
Часть II

ЭПИЛЕПСИЯ

НЕЙРОДИЕТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭПИЛЕПСИИ

В.М. Студеникин, Н.Г. Звонкова, С.В. Балканская, В.И. Шелковский
Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Диетическое лечение эпилепсии у детей предусматривает возможность применения кетогенных диет (КД), диеты Аткинса, олигоантигенных диет (ОАД), а также витаминотерапии. Наиболее широко применяемый метод альтернативной терапии фармакорезистентной эпилепсии у детей во многих странах – КД. Это лечебный рацион питания, характеризующийся высоким содержанием жиров, адекватным содержанием белков и низким содержанием углеводов, он имитирует в организме состояние голодания, заставляя его использовать в качестве источников энергии большее количество жиров, чем обычно. При полном удовлетворении потребностей индивида в энергии, КД обеспечивает в организме состояние метаболизма, аналогичное таковому при голодании. Для создания кетоза необходимо соотношение пищевых жиров и углеводов 3:1. Конкретный механизм положительного влияния КД на судороги остается до конца не выясненным. Показания к назначению КД – наличие эпилепсии с отсутствием эффекта или неудовлетворительной эффективностью традиционной терапии антиэпилептическими препаратами (АЭП). КД подразделяются на 2 основных варианта: классический (по R.M. Wilder и соавт., 1921) и либерализованный (по P.R. Huttenlocher и соавт., 1971) [1]. Применению КД предшествовал период разработки и расчета диеты (и ее различных вариантов), составление протокола отбора пациентов, их обследования до и после инициации диеты, разработка рецептуры блюд, уточнение особенностей их кулинарной обработки, составление 1- и 7-дневного «кетогенного меню». Подбирались медикаменты для антиэпилептического и симптоматического лечения, могущие использоваться на фоне КД, поскольку препараты со значительным содержанием углеводов приводят к изменению уровня достигнутого кетоза и сводят на нет положительное влияние КД.

В качестве наиболее приемлемого варианта КД была избрана классическая диета по Wilder R.M. и соавт. (1921), адаптированная к российским условиям. От «либерализованной» КД решено было отказаться по причине использования при этом виде диетотерапии специализированных форм среднецепочечных триглицеридов (СЦТ), доступность которых в РФ ограничена. Традиционная КД (на 1600 ккал) обеспечивает в рационе следующие количества макронутриентов: белков – 29 г (116 ккал или 7% энергии), углеводов – 23 г (92 ккал или 6% энергии), жиров – 156 г (1404 ккал или 87% энергии). Соотношение воды (в мл) и энергетической емкости рациона (в ккал) должно составлять строго 1:1. Отбор больных для назначения кетогенной диеты проводится при соблюдении следующих условий: наличие фармакорезистентных эпилептических припадков; отсутствие сопутствующей патологии – заболеваний печени, почек, метаболических нарушений, сахарного диабета, панкреатита, ОРВИ (в остром периоде), синдромов мальабсорбции, пищевой аллергии, текущей энцефалопатии вследствие основного неврологического или соматического заболевания; возраст от 1 года до 16 лет; согласие родителей.

Протокол обследования больных, поступающих для назначения кетогенной диеты, включает: сбор анамнеза (с анализом частоты припадков за последний месяц); физикальный осмотр; оценку показателей физического развития; исследование психоневрологического статуса; общий анализ крови (с временем кровотока и свертывания); общий и биохимический анализ мочи; биохимический анализ крови (общий белок, протеинограмма, билирубин, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, мочевая кислота, щелочная фосфатаза, холестерин, электролиты, протромбин, глюкоза,

амилаза, липидограмма); КТ или МРТ головного мозга (по показаниям); УЗИ органов брюшной полости, почек и мочевого пузыря (для исключения конкрементов и других видов соматической патологии); а также эхо-кардиографию; ЭЭГ и (или) ЭЭГ-видеомониторинг; ЭКГ-исследование; фармакомониторинг антиконвульсантов; определение кетоновых тел в моче (экспресс-методом).

Расчет питания проводится после составления «пищевого отчета» матерью пациента. По таблицам химического состава продуктов (и с использованием информации, представленной на упаковках) оценивается содержание в рационе ребенка энергии, белков, жиров и углеводов (с перерасчетом на 1 кг массы). Взвешивание ингредиентов пищи и готового блюда осуществляется на электронных весах (с точностью до 1 г). Определение в моче кетоновых тел и глюкозы осуществляется с использованием индикаторных полосок (ИП) «Урикет-1» и «Кетоглюк-1», а также «Кетоурихром БП-«М»» (РФ) или типа «Кетостикс» (США). Исследования проводят на фоне КД и до ее инициации с частотой 3-4 раза в день (с интервалами 4-6 часов).

