

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2014 Том 6 №1



Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов  
и изданий ВАК

# СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ

Айвазян С.О.<sup>1,2</sup>, Лукьянова Е.Г.<sup>1</sup>, Ширяев Ю.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-практический центр медицинской помощи детям  
Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>2</sup> Медицинский центр «Невромед», Москва

*Резюме:* в работе представлен опыт применения методов немедикаментозного лечения фармакорезистентных эпилепсий у детей. К ним относятся хирургия, кетогенная диета и хроническая стимуляция блуждающего нерва (VNS-терапия). Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 118 пациентов, страдающих рефрактерной эпилепсией. В результате проведенного комплексного обследования кандидатами на хирургическое лечение стали 46 пациентов, стимулятор п. vagus имплантирован 17 пациентам, а кетогенная диета рекомендована 50 пациентам. Результаты. Хирургическое лечение показало самую высокую эффективность: полная ликвидация приступов (100%) наблюдалась у 28 (61%) пациентов, сокращение числа приступов >75% отмечалась у 1 (2%), >50% – у 5 (11%) и <50% – у 12 (26%) пациентов. Эффективность кетогенной диеты уступала хирургии: 100% сокращение приступов отмечалось у 9 (18%) пациентов, >75% – у 10 (20%), >50% – у 4 (8%) и <50% – у 27 (54%) пациентов. VNS-терапия, так же как и кетогенная диета, была менее эффективна в сравнении с хирургическим лечением: 100% эффект отмечался у 3 (17,5%) пациентов, сокращение количества приступов >75% – у 2 (12%), >50% – у 17 (15%) и <50% – у 43 (38%) пациентов. Выводы. Наиболее эффективным и радикальным методом лечения рефрактерной эпилепсии является хирургия при сравнении с кетогенной диетой и VNS-терапией. Суммарная эффективность перечисленных методов лечения в виде сокращения количества приступов более чем на 50% отмечалась у 70 пациентов, что составило 62% от общего количества. Таким образом, применение комплексного подхода в лечении рефрактерной эпилепсии позволяет добиться положительного эффекта в значительном числе случаев.

*Ключевые слова:* фармакорезистентная эпилепсия у детей, хирургическое лечение эпилепсии, кетогенная диета, стимуляция блуждающего нерва, VNS-терапия.

**П**роблема фармакологической резистентности эпилепсии, несмотря на появление множества «новых» антиэпилептических препаратов (АЭП), остается актуальной до настоящего времени. Доля фармакорезистентных пациентов среди больных эпилепсией не изменилась и составляет около 30%, как и 20 лет назад [10,12,18].

Существует несколько гипотез, объясняющих механизмы формирования фармакологической резистентности. Гипотеза мишеней, или таргетная гипотеза, указывает на нарушения функционирования мишеней антиконвульсантов, таких как вольтажзависимые ионные каналы и рецепторы нейротрансмиттеров. Это происходит вследствие мутаций в генах, кодирующих потенциалзависимые ионные каналы: Na<sup>+</sup>-каналы кодируются генами SCN1A, SCN2A, SCN1B; K<sup>+</sup>-каналы – генами KCNQ2, KCNQ3; Cl<sup>-</sup>-каналы – геном CLCN2, а также лигандзависимые ионные каналы, имеющие в своей структуре рецепторы GABA – генами GABRG1, GABRG2. Следующий патогенетический механизм формирования резистентности эпилепсии – это нарушение усвоения мозгом антиконвульсантов, или гипотеза лекарственных транспортеров. Идентифицировано несколько генов, кодирующих белки-транспортеры, которые ответственны за выведение лекарственных молекул из клетки с целью дезинтоксикации: ген MDR1 (ABCB1), кодирующий P-g1; ген ABCG2, кодирующий семейство MRP (multidrug resistance-associated protein) и ген ABCG2, кодирующий BCRP (breast cancer resistance protein). Среди перечисленных белков-транспортеров активны в отношении антиконвульсантов P-g1 и белки семейства MRP. В случае их сверхэкспрессии возможны проявления фармакорезистентности [14,17].

Гипотеза генной вариабельности предполагает, что полиморфизмы генов, кодирующих лекарственные мишени и лекарственные транспортеры, играют существенную роль в непостоянстве фармакокинетики и фармакодинамики АЭП, а также в формировании резистентности [19]. Еще одной причиной фармакологической резистентности могут быть поражения, приводящие к структурным изменениям и повреждению нейронных сетей (гипотеза нейронных сетей). Примером такого поражения в первую очередь может служить гиппокампальный склероз [17]. И, наконец, воспаление и аутоиммунные механизмы развития и поддержки резистентности являются еще одним звеном в ее патогенезе [20].

Как указывалось выше, приблизительно одна треть пациентов с эпилепсией демонстрирует резистентность к антиконвульсантам. В этой связи одной из главных задач является поиск новых, альтернативных медикаментозному, способов лечения многочисленной группы фармакорезистентных эпилепсий, наносящих непоправимый ущерб здоровью пациентов. В настоящее время в международные стандарты входят следующие немедикаментозные методы лечения рефрактерной эпилепсии у детей: хирургическое лечение, имплантация стимулятора *n. vagus* (VNS-терапия) и кетогенная диета. В данной работе мы предлагаем наш опыт применения указанных методов лечения у детей.

Для того, чтобы принять решение о выборе того или иного метода немедикаментозного лечения рефрактерной эпилепсии, в первую очередь необходимо признание факта фармакологической резистентности эпилепсии. Общеизвестные критерии резистентности предлагаются Р. Kwan и М. J. Brodie [12], в соответствии с этими критериями продолжительность активного течения заболевания должна быть не менее двух лет, в течение которых применение двух и более уместных, назначенных в адекватной дозе и хорошо переносимых АЭП в режимах монотерапия – монотерапия, монотерапия – комбинация, не имело эффекта. Учитывается также частота (более 12 в год) и тяжесть приступов, хотя данный критерий не является жестким и требует индивидуального подхода. В случае эпилептических энцефалопатий детского возраста (персистирующие неонатальные судороги, синдром Отахары, синдром инфантильных спазмов, эпилепсия с ESES и т.д.) признание резистентности должно проводиться в кратчайшие сроки после установления диагноза, так как 2-летнее ожидание приведет к формированию необратимого когнитивного дефекта, который сохранится даже после применения какого-либо немедикаментозного метода лечения.

