

CDKL5-ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ И СИНДРОМ РЕТТА: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

А.М. Пивоварова, М.Ю. Дорофеева, З.К. Горчханова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтишева
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.Н. Пирогова»
Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Контакты:

Александра Михайловна Пивоварова – ampivovarova@gmail.com

Синдром Ретта и CDKL5-энцефалопатия представляют собой наследственные X-сцепленные доминантные заболевания, характеризующиеся тяжелыми нарушениями нервно-психического развития и фармакорезистентной эпилепсией.

Несмотря на клиническое сходство и общие молекулярно-генетические механизмы патогенеза, данные нозологические формы имеют принципиальные различия в возрасте дебюта, характере течения заболевания, типах эпилептических приступов и прогнозе.

В настоящее время CDKL5-энцефалопатия признана самостоятельным заболеванием, относящимся к группе ранних эпилептических энцефалопатий.

Появление генотип-ориентированных препаратов – трофинетида для синдрома Ретта и ганаксолона для CDKL5-энцефалопатии – открывает новые возможности патогенетической терапии данных орфанных заболеваний. В статье представлен детальный анализ молекулярно-генетических основ, клинических проявлений, дифференциально-диагностических критериев и современных терапевтических подходов к ведению пациентов с синдромом Ретта и CDKL5-энцефалопатией.*

Ключевые слова: синдром Ретта, CDKL5-энцефалопатия, эпилептическая энцефалопатия, энцефалопатия развития, MECP2, ганаксолон, трофинетид, генотип-ориентированная терапия, фармакорезистентная эпилепсия.

Введение

Синдром Ретта и расстройство, связанное с дефицитом CDKL5 (CDKL5 deficiency disorder, CDD), представляют собой две клинически и генетически различные, но патогенетически связанные нозологические формы, объединённые общим механизмом нарушения нейронального развития [11]. История изучения обоих заболеваний насчитывает несколько десятилетий, однако понимание их молекулярных основ и разработка целенаправленной терапии стали возможны лишь в последние годы благодаря прогрессу в области молекулярной генетики [4, 22].

Синдром Ретта был впервые описан австрийским педиатром Андреасом Реттом в 1966 г. [22]; он наблюдал девочек с регрессом психического развития, аутистическим поведением и характерными стереотипными движениями рук, напоминающими «мытьё рук». Однако международное признание синдром получил лишь в 1983 г. после публикации шведского исследователя Bengt Hagberg с соавторами. В 1999 г. Amir R.E. и Van den Veyver I.B. идентифицировали молекулярную причину заболевания – мутации в гене MECP2, расположенном на X-хромосоме в локусе Xq28 [4].

CDKL5-энцефалопатия была выделена в отдельную нозологическую единицу значительно позднее. Ген CDKL5 (первоначально обозначавшийся как STK9 – серин-треонинкиназа) был обнаружен в 1998 г., а первые сообщения о связи мутаций в данном гене с тяжёлой эпилепсией и нарушениями развития появились в 2003–2004 гг. [5]. До 2012 г. расстройство CDKL5 рассматривалось как атипичный вариант синдрома Ретта (вариант Hanefeld), однако накопленные к этому времени данные о клинических и молекулярных особенностях заболевания позволили признать его самостоятельной нозологической формой [9, 19].

Актуальность детального изучения и дифференциальной диагностики обоих заболеваний определяется несколькими факторами. Во-первых, синдром Ретта является второй по частоте причиной тяжёлой умственной отсталости у лиц женского пола после синдрома Дауна [9]. Во-вторых, мутации

* Препарат не зарегистрирован в РФ.



в гене *CDKL5* выявляются у девочек с ранней эпилептической энцефалопатией (ЭЭ) практически в трети случаев [2, 19, 25]. В-третьих, появление первых патогенетически обоснованных препаратов для обоих заболеваний делает особенно важным своевременное установление точного генетического диагноза [15, 23].

Молекулярно-генетические и эпидемиологические характеристики

Синдром Ретта – наследственное моногенное X-сцепленное доминантное заболевание. В 95-97% случаев типичного варианта и 50-70% случаев атипичного варианта синдрома выявляются мутации с потерей функции (*loss-of-function mutations*) в гене *MECP2*. Локализация гена определена на длинном плече X-хромосомы в регионе Xq28 [2, 4].

Белок *MECP2* (*methyl-CpG-binding protein 2*) функционирует как «транскрипционный модулятор», регулирующий экспрессию сотен генов в организме. Максимальные концентрации белка обнаруживаются в нейронах центральной нервной системы. Уровень экспрессии *MECP2* повышается в процессе созревания нейронов и синаптогенеза, достигая пика в постмиграционной фазе развития. Мутации в гене *MECP2* приводят к нарушению структуры и функции синаптических связей, дисрегуляции нейронной активности и, как следствие, к формированию характерного фенотипа заболевания [4, 11].

Таблица 1. Сравнительная характеристика синдрома Ретта и *CDKL5*-энцефалопатии (генетические аспекты)

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Синдром Ретта | Ранняя эпилептическая энцефалопатия, вызванная мутацией в гене <i>CDKL5</i> (2012) [5, 22] |
| Наследственное X-сцепленное доминантное заболевание | |
| Мутации гена <i>MECP2</i> [4, 20] выявляются: - при типичном варианте – у 95-97% - при атипичном варианте – у 50-70% | Формируется при дефиците или полном отсутствии в организме продукта гена <i>CDKL5</i> – фермента серин-треонин киназа [5, 19] |

Заболевание в подавляющем большинстве случаев носит спорадический характер вследствие возникновения мутаций *de novo*. Семейные случаи синдрома Ретта крайне редки и обычно обусловлены гонадным мозаицизмом у одного из родителей [20].

