



Нутритивная поддержка при детской эпилепсии

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний нервной системы, которым страдают люди разного возраста во всем мире. Проблема поиска эффективных методов лечения данного заболевания остается актуальной. При некоторых формах эпилепсии эффективна специальная диета, сбалансированная по содержанию основных компонентов, витаминов и микроэлементов.

В рамках симпозиума «Как помочь больному эпилепсией: что мы знаем и что должны знать?» прозвучал доклад д.м.н., профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Оксаны Валентиновны ГУЗЕВОЙ. Она рассказала о нутритивной поддержке при детской эпилепсии.



Эпилепсия занимает третье место в структуре наиболее распространенных заболеваний в педиатрической популяции. Частота заболеваемости среди детей и подростков составляет 0,75–1%. В 75% случаев эпилепсия дебютирует в детском возрасте. По состоянию на 1 января 2019 г., из 27 млн детей, проживавших в России, примерно 270 тыс. страдали эпилепсией, причем 25% (около 67,5 тыс.) из них эпилептической энцефалопатией, резистентной к терапии. Однако точной статистики по количеству больных эпилепсией в нашей стране нет. В связи с этим существует острая необходимость поиска новых диагностических и лечебных методов. К факторам риска развития эпилепсии относят:

✓ нарушение развития головного мозга ребенка во время беременности;

- ✓ тяжелое течение родов;
- ✓ постнатальные инфекции;
- ✓ артериовенозные мальформации;
- ✓ постнатальные травмы;
- ✓ эпилептические пароксизмы при опухолях головного мозга;
- ✓ инфекционно-аллергические энцефалиты;
- ✓ наследственную предрасположенность к эпилепсии.

Ведущее место в структуре неврологической патологии занимает перинатальное поражение центральной нервной системы, которое нередко приводит к развитию пароксизмальных расстройств сознания у детей как эпилептического, так и неэпилептического характера. Неврологические нарушения в перинатальном периоде у недоношенных с постгипоксическим поражением головного мозга, получающих длительную респираторную поддержку, в 33% случаев проявляются судорожными пароксизмами¹⁻³.

Эпилептические пароксизмы в структуре наследственно-дегенеративных поражений и врожденных аномалий мозга наблюдаются в 67% случаев. Обычно они возникают на первом году жизни, бывают полиморфными и резистентными к терапии. У детей с пороками головного мозга и эпилепсией чаще встречаются полимикрогирия (25,26% случаев), корковая дисплазия (24,21%), нейрональные клеточные гетеротопии (22,11%), лиссэнцефалия (21,05%), реже туберозный склероз и шизэнцефалия⁴.

Особое место в патогенезе эпилепсии отводится медиаторам, таким как гамма-аминомасляная кислота и серотонин, состоянию и проницаемости мембран нейронов. Патогенез эпилепсии связан с нарушением деятельности тормозных и возбуждающих механизмов мозга. На нейрохимическом

¹ Гузева В.И. Пароксизмальные расстройства сознания у детей раннего возраста. Диагностика и реабилитация: автореф. дис. ... докт. мед. наук. 1993.

² Гуменник Е.В. Постгипоксические судороги у доношенных новорожденных (диагностика, лечение, прогноз): автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2007.

³ Мелашенко Т.В. Диагностика постгипоксического поражения головного мозга у недоношенных детей, получавших длительную респираторную терапию: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2013.

⁴ Охрим И.В. Особенности диагностики, лечения и прогноза симптоматических эпилепсий у детей с пороками развития головного мозга: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2016.

18-я междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения»

уровне следует учитывать соотношение между тормозными и возбуждающими медиаторами, мутации ионных каналов, способные модифицировать их функцию, то есть усиливать деполяризующие ионные потоки натрия и кальция или уменьшать гиперполяризующие ионные потоки хлора и калия. Глутаматная система – один из основных типов возбуждающей синаптической передачи в головном мозге. Выделяют три типа ионотропных и не менее пяти типов метаболитных рецепторов.