Вслед за констатацией фармакорезистентности проводится селекция пациентов в данной группе на предмет корректности диагноза. Следует учитывать существование феномена псевдорезистентности, связанного с ошибочно установленным диагнозом, неверно назначенным лечением, а также нарушени-

ем режима приема антиконвульсантов (низкая compliance). Так, по данным О. Devinsky [8], до 45% пациентов с установленным диагнозом «рефрактерная эпилепсия» демонстрировали психогенные неэпилептические приступы. Некорректный выбор препарата и дозы наблюдался в 10% случаев [11], а нарушение режима приема препаратов – до 89% пациентов [7].

В группе пациентов с истинной резистентностью к антиэпилептическим препаратам также проводится селекция с целью выбора того или иного метода немедикаментозной терапии. Безусловно, в первую очередь следует оценивать показания к хирургическому лечению, так как в настоящее время именно оперативное вмешательство является наиболее эффективным при некурабельных формах фокальной эпилепсии, и в случае полного удаления эпилептогенной зоны может навсегда освободить пациента от эпилептических приступов и пожизненной зависимости от химиотерапии антиконвульсантами. Однако далеко не все пациенты с фокальной резистентной эпилепсией становятся кандидатами на хирургию. В нашей клинике в таких случаях определяются показания к проведению кетогенной диеты, имплантации стимулятора *n. vagus*, а также к участию в клинических исследованиях новых антиконвульсантов.

**Хирургическое лечение эпилепсии.** Существует ряд патологических субстратов некурабельной фокальной эпилепсии, которые требуют обязательного обследования на предмет возможности хирургического лечения. К ним относятся односторонние пороки развития коры головного мозга (локальные, гемисферные), туберозный склероз, синдром Штурге-Вебера, артериовенозные мальформации, каверномы, последствия инсультов, опухоли, последствия нейроинфекций, энцефалит Расмуссена, медиальный темпоральный склероз, последствия травм [11].

Главной целью предхирургического обследования является максимально точное определение локализации эпилептогенной зоны. Данная задача решается путем тщательного анализа и сопоставления локализаций ирритативной зоны и интериктального замедления, симптоматогенной зоны, зоны начала приступа, зоны эпилептогенного поражения и зоны функционального дефицита. Помимо этого, в случае близости или наложения эпилептогенной зоны на функционально значимые зоны коры (моторная, речевая, зрительная кора) проводится картирование с целью определения локализации последних. Картирование может проводиться с помощью неинвазивных методик, таких как функциональная МРТ, магнито стимуляция и экстракраниальная электростимуляция, а также с помощью инвазивных электродов путем прямой электростимуляции коры. На заключительном этапе обследования определяется целесообразность проведения хирургического вмешательства, а в случае положительного решения – объем оперативного вмешательства.

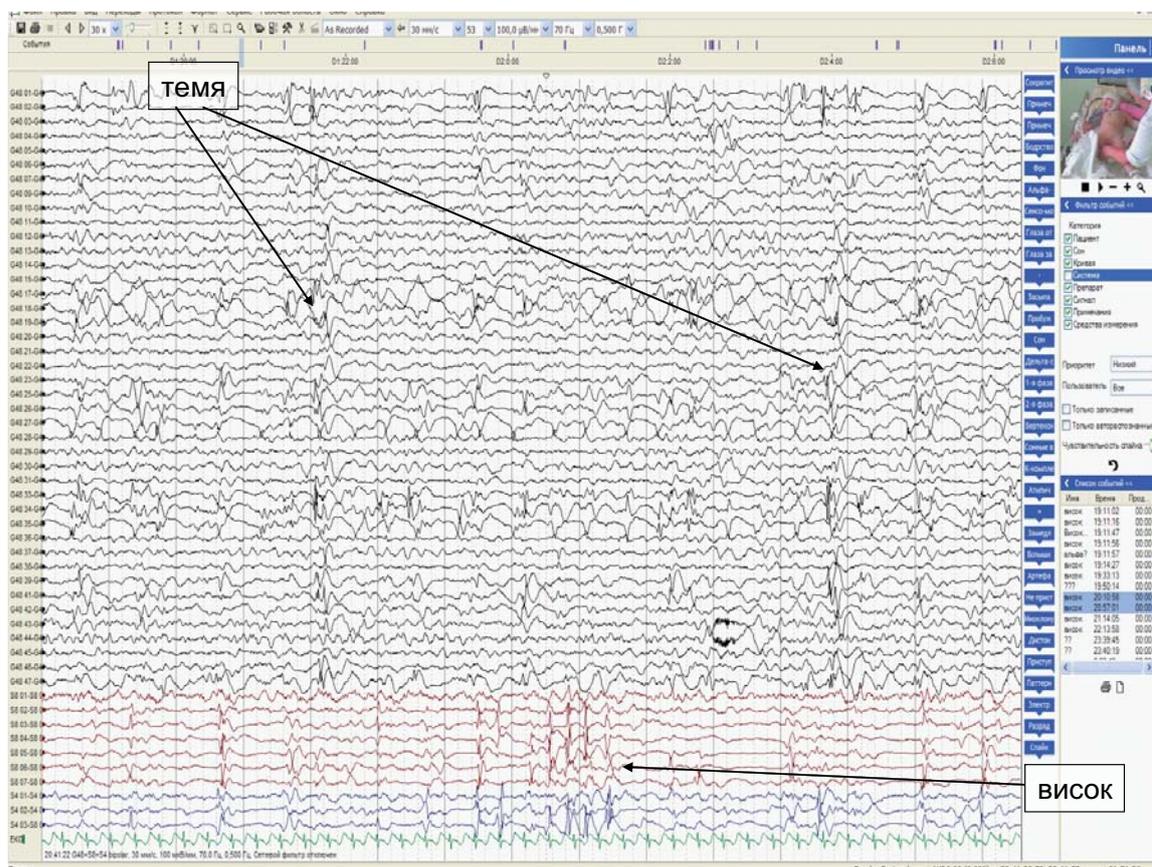
В настоящее время в нашей клинике, в соответствии с международными стандартами, принят следующий алгоритм предоперационного обследования.

I фаза – используются любые неинвазивные или малоинвазивные методы обследования, к которым относятся ВЭЭГ-мониторинг, МРТ, функциональная МРТ (ФМРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ/SPECT), магнитоэнцефалография (МЭГ), имплантация сфероидальных электродов.