Распространённость синдрома Ретта составляет от 1:9 000 до 1:22 000 среди лиц женского пола. У мальчиков заболевание встречается крайне редко. При этом у лиц мужского пола, имеющих мутации, сходные с типичными мутациями у девочек с синдромом Ретта, наблюдается более раннее начало заболевания с тяжёлыми клиническими проявлениями, часто несовместимыми с жизнью [10, 20].

CDKL5-энцефалопатия. Расстройство, связанное с дефицитом *CDKL5*, также представляет собой наследственное X-сцепленное доминантное заболевание, однако формируется при дефиците или полном отсутствии в организме белкового продукта гена *CDKL5* – фермента серин-треонинкиназы. Ген *CDKL5* локализован на коротком плече X-хромосомы в регионе Xp22.13 [5, 19].

Белок-фермент *CDKL5* широко распространён во всех тканях организма, однако наивысший уровень его экспрессии отмечается в головном мозге – в ядрах и дендритах нейронов. Характерной особенностью является пик экспрессии *CDKL5* в раннем постнатальном периоде, что объясняет раннее начало клинических проявлений заболевания. Белок *CDKL5* выполняет критически важные функции в процессах пролиферации клеток, миграции нейронов, роста аксонов, морфогенеза дендритов, развития и функционирования синапсов [11, 19].

Молекулярное сходство синдрома Ретта и *CDKL5*-энцефалопатии объясняется наличием единого молекулярного пути между продуктами генов *MECP2* и *CDKL5*. Во время созревания нейронов экспрессия белка *CDKL5* перекрывается с экспрессией *MeCP2*. Исследования демонстрируют вовлечённость белка *CDKL5* в процесс фосфорилирования продукта гена *MECP2*, что создаёт патогенетическую основу для клинического сходства обоих заболеваний [11].

CDKL5-энцефалопатия официально отнесена к группе ранних эпилептических энцефалопатий (энцефалопатия развития и эпилептическая (ЭРЭ) 2-го типа), тогда как синдром Ретта не классифицируется как ранняя эпилептическая энцефалопатия в связи с более поздним возрастом дебюта, хотя и обозначен как сходное с ЭРЭ заболевание [2, 9, 19].

Распространённость *CDKL5*-энцефалопатии составляет 1:40 000-60 000 родившихся живыми. В отличие от синдрома Ретта, при *CDKL5*-энцефалопатии заболевание встречается и у лиц мужского пола, хотя у них течение, как правило, более тяжёлое по сравнению с пациентками женского пола [2, 19, 25].



Клинические проявления и стадийность течения

Синдром Ретта: классическая картина и стадии заболевания.

Классический синдром Ретта характеризуется типичной стадийностью течения, которая является одним из ключевых дифференциально-диагностических признаков заболевания. Развитие ребёнка до 6-18 мес жизни соответствует возрасту. После этого наступает остановка и последующий регресс приобретённых навыков, особенно затрагивающий экспрессивную речь и целенаправленные движения рук [1, 15, 20].

Выделяют четыре стадии течения синдрома Ретта [1, 10, 15, 20].

I стадия – «аутистического регресса» (стагнация) – наблюдается в возрасте 6-18 мес. Характеризуется замедлением темпов психомоторного развития, потерей интереса к играм, диффузной мышечной гипотонией и замедлением прироста окружности головы. На этой стадии родители и врачи впервые отмечают отклонения в развитии ребёнка.

II стадия – «быстрого регресса» – развивается в возрасте от 1,5 до 3 лет. Это наиболее драматический период заболевания, характеризующийся утратой ранее приобретённых навыков – целенаправленных движений рук и речи. Появляются патогномичные стереотипные движения рук, напоминающие мытьё рук, сжимание, хлопки, сосание пальцев. Нарастают неврологические нарушения, возможны приступы беспокойства, «безутешного крика», нарушения сна. Быстрота и тяжесть регресса нередко приводят к ошибочной диагностике энцефалита.

III стадия – «псевдостационарная» – охватывает период дошкольного и раннего школьного возраста (3-8 лет). Состояние детей относительно стабильно. На первый план выходят глубокая умственная отсталость и судорожные эпилептические приступы. В этот период приступы беспокойства уменьшаются, улучшается сон, становится возможным эмоциональный контакт с ребёнком. Характерна интенсивная зрительная коммуникация.

IV стадия – «поздних двигательных нарушений» или «тотального слабоумия» – развивается после 8 лет. Характеризуется прогрессирующими двигательными нарушениями, утратой способности к самостоятельному передвижению, формированием тетрапареза, нарастанием скелетных деформаций (сколиоз, контрактуры крупных суставов). Усиливаются экстрапирамидные расстройства – тремор, гиперкинезы, ригидность.

Ожидаемая продолжительность жизни при синдроме Ретта составляет в среднем 12-25 лет от начала заболевания (в возрасте 6-18 мес) [10].

Таблица 2. Сравнение стадийности и течения синдрома Ретта и CDKL5-энцефалопатии

| Синдром Ретта | CDKL5-энцефалопатия |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Дебют заболевания | |
| Развитие до 6-18 мес соответствует возрасту. Далее – остановка и регресс развития приобретённых навыков (особенно экспрессивная речь, целенаправленные движения рук). | Дебют в младенческом возрасте: грубая задержка моторного развития с первых месяцев жизни. |
| Стадийность течения | |
| Характерна. Выделяют стадии: <ul style="list-style-type: none">• аутистическая• прогрессирующая• псевдостационарная• «тотального слабоумия» | Не характерна. |
| Ожидаемая продолжительность жизни | |
| В среднем: от 12 до 25 лет от начала заболевания. Продолжительность жизни (в годах) практически соответствует продолжительности заболевания. | Описаны случаи достижения пациентами взрослого возраста. Прогноз неблагоприятный – тяжёлые психомоторные нарушения и судорожные приступы сохраняются и во взрослом возрасте. Пациенты не способны жить самостоятельно [17, 19]. |



CDKL5-энцефалопатия: особенности клинической картины. В отличие от синдрома Ретта, CDKL5-энцефалопатия характеризуется отсутствием типичной стадийности течения. Заболевание дебютирует в младенческом возрасте – грубая задержка моторного развития отмечается с первых месяцев жизни, а у некоторых детей – с рождения [5, 8, 23].

