

Применение кетогенной диеты для лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей

Лихачев С. А., Зайцев И. И., Куликова С. Л.

*Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр неврологии нейрохирургии»,
г. Минск, Республика Беларусь.*

Реферат. Прием противоэпилептических лекарственных средств не позволяет достичь контроля над припадками у 30 % детей с эпилепсией. Сохраняющиеся на фоне приема антиконвульсантов припадки наносят урон физическому и ментальному здоровью детей, существенно повышают риск преждевременной смерти, а также значительно ухудшают качество жизни пациента и его семьи. Устойчивые к лечению припадки являются критерием к применению альтернативных методов лечения, одним из которых является кетогенная диета. В настоящее время наличие у кетогенной диеты (КД) противосудорожного эффекта не вызывает сомнений, но срок лечения, позволяющий достоверно оценить эффективность лечения остается спорным.

Прием основанного на жирах рациона позволяет улучшить контроль над припадками посредством изменения обмена веществ. Уровни метаболических показателей (кетонурия, кетонемия, гликемия), сопряженных с хорошим противосудорожным эффектом кетогенной диеты, все еще дискутабельны.

В статье приведены результаты полутора лет применения кетогенной диеты для лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей. Продемонстрирована динамика противосудорожного действия метода, а также взаимосвязь метаболизма и терапевтической эффективности кетогенной диеты.

Ключевые слова: кетогенная диета, фармакорезистентная эпилепсия, дети.

Введение. Международная лига по борьбе с эпилепсией определяет эпилепсию как расстройство головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния. Отдельное место занимает проблема устойчивости эпилепсии к лечению с применением противоэпилептических лекарственных средств (ПЭЛС): примерно у 30 % детей, страдающих эпилепсией, отмечается фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ). Наличие у пациента детского возраста ФРЭ является показанием к применению немедикаментозных методов лечения, одним из которых является кетогенная диета (КД) [1]. Технически КД представляет собой полную перестройку рациона: основу составляют жиры, резко снижено потребление углеводов, а поступление белка ограничено до минимального уровня, необходимого для поддержания роста и развития ребенка. Наиболее распространены КД 3:1 и 4:1, которые подразумевают соотношение в рационе массы жиров к суммарной массе белков и углеводов 3:1 или 4:1. Кардинальная перестройка привычного рациона пациента, запускает многогранные биохимические процессы, которые в свою очередь активируют эндогенные противосудорожные механизмы, позволяющие достичь успеха там, где оказалась бессильна

классическая медикаментозная терапия. Считается, что изменения в обмене веществ на фоне КД способны активировать ряд эндогенных противосудорожных реакций, большинство из которых все еще не доступно современной фармакологии: основным общепринятым действующим началом принято являются кетоновые тела (β -гидроксibuтират, ацетоацетат и ацетон), оказывающие свой противосудорожный эффект в синергизме со свободными жирными кислотами и сниженным уровнем гликемии [1].