В связи с ограниченностью доступа к дорогостоящим, высокотехнологичным методам исследования в условиях России мы разработали метод «четырех совпадений». Суть данного подхода заключается в сопоставлении данных о локализации, полученных с помощью четырех различных методов исследования, основанных на разных принципах. В нашей практике мы используем клинический метод, основанный на оценке неврологического статуса пациента, а также визуальном анализе семиотики приступов с помощью ВЭЭГ-мониторирования, определяя таким образом локализацию симптомогенной зоны. Следующей методикой является ЭЭГ, основанная на регистрации электрической активности коры мозга. При этом оценивается локализация ирритативной зоны и зоны начала приступа. Помимо этого нами используется анатомическая МРТ, основанная на измерении электромагнитного отклика ядер атомов водорода

на возбуждение их определенной комбинацией электромагнитных волн в постоянном магнитном поле высокой напряженности, что позволяет получить информацию о локализации эпилептогенного поражения (субстрата). И, наконец, метод позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) – дает представление о локализации эпилептогенной зоны путем оценки уровня метаболизма глюкозы в ткани мозга. В случае совпадения локализаций, полученных в результате указанного обследования, можно переходить непосредственно к III фазе, то есть к оперативному вмешательству. При несовпадении данных о локализации приходится прибегать к инвазивным методам исследования (II фаза).

II фаза – к этой стадии обследования переходят в случае недостатка или противоречивости данных, полученных при неинвазивном обследовании. II фаза предполагает использование таких инвазивных методик, как субдуральный мониторинг, запись с помощью глубоких электродов и инвазивный мэппинг функционально значимых зон коры путем прямой электростимуляции. Субдуральный мониторинг проводится в течение продолжительного времени (от одних до нескольких суток) с помощью имплантированных субдуральных электродов (гриды, стрипы) с параллельной видеозаписью поведения пациента на том же оборудовании, что и неинвазивный ВЭЭГ (см. рис. 1). Глубинные электроды имплантируются,



**Рисунок 1.** Субдуральный мониторинг (48-канальный грид). Два независимых фокуса эпилептиформной активности в теменной и височной долях.

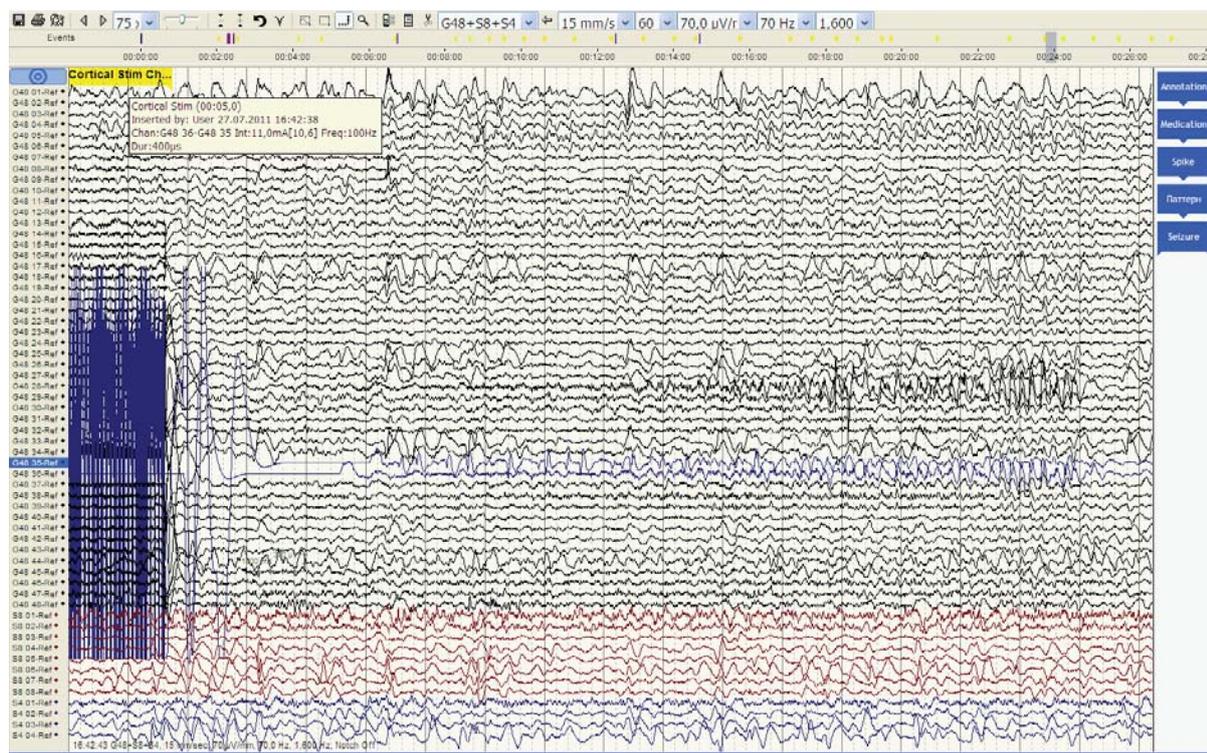


Рисунок 2. Мэппинг моторной коры. Параметры: сила тока 11,0 мА, частота 100 Гц, продолжительность 400 мсек.

