

КЕТОГЕННАЯ ДИЕТА В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ. ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Лукьянова Е.Г.¹, Пырьева Е.А.^{2,3}, Сорвачева Т.Н.², Айвазян С.О.¹, Осипова К.В.¹, Сушко Л.М.¹, Сафронова А.И.³

¹«Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

Резюме. В статье представлен отечественный опыт применения кетогенной диеты (КД) в неврологической практике у детей с эпилепсией, резистентной к лечению антиконвульсантами. Назначение КД в совокупности с медикаментозной терапией или без нее позволило в 21% случаев достичь 100% контроля над приступами, а также значительного прогресса в речевом, когнитивном, двигательном развитии, что увеличило шансы на социализацию детей и улучшило качество жизни семьи.

Ключевые слова: дети, кетогенная диета, эпилепсия, фармакорезистентное течение приступов, синдром дефицита транспортера глюкозы 1-го типа (ГЛЮТ1).

Для цитирования: Лукьянова Е.Г., Пырьева Е.А., Сорвачева Т.Н., Айвазян С.О., Осипова К.В., Сушко Л.М., Сафронова А.И. Кетогенная диета в лечении детей с фармакорезистентной эпилепсией. Отечественный опыт и перспективы. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(5):52–60. DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-5-52-60

Для корреспонденции: Лукьянова Е.Г., e-mail: katerina17@gmail.com

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана ООО «Нутриция». Авторы декларируют отсутствие иного возможного конфликта интересов.

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы прикладных научных исследований РАН (тема № 0410-2020-010).

Информация об авторах

Лукьянова Е.Г., e-mail: katerina17@gmail.com

Пырьева Е.А., <https://orcid.org/0000-0002-9110-6753>, e-mail: pyrieva@ion.ru

Сорвачева Т.Н., e-mail: sorvacheva@mail.ru

Айвазян С.О., e-mail: soayvaz@gmail.com

Осипова К.В., e-mail: npcprakt@mail.ru

Сушко Л.М., e-mail: lilo-08@yandex.ru

Сафронова А.И., <https://orcid.org/0000-0002-6023-8737>, e-mail: sai1509@yandex.ru

KETOGENIC DIET IN THE TREATMENT OF PHARMACORESISTENT EPILEPSY. DOMESTIC EXPERIENCE AND PERSPECTIVES

Lukyanova E.G.¹, Pyr'yeva E.A.^{2,3}, Sorvacheva T.N.², Aivazyan S.O.¹, Osipova K.V.¹, Sushko L.M.¹, Safronova A.I.³

¹St. Luka's Medical Research Center for Children, Moscow, Russia

²Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

³Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

The article concentrates on the experience of using the ketogenic diet (KD) in neurological practice in children with epilepsy resistant to anticonvulsant treatment. Prescription of KD in combination with drug therapy or without it allowed to achieve 100% control over seizures (confirmed by electroencephalographic study), significant progress in psycho-speech, cognitive, motor development in 21% of cases, which increased the chances of socialization of children and improved family life quality.

Key words: children, ketogenic diet, epilepsy, pharmacoresistent state of seizures, GLUT1.

For citation: Lukyanova E.G., Pyr'yeva E.A., Sorvacheva T.N., Aivazyan S.O., Osipova K.V., Sushko L.M., Safronova A.I. Ketogenic diet in the treatment of pharmacoresistent epilepsy. Domestic experience and perspectives. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2021;26(5):52–60. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-5-52-60

For correspondence: Lukyanova E.G., e-mail: katerina17@gmail.com

Conflict of interest. The article was supported by LLC «Nutricia». Authors report no conflict of interest.

Acknowledgements. The research work to prepare the manuscript was subsidised by the State assignment under the Programme of Applied Research of the Russian Academy of Sciences (theme №0410-2020-010).

Information about authors

Lukyanova E.G., e-mail: katerina17@gmail.com

Pyr'yeva E.A., <https://orcid.org/0000-0002-9110-6753>, e-mail: pyrieva@ion.ru

Sorvacheva T.N., e-mail: sorvacheva@mail.ru
Aivazyan S.O., e-mail: soayvaz@gmail.com
Osipova K.V., e-mail: npcprakt@mail.ru
Sushko L.M., e-mail: lilo-08@yandex.ru
Safronova A.I., <https://orcid.org/0000-0002-6023-8737>, e-mail: sai1509@yandex.ru

Received 15.09.2021
Accepted 07.10.2021

Сокращения: КД — кетогенная диета; МАД — модифицированная диета Аткинса; МСТ (Medium Chain Triglyceride) — среднецепочечные триглицериды; ФРЭ — фармакорезистентная эпилепсия.