После анализа пищевого статуса ребенка совместно с диетологами составляется индивидуальное меню пациента. Учитывается его возраст, масса тела, пищевые пристрастия, планируемое соотношение в пищевом рационе жиров к сумме белков и углеводов (4:1, 3,5:1 или 3:1), кратность приемов пищи (все они должны быть равнозначны по количеству белков, жиров и углеводов). Для точного расчета рациона используются данные о химическом составе блюд и продуктов питания. Энергетическая ценность рациона должна соответствовать 75% от рекомендуемой возрастной нормы по данным RDA (США). Количество белка в диете рассчитывают, учитывая возраст, рост, уровень активности, общее состояние ребенка. Количество жидкости определяется индивидуально, составляя около 80% от рекомендуемой дневной нормы. Соотношение между пищевыми калориями и объемом потребляемой за сутки жидкости (мл) составляет около 1:1. Объем жидкости не ограничивается во время болезни и увеличивается на 100 мл/кг у детей с низкой массой тела и у пациентов в возрасте до 12 месяцев. При адекватной гидратации удельный вес мочи должен составлять 1010-1020.

Перевод пациентов на кетогенную диету осуществляется в соответствии с протоколом клиники Johns Hopkins (США). Он включает: период голодания; период инициации кетогенной диеты; обычную кетогенную диету. Период голодания начинается после ужина в 18 часов и заканчивается через 24-36 часов при достижении уровня кетоновых тел в моче 12-16 ммоль/л, что соответствует +++ и ++++ при экспресс-анализе. Во время голодания разрешается прием жидкости с нулевой калорийностью (60-75 мл/кг в день). Осуществляется контроль уровня кетоновых тел в моче и глюкозы в крови с периодичностью 4-6 часов. При снижении содержания глюкозы в крови до уровня менее 2,5 ммоль/л необходим прием 30 мл апельсинового сока или 10% раствора глюкозы. Обязательны взвешивание пациента, контроль количества выпитой и выделенной жидкости, а также фармакомониторинг содержания АЭП в крови.

Период инициации КД продолжается 3-4 дня и характеризуется постепенным введением кетогенной диеты: сначала в виде высокожирового «кетогенного коктейля», а затем более густой (плотной) пищи. В этот период продолжается прием жидкости, осуществляется контроль за содержанием глюкозы в крови и уровнем кетоновых тел в моче, взвешивание пациента, учет количества выпитой и выделенной жидкости, фармакомониторинг содержания АЭП в крови. С 5-го дня ребенок получает обычное меню кетогенной диеты. На фоне кетогенной диеты в клинике обязательно проводятся: взвешивание 1 раз в день в периоде голодания и инициации КД, 1 раз в неделю на фоне кетогенной диеты; определение кетоновых тел в моче 4 раза в день; ЭЭГ-исследование или ЭЭГ-видеомониторинг 1 раз в 10 дней (при возможности); общий анализ крови 1 раз в 7 дней; УЗИ органов

брюшной полости, почек и мочевого пузыря (1 раз в 10 дней); эхокардиография; биохимический анализ крови с липидограммой 1 раз в 7 дней (или чаще – по показаниям); глюкометрия в период голодания и инициации 1 раз в 4 часа; определение КЩС крови не реже 1 раза в день в период голодания и инициации; фармакомониторинг АЭП в крови. Без проведения перечисленных исследований инициация КД не может считаться безопасной и/или оправданной.

При хорошей переносимости КД, ее клинической эффективности и стабильности соматических и неврологических показателей, ребенок выписывается из стационара с выдачей родителям 7-дневного меню КД, а также специально разработанной инструкции по ее приему и списка разрешенных к применению лекарственных препаратов. В домашних условиях родители проводят контроль самочувствия ребенка, частоты эпилептических приступов (письменная регистрация), фиксируют показатели уровня кетоновых тел в моче (экспресс-методом) и показатели массы тела ребенка. Контрольное обследование проводят через 1 месяц после начала КД, а затем каждые 3 месяца. В обследование входят осмотр детского невролога, диетолога, анализ дневника приступов, параклинические и специальные исследования. По результатам обследования проводится коррекция КД, даются рекомендации по дальнейшему лечению. При необходимости отмена КД проводится постепенно, путем увеличения в рационе углеводного компонента и, соответственно, уменьшения кетогенного соотношения.