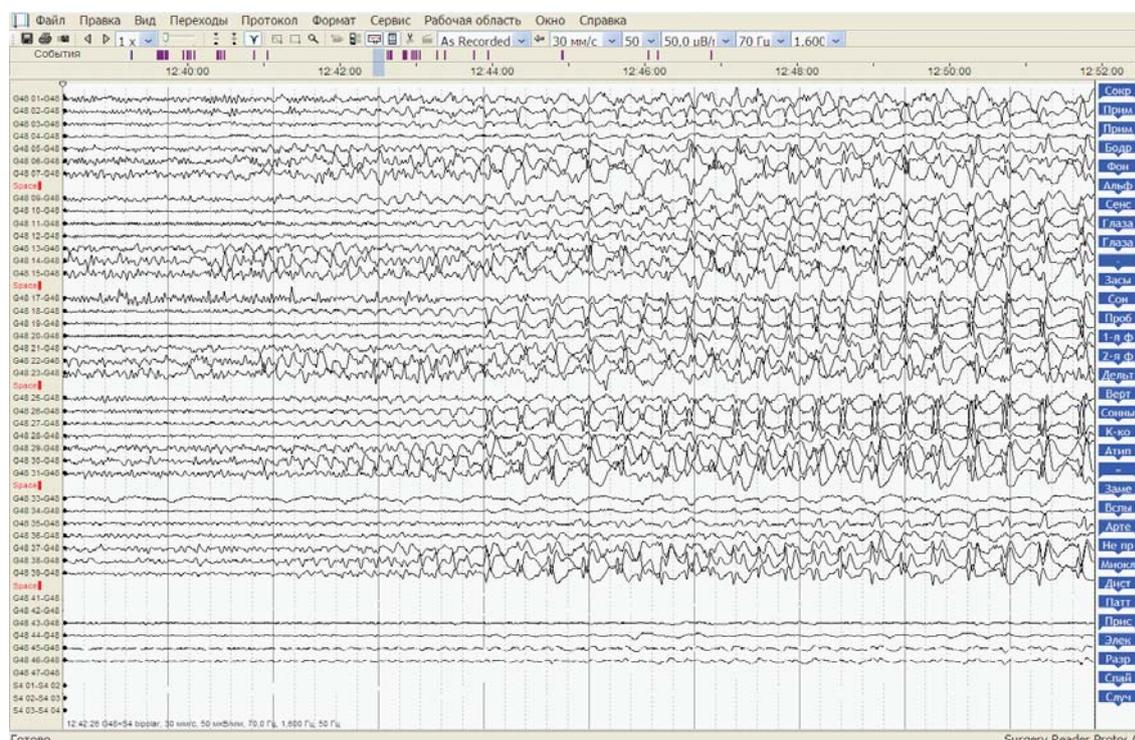


Рисунок 3. Интраоперационная кортикография. Зона начала приступа под электродами № 14, 15.

Данная интернет версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@rbis-1.ru](mailto:info@rbis-1.ru). Copyright © 2014 Издательство ИРБИС. Все права защищены. This article has been downloaded from <http://www.epilepsia.ru>. Not for commercial use. To order the reprints please send request on [info@rbis-1.ru](mailto:info@rbis-1.ru). Copyright © 2014 IRBIS Publishing House. All rights reserved.

Этиология	Исход по Angel				Всего
	I	II	III	IV	
Пороки развития: ФКД	10 (2)	1	1	2	14
Пахигирия	4 (1)	–	–	1	5
Гемимегалэнцефалия	2	–	–	–	2
Синдром Расмуссена	2	–	–	–	2
МТС	1	–	–	–	1
Опухоли: ДНЭТ	2	–	–	2	4
Астроцитомы	3	–	–	–	3
Олигодендроглиома	–	–	–	1	1
Гамартома	–	–	1	1	2
Кавернома	–	–	–	1	1
Рубцово-атрофические изменения	4	–	2	1	7
Диффузные поражения	–	–	1	3	4
Всего	28 (61%)	1	5	12 (26%)	46

**Таблица 1.** Эффективность резективной хирургии эпилепсии в зависимости от этиологии.

ФКД – фокальные корковые дисплазии, МТС – медиальный темпоральный склероз, ДНЭТ – дизэмбриопластический нейроэпителиальный тумор.

как правило, в инсулярную кору или гиппокамп. Для инвазивного мэппинга используются имплантированные субдуральные электроды, на которые подаются электрические стимулы в соответствии со специально разработанным алгоритмом (см. рис. 2). Безусловно, субдуральный мониторинг и прямая электростимуляция коры являются, на сегодняшний день, «золотым стандартом» предоперационного обследования, поскольку предоставляют высокоточную информацию о локализации эпилептогенного очага и критических зон коры. Недостатками инвазивного обследования являются высокий риск осложнений и высокая стоимость, в связи с чем, инвазивные методики должны применяться только в случае крайней необходимости, а не с исследовательской целью.

III фаза – это непосредственно оперативное вмешательство. На данном этапе также применяются нейрофизиологические методы обследования, а именно – кортикография (см. рис. 3), мэппинг коры путем прямой электростимуляции и реже – вызванные потенциалы (ВП).

В заключении мы приводим результаты хирургического лечения 46 пациентов, прошедших предоперационное обследование в НПЦ медицинской помощи детям (см. табл. 1). В качестве оперативного вмешательства применялись резекции или дисконнекции эпилептогенных зон, включая гемисферэктомию (функциональную/анатомическую) в случае обшир-

ных гемисферных повреждений. Из таблицы 1 видно, что наиболее нестабильные исходы наблюдаются при фокальных корковых дисплазиях, ДНЭТ, рубцово-атрофических и диффузных изменениях. Особенно это касается ФКД, при которых визуализирующаяся часть аномальной коры является лишь небольшим участком обширной мальформации. Неудачи хирургии при ДНЭТ и рубцово-атрофических поражениях были обусловлены невозможностью полноценной резекции в связи с расположением зоны поражения в области функционально значимых участков коры мозга (речевая и моторная зоны). В общей сложности полный контроль над припадками был достигнут у 28 из 46 (61%) пациентов (исход по Angel: класс I). Полученные результаты обнадеживают, особенно с учетом факта абсолютной резистентности к фармакотерапии. Оперативное вмешательство у большинства таких пациентов кардинально меняет прогноз в сторону положительного и, что очень важно, освобождает пациента от пожизненной зависимости от АЭП.

Анализ эффективности хирургического лечения в зависимости от типа операции приведен в таблице 2. Обращает на себя внимание высокая эффективность гемисферэктомии/гемисферотомии, как типа операции. Это объясняется тем, что при данном виде оперативного вмешательства удаляется или отключается все пораженное полушарие, в отличие от частич-

Тип операции	Исход по Angel				Всего
	I	II	III	IV	
Резекция лобарная, мультилобарная	20 (3)	1	4	12	37
Гемисферэктомия/гемисферотомия	8	–	–	–	8
Радиохирургия	–	–	1	1	2
VNS	3	2	8	4	17
Всего	31	3	13	17	64

**Таблица 2.** Исходы хирургического лечения в зависимости от типа операции.

ных резекций. В случае локализации эпилептогенной зоны только в одном полушарии исход после данного типа вмешательства будет, несомненно, положительным. К сожалению, мы не обнаружили высокой эффективности радиохирургии, которая применялась для лечения гипоталамических гамартом, хотя представленный опыт в нашем случае крайне недостаточен для объективного суждения.

**Стимуляция блуждающего нерва (VNS-терапия).** Метод используется для лечения любых форм фармакорезистентной эпилепсии, но только в случае отсутствия показаний к хирургическому лечению, и представляет собой хроническую электростимуляцию левого блуждающего нерва с помощью имплантируемого стимулятора.

Нейростимуляция блуждающего нерва начала широко применяться с 1997 г. у больных с эпилепсией. В настоящее время более 50000 пациентам имплантированы системы стимуляции блуждающего нерва. По данным различных исследований, значимое снижение частоты приступов произошло у 43-50% пациентов в течение первых трех лет терапии [2-4].