Несмотря на успехи в фармакотерапии и хирургии эпилепсии, проблема фармакорезистентного течения заболевания не теряет своей актуальности. Доля больных, нечувствительных к терапии антиконвульсантами, достигает 30%, у которых только в 60% случаев могут быть реализованы нейрохирургические методы [1].

Проблема имеет серьезное медико-социальное значение. Некурабельная эпилепсия приводит к потенциально тяжелым последствиям — формированию эпилептической энцефалопатии и как следствие — регрессу когнитивных и двигательных функций, нарушению психомоторных навыков, глубокой инвалидизации и социальной дезадаптации. В раннем детском возрасте итогом 2-летнего ожидания становится формирование необратимого когнитивного дефекта, который сохранится даже в случае купирования приступов в будущем.

В связи с этим закономерен интерес к альтернативным методам лечения, к ведущим из которых относится диетотерапия — кетогенная диета (КД).

История применения КД при судорожных состояниях насчитывает 100 лет. В 1921 г. американский исследователь Wilder впервые предложил и успешно применил на практике низкоуглеводный высокожировой (кетогенный) рацион у больных эпилепсией [2].

До настоящего времени КД остается востребованным и признанным методом лечения фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ). Высказывается мнение, что эффективность КД в краткосрочной и среднесрочной перспективе сопоставима с современными противоэпилептическими препаратами [3]. Метод включен в рекомендации Международной противэпилептической лиги (ILAE) [4].

Суммируя данные литературы, в том числе Кокрейновский обзор 2020 г. по анализу эффективности КД при эпилепсии, можно заключить, что среди пациентов педиатрического профиля полное прекращение приступов достигается в 10–16% случаев, а снижение судорожных эпизодов более чем на 50% — в 50–60% случаев [4, 5]. В отдельных исследованиях приводятся данные о полном освобождении от приступов в 25% случаях и их снижении в 85%. Установлены заболевания с наиболее высокой прогнозируемой эффективностью КД (более чем в 70% случаев): синдром Ангельмана, комплекс

1 митохондриальных расстройств, синдром Драве, эпилепсия с миоклонически-атоническими припадками (синдром Дозе), синдром дефицита белка — переносчика глюкозы 1 (GLUT1), инфантильные спазмы, синдром Отахары, дефицит пируватдегидрогеназы (PDHD), суперрефрактерный эпилептический статус, туберозный склероз. Представлены данные по синергическому эффекту КД и другого альтернативного подхода к лечению ФРЭ — стимуляции блуждающего нерва [6]. Кроме того, большинство исследователей указывают на более высокую чувствительность к КД детей раннего возраста.

Несмотря на длительность использования КД, собственно механизм противосудорожного действия диеты окончательно не установлен.

Эффективность КД на современном этапе важно оценивать не только с позиции обеспечения контроля над приступами, но и сохранения показателей здоровья пациента в целом, повышения качества его жизни. Для выполнения этих требований на основе новых научных данных совершенствуются подходы к ее организации, расширяется спектр специализированной пищевой продукции для кетогенного рациона.

В неврологической практике используются четыре типа кетогенных диет. Первоначальный классический вариант в 1970-е годы дополнила диета со среднецепочечными триглицеридами — МСТ (Medium Chain Triglyceride), а позднее в 2000 гг. — модифицированная диета Аткинса (МАД) и диета с низким гликемическим индексом [4]. Классическая КД разрабатывается с использованием натуральных продуктов, и выбирается в качестве стартовой в 80% случаев. Диеты с включением МСТ предусматривают частичную замену жиров на среднецепочечные триглицериды с целью снижения нагрузки на ферментные системы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но при этом они хуже переносятся детьми раннего возраста. МАД и диета с низким гликемическим индексом относятся к «либеральным вариантам», предназначенными для детей старших возрастных групп (эффективность их у детей раннего возраста не изучена).

В отечественной практике метод КД стал использоваться значительно позднее. С 2002 г. КД была внедрена в практику Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы, где сформировалась в систему организации кетогенной диетотерапии,

Таблица 1

Характеристика пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, получающих кетогенную диету