Пример эффективности КД – данные J.M. Freeman и соавт. (1998) [4]. Отмечены следующие результаты: отсутствие приступов – 3%, снижение частоты приступов на 90% и более – у 31%, снижение частоты приступов на 50-90% – у 26%. Существенная эффективность КД была продемонстрирована не менее чем в 70% случаев. При инфантильных спазмах полная ликвидация эпилептических припадков отмечалась у 8% пациентов, контроль на уровне свыше 90% – у 31% детей, контроль на уровне 50-90% – 23% случаев, а контроль на уровне менее 50% – у 39% пациентов [4]. Результаты применения КД у наблюдавшихся нами пациентов были следующими. Полной ремиссии (ликвидация эпилептических приступов) достигнуть не удалось ни в одном из наблюдений. У всех детей отмечалось снижение количества эпилептических пароксизмов на уровне 27-75% по сравнению с регистрируемым до поступления в клинику. Среднестатистическое снижение количества эпилептических приступов в группе пациентов, получавших КД, составило $58,4 \pm 10,5\%$. К настоящему времени мы располагаем данными об одной пациентке (в возрасте 7 лет 5 месяцев), продолжающей придерживаться назначенной КД по прошествии 6 месяцев после ее инициации и выписки из стационара.

Использование КД в ряде случаев сопряжено с некоторыми побочными эффектами. Среди них важнейшие: выпадение волос и (или) их редкий рост (дефицит минеральных веществ), задержка линейного роста (зависимость от КД дискуссионна), избыточная масса тела (вследствие избыточного потребления калорий, но не жиров), потеря веса (индивидуальные особенности метаболизма и уровня физической активности пациента), повышение уровня холестерина и триглицеридов в крови (прекращения КД при этом не требуется), конкременты в почках (следствие неадекватного потребления жидкости), сонливость и вялость (следствие избыточного кетоза или токсичности используемых одновременно АЭП), запоры (объясняются сравнительно небольшими порциями пищи и ограниченным потреблением воды). В наших наблюдениях переносимость КД у всех пациентов была удовлетворительной. Среди ранних побочных эффектов, возникающих в период голодания и инициации диеты, гипогликемия (уровень глюкозы крови менее 2,5 ммоль/л) отмечалась у всех детей. Этот феномен принято расценивать как адаптационный и ожидаемый при переключении системы эндогенного метаболизма с утилизации углеводов на липидный компонент рациона как основной источник энергии. Гипогликемия успешно корректировалась назначени-

ем напитков, содержащих глюкозу (10%-й раствор глюкозы, апельсиновый сок и др.). Рвота во время еды однократно отмечалась у 1 пациента. У того же ребенка отмечалась транзиторная сонливость, вялость (продолжительность не превышала 3 дней). Эти явления связаны с высоким кетозом/ацидозом на фоне КД (к которому дети адаптируются в течение 2-3 недель), а также недостаточным приемом жидкости. Потеря веса (проявление дегидратации) не более 3% зафиксирована у 1 ребенка в возрасте 1 год 10 мес. в связи с отказом от приема необходимого количества жидкости. Эти проявления наблюдались в период голодания и в первые дни инициации КД. Запоры и диарея отмечались в 2 случаях (у девочки 6 лет 10 месяцев и мальчика 3 лет 6 месяцев, соответственно). У той же девочки в начале приема КД зафиксирована патологическая прибавка массы тела (1,5 кг за 2 месяца), что связано с избыточным назначением калорий и низкой двигательной активностью ребенка. После перерасчета диеты патологической прибавки веса не отмечено. Кроме того, нами зафиксировано увеличение концентрации противосудорожных препаратов в крови (при отсутствии изменения дозировки АЭП), что является следствием развивающегося при приеме КД кетоза/ацидоза. Другие побочные эффекты КД в группе наблюдения отсутствовали, что подтверждено результатами клинического мониторинга, сонографическими и нейрофизиологическими методами исследования.