Типичные клинические проявления CDKL5-энцефалопатии включают [2, 13, 17, 19] следующие характеристики.

- 1) Выраженную аксиальную мышечную гипотонию, которая выявляется с первых месяцев жизни и сохраняется на протяжении всего заболевания.
- 2) Прогрессирующую микроцефалию с рождения. В отличие от синдрома Ретта, при котором окружность головы при рождении нормальная с последующим замедлением роста (вторичная микроцефалия), при CDKL5-энцефалопатии микроцефалия может отмечаться уже с рождения.
- 3) Ограниченную способность к ходьбе и моторную диспраксию. Пациенты не способны жить самостоятельно и нуждаются в постоянном уходе.
- 4) Ограниченные навыки рук с характерными «моющими» движениями, сходными с синдромом Ретта, но при этом отмечаются бесцельные движения рук (моторные стереотипии) без типичной для синдрома Ретта потери целенаправленного мануального праксиса.
- 5) Отсутствие вербальной коммуникации при возможной сохранности жестовой коммуникации.
- 6) Корковое/церебральное нарушение зрения – зрительная дисфункция, плохая фиксация глаз или избегание взгляда при отсутствии аномалий глаза или переднего зрительного пути. Это важный дифференциально-диагностический признак, поскольку для синдрома Ретта характерна, напротив, интенсивная зрительная коммуникация на ранних стадиях болезни [10, 15].
- 7) Минимальные дисморфические черты: высокий лоб, большие и запавшие глаза, широкая и плоская переносица, короткий желобок, мясистые губы, широкий рот и заострённые пальцы.

Таблица 3. Неврологические проявления синдрома Ретта и CDKL5-энцефалопатии

| Синдром Ретта | CDKL5-энцефалопатия |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Дистония – спастичность с выраженной аксиальной гипотонией | Выраженная аксиальная мышечная гипотония |
| Вторичная микроцефалия (нормальная окружность головы при рождении, далее замедлен рост) | С рождения прогрессирующая микроцефалия |
| Атаксия, апраксия, диспраксия ходьбы, туловищная атаксия или отсутствие способности ходить, тремор | Ограниченная способность ходить, моторная диспраксия |
| Частичная или полная потеря приобретенных целенаправленных движений рук | Ограниченные навыки рук, моющие движения рук – отсутствие вербальной коммуникации при возможной жестовой коммуникации |
| Стереотипные движения рук (моющие движения, сосание, хлопки) | Бесцельные движения рук (моторные стереотипии) |
| Интенсивная зрительная коммуникацией на ранней стадии болезни | Корковое/церебральное нарушение зрения – зрительная дисфункция, плохая фиксация глаз/избегание взгляда при отсутствии аномалий глаза или переднего зрительного пути |
| Эпизоды замедленного дыхания и гипервентиляции | |
| Вегетативные нарушения | |

Дополнительные клинические проявления, общие для обоих заболеваний, включают [10, 13, 15, 17]:

- нарушения сна;
- потерю аппетита и трудности с приёмом пищи, приводящие к потере веса;
- аэрофагию;
- нарушения работы желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальный рефлюкс, запоры, вздутие живота);



- сколиоз и развитие контрактур крупных суставов;
- бруксизм;
- аутистические черты и тревожное расстройство.

При синдроме Ретта дополнительно отмечаются эпизоды замедленного дыхания и гипервентиляции, вегетативные нарушения, приступы крика и безутешного плача, а также приступы смеха во сне.

При CDKL5-энцефалопатии пациенты могут достигать взрослого возраста, однако прогноз неблагоприятный – тяжёлые психомоторные нарушения и судорожные приступы сохраняются на протяжении всей жизни [17, 19].

Эпилепсия при синдроме Ретта и CDKL5-энцефалопатии

Эпилептические приступы являются одним из ведущих клинических проявлений обоих заболеваний, однако их характеристики существенно различаются.

Эпилепсия при синдроме Ретта. Частота встречаемости эпилепсии при синдроме Ретта варьирует от 48% до 94% по данным различных исследований. Возраст дебюта эпилепсии охватывает широкий диапазон – от 4 мес до 28 лет, при этом средний возраст начала – около 4 лет [10]. Преобладающие типы приступов при синдроме Ретта: (1) фокальные приступы с нарушением сознания; (2) вторичные билатеральные тонико-клонические приступы; (3) реже – клонические приступы и абсансы.

Характерной особенностью эпилепсии при синдроме Ретта являются рефлекторные приступы, провоцируемые едой, стрессом, гипервентиляцией. Нередко наблюдается феномен аутоиндукции приступов [10].

Феномен CSWS (continuous spike-waves during slow-wave sleep – продолженная эпилептиформная активность во сне) выявляется примерно у 14% пациентов. Дебют CSWS обычно приходится на возраст 4-7 лет и чаще встречается у девочек с дебютом эпилепсии до 5 лет. Важно отметить, что данный феномен не коррелирует со степенью тяжести заболевания и генотипом [10]. В настоящее время носит название СВАС – феномен спайк-волновой активации во сне.

Течение эпилепсии при синдроме Ретта характеризуется значительной вариабельностью – от фармакорезистентного течения до полной ремиссии с возможностью отмены противосудорожных препаратов. Часто наблюдается рецидивирующий характер эпилепсии, особенно у пациентов с ранним началом приступов [9].

При раннем дебюте эпилепсии (до 5 лет) течение, как правило, тяжёлое, фармакорезистентное, с эпилептическими статусами, полиморфными приступами, часто встречаются инфантильные эпилептические спазмы и генерализованные приступы.

При позднем дебюте в детском возрасте (после 5 лет) более характерны редкие приступы и более высокий процент ремиссии; преобладает фокальная эпилепсия.