Классифицируемый признак	Характеристика	Количество пациентов
Возраст	От 1 до 3 лет От 3 до 10 лет 10 лет и старше	192 (48%) 172 (43%) 36 (9%).
Типы приступов	Фокальные приступы (ФП) Генерализованные приступы (ГП) Неуточненные приступы (НП)	168 (42%) 216 (54%) 16 (4%)
Локализация патологического процесса и этиология заболевания	Структурная фокальная эпилепсия (СФЭ) Неизвестная (криптогенная) фокальная эпилепсия (НФЭ) Генетическая (идиопатическая) фокальная эпилепсия (ГФЭ) Метаболическая фокальная эпилепсия (МФЭ) <i>Всего фокальных эпилепсий</i> Структурная генерализованная эпилепсия (СГЭ) Неизвестная (криптогенная) генерализованная эпилепсия (НГЭ) Генетическая (идиопатическая) генерализованная эпилепсия (ГГЭ) Метаболическая генерализованная эпилепсия (МГЭ) <i>Всего генерализованных эпилепсий</i> Комбинированная (генерализованная и фокальная) эпилепсия (КГФЭ)	144 (36%) 56 (14%) 48 (12%) 8 (2%) 256 (64%) 16 (4%) 44 (11%) 57 (14%) 12 (3%) 129 (32%) 15 (4%)
Частота припадков в сутки	< 50 50–100 100–150 150–200 200–250 Более 250	168 (42%) 72 (18%) 56 (14%) 40 (10%) 40 (10%) 24 (6%).

Table 1

Characteristics of patients with pharmacoresistent epilepsy who keep to a ketogenic diet

Classified characteristic feature	Characteristics	Number of patients
Age	1–3 years old 3–10 years old 10 years of age or over	192 (48%) 172 (43%) 36 (9%).
Types of seizures	Local convulsions Generalized seizures Seizures of non-defined origin	168 (42%) 216 (54%) 16 (4%)
Focus of pathologic process and causation of disease	Structural focal epilepsy Cryptogenic focal epilepsy Idiopathic focal epilepsy Metabolic focal epilepsy <i>Focal epilepsy types in total</i> Structural focal epilepsy Cryptogenic focal epilepsy Generalized epilepsy Metabolic generalized epilepsy <i>Generalized epilepsy types in total</i> Combined (generalized and focal) epilepsy	144 (36%) 56 (14%) 48 (12%) 8 (2%) 256 (64%) 16 (4%) 44 (11%) 57 (14%) 12 (3%) 129 (32%) 15 (4%)
Frequency ratio of seizures per day	< 50 50–100 100–150 150–200 200–250 More than 250	168 (42%) 72 (18%) 56 (14%) 40 (10%) 40 (10%) 24 (6%).

Таблица 2

Эффективность кетогенной диеты в отношении частоты эпилептических приступов ($n = 400$)

Количество пациентов	Динамика частоты припадков (%)				
	< 50%	> 50%	> 75%	100%	Без эффекта
400 (100%)	52 (13%)	64 (16%)	68 (17%)	84 (21%)	132 (33%)

Table 2

Effectiveness of ketogenic diet with regard to epilepsy seizures frequency ($n = 400$)

Number of patients	Dynamics of seizure frequency				
	< 50%	> 50%	> 75%	100%	With no evidence of a positive effect
400 (100%)	52 (13%)	64 (16%)	68 (17%)	84 (21%)	132 (33%)

Таблица 3

Эффективность кетогенной диеты при эпилепсии, ассоциированной с генетическим фактором

Мутация в гене, синдром	Кол-во больных	< 50%	> 50%	> 75%	100%	Без эффекта
GRIN2D	1	1				
KCNT1 злокачественные мигрирующие приступы	2	1	1			
KCNC1	1	1				
STXBP1	5	3		1		1
CDKL5	7	2	1	2		2
PCDH19	2	1		1		
TNRC6A	1		1			
SCN1B	1		1			
KIAA2022 умственная отсталость + эпилепсия	1			1		
ATAD3A синдром Харел–Юна	1			1		
ALG13	1			1		
SLC25A22, DYNC1H1	1					1
CACNA1A	2			1		1
GRIN2B	1				1	
SYNGAP1	3		1	1	1	
SNTNAP2	1				1	
GABRB3	1				1	
Синдром Ретта MECP2	3		1	1		1
Синдром Корнелии де Ланге	1				1	
Синдром Леннокса–Гасто	15	1	2	4	3	5
Синдром псевдо-Леннокса (атипичная фокальная эпилепсия)	3			1	2	
Синдром Ландау–Клеффнера (приобретенная эпилептическая афазия)	1					1
Эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна (ESES)	3				1	2
SCN1A (синдром Драве, синдром Дузе, GEFS +)	21	2	4	7	5	3
SCN2A	2				1	1
2 мутации в гене MFSD2A	1			1		
Синдром Дживонса	1			1		
Туберозный склероз	10	3	1	2	2	2
Роландическая эпилепсия, атипичное течение	2				2	
GLUT1 или болезнь Де Виво (мутации в гене <i>SLC2A1</i>)	17			2	14	1
Синдром Штурге–Вебера	1				1	
Всего	113					

учитывающей специфику оказания медицинской помощи в РФ и национальные традиции в питании. Получено авторское свидетельство «Способ лечения фармакорезистентной эпилепсии» (рег. № 2009112035); оформлена медицинская технология по его применению. На настоящий момент в НПЦ накоплен значительный опыт по организации кетогенной диетотерапии у детей, страдающих эпилепсией, обобщенный в клиническом наблюдении.