За последние полвека применения КД был проведен ряд исследований, демонстрирующих наличие у КД достоверного противосудорожного эффекта, особенно при применении у детей. При этом большинство авторов сходится во мнении, что прием КД позволяет достичь снижения частоты припадков на 50 % примерно у половины пациентов [1]. Остается спорным вопрос о времени в течение которого КД достоверно проявляет свое противосудорожное действие. Несмотря на то что в настоящее время рекомендована оценка терапевтической эффективности КД в диапазоне 3–6 месяцев, за последнее десятилетие было выполнено несколько научных трудов, результаты которых указывают на отсутствие статистически достоверных отличий по противосудорожному действию КД между I и II кварталами лечения [1]. Нет единого мнения и о влиянии на противосудорожное действие КД таких факторов, как пол и возраст пациента, а также сопутствующий прием ПЭЛС [2]. Показатели кетоза и гликемии (кетонемия и гликемия), позволяющие достичь целевого снижения припадков на 50 %, до сих пор остаются дискуссионными [1, 3]. Измерение содержания кетоновых тел в моче является общепринятым методом для оценки уровня кетоза, при применении КД для лечения ФРЭ [3]. Рекомендуемым уровнем кетонурии считается диапазон 3–4 «+» [4]. Одним из первых достоверную взаимосвязь между содержанием кетоновых в крови и противосудорожным действием КД выявил в 2000 г. D. L. Gilbert, в исследуемой выборке средний уровень кетонемии составил $5,2 \pm 2,3$ ммоль/л, а для достижения снижения частоты припадков >50 % был рекомендован уровень кетонемии >4 ммоль/л [4]. Так, E. Neal с соавт. в 2008 г. также получили достоверную корреляцию между содержанием кетоновых тел в крови снижением частоты припадков, диапазон кетонемии достоверно сопряженный с противосудорожным действием КД был $4,2 \pm 1,7$ ммоль/л [1]. В исследованиях, выполненных за последнее десятилетие, приводятся более умеренные числа кетонемии, ассоциированные с достоверным противосудорожным действием КД. В 2013 г. R. van Deft и в 2016 г. C. Suo в своих работах подтвердили гипотезу о взаимосвязи кетонемии и снижения частоты припадков на фоне КД [3]. R. van Deft определил целевой противосудорожный уровень кетонемии как 3–3,5 ммоль/л, а C. Suo как 3,7 ммоль/л [3]. Открытие противосудорожных механизмов, непосредственно активируемых при снижении содержания глюкозы в крови, сделало уровень гликемии одним из показателей, влияющих на эффективность диетотерапии ФРЭ. В 2005 г. в своем исследовании Н. Н. Pfeifer продемонстрировал, что у пациентов, принимающих данную диету и достигших снижения частоты припадков >90 %, средний уровень гликемии составил 4,0 ммоль/л [4].

Цель работы — изучение противосудорожного действия КД, установление уровней метаболических показателей (кетонурия, кетонемия, гликемия), сопряженных с достоверным снижением частоты припадков более чем на 50 %.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 24 пациента, принимающих КД для лечения ФРЭ. Критерием включения в исследование было наличие у пациента ФРЭ, письменного информированного согласия законных представителей пациента, а также отсутствие соматических противопоказаний (согласно рекомендациям Международной группы, исследующей КД) [4]. Все пациенты получали КД 3:1, разработанную для них врачом-диетологом. Этап инициации КД происходил на базе РНПЦ неврологии нейрохирургии, с последующим переходом на амбулаторный этап лечения.

Первоначальный анализ данных осуществлялся при помощи методов описательной статистики и проверки нормальности распределения. Нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерию Шапиро — Уилка и визуального анализа гистограмм и графиков нормальной вероятности. Полученные в ходе исследования данные не имели нормального распределения, вследствие чего для статистического анализа были применены непараметрические методы статистического анализа: критерий Манна — Уитни (U-критерий) для независимых групп, критерий Вилкоксона (t-критерий) для зависимых групп, критерий Краскела — Уоллиса (H-критерий) для сравнения между несколькими группами, точный критерий Фишера — для оценки качественного признака, метод ранговой корреляции Спирмена (r_s) — для оценки взаимосвязи между показателями. Количественные результаты исследования приведены согласно рекомендации для ненормального распределения: медиана, нижний (25 процентиль) и верхний (75 процентиль) квартили.



Пороговое значение уровня значимости (p) при проверке статистических гипотез было принято за 0,05. Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.