После 10 лет, особенно в IV стадии заболевания, типична стабилизация или снижение частоты приступов.

Важная клиническая особенность: эпилептиформная активность на ЭЭГ часто встречается при синдроме Ретта и может не сопровождаться клиническими эпилептическими пароксизмами. Это затрудняет дифференциальную диагностику с неэпилептическими пароксизмами и может приводить к ошибочному назначению противоэпилептических препаратов (ПЭП) [10].

Эпилепсия при CDKL5-энцефалопатии. Эпилепсия является облигатным проявлением CDKL5-энцефалопатии – эпилептические приступы отсутствуют лишь у 1,74% пациентов. Характерен крайне ранний дебют: в первые 6 мес жизни приступы развиваются у 96,9% пациентов, в первые 3 мес – у 90%. Наиболее типичный возраст начала – около 6-й недели жизни [5, 18, 19].

Типы приступов при CDKL5-энцефалопатии отличаются полиморфизмом; могут встречаться:

- тонические приступы;
- гиперкинетические приступы;
- тонические спазмы;
- кластерные эпилептические спазмы;
- миоклонус;
- билатеральные тонико-клонические приступы;
- реже – атонические приступы, абсансы.

Характерной особенностью является появление продромального периода перед началом приступа, который может включать тяжёлую гипотонию, раздражительность, чрезмерный плач, сонливость и плохое сосание.

Стадийность эпилепсии при CDKL5-энцефалопатии отличается от таковой при синдроме Ретта и включает три фазы [18].



I стадия – ранний дебют: характеризуется эпилептическими спазмами и миоклониями, часто – резистентным течением. На этой стадии изменения на ЭЭГ могут отсутствовать.

II стадия – развитие эпилептической энцефалопатии: нарастание частоты и тяжести приступов, ухудшение картины ЭЭГ, возможное формирование гипсаритмии, ухудшение нейрокognитивного статуса.

III стадия – резистентная эпилепсия с полиморфными приступами: при этом миоклонические приступы и эпилептические спазмы имеют тенденцию к уменьшению, тогда как тонические приступы появляются или усиливаются в последних двух стадиях.

Характерной особенностью течения CDKL5-энцефалопатии являются «периоды медового месяца» – периоды без приступов, которые могут наблюдаться по ходу течения заболевания и не должны расцениваться как достижение ремиссии [18, 23].

ЭЭГ-характеристики при CDKL5-энцефалопатии варьируют от минимальных изменений до гипсаритмии. Возможна регистрация нормальной ЭЭГ на начальном этапе, что затрудняет раннюю диагностику. При прогрессировании заболевания типичны высокоамплитудная дельта-активность, мультифокальные или генерализованные спайки и комплексы спайк-волна. Паттерн «выскачка – подавление» (burst-suppression) встречается редко и является атипичным [14, 18].

Таблица 4. Характеристика течения эпилепсии и ЭЭГ-изменений

| Синдром Ретта | CDKL5-энцефалопатия |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>В течении эпилепсии нет стадийности! От резистентного течения до полной ремиссии с отменой ПЭП, часто рецидивирующее (более характерно для пациентов с ранним началом судорог)</p> | <p>Стадийность течения</p> |
| <p>Ранний дебют: Течение – тяжёлое, фармакорезистентное, эпилептические статусы. Приступы – полиморфные, часто – инфантильные эпилептические спазмы, эпилептические спазмы, генерализованные приступы. Поздний детский дебют (после 5 лет): редкие приступы и большой процент ремиссии. Чаще встречается фокальная эпилепсия. После 10 лет (чаще в IV стадии): стабилизация или снижение частоты приступов.</p> <p>NB! Эпилептиформная активность на ЭЭГ часто встречается при CP, может не сопровождаться эпилептическими пароксизмами и затрудняет дифференциальную диагностику с неэпилептическими состояниями, что приводит к ошибочному назначению ПЭП.</p> | <p>Стадия 1. Ранний дебют (эпилептические спазмы, миоклонии) – часто резистентное течение, не всегда есть изменения на ЭЭГ. Стадия 2. Развитие ЭЭ (нарастание приступов, ухудшение картины ЭЭГ, ухудшение нейрокognитивного статуса), возможно формирование гипсаритмии. Стадия 3. Резистентная эпилепсия с полиморфными приступами, но выраженность миоклонических и эпилептических спазмов уменьшается. Тонические приступы появляются в последних двух стадиях. По ходу течения заболевания могут наблюдаться периоды без приступов – «периоды медового месяца»</p> |

Неэпилептические пароксизмы и дифференциальная диагностика [10]

При синдроме Ретта особое клиническое значение имеет дифференциальная диагностика эпилептических и неэпилептических пароксизмов. К неэпилептическим пароксизмам относятся:

- эпизоды двигательной активности;
- необычные движения глаз;
- оральные лицевые дискинезии;
- необоснованные приступы смеха или крика;
- двигательные нарушения (тремор, дистония, подёргивание, спастичность, эпизодическая атония);
- эпизоды пристального взгляда, смеха, расширения зрачка.

Сходство неэпилептических пароксизмов с истинными эпилептическими приступами в сочетании с частым выявлением эпилептиформной активности на ЭЭГ создаёт значительные диагностические трудности и нередко приводит к необоснованному назначению противозэпилептической терапии.



Диагностические критерии синдрома Ретта

В 2010 г. Консорциум экспертов по синдрому Ретта (Neul J.L. и соавт.) пересмотрел диагностические критерии заболевания и сформулировал новый консенсус [15, 20].

Критерии типичного синдрома Ретта. При наличии регрессии нервно-психического развития для диагностики типичного варианта синдрома Ретта достаточно наличия четырёх основных критериев.