Целью исследования была комплексная оценка эффективности КД в лечении детей, страдающих ФРЭ.

Материал и методы. Под наблюдением находились 400 детей с различными формами эпилепсии, в возрасте от 1 года до 18 лет, которым в связи с фармакорезистентным течением заболевания была введена КД. Длительность наблюдения за пациентами составляла до 2 лет.

Критериями включения в исследование служили:

- любые формы эпилепсии, резистентные к противосудорожной терапии, — структурные, генетические, инфекционные, метаболические, иммунные и неизвестные, резистентные к терапии антиконвульсантами, а также специфические метаболические расстройства (нарушение транспорта глюкозы I типа и др.);
- возраст пациентов старше 12 месяцев;
- информированное согласие родителей ребенка к назначению КД.

Критериями невключения служили:

- наличие противопоказаний к КД (дефицит пируваткарбоксилазы и другие нарушения гликогеногенеза, дефекты транспорта и окисления свободных жирных кислот, недостаточность карнитина, порфирии, органические ацидурии);

Table 3

Effectiveness of the ketogenic diet in case of genetic epilepsy

Gene mutation, syndrome	Number of patients	< 50%	> 50%	> 75%	100%	With no evidence of a positive effect
GRIN2D	1	1				
KCNT1 malignant migrating seizures	2	1	1			
KCNC1	1	1				
STXBP1	5	3		1		1
CDKL5	7	2	1	2		2
PCDH19	2	1		1		
TNRC6A	1		1			
SCN1B	1		1			
KIAA2022 mental retardation + epilepsy	1			1		
ATAD3A Harel-Yoon Syndrome	1			1		
ALG13	1			1		
SLC25A22, DYNC1H1	1					1
CACNA1A	2			1		1
GRIN2B	1				1	
SYNGAP1	3		1	1	1	
SNTNAP2	1				1	
GABRB3	1				1	
Rett's syndrome MECP2	3		1	1		1
Cornelia de Lange syndrome	1				1	
Lennox-Gastaut syndrome	15	1	2	4	3	5
Pseudo-Lennox syndrome (abnormal focal epilepsy)	3			1	2	
Acquired epileptic aphasia	1					1
Electrical status epilepticus during sleep (ESES)	3				1	2
SCN1A (Dravet syndrome, Doose syndrome, GEFS +)	21	2	4	7	5	3
SCN2A	2				1	1
2 mutations in MFSD2A gene	1			1		
Jeavons syndrome	1			1		
Tuberous sclerosis	10	3	1	2	2	2
Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes, abnormal state	2				2	
GLUT1 or De Vivo syndrome (mutations in <i>SLC2A1</i> gene)	17			2	14	1
Sturge-Weber disease	1				1	
Total	113					

- желчекаменная и мочекаменная болезни;
- возможность осуществить хирургическое лечение;
- невозможность организации диетотерапии в семье.

Характеристика пациентов, взятых для изучения эффективности КД представлена в табл. 1.

Наблюдение за больными осуществлялось поэтапно, на основании протокола исследования, неврологом и диетологом.

Подготовительный этап включал тщательный отбор пациентов с учетом имеющихся противопоказаний, коморбидных состояний и оценки возможностей семьи для организации диетотерапии. Предварительное обследование включало оценку неврологического, соматического и пищевого статуса больного, включая физическое развитие, состояние фактического питания, наличие пищевой

непереносимости, медикаментозной терапии и фармакологического анамнеза. С целью исключения врожденных нарушений обмена веществ анализировались результаты тандемной масс-спектрометрии (ТМС), профиля органических кислот в моче.

Клинико-лабораторное обследование включало: клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, холестерин, триглицериды, мочевины, щелочная фосфатаза, АЛТ, АСТ, амилаза), биохимическое исследование мочи (кальций, оксалаты, мочевины, креатинин), определение уровня бикарбонатов в крови, фармакомониторинг антиконвульсантов. В числе клинико-инструментальных исследований видео-ЭЭГ-мониторинг, ЭКГ, Эхо-КГ, УЗИ органов брюшной полости и почек.

Спектр клинико-лабораторных исследований при наличии показаний расширялся.