На основе экспериментальных работ было доказано, что повторяющаяся электрическая стимуляция афферентных волокон блуждающего нерва способна прекращать судороги, десинхронизируя электрическую активность нейронов коры головного мозга [13,21]. Точные механизмы, лежащие в основе эффекта стимуляции блуждающего нерва, а также мишень его действия в центральной нервной системе достоверно неизвестны [3]. Есть предположение, что антиэпилептический механизм действия стимуляции блуждающего нерва основан на активации восходящей ретикулярной формации ствола головного мозга, которая, в свою очередь, оказывает влияние на структуры переднего мозга. Постоянная стимуляция *n. vagus* имплантированным электрическим устройством способствует распространенной билатеральной активации или деактивации церебральных снапсов, купируя эпилептические приступы. Данное предположение основано на нейроанатомических связях: 80% афферентных волокон *n. vagus* – шейная часть – заканчиваются в ядре в ипсилатеральной части ствола и в контралатеральном ядре *tractus solitaries* (также в стволе мозга). Активность из этих ядер распространяется на мозговую кору, диэнцефалон и лимбическую систему. Регионы, вероятно, активируемые стимуляцией: продолговатый мозг, мозжечок, парабрахияльное ядро (варолиев мост), *locus ceruleus* («голубое пятно», часть ретикулярной формации на уровне моста), гипоталамус, таламус, миндалина, гиппокамп, поясная извилина, контралатеральная соматосенсорная кора. Эффект стимуляции блуждающего нерва на данные отделы мозга подтверждается позитронно-эмиссионной томографией и функциональной МРТ. Имеются сведения, что хроническая электрическая стимуляция *n. vagus* блокирует вольтажзависимые ионные каналы ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ),

усиливает кровоток в мозжечке, таламусе, коре мозга, значительно повышает выработку тормозных медиаторов мозга (ГАМК, глицин), ослабляет глутаматэргическое возбуждение, а также вызывает десинхронизацию ЭЭГ, повышая активирующие влияния ретикулярной формации, тем самым, подавляя корковую эпилептиформную активность [3,5,21].

Показаниями к VNS-терапии являются любые формы фармакорезистентной эпилепсии, не подлежащей хирургическому лечению. Противопоказана стимуляция в случаях ранее выполненной ваготомии слева, прогрессирующих неврологических или системных заболеваний, беременности и лактации, нарушениях сердечного ритма, бронхиальной астмы, хронических обструктивных заболеваний легких, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, вагальной синкопии и сахарного диабета 1-го типа.

Под нашим наблюдением находились 17 пациентов с диагнозом резистентная эпилепсия вне зависимости от ее формы. Возрастной диапазон – от 5 до 23 лет. Распределение по полу: 9 пациентов мужского пола и 8 женского. У наблюдаемых пациентов диагностированы следующие формы эпилепсии: криптогенная фокальная – 7 (41,2%) пациентов, симптоматическая фокальная – 6 (35,3%) пациентов, идиопатическая генерализованная – 3 (17,6%) пациента, криптогенная генерализованная (синдром Леннокса-Гасто) – 1 (5,9%) пациент. У трех пациентов симптоматическая фокальная эпилепсия была вызвана мальформациями головного мозга: синдром двойной коры – два пациента и билатеральная перисильвиарная полимикрогирия – один пациент. Идиопатические формы эпилепсии были представлены синдромом Доле (два пациента) и синдромом Дживонса (один пациент).

Эффективность противоэпилептической терапии оценивалась по общепринятой методике в процентах: редукция приступов <50, >50, >75 и 100%. Ремиссия констатировалась в случае стойкого отсутствия приступов в течение 6 месяцев и более. Сроки наблюдения составили от 6 месяцев до 5 лет.

Тяжесть приступов оценивалась по шкале Hague, которая включает в себя 13 вопросов, отражающих нарушение сознания во время приступа, тяжесть эпилептических приступов, непроизвольное мочеиспускание во время приступа, травмы, головная и мышечная боль, а также визуальное проявление приступов (насколько они заметны окружающим).

Результаты наблюдения представлены в таблице 3. У трех из 17 пациентов в результате лечения достигнута ремиссия, у двух – отмечено сокращение количества приступов более чем на 75%, у восьмерых – более чем на 50% и у четырех – отмечалось отсутствие эффекта. В группе больных, достигших ремиссии, у пациента с симптоматической фокальной эпилепсией полный регресс приступов отмечался после коррекции дозы вальпроатов на фоне стимуляции,

Диагноз	<50%	>50%	>75%	100%	Всего
КФЭ	1	5	1	–	7
СФЭ	1	1	–	1	3
СФЭ+мальформ.	1 (СДК)	1 (СДК)	–	1 (БПП)	3
КГЭ (СЛГ)	–	1	–	–	1
ИГЭ	1	–	1	1 (СДЖ)	3
Всего	4 (23,5%)	8 (47%)	2 (11,8%)	3 (17,6%)	17

**Таблица 3.** Эффективность применения VNS-терапии в зависимости от формы и этиологии эпилепсии (n=17).

*КФЭ – криптогенная фокальная эпилепсия; СФЭ – симптоматическая фокальная эпилепсия; КГЭ – криптогенная генерализованная эпилепсия; ИГЭ – идиопатическая генерализованная эпилепсия; СЛГ – синдром Леннокса-Гасто; СДК – синдром двойной коры; БПП – билатеральная перисильвиарная полимикрoгрия; СДЖ – синдром Дживонса.*

а у пациента с билатеральной перисильвиарной полимикрoгрией исчезновение приступов наблюдалось после перенесенной тяжелой инфекции. Тем не менее, без стимуляции упомянутые пациенты демонстрировали стойкую резистентность к антиконвульсантам. Обращает на себя внимание эффективность VNS-терапии при массивных билатеральных мальформациях мозга, хотя для достоверного анализа численность таких пациентов в нашем наблюдении недостаточна. В этой группе лишь у одного из трех пациентов не наблюдалось эффекта от проводимой терапии. Наилучший терапевтический эффект достигнут в группе пациентов с криптогенными формами эпилепсий. В одном из этих случаев предшествующая приступу аура позволяла применять дополнительную стимуляцию магнитом, применяющимся с целью временного наращивания параметров стимуляции, и купировать его развитие. Независимо от формы эпилепсии на фоне проводимой стимуляции блуждающего нерва у подавляющего большинства пациентов отмечалась положительная динамика, которая, в первую очередь, заключалась в снижении тяжести приступов (оценивалась по шкале Haque), улучшении качества жизни и познавательных способностей. У двух пациентов с атоническими приступами, которые часто приводили к травматизации в связи с внезапным падением, отмечалось полное купирование этого вида приступов. Помимо этого, родители восьми пациентов с вторично-генерализованными тоническими и тонико-клоническими приступами регулярно пользовались магнитом, что позволило им отказаться от введения раствора диазепамов во время приступа.