Основные критерии синдрома Ретта:

1. частичная или полная потеря приобретённых целенаправленных движений рук;
2. частичная или полная потеря приобретённых навыков экспрессивной речи;
3. аномалии походки: нарушенная походка (диспраксия) или отсутствие способности ходить;
4. стереотипные движения рук (сжимание/сдавливание, хлопки/постукивание, сосание пальцев, моющие движения рук).

Критерии исключения синдрома Ретта:

- повреждение головного мозга в результате травм (в перинатальном или постнатальном периоде), нейрометаболических болезней, тяжёлых инфекций, формирующих неврологический дефицит;
- нарушение психомоторного развития в первые 6 мес жизни.

Критерии атипичного синдрома Ретта [5, 15, 20]

Для диагностики атипичного варианта необходимо наличие 2 из 4 основных критериев и 5 из 11 дополнительных критериев.

Дополнительные критерии синдрома Ретта:

1. нарушения дыхания в периоде бодрствования;
2. бруксизм в периоде бодрствования;
3. нарушение сна;
4. нарушения мышечного тонуса;
5. периферические вазомоторные нарушения;
6. сколиоз/кифоз;
7. замедление роста;
8. маленькие холодные кисти и стопы;
9. необоснованные эпизоды смеха или крика;
10. сниженная болевая чувствительность;
11. интенсивный контакт глазами – «указывание взглядом».

Важно подчеркнуть, что диагноз синдрома Ретта может быть установлен и у мальчиков, имеющих соответствующие критерии. Генетическое подтверждение мутации в гене *MECP2* желательно, но не является обязательным для клинической диагностики при наличии типичной клинической картины.

Современные терапевтические подходы

До недавнего времени терапия синдрома Ретта и CDKL5-энцефалопатии носила исключительно симптоматический характер. Появление генотип-ориентированных препаратов – трофинетида для синдрома Ретта и ганаксолона для CDKL5-энцефалопатии – знаменует начало новой эры в лечении этих орфанных заболеваний [15, 23].

Противоэпилептическая терапия. При обоих заболеваниях эпилепсия часто характеризуется резистентным течением, что требует применения политерапии и ПЭП широкого спектра действия [3, 10, 17].

Наиболее часто применяемые ПЭП при синдроме Ретта: вальпроат; ламотриджин; топирамат; суль-тиам; этосуксимид; леветирацетам.

Применение каннабидиола (CBD)* в сочетании с клобазамом показало повышение эффективности терапии [6].

При CDKL5-энцефалопатии наиболее эффективными ПЭП признаны [3, 17, 18]: клобазам; топирамат; гормональная терапия (АКТГ, кортикостероиды); вигабатрин; вальпроевая кислота; ламотриджин.

Интересным терапевтическим подходом является применение блокаторов натриевых каналов (окскарбазепин, карбамазепин, лакосамид), эффективность которых была продемонстрирована в многоцентровом когортном исследовании [3].



Комбинация вигабатрина и зонисамида также показала определённую эффективность при CDKL5-энцефалопатии.

Кетогенная диета применяется при обоих заболеваниях. Систематический обзор и метаанализ показал, что при CDKL5-ассоциированной эпилепсии доля пациентов с устойчивым ответом на кетогенную диету (снижение частоты приступов не менее 50%) составляет около 18% [6].

Хирургические методы лечения включают следующие [17]: стимуляция блуждающего нерва (VNS); каллозотомия; гемисферотомия (в отдельных случаях).

Терапия неэпилептических проявлений [10, 14, 17]

В лечении *нарушений сна* применяются: мелатонин; снотворные препараты: клонидин, тразодон, дифенгидрамин, габапентин.

Поведенческие нарушения. В лечении применяются следующие группы препаратов:

- 1) селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина;
- 2) атипичные нейролептики;
- 3) агонисты альфа-2-адренергических рецепторов;
- 4) бензодиазепины;
- 5) стимуляторы.

Терапевтические подходы при двигательных нарушениях (хореоатетоз, дистония, дискинезия): клонидин; тетрабеназин; рisperидон; ботулинотерапия (при дистонии и сиалорее).

В случае *трудностей с кормлением, кахексии, дисфагии* применяется установка гастростомы при высоком риске аспирации.

Методы коррекции ортопедических нарушений: ЛФК; Войта-терапия; Бобат-терапия; плавание; массаж; кинезиотерапия.

Методы коррекции нарушений речи: использование карточек PECS; коммуникационные панели; занятия с дефектологом и нейропсихологом.

Генотип-ориентированные препараты для синдрома Ретта

Трофинетид (Daybue)*. 10 марта 2023 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) был одобрен первый препарат для лечения синдрома Ретта – трофинетид (Daybue) – у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше [15].

Трофинетид представляет собой синтетический аналог встречающегося в природе трипептида глицин-пролин-глутамат (GPE), который является аминоконцевым фрагментом инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). GPE обнаруживается в головном мозге и ферментативно отщепляется от IGF-1.

Механизм действия: Трофинетид подавляет выработку воспалительных цитокинов, ингибирует чрезмерную активацию микроглии и астроцитов, увеличивает количество IGF-1, доступного для связывания с рецепторами. Препарат был создан для улучшения фармакокинетического профиля естественного GPE.

Препарат разработан австралийской компанией Neuren Pharmaceuticals, а в 2018 г. лицензирован в Северной Америке компанией Acadia Pharmaceuticals.

Клинические исследования трофинетида [17]. Одобрение препарата основано на результатах клинического исследования LAVENDER (фаза 3), в которое были включены 187 девочек и женщин в возрасте от 5 до 20 лет с синдромом Ретта. Проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Набор пациентов проводился с 29 октября 2019 г. по 28 октября 2021 г. 155 участниц завершили исследование (70 получали трофинетид, 85 – плацебо). После 12-недельного основного периода пациенткам была предложена возможность продолжить приём препарата в открытом расширенном исследовании (дополнительное лечение до 40 нед). Для оценки эффективности применялись следующие шкалы.