Таблица 4

Комплексная оценка динамики психомоторного развития, тяжести приступов и качества жизни у пациентов на кетогенной диете

Период наблюдения	Шкала Hague*	Шкала Griffiths**			Шкала GMFM***	Шкала ШОЖ****
		G1	G2	G3		
	Пациенты с с фармакорезистентной эпилепсией, получающие в комплексе лечения кетогенной диеты (n = 100)					
Исходно	38	46	223	91	75	30
3 мес.	35	54	237	112	79	38
6 мес.	34	56	246	118	76	40
1 год КД	28	60	253	124	87	40
2 года КД	24	73	252	128	96	60
	Пациенты с фармакорезистентной эпилепсией, получающие фармакотерапию (n = 25)					
До лечения	39	36	214	79	65	25
6 мес.	38	37	221	82	65	30
1 год	37	40	223	84	72	30
2 года	38	38	224	86	70	30

Примечание: *Hague — шкала Hague; **G1 — шкала психомоторного развития по Griffiths 1, 2, 3; ***GMFM — шкала Gross Motor Function Measure (GMFM); ****ШОЖЖ — шкала оценки качества жизни.

Table 4

Integral assessment of psychomotor development dynamics, severity of seizures and quality of life in patients on a ketogenic diet

Observation period	The Hague Seizure Severity Scale	Griffiths Scale			Gross Motor Function Measure (GMFM)	Quality of Life Scale
		G1 the Griffiths Scales of Mental Development G1	G2 the Griffiths Scales of Mental Development G2	G3 the Griffiths Scales of Mental Development G3		
	Patients with pharmacoresistent epilepsy receiving a ketogenic diet as a part of multimodality therapy (<i>n</i> = 100)					
Initially	38	46	223	91	75	30
In 3 months	35	54	237	112	79	38
In 6 months	34	56	246	118	76	40
In a year	28	60	253	124	87	40
In 2 years	24	73	252	128	96	60
	Patients with pharmacoresistent epilepsy receiving medicamentous therapy (<i>n</i> = 25)					
Before therapy	39	36	214	79	65	25
In 6 months	38	37	221	82	65	30
In a year	37	40	223	84	72	30
In 2 years	38	38	224	86	70	30

После принятия решения о целесообразности применения КД каждому пациенту разрабатывалась индивидуальная диетологическая программа. В работе использовался классический вариант диетотерапии, кетогенное соотношение подбиралось под контролем уровня кетоновых тел и колебалось от 2:1 до 4:1. Терапевтическим коридором для кетоновых тел в крови (β -гидроксипутирата) служил интервал 2–6 ммоль/л, в моче (ацетоацетата) — 8–16 ммоль/л. Более точным методом является оценка кетогенеза по уровню кетонов в крови, однако учитывалась его инвазивность и высокая стоимость. Кетонурия подвержена значительным колебаниям, зависит от уровня гидратации организма, приема отдельных медикаментозных средств (капотен и др.), однако легко воспроизводима и в большинстве случаев коррелирует с уровнем кетоновых тел в крови. В работе использовались возможности обоих методов [6].

Введение кетогенного рациона осуществлялось различными способами. Для быстрого достижения терапевтического уровня кетоновых тел использовалась голодная пауза (не превышающая 18 ч),

за которой следовало дробное (в течение 2–3 дней) введение кетогенного рациона начиная с $\frac{1}{2}$ необходимой энергетической ценности. Также проводилась замена по 1 приему пищи в день на кетогенный каждые 1–2 дня.

В соответствии с протоколом, контрольные обследования проводились ежеквартально на первом году наблюдения, далее 1 раз в 6 мес.

Для оценки эффективности использовали валидированные шкалы. Для анализа интенсивности и тяжести судорожных приступов использовалась шкала приступов Hague [7]; для нейропсихологического исследования шкалы психомоторного развития по Griffiths 1, 2 и 3 [8, 9]; для оценки моторных функций у детей с двигательными нарушениями — шкалы Gross Motor Function Measure (GMFM) [10]. Оценка качества жизни (КЖ) проведена в соответствии со шкалой оценки качества жизни пациентов с поражением центральной нервной системы [11].

Результаты. Согласно общепринятым рекомендациями, первоначальная оценка эффективности

диетотерапии была осуществлена после 3 мес. ее инициации. Положительным результатом считается снижение частоты приступов на фоне КД более чем на 50% от исходного уровня. Эффективность КД в отношении частоты эпилептических приступов представлена в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что у 54% больных удалось достичь положительного эффекта в снижении частоты приступов, более чем на 50% в 16% случаев, более чем на 75% в 17% случаев и полного контроля над приступами у 21% пациентов.

Наиболее значительное снижение количества эпилептических приступов на фоне КД отмечено в случае миоклонических, атонических припадков и абсансов у 184 пациентов (46%), полное купирование у 84 (21%), а также эпилептических спазмов (ЭС), при которых снижение частоты припадков достигнуто у 112 пациентов (28%), полное купирование у 60 детей (15%).