В завершении необходимо отметить, что данный метод лечения почти никогда не демонстрирует быстрого эффекта. В нашем наблюдении доля пациентов с эффективностью лечения >50% выросла почти на одну треть при достижении 2-летней продолжительности стимуляции по сравнению с продолжительностью лечения в течение одного года. Это соотносится с наблюдениями большинства авторов [2].

**Кетогенная диета.** Проблема неэффективности противосудорожных средств, в т.ч. и за счет непереносимости препаратов или выраженных побочных

эффектов от их использования, как указывалось выше, требовала развития других методов и подходов в лечении эпилепсии. Среди таких ведущая роль принадлежит кетогенной диете (КД).

Кетогенный рацион предусматривает резкое снижение количества углеводов при увеличении содержания жиров. В этих условиях происходит переключение энергетического обмена с углеводного на липидный, что сопровождается накоплением кетоновых тел, которые, как полагается, и оказывают противосудорожный эффект. Механизм действия диеты до настоящего времени остается недостаточно изученным. Предполагается, что кетоновые тела запускают целую серию биохимических процессов, результатом которых является повышение противосудорожной активности. КД оптимизирует клеточный метаболизм, инициируя эндогенные биохимические и генетические программы, компенсирующие состояние кетоза, торможение процессов гликолиза и повышение свободных жирных кислот. КД индуцирует переход от продукции энергии путем гликолиза к продукции энергии через окислительное фосфорилирование (бета-окисление жирных кислот и продукцию кетоновых тел). В свою очередь, снижение процессов гликолиза избирательно активирует калиевые мембранные каналы, повышая устойчивость нейронов к эпилептическому возбуждению. Повышение процессов окислительного фосфорилирования в сочетании с индукцией несвязанных белков и митохондриального биогенеза способствует восполнению энергетического дефицита в эпилептизированной ткани, приводя к большей устойчивости нейронов к патологической возбудимости, нормализации нейрональной активности и предотвращению нейродегенеративных изменений [6,9,15].

Показанием к назначению КД является стойкая резистентность к антиконвульсантам, а также отсутствие показаний к хирургическому лечению. Поэтому контингент больных, которым проводится кетогенная диета, представляет собой наиболее тяжелую группу пациентов, страдающих эпилепсией с частыми, не купируемыми медикаментами, инвалидизирующими эпилептическими припадками, приводящими к нарушениям психических и двигательных

функций. Несмотря на это, только 10% детей с фармакорезистентной эпилепсией назначается диета, что связано, по всей видимости, с крайне трудоемким процессом ведения таких больных, психологическими и организационными трудностями в семье, а также с возникновением краткосрочных побочных действий, таких как тошнота, рвота, отказ от еды, гипогликемия, обезвоживание и долгосрочных осложнений в виде образования почечных камней, возникновения ацидоза, рецидивирующих инфекций, гиперхолестеринемии и мочекаменной болезни. Противопоказаниями являются текущие энцефалопатии вследствие основного прогрессирующего неврологического или соматического заболевания; соматические заболевания печени, почек, сердца с нарушением функционального состояния органа; некоторые митохондриальные заболевания (дефицит пируваткарбоксилазы, дефекты транспорта и окисления свободных жирных кислот) [1].

Под нашим наблюдением находилось 50 пациентов от 1 года до 12 лет с различными формами эпилепсии, резистентными к терапии противосудорожными средствами, не имеющих противопоказаний со стороны неврологического, соматического и нутритивного статусов для проведения кетогенной диеты.

У наблюдаемых пациентов диагностированы следующие формы эпилепсии: симптоматическая фокальная – 18 (36%) человек, криптогенная фокальная – 17 (34%) человек, симптоматическая генерализованная – 6 (12%) человек, криптогенная генерализованная – 7 (14%) человек, неклассифицируемая форма эпилепсии – 2 (4%) человека.

Возрастное распределение пациентов было следующим: до 2 лет – 7 (14%) пациентов, 2-4 года – 9 (18%) пациентов, 4-6 лет – 15 (30%) пациентов, 6-12 лет – 17 (34%) пациентов, старше 12 лет (максимальный возраст 17 лет) – 2 (4%) пациента.

Также оценивались ежедневная частота приступов, характер и степень двигательных и интеллектуальных нарушений. Частота припадков в сутки и их тяжесть до введения кетогенной диеты: до 50 приступов в сутки – 26 (52%) человек, 50-100 приступов в сутки – 11 (22%) человек, 100-150 припадков в сутки – 5 (10%) человек, 150-200 приступов в сутки – 4 (8%) человека, 200-250 приступов в сутки – 2 (4%) человека (см. рис. 2). Частота припадков контролировалась проведением повторных видео-ЭЭГ-мониторингов, продолжительностью не менее суток, поэтому приведенные цифры можно считать достоверными.

Каждому пациенту индивидуально разрабатывался вариант КД, включающий: набор продуктов и 7-дневное меню-раскладку с картотекой блюд в соответствии с возрастом, массой тела, пищевыми привычками. Исходную диету рассчитывали, исходя из соотношения в рационе жиров к сумме белков и углеводов как 4:1 – 44 (88%) пациента или 3,5:1 – 6 (12%) пациентов. При этом количество белка составляло 0,75-2 г/кг массы тела в сутки в зависимости от возраста ребенка. Энергетическая ценность рациона соответствовала 2/3 от рекомендуемой возрастной нормы. Режим питания предусматривал 3-4-кратный прием изокалорийной пищи, равнозначной по количеству белков, жиров и углеводов.

Всем пациентам проводился 24-часовой видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭЭГ), до введения диеты, через 10-12 дней после инициации КД и последующие 3-6 месяцев применения с целью подсчета количества приступов, оценки интериктальной активности на ЭЭГ. Тяжесть приступов оценивалась по шкале Haque.

Применение КД в течение трех месяцев позволило достичь полного отсутствия приступов у 9 (18%) пациентов, снижения менее 50 приступов в сутки – у 35 (70%) человек, 50-100 приступов в сутки – 2 (4%) человека, 100-150 припадков в сутки – 1 (2%) человек, 150-200 приступов в сутки – 1 (2%) человек, 200-250 приступов в сутки – 1 (2%) человек, более 250 приступов в сутки – 1 (2%) человек (см. табл. 4). Таким образом, 3-месячное применение КД позволило достичь ремиссии у 9 из 50 (18%) пациентов, почти на 1/3 увеличилась группа с частотой приступов менее 50 в сутки, приблизительно в 5 раз сократились группы пациентов с частотой приступов 50-100 и 100-150 в сутки, в 2 раза – снизилась численность пациентов с частотой приступов 200-250 и более 250 в сутки.