В некоторых вариантах КД в качестве первичного источника жиров используются среднецепочечные триглицериды (СЦТ) в виде специального масла для орального приема. Такова диета, предложенная P.R. Huttenlocher и соавт., Традиционно считались более разнообразными и приятными на вкус, КД, основанные на СЦТ, их легче было соблюдать, чем классическую КД по R.M. Wilder. Отличительной чертой либерализованной КД является то, что пациент обеспечивается энергией на 100%, а не на 75% (как при классической КД), получает больше белка и углеводов. Поскольку СЦТ-диета более кетогенна, при ее соблюдении дети потребляют больше антикетогенных продуктов (фруктов, овощей, хлеба и других источников углеводов). При СЦТ-диете ограничения жидкости не требуется. По данным P.R. Huttenlocher и соавт. (1971), эффективность данного диетического режима ограничивается 50-90% контролем над эпилептическими приступами у половины детей, а также менее чем 50% контролем у остальных. При КД, основанной на СЦТ, нередко отмечаются тошнота, рвота, диарея и метеоризм, требующие коррекции или отмены диеты. Некоторые авторы упоминают «КД на основе длинноцепочечных триглицеридов», обеспечивающую 75-100 ккал/кг массы, а также 1-2 г белка (на 1 кг/сутки), и предложенную R.C. Woody и соавт. (1988) «КД на основе кукурузного масла», как вариант модификации либерализованной диеты, с заменой СЦТ на более дешевый и доступный источник растительных жиров [8]. В Великобритании используются еще две КД: «диета Джона Радклифа» и «диета Грейт Ормонд Стрит». Первая обеспечивает энергию на 30% за счет СЦТ и на 30% – за счет других источников жира; а другая на 30% – за счет СЦТ и на 30% – за счет длинноцепочечных жиров, а 40% энергии – другими пищевыми продуктами. Они не столь широко распространены в мире.

Низкоуглеводная/высокобелковая диета Аткинса, изначально не предназначенная для лечения эпилепсии, в ряде случаев позволяет контролировать эпилептические состояния у детей [5]. Предположительно, именно ограничение углеводов ответственно за индукцию положительного антиэпилептического эффекта. Если КД предполагает практически полный отказ от углеводов при нормальном уровне потребления белков и жиров, то диета Аткинса построена на аналогичном принципе, но менее рестриктивна [5]. Она не имеет столь сильных ограничений, свойственных КД. Имеются публикации об использовании диеты Аткинса в качестве антиэпилептической, основанные на наблюдении немногочисленных групп пациентов с рефрактерной эпилепсией. Из 6 пациентов, наблю-

даемых Е.Н. Kossoff и соавт. (2003), у 3 отмечалось урежение приступов более чем на 90%, при этом не было выраженных побочных эффектов. Диета Аткинса и КД стимулируют биохимические процессы, характерные для голодания: снижение уровня глюкозы и повышение кетоновых тел; последние угнетают эпилептические припадки [5]. Основные различия: 1) в диете Аткинса не ограничивается пищевая энергия (калории); 2) обеспечивается поступление белка в больших количествах (что отсутствует в КД). При диете Аткинса следует соблюдать осторожность, так как могут возникнуть серьезные осложнения (заболевания почек и т.д.). Детальное исследование механизма действия диеты, с помощью которой можно контролировать эпилептические припадки, будет способствовать пониманию того, для каких больных предпочтительна та или иная диета. В РФ в настоящее время нет опыта применения диеты Аткинса при лечении эпилепсии в детском возрасте.

ОАД при эпилепсии – новое направление нейродиетологии. На взаимосвязь между парциальной криптогенной эпилепсией и пищевой аллергией указывают А. Pelliccia и соавт., 1999 [6]. ОАД – это выявление (лиминация) продуктов, повышающих судорожную активность или восполнение в рационе веществ, недостаток которых может быть причиной эпилепсии. Выделяют 3 пищевых вещества, потенциально приводящие к развитию судорог: кофеин, аспартам, сок грейпфрута. Кофеин – стимулятор ЦНС, индуцирующий эпилептические припадки. Аспартам расщепляется в организме до фенилаланина, метанола и аспартата (эксайтоторная аминокислота). Сок грейпфрута повышает в крови концентрации карбамазепина, приводя к явлениям токсичности. ОАД обладает эффективностью при эпилепсии, сочетающейся с мигренью [3].