Проанализирована эффективность КД у 113 пациентов с мутациями в генах и хромосомными перестройками, которые часто сопровождаются эпилепсией (табл. 3). Один больной данной группы досрочно вышел из исследования в связи с аггравацией припадков (ребенок имел мутацию в гене *FCF12*).

Следует отметить, высокую эффективность КД у детей с *GLUT1* — у 16 из 17 пациентов (на уровне 94%). Неэффективность КД при *GLUT1* была зафиксирована у ребенка с сопутствующей фокальной кортикальной дисплазией. Полный контроль над приступами у пациента с синдромом Штурге–Вебера достигнут после проведения каллозотомии на фоне последующей кетогенной диетотерапии. Назначение КД до оперативного вмешательства оказалось недостаточно эффективным (снижение частоты припадков менее чем на 50%), терапия антиконвульсантами в послеоперационный период также не обеспечила противосудорожный эффект.

Анализ динамики показателей ЭЭГ на фоне КД (100 пациентов) выявил, что у 70% детей по данным видео-ЭЭГ отмечались положительные сдвиги на 10–12-й день диетотерапии в виде снижения индекса и амплитуды эпилептиформной и медленно-волновой активности, улучшения фоновой ритмики. У 30% больных данные ЭЭГ не свидетельствовали о значительных изменениях. Видео-ЭЭГ через 3 мес. после введения КД демонстрировало стойкие значительные улучшения в виде дальнейшей частичной редукции фокусов эпилептиформной активности, снижения индекса эпилептиформности и улучшения фоновой ЭЭГ у 50% пациентов; у 16 пациентов ЭЭГ полностью нормализовалась.

У 100 пациентов, получающих КД в течение двухлетнего периода, осуществлена комплексная оценка динамики тяжести приступов, психомоторного развития, а также качества жизни с использованием валидированных шкал (табл. 4). Контрольную группу составили пациенты с ФРЭ, которые имели противопоказания к назначению КД, продолжавшие получать противосудорожную терапию ($n = 25$).

Объективная оценка эволюции тяжести припадков проводилась с помощью шкалы Hage, которая включает 13 вопросов, отражающих нарушение сознания во время приступа, тяжесть припадков, наличие непроизвольных мочеиспусканий во время приступа, травм, прикусываний языка, головной и мышечной боли [7].

Анализ эволюции припадков, проведенный с помощью шкалы Hage выявил следующее. Исходный уровень тяжести приступов в группе детей, которые стали получать КД составил 38 баллов (тяжелая степень тяжести приступов), к двум годам получения диетотерапии снизился до 24 баллов (средняя степень тяжести приступов). Причем среди пациентов тяжесть приступов снизилась с тяжелой до средней степени тяжести (сложные фокальные приступы эволюционировали в простые или продолжительность выключения сознания значительно снизилась, уменьшилась интенсивность и тяжесть приступов, исчезло мочеиспускание, снизилась травматизация) в 21% случаев (21 больной); со средней степени до легкой (значительное сокращение продолжительности приступов, исчезли постприступные нарушения, сонливость и тошнота) в 54% (54 ребенка); характер приступов не изменился у 14 (14%) пациентов и у 19% наблюдалось полное купирование припадков.

При этом в контрольной группе динамики не отмечено. Исходный уровень до получения фармакотерапии составил 39 баллов (тяжелая степень тяжести приступов) и через 2 года применения противосудорожной терапии сохранился на уровне тяжелой степени тяжести приступов 38 баллов.

Нейропсихологическое исследование в динамике с использованием шкалы психомоторного развития по Griffiths позволило определить уровень развития ребенка по таким параметрам, как моторика, социальная адаптация, слух и речь, зрительная функция и действия рук, способность к игре.

Оценка состояния моторики, социальной адаптации, слуха и речи, зрительной функции, моторной функции рук, а также способности к предметной деятельности по шкалам Griffiths 1, 2 и 3 произведена в баллах. Выбор шкалы осуществлялся с учетом уровня развития ребенка. В основной группе динамика психомоторного развития по шкале Griffiths 1 — 21 пациент (21%): до КД — 46 баллов (развитие в среднем по группе соответствует возрасту 4-месячного ребенка), через 2 года КД — 73 балла (развитие в среднем по группе соответствует возрасту 6-месячного ребенка). Динамика психомоторного развития по шкале Griffiths 2 — 34 пациента (34%): до КД — 223 балла (развитие в среднем по группе соответствует возрасту 1 год 8 мес.), через 2 года КД — 252 балла (развитие в среднем по группе соответствует возрасту 2-летнего ребенка). Динамика психомоторного развития по шкале Griffiths 3 — 45 пациентов (45%): до КД — 91 балл (развитие в среднем по группе соответствует возрасту при наборе от 84 до 116 баллов), 2 года КД — 128 баллов. В контрольной группе оценка по шкале Griffiths 1 — 11 пациентов (44%): до лечения — 36 баллов (развитие соответствует