Наиболее выраженный эффект отмечался в случае миоклонических, атонических припадков и атипичных абсансов, их количественное снижение отмечалось у 37 (74%) пациентов, а полное купирование – у 4 (8%). Динамика интенсивности и тяжести судорожных приступов, оцениваемая по шкале приступов Haque, выявила следующее: у 6 (12%) детей на фоне диетотерапии тяжесть приступов снизилась с тяжелой до средней степени тяжести (припадки стали протекать без нарушения сознания или с коротким нарушением сознания, приступы в целом стали легче, сократилась дезориентация ребенка после приступа, исчезло непроизвольное мочеиспускание, травмы стали редкие), у 33 (66%) детей –

Частота приступов в сутки	0	< 50	50-100	100-150	150-200	200-250	> 250
До КД (количество пациентов)	0	26 (52%)	11 (22%)	5 (10%)	4 (8%)	2 (4%)	2 (4%)
После введения КД (количество пациентов)	9 (18%)	35 (70%)	2 (4%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)

**Таблица 4.** Частота приступов в сутки до введения кетогенной диеты (КД) и после трех месяцев ее применения.

Метод	n	Эффективность			
		<50%	>50%	>75%	100%
Хирургия	46	12 (26%)	5 (11%)	1 (2%)	28 (61%)
Кетогенная диета	50	27 (54%)	4 (8%)	10 (20%)	9 (18%)
VNS-терапия	17	4 (23,5%)	8 (47%)	2 (12%)	3 (17,5%)
Всего	113	43 (38%)	17 (15%)	13 (11,5%)	40 (35,5%)
Суммарная эффективность		–		70 (62%)	

**Таблица 5.** Суммарная эффективность немедикаментозных методов лечения у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (n=113).

со средней степени до легкой (отмечались значительное сокращение продолжительности приступов, симптомы приступа стали малозаметными, пропала сонливость и тошнота после приступа), у 2 (4%) пациентов приступы не изменились, а у 9 (18%) пациентов отмечалось полное купирование приступов.

По данным ВЭМ, на 10-12-й день применения кетогенной диеты у 70% детей отмечались положительные сдвиги – частичная редукция фокусов эпилептиформной активности, снижение индекса активности и улучшение фоновой ЭЭГ (70%), у 30% ЭЭГ не показала значительных изменений. При повторном ВЭМ в динамике (каждые 3-6 мес.) на фоне применения кетогенной диеты электрографическая картина функциональной активности головного мозга возвратилась к исходному варианту в 50% случаев, у остальных 50% данные ЭЭГ продемонстрировали значительное улучшения, в т.ч. у 7 (14%) пациентов ЭЭГ полностью нормализовалась.

Кроме этого, у большинства пациентов КД оказывала положительное влияние на двигательные и психические функции (самообслуживание, навыки гигиены, способность к передвижению и коммуникабельность) и, как результат, улучшение качества жизни, даже при минимальном противосудорожном эффекте.

При оценке эффективности КД по стандартной методике нами получены следующие результаты: полная ликвидация приступов (100%) наблюдалась у 9 (18%) пациентов, сокращение числа приступов более чем на 75% отмечалось у 10 (20%) пациентов, более чем на 50% – у 4 (8%) и менее чем на 50% – у 27 (54%) пациентов.

Сроки проведения КД в случае хорошей эффективности (>50%) варьировали от одного года до трех лет в зависимости от переносимости, наличия и сте-

пени побочных эффектов, желания семьи продолжать или отменять диетотерапию.

## Заключение

Анализ эффективности применяемых нами немедикаментозных методов лечения свидетельствует о том, что наиболее эффективным и радикальным методом лечения рефрактерной эпилепсии является хирургия, позволяющая, в случае успешно проведенной операции, полностью отказаться от многолетнего приема антиконвульсантов. Однако известно, что только около 20% пациентов с фармакорезистентной эпилепсией имеют показания для нейрохирургического лечения, в остальных 80% случаев заболевание приобретает прогрессирующий характер, приводит к прогрессирующему когнитивному дефекту, глубокой инвалидизации, социальной дезадаптации, особенно у детей. В таких случаях применяются кетогенная диета и VNS-терапия, которые также показали достаточно высокую эффективность, особенно с учетом абсолютной неэффективности других методов лечения. Суммарная эффективность перечисленных методов лечения приведена в таблице 5. В общей сложности, среди 113 пациентов с устойчивой медикаментозной резистентностью положительный эффект в виде сокращения количества приступов более чем на 50% отмечался у 70, что составило 62% от общего количества, а ремиссия достигнута у 40 пациентов, что составляет 35,5%.

Таким образом, применение комплексного подхода, предполагающего дифференцированный выбор того или иного метода немедикаментозного лечения, позволяет добиться значительных положительных результатов, несмотря на стойкую резистентность эпилепсии к медикаментозной терапии.

## Литература:

- Усачева Е.Л., Айвазян С.О., Сорвачева Т.Н., Пырьева Е.А., Шорина М.Ю. Применение кетогенной диеты в лечении фармакорезистентных эпилепсий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004; 7: 29-34.
- Amar A.P., Elder J.B., Apuzzo M.L.J. Vagal Nerve Stimulation for Seizures. Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery. Ed. by A.M. Lozano, P.L. Gildenberg, R.R. Tasker. Springer. 2009; 2801-2822.
- Benifla M., Rutka J.T., Logan W., Donner E.J. Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy in children: indications and experience at The Hospital for Sick Children. Childs Nerv. Syst. 2006; 22: 1018-1026.
- Ben-Menachem E., Hellstrom K., Waldton C., Augustinsson L.E. Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. Neurology. 1999; 52: 1265-1267.
- Bough K.J., Rho Jong M. Anticonvulsant Mechanisms of the Ketogenic Diet. Epilepsia. 2007; 48 (1): 43-58.
- Cramer J.A., Mattson R.H., Prevey M.L., Scheyer R.D., Ouellette V.L. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. Journal of American Medical Association. 1989 Jun 9; 261 (22): 3273-7.
- Devinsky O. Patients with Refractory Seizures. New England Journal of Medicine 1999; 340: 1565-1570
- Freeman J., Veggliotti P., Lanzi G., Tagliabue A.,