- 1) Опросник поведения при синдроме Ретта (RSBQ) – утверждённая шкала из 45 пунктов, заполняемая лицом, осуществляющим уход. Оценивает 8 нейроповеденческих областей, характерных для синдрома Ретта: (1) взгляд и общее настроение; (2) нарушение дыхания; (3) стереотипные движения рук; (4) повторяющиеся движения лица; (5) раскачивание туловища и выражение лица; (6) поведение в ночное время; (7) страх/тревога; (8) ходьба/стояние.
- 2) Шкала общего клинического впечатления о тяжести состояния (CGI-S) – 7-балльная шкала с оценкой от 1 (норма) до 7 баллов (очень тяжело болен).
- 3) Совокупный социальный балл (CSBS-DP-IT Social) – стандартизированная шкала оценки коммуникативных и языковых навыков.

Результаты исследования показали, что на 12-й неделе у пациентов, получавших трофинетид, наблюдалось статистически значимое улучшение по сравнению с группой плацебо по всем основным показателям. Пациенты, получавшие трофинетид, продемонстрировали почти в 3 раза большее снижение среднего общего балла RSBQ по сравнению с плацебо (5,1 балла против 1,7



балла). Также при приеме трофинетида получен менее высокий балл по RSBQ, что означает уменьшение выраженности признаков и симптомов синдрома Ретта. Результат не зависел от возраста или изначальной степени тяжести заболевания. Статистически достоверное улучшение наблюдалось при максимальной дозе трофинетида по 200 мг/кг 2 раза в день.

Профиль безопасности трофинетида отражен в таблице 5.

Таблица 5. Частота побочных эффектов в исследовании LAVENDER

| Побочный эффект | Плацебо (N=94), % | Трофинетид (N=93), % |
|-------------------|-------------------|----------------------|
| Диарея | 19,2 | 81,0 |
| Рвота | 9,6 | 27,0 |
| Судороги | 5,3 | 9,0 |
| Лихорадка | 4,1 | 9,0 |
| Снижение аппетита | 2,2 | 8,0 |
| Тревожность | 0 | 8,0 |
| Утомляемость | 0 | 8,0 |
| Назофарингит | 0 | 5,0 |

Наиболее частыми побочными эффектами были диарея и рвота, преимущественно лёгкой степени тяжести. Из-за диареи из исследования выбыли 18 пациенток. Серьёзные нежелательные явления были отмечены у 3 пациенток в каждой группе.

Другие перспективные препараты для лечения синдрома Ретта

*Тригептаноин** – в открытом однокрупном исследовании показал возможное снижение дистонии и частоты приступов при применении в дозе 1-4 мг/кг [24].

Кетамин: по данным компании PharmaTher, низкие дозы кетамина (8 мг/кг) могут способствовать восстановлению связей нервных клеток при синдроме Ретта у 24 девочек в возрасте 6-12 лет, планируется фаза 3 [6].

Декстрометорфан – в рандомизированном открытом исследовании (без группы плацебо) продемонстрировал дозозависимое улучшение гиперактивности и снижение частоты клинических судорог [26].

*Бларкамезин** (Anavex Life Sciences) – в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EXCELLENCE фазы 2/3 (NCT04304482) показал сбалансированные улучшения показателей: общего настроения, дыхания, стереотипных движений рук, повторяющихся движений лица, раскачивания туловища, поведения в ночное время, страха/тревоги и ходьбы/стояния [12].

Генная терапия – находится на стадии исследований I/II фазы.

Генотип-ориентированная терапия CDKL5-энцефалопатии

Ганаксолон (Ztalmy) – первый генотип-ориентированный препарат для лечения CDKL5-энцефалопатии [21, 23]. 18 марта 2022 г. FDA одобрило ганаксолон (Ztalmy) в качестве первого генотип-ориентированного препарата для лечения судорог, связанных с дефицитом циклинзависимой киназы 5 (CDKL5), у пациентов в возрасте 2 лет и старше. 25 мая 2023 г. Комитет по лекарственным средствам для использования человеком (CHMP) Европейского медицинского агентства принял положительное заключение, рекомендуемое выдать разрешение на продажу препарата Ztalmy. 31 июля 2023 г. Европейская комиссия одобрила пероральную суспензию Ztalmy (ганаксолон) в качестве дополнительного лечения у пациентов с CDKL5-энцефалопатией в возрасте от 2 до 17 лет. Ганаксолон рекомендован Международной противозPILEПТИЧЕСКОЙ лигой (ILAE) с классом доказательности A и получил статус орфанного препарата.

Механизм действия ганаксолонa. Ганаксолон представляет собой 3β-метилированный синтетический аналог природного нейростероида аллопрегнанолонa (3α-гидрокси-3β-метил-5α-прегнан-20-он). Молекулярная формула – C₂₂H₃₆O₂, молекулярная масса – 332,5 г/моль. Препарат действует как положительный аллостерический модулятор рецепторов ГАМК-А путём связывания с данными рецепторами. Ключевой особенностью ганаксолонa является его способность модулировать как



синаптические, так и экстрасинаптические рецепторы ГАМК-А, что обеспечивает нормализацию гипервозбудённых нейронов.

Точный механизм противосудорожного действия ганаксолона до конца не изучен. Предполагается, что препарат блокирует распространение судорожной активности и снижает порог судорожной готовности. Потенциальное отличие ганаксолона от других препаратов, усиливающих ГАМКергическую передачу, заключается в дополнительном механизме – активации внесинаптических рецепторов, что обеспечивает стабилизирующие эффекты на нейрональную активность.

Важные характеристики ганаксолона: (1) не влияет на другие рецепторы, ионные каналы или сигнальные системы; (2) не активирует рецепторы прогестерона; (3) не обладает известной гормональной активностью; (4) обладает анксиолитическими, обезболивающими, противосудорожными, седативными, снотворными и анестезирующими свойствами.