Различные витамины эффективны в контроле определенных типов судорог и в профилактике некоторых неблагоприятных эффектов АЭП. Эпилепсия давно рассматривается в качестве кандидатной патологии для применения поливитаминных препаратов. Витамины С, А, Е, В6 и фолиевая кислота обладают нейропротекторным действием, регулируют антиоксидантный баланс в ЦНС и характеризуются другими положительными эффектами [7]. L.N. Ranganathan и S. Ramaratnam проанализировали влияние витаминов на контроль эпилептических приступов, снижение побочных реакций АЭП и на качество жизни. Указывается на потенциальную роль дотации вит. D в профилактике остеопении, вит. Е – в ингибции эпилептических припадков, а также тиамина – в улучшении когнитивных функций [7]. Давно известно рахитогенное действие ряда АЭП. Назначение вит. D позволяет избежать (компенсировать) проявления этого феномена. M.K. Drezner [6] рекомендует вит. D по 2000 МЕ/сутки для предотвращения остеопенических нарушений при антиэпилептической терапии [2]. Поливитамины позволяют ликвидировать фоновую витаминную недостаточность, улучшить соматический/неврологический статус. Включение в состав препаратов лецитина улучшает химическую активность мозга, биодоступность витаминных компонентов, положительно влияет на высшие функции (память, речь, моторика). Применение «мегадоз» витаминов, практикуемое в 1970-1980-х гг., вышло из клинического употребления, как не обладающее доказанной эффективностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Студеникин В.М., Звонкова Н.Г., Маслова О.И. и др. // *Вопр. совр. педиатрии.* – 2004. Т. 3, №1. – С. 47.
2. Drezner M.K. // *Epilepsy Behav.* – 2004. – V. 5. – Suppl. 2. – P. 41.
3. Egger J., Carter C.M., Soothill J.F. et al. // *J. Pediatr.* – 1989. – V. 114. – P. 51.
4. Freeman J.M., Vining E.P.G., Pillas D.J. et al. // *Pediatrics.* – 1998. – V. 102. – P. 1358.
5. Kossoff E.H., Krauss G.L., McGrogan J.R. et al. // *Neurology.* – 2003. – V. 61. – P. 1789.
6. Pelliccia A., Lucarelli S., Frediani T. et al. // *Minerv. Pediatr.* – 1999. – V. 51. – P. 153.

7. Ranganathan L.N., Ramaratnam S. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2005. – V. 1, №2: CD004304.
8. Wyllie E. (ed.) The treatment of epilepsy: Principles and practice. – 4th ed. – Philadelphia-Baltimore. – Lippincott Williams&Wilkins/A Wolters Kluwer Co. – 2006. – 1248 p.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАРЦИАЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЙ У ВЗРОСЛЫХ

И.Г. Рудакова, А.С. Котов

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Парциальные приступы встречаются в популяции в 1,5 раза чаще, чем генерализованные [3]. Клиническая практика показывает, что симптоматические и криптогенные парциальные эпилепсии (ПЭ) – самые распространенные формы заболевания у взрослых [2]. До настоящего времени, несмотря на бурное развитие противозепилептических препаратов в последние десятилетия, прогноз ПЭ остается серьезным [1]. Очевидно, это объясняется наличием структурного поражения головного мозга, лежащего в основе развития симптоматических и криптогенных ПЭ.

Для оценки эффективности применения различных препаратов и схем терапии в лечении ПЭ было отобрано 175 взрослых больных с симптоматическими и криптогенными ПЭ, назначено впервые или оптимизировано проводившееся ранее противозепилептическое лечение, прослежен катамнез в течение 12 и более месяцев.

Ремиссия (полное отсутствие приступов во время всего периода наблюдения) была достигнута у 96 (54,9%) пациентов, улучшение (снижение числа приступов на 50% и более) – у 46 (26,3%). У 33 (18,8%) больных не удалось добиться существенного снижения числа приступов (нет эффекта).

Проанализирована эффективность применения карбамазепина (КБЗ), вальпроата (ВП) и топирамата (ТПМ) в режиме монотерапии (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная эффективность различных препаратов в монотерапии

Эффективность лечения	Препараты					
	КБЗ		ВП		ТПМ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ремиссия	35	61,4	22	64,7	11	73,4
Улучшение	14	24,6	5	14,7	2	13,3
Нет эффекта	8	14	7	29,6	2	13,3

Достоверных различий в эффективности между вышеуказанными препаратами выявлено не было ($p > 0,05$). Таким образом, КБЗ, ВП и ТПМ одинаково эффективны при лечении симптоматических и криптогенных ПЭ у взрослых в режиме монотерапии, что позволяет выбирать конкретный препарат с учетом индивидуальных особенностей больного.

Для сравнения эффективности политерапии «традиционными» (вальпроат, карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, бензодиазепины) и с использованием «новых» противозепилептических препаратов (ламотриджина, топирамата, левитирацетама) больные были разделены на 2 группы (табл. 2).

«Современная» политерапия дала суммарный положительный эффект в 86,1% случаев, традиционная в 63,6 ($p < 0,05$). Отсутствие эффекта от лечения было зарегистрировано в 13,9 и 36,4% соответственно ($p < 0,05$). Большая эффек-