- Perucca E. The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Research*. 2006; 68: 145-180.
- French J.A. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia*. 2007; 48 (1): 3-7. Review.
  - Hermanns G., Noachtar S., Tuxhorn I., Holthausen H., Ebner A., Wolf P. Systematic testing of medical intractability for carbamazepine, phenytoin, and Phenobarbital or primidone in monotherapy for patients considered for epilepsy surgery. *Epilepsia*. 1996 Jul; 37 (7): 675-9.
  - Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*. 2000 Feb 3; 342 (5): 314-9.
  - Lockard J.S., Congdon W.C., DuCharme L.L. Feasibility and safety of vagal stimulation in monkey model. *Epilepsia*. 1990; 31: 20-26.
  - Loscher W., Potschka H. Role of drug efflux transporters in the brain for drug disposition and treatment of brain diseases. *Progress in Neurobiology*. 2005; 76: 22-76.
  - Morris A.A. Cerebral ketone body metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2005; 28: 109-121.
  - Polkey C.E. Clinical outcome of epilepsy surgery. *Current Opinion in Neurology*. 2004 Apr; 17 (2): 173-8. Review.
  - Schmidt D., Loscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia*. 2005; 46: 858-77.
  - Shorvon S.D. The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. *Epilepsia*. 1996; 37 (2): 1-3. Review. PubMed PMID: 8641240.
  - Tate S.K., Sisodiya S.M. Multidrug resistance in epilepsy: a pharmacogenomic update. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2007; 8: 1441-9.
  - Vezzani A., French J., Bartfai T., Baram T.Z. The role of inflammation in epilepsy. *Nature Reviews Neurology*. 2011; 7 (1): 31-40.
  - Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia*. 1992; 33: 1005-1012.

## References:

- Usacheva E.L., Ajvazjan S.O., Sorvacheva T.N., Pyr'eva E.A., Shorina M.Ju. Primenenie ketogennoj diety v lechenii farmakorezistentnyh jepilepsij. *Zhurnaja nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2004; 7: 29-34.
- Alexopoulos A.V., Kotagal P., Loddenkemper T. et al. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy. *Seizure*. 2006; 15: 491-503.
- Amar A.P., Elder J.B., Apuzzo M.L.J. Vagal Nerve Stimulation for Seizures. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. Ed. by A.M. Lozano, P.L. Gildenberg, R.R. Tasker. Springer. 2009; 2801-2822.
- Benifla M., Rutka J.T., Logan W., Donner E.J. Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy in children: indications and experience at The Hospital for Sick Children. *Childs Nerv. Syst*. 2006; 22: 1018-1026.
- Ben-Menachem E., Hellstrom K., Waldton C., Augustinsson L.E. Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. *Neurology*. 1999; 52: 1265-1267.
- Bough K.J., Rho Jong M. Anticonvulsant Mechanisms of the Ketogenic Diet. *Epilepsia*. 2007; 48 (1): 43-58.
- Cramer J.A., Mattson R.H., Prevey M.L., Scheyer R.D., Ouellette V.L. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *Journal of American Medical Association*. 1989 Jun 9; 261 (22): 3273-7.
- Devinsky O. Patients with Refractory Seizures. *New England Journal of Medicine*. 1999; 340: 1565-1570
- Freeman J., Veggiotti P., Lanzi G., Tagliabue A., Perucca E. The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Research*. 2006; 68: 145-180.
- French J.A. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia*. 2007; 48 (1): 3-7. Review.
- Hermanns G., Noachtar S., Tuxhorn I., Holthausen H., Ebner A., Wolf P. Systematic testing of medical intractability for carbamazepine, phenytoin, and Phenobarbital or primidone in monotherapy for patients considered for epilepsy surgery. *Epilepsia*. 1996 Jul; 37 (7): 675-9.
- Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*. 2000 Feb 3; 342 (5): 314-9.
- Lockard J.S., Congdon W.C., DuCharme L.L. Feasibility and safety of vagal stimulation in monkey model. *Epilepsia*. 1990; 31: 20-26.
- Loscher W., Potschka H. Role of drug efflux transporters in the brain for drug disposition and treatment of brain diseases. *Progress in Neurobiology*. 2005; 76: 22-76.
- Morris A.A. Cerebral ketone body metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2005; 28: 109-121.
- Polkey C.E. Clinical outcome of epilepsy surgery. *Current Opinion in Neurology*. 2004 Apr; 17 (2): 173-8. Review.
- Schmidt D., Loscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia*. 2005; 46: 858-77.
- Shorvon S.D. The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. *Epilepsia*. 1996; 37 (2): 1-3. Review. PubMed PMID: 8641240.
- Tate S.K., Sisodiya S.M. Multidrug resistance in epilepsy: a pharmacogenomic update. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2007; 8: 1441-9.
- Vezzani A., French J., Bartfai T., Baram T.Z. The role of inflammation in epilepsy. *Nature Reviews Neurology*. 2011; 7 (1): 31-40.
- Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia*. 1992; 33: 1005-1012.

## MODERN TREATMENT OPTIONS FOR DRUG-RESISTANT EPILEPSY IN CHILDREN

Aivazyan S.O.<sup>1,2</sup>, Lukyanova E.G.<sup>1</sup>, Shiryayev Yu.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> GU the Scientifically-practical centre of medical aid to children PHD of Moscow

<sup>2</sup> Medical center «Neuromed», Moscow

**Abstract:** we present the experience of applying the methods of non-drug treatment drug-resistant epilepsy in children. These include surgery, ketogenic diet and chronic vagus nerve stimulation (VNS therapy). Methods. We observed 118 patients with refractory epilepsy. As a result of a comprehensive survey 46 patients became candidates for surgical treatment, VNS stimulator implanted in 17 patients, and the ketogenic diet recommended for 50 patients. Results. Surgical treatment showed the highest efficiency: the complete elimination of seizures (100%) was observed in 28 (61%) patients, reducing the number of seizures of >75% was observed in 1 (2%), >50% in 5 (11%) and <50% in 12 (26%) patients. Efficiency of a ketogenic diet conceded to surgery: 100% reduction of seizures observed in 9 (18%) patients, >75% in 10 (20%), >50% in 4 (8%) and <50% in 27 (54%) patients. VNS stimulation, as well as the ketogenic diet was less effective compared with surgical treatment: 100% effect was observed in 3 (17.5%) patients, reducing the seizures of >75% in 2 (12%), >50% in 17 (15%) and <50% in 43 (38%) patients. Conclusions. The most effective and radical treatment of refractory epilepsy is surgery in comparing with the ketogenic diet and VNS stimulation. The overall efficiency of these treatments (seizure reducing more than 50%) was observed in 70 patients, representing 62% of the total. Thus, an integrated approach in the treatment of refractory epilepsy allows to achieve a positive effect in significant number of cases.

**Key words:** refractory epilepsy in children, surgical treatment of epilepsy, ktogenic diet, vagus nerve stimulation, VNS therapy.