Rett syndrome. Res Devel Disab 2014;35(6):1281–91.
9. Elefant C. Music therapy for individuals with Rett syndrome. Int J Disab Hum Devel 2009;8(4):359–68.
10. Glaze D.G. The neurology of Rett syndrome: seizures and sleep. 7<sup>th</sup> World Congress on Rett syndrome. New Orleans, 2012.
11. Hammett T., Harris A., Boreham B., Mehdián S.M. Surgical correction of scoliosis in Rett syndrome: cord monitoring and complications. Eur Spine J 2014;23(1):72–5.
12. Huppke P., Kohler K., Brockmann K. et al. Treatment of epilepsy in Rett syndrome. Eur J Paediatr Neurol 2007;11(1):10–6.
13. Kerr A.M., Webb P., Prescott R.J., Milne Y. Results of surgery for scoliosis in Rett syndrome. J Child Neurol 2003;18(10):703–8.
14. Krajnc N., Zupancic N., Orazem J. Epilepsy treatment in Rett syndrome. J Child Neurol 2011;26(11):1429–33.
15. Martinez R.A., Alonso Colmenero M.I., Gomes Pereira A. et al. Reflex seizures in Rett syndrome. Epileptic Disord 2011;13(4):389–93.
16. Mehdián H., Elsayed S. Freehand correction of scoliosis in Rett syndrome. Eur Spine J 2013;22(3):683–6.
17. Motil K.J., Barrish J.O., Lane J. et al. Vitamin D deficiency is prevalent in girls and women with Rett syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;53(5):569–74.
18. Motil K.J., Morrissey M., Caeg E. et al. Gastrostomy placement improves height and weight gain in girls with Rett syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;49(2): 237–42.
19. Pintaui M., Calevo M.G., Vignoli A. et al. Antiepileptic drugs in Rett syndrome. Eur J Paediatr Neurol 2015;19(4):446–52.
20. Sarajlija A., Djuric M., Tepavcevic D.K. et al. Vitamin D deficiency in Serbian patients with Rett syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2013;98(12):1972–78.
21. Specchio N., Balestri M., Striano P. et al. Efficacy of levetiracetam in the treatment of drugresistant Rett syndrome. Epilepsy Res 2010;88(2–3):112–7.