Клинические исследования ганаксолона [8]. Эффективность и безопасность ганаксолона оценивались в международном мультицентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (протокол 1042-CDDD-3001, MARIGOLD trial). Набор пациентов в исследование проведен с 25 июня 2018 г. по 2 июля 2020 г. Процедуры скрининга прошли 114 пациентов, рандомизирован 101 пациент. Медиана возраста участников – 6 лет (межквартильный размах 3-10 лет). 50 пациентов получали ганаксолон, 51 – плацебо. Все пациенты получили как минимум одну дозу исследуемого препарата

По результатам исследования группа ганаксолона продемонстрировала медианное снижение частоты больших моторных приступов на 30,7% за 28-дневный период по сравнению с медианным снижением на 6,9% – в группе плацебо ($p = 0,0036$).

В открытом расширенном исследовании у пациентов, получавших ганаксолон не менее 12 мес, медианное снижение частоты больших моторных приступов составило 49,6%. Эффективность терапии ганаксолоном составляет более 50% по результатам клинических исследований [21].

Опыт применения ганаксолона в России. Данные о применении ганаксолона получены из 3 центров в Российской Федерации в рамках программы расширенного доступа.

Таблица 6. Результаты применения ганаксолона у 8 пациентов с CDKL5-энцефалопатией

| Пациент | БТКС до терапии | БТКС на терапии | Атонические до/на терапии | Миоклонии до/на терапии | Статусное течение | Ремиссия |
|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------------------------|-------------------|----------|
| 1 | 11 | 2-4 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 6 мес |
| 2 | 10 | 2-12 | 21/0 | 0/0 | 2/0 | - |
| 3 | 25 | 2-13 | 22/0 | 0/0 | 3/0 | 4 мес |
| 4 | 17 | 12 | 5/0 | 8/0 | 7/0 | 5 мес |
| 5 | 21 | 62-81 | 31/0 | 160/0 | 0/0 | - |
| 6 | 20 | 16 | 0/0 | 183/0 | 10/0 | - |
| 7 | 62 | 25 | 21/0 | 0/0 | 0/0 | - |
| 8 | 66 | 69 | 0/0 | 154/0 | 0/0 | - |

БТКС – билатеральные тонико-клонические приступы.

Важным результатом является полное прекращение атонических и миоклонических приступов на фоне терапии ганаксолоном у всех пациентов. Также отмечено исчезновение статусного течения эпилепсии у всех пациентов, имевших данное проявление исходно [8].

Профиль безопасности и практические рекомендации.

Критерии безопасности: значимых соматических побочных эффектов от приёма препарата не описано.

Побочные действия: сонливость, головокружение, повышенная утомляемость, гиперсаливация, лихорадка, сезонная аллергия.

Способ применения: перорально, раствор 50 мг/мл. Назначается из расчёта 63 мг/кг массы тела в три приёма ежедневно, длительно.

В настоящее время разрабатываются препараты ганаксолона для внутривенного введения.



Важное замечание для Российской Федерации: Препарат ганаксолон не зарегистрирован для применения на территории Российской Федерации. Закупка препаратов и лечение ребёнка должны проводиться в соответствии с разрешением Росздравнадзора по правилам отпуска лекарств фирмой-производителем Marinus Pharmaceuticals.

Другие перспективные препараты в лечении CDKL5-энцефалопатии [17]. *Сотиклестат** (OV935/ТАК-935) – высокоселективный ингибитор холестерин-24-гидроксилазы. Завершено открытое исследование II фазы (NCT03694275), которое продемонстрировало снижение частоты моторных приступов. *Фенфлурамин** – в открытом исследовании (NCT03861871) показал снижение частоты билатеральных тонико-клонических приступов на 90%. *Аталурен* – рандомизированное плацебо-контролируемое перекрёстное исследование фазы II не подтвердило эффективности препарата.

Генная терапия – находится в стадии разработки.

Заключение. Синдром Ретта и CDKL5-энцефалопатия представляют собой два тяжёлых наследственных заболевания, связанных общими молекулярными механизмами нарушения нейронального развития, но имеющих существенные клинические и прогностические различия. Понимание этих различий критически важно для своевременной и правильной диагностики, выбора оптимальной терапевтической стратегии и определения прогноза заболевания.

Появление генотип-ориентированных препаратов – трофинетида для синдрома Ретта (FDA, 2023) и ганаксолон – для CDKL5-энцефалопатии (FDA, 2022; EMA, 2023) – знаменует переход от исключительно симптоматического лечения к патогенетически обоснованной терапии. Эти препараты продемонстрировали статистически значимую эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях и открывают новые возможности улучшения качества жизни пациентов и их семей.

Перспективные направления включают разработку генной терапии, которая потенциально способна устранить первопричину обоих заболеваний. Активно продолжаются исследования новых фармакологических агентов, действующих на различные звенья патогенеза.

Для практикующих врачей важно помнить о необходимости проведения молекулярно-генетического тестирования у всех пациентов с ранней эпилептической энцефалопатией, особенно у девочек, а также у пациентов с подозрением на синдром Ретта. Раннее установление генетического диагноза позволяет определить прогноз, избежать ненужных диагностических процедур и своевременно начать адекватную терапию, в том числе с использованием современных генотип-ориентированных препаратов.

Примечание:

- * Трофинетид (Dayvue) – препарат не зарегистрирован в РФ, требуется оформление федерального консилиума;
- * Ганаксолон – препарат не зарегистрирован в РФ, требуется оформление федерального консилиума;
- * Фенфлурамин – препарат не зарегистрирован в РФ, требуется оформление федерального консилиума;
- * Сотиклестат – препарат не зарегистрирован в РФ, требуется оформление федерального консилиума;
- * Каннабидиол (CBD) – препарат не зарегистрирован в РФ, требуется оформление федерального консилиума;
- * Бларкамезин (Anavex Life Sciences) – препарат не зарегистрирован в РФ, требуется оформление федерального консилиума;
- * Тригептаноин – препарат не зарегистрирован в РФ, требуется оформление федерального консилиума.