возрасту 4-месячного ребенка), через 2 года применения антиэпилептических препаратов — 38 баллов (развитие соответствует возрасту 4-месячного ребенка); по шкале Griffiths 2 — 7 пациентов (28%): до лечения — 214 балла (развитие соответствует возрасту 1 год 7 мес.), через 2 года применения препаратов — 224 балла (развитие соответствует возрасту 1 год 8 мес.); по шкале Griffiths 3 — 7 пациентов (28%): до лечения — 79 баллов, через 2 года применения препаратов — 86 баллов (развитие в среднем по группе соответствует возрасту при наборе от 84 до 116 баллов).

Оценка двигательных функций в динамике проводилась по шкале Gross Motor Function Measure (GMFM). Шкала содержит 88 тестов, каждый из которых оценивается по 4-балльной системе, с последующим вычислением общего балла развития моторных функций и отдельно баллов по каждому из предложенного положения в конце задания. Среди детей основной группы результат исследования по шкале GMFM до назначения КД составил 75 баллов (независимое передвижение ограничено), а к 2 годам КД вырос до 96 баллов (дети ходят независимо, заметны затруднения во время выполнения движений, требующих большой точности). Отмечались значительные улучшения моторики в виде уменьшения проявлений атонического синдрома, нарастания объема движений, улучшения координации, исчезновения атаксии при ходьбе, улучшения мелкой моторики. В контрольной группе до лечения получена оценка 65 баллов (независимое передвижение ограничено), через 2 года применения терапии — 70 баллов (независимое передвижение ограничено).

Использование шкалы оценки качества жизни пациентов с поражением центральной нервной системы [11] при динамическом наблюдении за больными на КД позволило объективно оценить течение заболевания, подойти к стандартизации результатов. Набранная определенная сумма баллов до назначения КД составила 30, что соответствует низкому КЖ и сменилась значением 60 через два года диетотерапии (удовлетворительное КЖ). В контрольной группе значимых различий выявлено не было: до лечения сумма баллов равнялась 25 (КЖ), спустя 2 года после применения противосудорожной терапии 30 баллам, что также соответствует КЖ.

Заключение. Накопленный отечественный опыт использования КД при эпилепсии свидетельствует об ее эффективности в лечении судорожных состояний у детей. Результатом применения КД при ФРЭ стало снижения частоты припадков более чем на 50% у 54% больных, в том числе достижение полного контроля над приступами в 21% случаев. Отмечена высокая эффективность КД у больных с врожденным нарушением метаболизма (GLUT1) — у 94% детей.

Установлено, что КД наряду с улучшением контроля за приступами способна оказывать благоприятное влияние на психомоторное и нервно-психическое развитие детей. Результатом комплексного

воздействия диетотерапии стало повышение качества жизни пациентов.

КД является общепринятым методом лечения ФРЭ, широко используемым в зарубежной практике, который до настоящего времени, к сожалению, не реализован в полной мере в отечественной медицине.

До последнего времени КД не включена в клинические рекомендации по лечению эпилепсии, что существенно ограничивает использование метода на практике.

В НИЦ продолжается накопление опыта по применению КД в лечении детей с ФРЭ, совершенствуются подходы к организации диетотерапии. Перспективными направлениями являются изучение возможностей КД в терапии суперрефрактерного эпилептического статуса, а также у детей первого года жизни. Исследований среди указанной категории больных в РФ не проводились, однако в литературе имеются указания на высокую эффективность КД в данных случаях. Известно, что возможность применения диетотерапии при фармакорезистентной эпилепсии всегда следует рассматривать на максимально ранних этапах терапии, особенно с учетом того, что у пациентов раннего возраста наблюдается относительно высокий уровень достигаемой свободы от судорожных приступов на фоне КД, а также с учетом небольшого спектра имеющихся противоэпилептических препаратов, пригодных к применению для данной возрастной категории пациентов [12, 13].

Введение КД больным, получающим интенсивную терапию, и детям раннего возраста ограничивала недоступность специализированных продуктов питания для ее организации, позволяющих сформировать адекватный рацион питания, в том числе для питания через зонд или стому.