На динамику активности мозга влияют ацидоз и кетоз. Головной мозг утилизирует глюкозу. При голодании он вынужден использовать кетоны, производимые жирами. При этом развивается состояние кетоза и ацидоза. Возникший ацидоз положительно влияет на судорожную активность мозга, однако быстро компенсируется. Поэтому бета-гидроксибутировая кислота и ацетон являются важнейшими кетонами, которые сохраняются при неполном сгорании жиров в организме. Им приписываются основные антиконвульсантные свойства. В свою очередь ингибиторы карбоангидразы выводят натрий, калий вместе с содой и водой, не давая им всосаться в канальцах почек и вместе с тем вызывая подщелачивание мочи, закисление крови и потерю ионов калия. Ингибиторы карбоангидразы точно так же блокируют карбоангидразу в глие и миелине, что приводит к задержке углеводов в тканях мозга и повышению порога судорожной активности.

Кетоз – изменение соотношения в рационе основных пищевых веществ, обеспечивающее распределение количества жиров к сумме белков и углеводов как 4:1 или 3:1. На этом фоне в организме возникают кетоз и ацидоз. Увеличивается продукция гамма-аминомасляной кислоты в центральной нервной

системе, снижается концентрация глутамата, уменьшается эксайтотоксичность, активируются нейрональные АТФ-чувствительные калиевые каналы. Все эти процессы приводят к снижению возбудимости нейрона. Следует отметить, что точный механизм действия кетогенной диеты до настоящего времени не установлен.

Возможные механизмы кетогенной диеты – противоэпилептический эффект вследствие состояния кетоза (повышение концентрации бета-гидроксибутирата, ацетоацетата и ацетона в крови), изменения кислотно-щелочного баланса. В результате наблюдаются угнетение активности гиперактивных нейронов, ингибирование действия полиненасыщенных жирных кислот на нейроны.

Существует несколько вариантов кетогенной диеты, используемых в клинической практике. К основным вариантам кетогенной диеты относят классическую кетогенную диету (по R.M. Wilder), модифицированную диету Аткинса, диету на основе среднепочечных триглицеридов, диету с низким гликемическим индексом.

Эпилептические энцефалопатии – генетически гетерогенная группа тяжелых расстройств, которые характеризуются наличием судорожного синдрома и сопровождаются когнитивными и поведенческими нарушениями. Эпилептические энцефалопатии составляют примерно 15% всех форм эпилепсии детского возраста и до 40% всех эпилептических приступов, возникающих в первые три года жизни. Генетические факторы играют определенную роль в развитии патологии примерно у 70–80% пациентов. Не менее 40% всех идиопатических эпилепсий имеют моногенную природу. При некоторых моногенных формах ранней эпилептической энцефалопатии эффективна таргетная терапия⁵.

Иногда у детей встречаются заболевания, связанные с нарушением метаболизма пировиноградной кислоты, прежде всего дефицит пируваткарбоксилазы. Это заболевание характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, дебютом в неонатальном периоде, симптомокомплексом «вялого ребенка», судорогами, резистентными к терапии. При дефиците пируваткарбоксилазы выявляются высокая концентрация кетоновых тел в крови, гипераммониемия, гиперлизинемия, а также снижение активности пируваткарбоксилазы в скелетных мышцах. В неонатальном периоде встречаются черепно-лицевая дизморфия, нарушения дыхания и сосания, выраженный ацидоз. На первом году жизни у детей с дефицитом пируваткарбоксилазы могут развиваться атаксия, мышечная дистония, хореоатетоз, задержка психомоторного развития.

Болезнь де Виво, или синдром дефицита транспортера глюкозы 1-го типа, впервые была описана в 1991 г. как развивающаяся детская энцефалопатия с когнитивными нарушениями, атаксией, дистонией и эпилепсией, резистентной к противоэпилептическим препаратам. Заболевание обусловлено мутациями в гене SLC2A, который кодирует белок-транспортер глюкозы 1-го типа, отвечающий за перенос глюкозы через гематоэнцефалический барьер. В результате функция белка нарушается, блокируется или снижается поступление в клетки головного мозга главного источника энергии – глюкозы. Синдром чаще наследуется аутосомно-доминантным путем, но известны случаи аутосомно-рецессивной передачи. Выделяют две клинические формы синдрома дефицита транспортера глюкозы 1-го типа – классическую и неэпилептическую. Классическая форма встречается у 90% пациентов и обычно проявляет-

⁵ Шарков А.А., Шаркова И.В., Белоусова Е.Д., Дадали Е.Л. Генетика и дифференцированное лечение ранних эпилептических энцефалопатий. Журнал неврологии и психиатрии. 2016; 9 (2).