Литература:

1. Волгина С.Я. Клинические диагностические критерии типичного и атипичного вариантов синдрома Ретта у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61: 5.
2. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Чадаев В.А. Генетическая эпилепсия, вызванная мутациями в гене CDKL5, как пример эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития: обзор литературы и собственные наблюдения. Русский журнал детской неврологии. 2021; 16 (1-2): 10-41.
3. Aledo-Serrano Á., Gómez-Iglesias P., Toledano R. et al. Sodium channel blockers for the treatment of epilepsy in CDKL5 deficiency disorder: Findings from a multicenter cohort. *Epilepsy Behav.* 2021; 118: 1079
4. Amir R.E., Van den Veyver I.B., Wan M. et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23: 2: 185-188.
5. Archer H.L., Evans J., Edwards S. et al. CDKL5 mutations cause infantile spasms, early onset seizures, and severe mental retardation in female patients. *J Med Genet.* 2006; 43: 729-734.
6. Clinical trial NCT03633058 Study to evaluate ketamine for the treatment of Rett syndrome May 23, 2024 updated: Jeffrey Neul, Rett Syndrome Research Trust.
 7. Devinsky O., Verducci C., Thiele E.A. et al. Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav.* 2018; 86: 131-137.
 8. Downs J., Jacoby P., Specchio N. et al. Effects of ganaxolone on non-seizure outcomes in CDKL5 Deficiency Disorder: Double-blind placebo-controlled randomized trial. *J. Pediatric neurology.* 2024;51:140–46. doi: 10.1016/j.ejpn.2024.06.005.



9. Fehr S., Wilson M., Downs J. et al. The CDKL5 disorder is an independent clinical entity associated with early-onset encephalopathy. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21: 266-273.
10. Fu C., Armstrong D. et al. Consensus guidelines on managing Rett syndrome across the lifespan. *BMJ Pediatric Open.* 2020; 4(1): e000717.
11. Kadam S.D., Sullivan B.J., Goyal A. et al. Rett Syndrome and CDKL5 Deficiency Disorder: From Bench to Clinic. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(20): 5098.
12. Kaufmann W., Sprouse J., Rebowe N., et al. ANAVEX®2-73 (blarcamesine), a Sigma-1 receptor agonist, ameliorates neurologic impairments in a mouse model of Rett syndrome. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 2019; 187. doi: 10.1016/j.pbb.2019.172796.
13. Leonard H., Ho G. et al. There is variability in the attainment of developmental milestones in the CDKL5 disorder. *J Neurodev Disord* 2015; 7: 2.
14. Melikishvili G., Sharkov A., Gachechiladze T., Tomenko T., Pivovarova A., Volkov I., Andrade M.T., Castellanos A., Bienvenu T., Dulac O., Roisman G., Gataullina S. Epileptic spasms with terror during sleep in CDKL5 encephalopathy. 2022;3(1):zpac010. doi: 10.1093/sleepadvances/zpac010
15. Neul J.L., Kaufmann W.E., Glaze D.G. et al. Rett Syndrome: Revised Diagnostic Criteria and Nomenclature. *Ann Neurol* 2010; 68: 6: 944-950.
16. Neul J.L., Percy A.K., Benke T.A. et al. Design and outcome measures of LAVENDER, a phase 3 study of trofinetide for Rett syndrome. *Contemp Clin Trials.* 2022;114:106704. doi: 10.1016/j.cct.2022.106704. Epub 2022 Feb 8
17. Olson H.E., Daniels C.I. et al. Current neurologic treatment and emerging therapies in CDKL5 deficiency disorder. *J Neurodev Disord.* 2021; 13(1): 40.
18. Olson H.E., Demarest S., Pestana-Knight E.M. et al. Epileptic spasms in CDKL5 deficiency disorder: Delayed treatment and poor response to first-line therapies. *Epilepsia.* 2023; 64(7): 1821-1832.
19. Olson H.E., Demarest S.T., Pestana-Knight E.M. et al. Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 Deficiency Disorder: Clinical Review. *Pediatr Neurol.* 2019; 97: 18-25.
20. Percy A.K., Neul J.L., Glaze D.G. et al. Rett syndrome diagnostic criteria: Lessons from the Natural History Study. *Ann Neurol* 2010; 68: 6: 951-955.
21. Pestana Knight E., Amin S., Bahi-Buisson N. et al. Safety and efficacy of ganaxolone in patients with CDKL5 deficiency disorder: results from the double-blind phase of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial *Lancet Neurol* 2022; 21: 417-27. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00230-7
22. Rett A. On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood. *Wien Med Wochenschr* 1966; 116: 723-726.
23. Specchio N., Fleming T.R., Aimetti A.A. et al. Safety and Efficacy of Ganaxolone in Patients With CDKL5 Deficiency Disorder: Results From the Double-Blind Phase of a Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Lancet Neurol.* 2022; 21(5): 417-427.
24. Striano P., Auvin S., Horvarth R., et al. A randomized, double blind trial of triheptanoin for drug resistant epilepsy in glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Epilepsia;* 2022; 21;63(7):1748-1760. doi: 10.1111/epi.17263
25. Symonds J.D., Zuberi S.M., Stewart K. et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain* 2019; 142: 2303-18.
26. Yuan J., Fu J., Wei H et al. A Randomized Controlled Phase 3 Study on the Efficacy and Safety of Recombinant Human Growth Hormone in Children With Idiopathic Short Stature. This article is part of the Research Topic Controversies in Growth Hormone Treatment and Diagnosis *Front. Endocrinol. Sec. Pediatric Endocrinology.* 2022; 13. doi.org/10.3389/fendo.2022.864908.

ORCID авторов:

М.Ю. Дорофеева: <https://orcid.org/0000-0001-7879-315X>

А.М. Пивоварова: <https://orcid.org/0000-0002-7520-1072>

З.Л. Горчханова: <https://orcid.org/0000-0001-9286-7805>