В настоящее время такая возможность реализована, благодаря появлению на отечественном рынке специализированной смеси КетоКал 3:1 (Нутриция, Голландия), специально разработанной для диетотерапии фармакорезистентной эпилепсии и других состояний, при которых показано применение кетогенной диеты. КетоКал 3:1 представляет собой полноценную по составу высокожировую низкоуглеводную сухую смесь с соотношением жиров к суммарному количеству углеводов и белков 3:1. Присутствие в продукте полного набора макро- и микронутриентов позволяет использовать ее при наличии показаний в качестве единственного источника питания (при организации зондового питания и др.), а также для дополнения рациона.

Востребованность в КД среди больных неврологического профиля, несомненно, велика. КД является единственно возможным способом лечения при врожденных нарушениях метаболизма, среди которых нарушение транспорта глюкозы типа 1 (GLUT1), дефиците дегидрогеназного комплекса, врожденном дефиците фосфофруктокиназы-1 и др.

Накопленный нами опыт будет служить стимулом для дальнейшего развития кетогенной диетотерапии

в РФ. Будущие исследования по изучению потенциала КД в лечении ФРЭ у детей должны быть многоцентровыми и долгосрочными.

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы прикладных научных исследований РАН (тема № 0410-2020-010).

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана ООО «Нутриция».

Авторы декларируют отсутствие иного возможного конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wheless J.W. History and origin of the Ketogenic Diet. In: *Epilepsy and the Ketogenic Diet*. Ed: C.E. Stafstrom and M. Ph. Humana Press Inc., Totowa, NJ. 2004:31–50.
2. Freeman J.M., Kossoff E.H., Freeman J.B., Kelly M.T. *The Ketogenic Diet: A Treatment for Children and Others with Epilepsy*. 4th ed. New York: Demos; 2007. 508 p.
3. Levy R.G., Cooper P.N., Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;3:CD001903. doi:10.1002/14651858.CD001903.pub2
4. Kossoff E.H., Zupec-Kania B.A., Auvin S., Ballaban-Gil K.R., Bergqvist A.G., Blackford R. et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;*(*)1–18. doi: 10.1002/epi4.12225
5. Martin-McGill K.J., Bresnahan R., Levy R.G., Cooper P.N. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;June. doi:10.1002/14651858.CD001903.pub5
6. Kossoff E.H., Al-Macki N., Cervenka M.C., Kim H.D., Liao J., Megaw K., Nathan J.K., Raimann X., Rivera R., Wiemer-Kruel A., Williams E., Zupec-Kania B.A. What are the minimum requirements for ketogenic diet services in resource-limited regions? Recommendations from the International League Against Epilepsy Task Force for Dietary Therapy. *Epilepsia* 2015;56(9):1337–1342. doi: 10.1111/epi.13039
7. The Hague Seizure Severity (HASS or SS) Scale | Medicalalgorithms.com
8. Кешишян Е.С. Психомоторное развитие детей на первом году жизни (пособие для врачей). М., 2000. 48 с. [Keshishyan E.S. Psychomotor development of children in the first year of life (a guide for doctors). М., 2000. 48 p. (In Russ.)]
9. Griffiths R. In: *The Griffiths Mental Development Scales: From Birth to 2 Years: Manual Rev.* Huntley M, editor. Oxford: The Test Agency, 1996. 12 p.
10. Towns M., Rosenbaum P., Palisano R., Wright F. Should the Gross Motor Function Classification System be used for children who do not have cerebral palsy? *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2017;60(2):147–154. doi:10.1111/dmcn.13602. PMID 29105760.
11. Орлов Ю.А. Оценка качества жизни пациентов с поражением центральной нервной системы. *Украинский нейрохирургический журнал*. 2001;1:89–94. [Orlov Yu.A. Assessment of the quality of life of patients with lesions of the central nervous system. *Ukrainskii neurokhirurgicheskii zhurnal*. 2001;1:89–94. (In Russ.)]
12. Пыр'ева Е.А., Сорвачева Т.Н., Айвазян С.О., Лукьянова Е.Г., Осипова К.В., Сушко Л.М. Кетогенная диета в лечении эпилепсии с фармакорезистентным течением. *Вопросы детской диетологии*. 2013;11(3):74–7. [Pyr'eva E.A., Sorvacheva T.N., Ayvazyan S.O., Luk'yanova E.G., Osipova K.V., Sushko L.M. Ketogenic diet in treatment of pharmacoresistant epilepsy. *Voprosy detskoy dietologii*. 2013;11(3):74–7. (In Russ.)]
13. Reinwald H. The Ketogenic Diet <https://naturalsolutions.nz/articles/The-Ketogenic-Diet-DrReinwald.pdf>



До 30% пациентов с эпилепсией резистентны к противосудорожным 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

Информация только для сотрудников системы здравоохранения.

1. Armento 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.