ся уже в первые месяцы жизни в виде эпилептических приступов, устойчивых к противосудорожной терапии. При неэпилептической форме заболевания, которой страдают около 10% пациентов, преобладают ярко выраженные двигательные расстройства, такие как пароксизмальная дискинезия, атаксия, дистония.

Основные методы диагностики заболевания сводятся к проведению люмбальной пункции с целью определения уровня глюкозы в ликворе и молекулярно-генетическому тестированию. Специфическим маркером синдрома дефицита транспортера глюкозы 1-го типа является низкая концентрация глюкозы в спинномозговой жидкости.

Высокий риск развития эпилепсии отмечается у детей в период гормональных кризов, в подростковом возрасте. Развитие и течение эпилепсии у подростков имеют свои особенности:

- ✓ дебют возраст-зависимых подростковых форм в 13–15% случаев;
 - ✓ трансформация детских форм эпилепсии, 30% из которых протекают злокачественно;
 - ✓ трудности дифференциальной диагностики с неэпилептическими пароксизмами;
 - ✓ период интенсивного роста, резкого изменения медиаторных и гормональных систем, формирование репродуктивной функции;
 - ✓ прием антиэпилептических препаратов, влияющих на концентрацию контрацептивов (карбамазепины), ухудшающих качество жизни: увеличение массы тела, выпадение волос, поликистоз яичников;
 - ✓ наличие интенсивной фоно/фотостимуляции (телевизор, компьютер и др.), курение, недосыпание;
 - ✓ отсутствие преимущества при переводе во взрослую сеть.
- Первичный диагноз эпилепсии устанавливаются на основании кли-

нико-анамнестических данных, хотя электроэнцефалограмма (ЭЭГ) по-прежнему играет ведущую роль в диагностике эпилепсии. Показатели ЭЭГ ребенка в значительной степени отличаются от показателей взрослого человека, что обусловлено особенностями созревания коры, подкорковых образований. Варианты эпилептических паттернов, функциональные нагрузки представлены в Кливлендской классификации ЭЭГ. При записи рутинной ЭЭГ не всегда можно обнаружить эпилептиформную активность, тогда следует проводить видео-ЭЭГ-мониторинг. К нейровизуализационным методам относятся компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография с применением специальных протоколов сканирования по программе «Эпилепсия». Считается, что на долю генетических форм приходится свыше 30% всех эпилептических синдромов. За последние годы знания о генетике эпилепсии существенно расширились. Появилась возможность использовать персонализированную терапию, воздействующую на конкретный генетический дефект. С практической точки зрения обнаружение мутации, ассоциированной с эпилепсией, позволяет предпринять следующие действия:

- прекратить дальнейшие дорогостоящие диагностические процедуры;
 - более точно прогнозировать течение заболевания;
 - оптимизировать терапию;
 - исключить или изменить тактику хирургического лечения;
 - определить прогноз дальнейшего деторождения в семье.
- В клинической диагностике и идентификации мутации генов, ассоциированных с развитием эпилепсии, у детей широко применяется таргетное секвенирование экзона.

Сегодня кетогенная диета считается эффективной при всех типах приступов. Она используется при резистентной к фармакотерапии эпилепсии, являющейся исходом тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества, ранней эпилептической энцефалопатии, синдрома Веста, синдрома Леннокса – Гасто. Кетогенная диета применяется при метаболических заболеваниях, таких как дефицит пируватдегидрогеназы, синдром дефицита глюкозы-транспортера. Продолжительность кетогенной диеты – не менее 3–6 месяцев. При эффективности терапии диету следует продолжать не менее двух лет. Для некоторых пациентов лечение можно сократить до восьми месяцев. Продолжительность диеты устанавливается индивидуально лечащим врачом. При высокой эффективности и переносимости диеты временных ограничений к ее применению нет.

Кетогенная диета может быть завершена из-за неэффективности, развития нежелательных тяжелых реакций, отказа родителей ребенка. Опубликованный в 2018 г. метаанализ 16 исследований эффективности кетогенной диеты у взрослых пациентов с фармако-резистентной эпилепсией показал, что на фоне диеты у 13% пациентов полностью купируются эпилептические приступы. Уменьшение числа приступов более чем на 50–53%, снижение частоты приступов менее чем на 50% имеют место у 27% взрослых пациентов. Наиболее частыми побочными эффектами являются повышение уровня общего холестерина, высокий уровень липопротеинов низкой плотности и потеря веса. Полученные результаты позволяют рассматривать кетогенную диету как многообещающий метод терапии лекарственно устойчивой эпилепсии у взрослых пациентов, хотя необходимы дальнейшие исследования в этой области⁶.

⁶ Liu H., Yang Y., Wang Y., et al. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: a meta-analysis of observational studies. *Epilepsia Open*. 2018; 3 (1): 9–17.



До 30% пациентов с эпилепсией резистентны к противоэпилептическим препаратам¹



Кетогенная диета может быть эффективным решением для таких пациентов.

Ketocal – это:

- Более 25 научных публикаций, демонстрирующих клиническую эффективность.
- Клинически подтвержденное купирование приступов: у 1 из 3 пациентов – снижение частоты приступов как минимум на 90%.²⁻⁵
- Безопасность и переносимость подтверждена клинически в исследованиях*.⁶⁻¹³
- Доказанное улучшение качества жизни пациентов.¹⁴⁻¹⁵



Ketocal 3:1 – специализированная полноценная по составу смесь для кетогенной диеты с доказанной эффективностью, снижающая частоту приступов у пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией

Реклама

Информация только для сотрудников системы здравоохранения.

1. Armeno M, R Caraballo, Vaccarezza M, et al. the. national consensus on ketogenic diet. Rev Neurol 2014; 59: 213-23. 2. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, et al. The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. Pediatrics. 1998;102:1358-63. 3. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, et al. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. J Child Neurol. 2006;21:193-8. 4. Keene DL. A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. Pediatr Neurol. 2006;35:1-5. 5. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. Pediatrics. 2000;105:E46. 6. Sampaio LPB, Takakura C, Manreza MLG. The use of a formula-based ketogenic diet in children with refractory epilepsy. Arq Neuropsiquiatr. 2017;75:234-7. 7. Weijenberg A, van Rijn M, Callenbach PMC, et al. Ketogenic diet in refractory childhood epilepsy: Starting with a liquid formulation in an outpatient setting. Child Neurol Open. 2018;5:2329048x18779497. 8. Ashrafi MR, Hosseini SA, Zamani GR, et al. The efficacy of the ketogenic diet in infants and young children with refractory epilepsies using a formula-based powder. Acta Neurol Belg. 2017;117:175-82. 9. El-Rashidy OF. Modified Atkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy. Acta Neurol Scand. 2013;128:402-8. 10. Karimzadeh P, Moosavian T, Moosavian HR. Effects of a formula-based ketogenic diet on refractory epilepsy in 1 to 3 year-old patients under classic ketogenic diet. Iran J Child Neurol. 2019;13:83-90. 11. Pires M. Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: An open prospective study. Epilepsy Research. 2013;13:S0920-1211. 12. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, et al. The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. Pediatrics. 1998;102:1358-63. 13. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. Ketogenic diet drink study. Identifier: NCT03196271. Updated July 8, 2019. Accessed August 3, 2020. from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03196271>. 14. Kayyali HR, Gustafson M, Myers T, et al. Ketogenic diet efficacy in the treatment of intractable epileptic spasms. Pediatr Neurol. 2014;50:224-7. 15. Bruce S, Devlin A, Air L, et al. Changes in quality of life as a result of ketogenic diet therapy: A new approach to assessment with the potential for positive therapeutic effects. Epilepsy Behav. 2017;66:100-4.



Противопоказаниями к назначению кетогенной диеты являются нарушения оксидации жирных кислот, структуры и денатурации кетонов, дефекты глюконеогенеза, гиперинсулинизм.

Наиболее частые побочные действия кетогенной диеты – слабость, тошнота, рвота, запор. Следует учитывать, что на фоне кетогенной диеты может развиваться синдром удлинённого интервала QT при проведении электрокардиограммы, а также увеличиться риск камнеобразования в почках, ацидоза, алкалоза, гипогликемии и гиперпротеинемии.

Диетотерапия эпилепсии корнями уходит в эпоху расцвета античной цивилизации. Ещё Гиппократ и Цельс рекомендовали лечить эпилепсию лечебным голоданием. Противосудорожное действие голодания объяснялось накоплением в крови пациентов кетоновых тел. В 1921 г. американские врачи Р. Вилдер и М. Петерман впервые задокументировали и опубликовали результаты применения кетогенной диеты у детей с эпилепсией. В 1994 г. голливудский продюсер Дж. Абрахамс, сын которого страдал тяжелой формой эпилепсии, создал фонд для дальнейшего продвижения диетической терапии при эпилепсии.

В последние годы возможности организации нутритивной поддержки пациентов с эпилепсией значительно расширились благодаря развитию индустрии специализированных продуктов. Компания «Нутриция» – лидер в области специализированного питания на европейском рынке. Широкий перечень продукции компании включает продукты для кетогенной диеты. Кетокал – диетическое питание специального медицинского назначения для диетического лечения рефрактерной эпилепсии и других расстройств, требующих кетогенной диеты, таких как врожденные нарушения углеводного

обмена (нарушение пируватдегидрогеназного комплекса или нарушение транспорта глюкозы).

В январе 2022 г. в России был зарегистрирован продукт Кетокал 3:1 компании «Нутриция» для кетогенной диеты. Это полноценная по составу высокожирная низкоуглеводная сухая смесь с нейтральным вкусом, содержащая смесь растительных масел, молочные белки (казеин и сывороточные белки), дополняющие состав аминокислоты, углеводы, витамины, минералы и микроэлементы. Соотношение количества жиров и количества углеводов и белков в продукте составляет 3:1. Диетическая смесь Кетокал 3:1 предназначена для диетического лечебного питания детей от нуля до трех лет в качестве основного источника питания, а также детей раннего возраста и старше трех лет в качестве дополнительного источника питания при фармакорезистентной эпилепсии и других состояниях, при которых показана кетогенная диета. Может использоваться при необходимости соблюдения длинноцепочечной триглицеридной кетогенной диеты.

Эффективность и безопасность использования диетической смеси Кетокал 3:1 у детей изучали в исследовании L.P.B. Sampaio и соавт. в 2017 г. В рамках исследования оценивали переносимость и эффективность кетогенной диеты на основе смеси Кетокал 3:1 у детей с рефрактерной эпилепсией. Результаты исследования продемонстрировали, что через три месяца применения смеси Кетокал 3:1 у 70% детей частота приступов уменьшается на 50–100%. Доказано, что Кетокал 3:1 помогает значительно снизить частоту приступов при фармакорезистентной эпилепсии⁷.

На всех этапах кетогенной диеты необходимо контролировать определенные параметры, так называемый диагностический must have.

Прежде всего важно учитывать динамику лабораторных показателей кислотно-щелочного состояния, кетонов крови, общего анализа крови, электролитов, уровней С-реактивного белка, печеночных и почечных проб, амилазы, липидного профиля и др. Кроме того, необходимо контролировать показатели общего анализа мочи, уровень кетонов мочи, кальция, креатинина мочи.

При кетогенной диете допустимые показатели глюкозы крови составляют 40–100 мг/дл, кетонов крови – 2–6 ммоль/л, кетонов мочи – 80–160 мг/дл.

Подводя итог, профессор О.В. Гужева подчеркнула, что эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные расстройства сознания у детей – приоритетное научно-практическое направление кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Ежегодно в клинике обследуются свыше 600 детей с эпилепсией из всех регионов России и ближнего зарубежья. В многочисленных монографиях, руководствах, клинических рекомендациях, диссертационных работах, выполненных на кафедре, представлены результаты научных исследований по эпилепсии и неэпилептическим пароксизмальным расстройствам сознания. Кроме того, на базе кафедры в ближайшее время планируется проведение исследований эффективности и безопасности применения кетогенной диеты у детей с фармакорезистентными формами эпилепсии.

Таким образом, комплексный подход к ведению пациентов с эпилепсией, достаточная осведомленность о патогенезе заболевания, современных способах оказания помощи позволяют значительно улучшить качество жизни детей с эпилепсией и их близких. *

⁷ Sampaio L.P.B., Takakura C., Manreza M.L.G. The use of a formula-based ketogenic diet in children with refractory epilepsy. Arq. Neuropsiquiatr. 2017; 75 (4): 234–237.