Результаты и их обсуждение. *Противосудорожное действие кетогенной диеты.* У всех пациентов были получены данные о частоте припадков до начала лечения. Были проанализированы дневники припадков за квартал до начала применения кетогенной диеты, полученные результаты выступили в качестве исходной точки для оценки противосудорожного действия КД. Полученные в ходе лечения данные были проанализированы относительно исходной частоты припадков. В ходе исследования КД была успешно инициирована у 24 пациентов, все они продолжили прием КД на амбулаторном этапе. Нами получена достоверная динамика относительно исходных данных: за первый квартал лечения медиана снижения частоты припадков составила 48 % [24,1; 86,5] ($p < 0,05$), за второй 44,2 % [23,9; 85,9] ($p < 0,05$), за третий 48 % [24,5; 84,5] ($p < 0,05$), за четвертый квартал 49,5 % [24,8; 84,3] ($p < 0,05$) и за шестой квартал 50 % [23; 81] ($p < 0,05$) (рисунок 1).

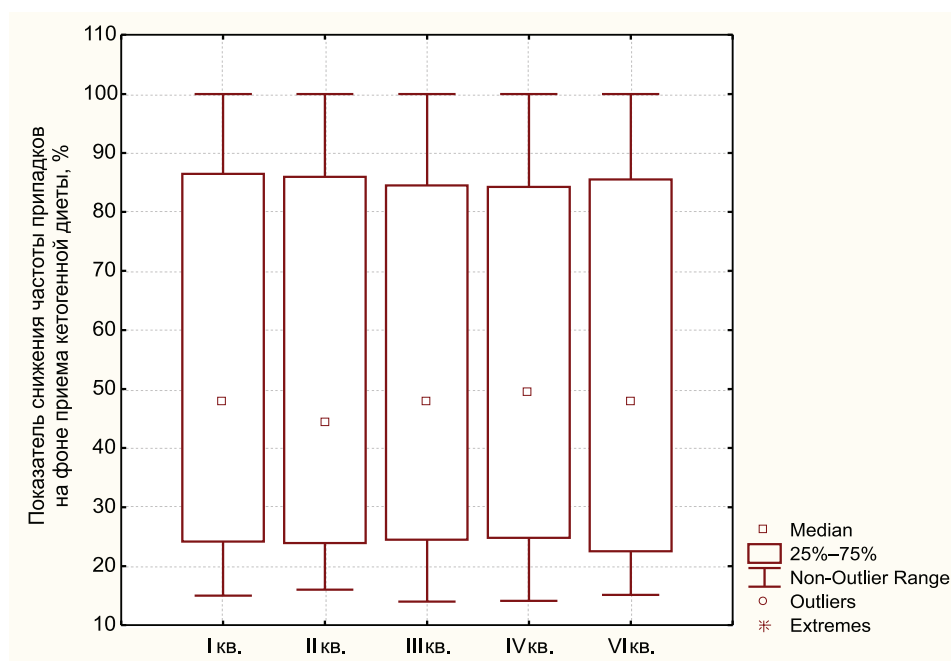


Рисунок 1 — Динамика частоты припадков на фоне лечения

При этом достоверных отличий по противосудорожному действию КД между всеми кварталами наблюдения не получено (Kruskal — Wallis test, $p = 0,9$). Полученные данные свидетельствуют о том, что КД проявляет свой терапевтический потенциал уже за первый квартал приема, и не изменяет противосудорожное действие в дальнейшем. Это потенциально делает трехмесячный срок наблюдения достаточным временным промежутком для оценки эффективности применения КД для лечения ФРЭ.

В исследовании приняло участие 14 девочек и 10 мальчиков. В обеих гендерных группах было достигнуто достоверное снижение частоты припадков. При этом последующий статистический анализ не выявил наличия достоверных отличий по снижению частоты припадков между группами девочек и мальчиков, таблица 1.

Таблица 1 — Сравнительный анализ динамики частоты припадков на фоне приема КД в зависимости от пола пациента, Me % [LQ; UQ]

Группа	I кв.	II кв.	III кв.	IV кв.	VI кв.
Мальчики	48 [35,1; 93,7]	42 [38; 95]	49,1 [37; 90]	49,5 [39; 92]	49,5 [38,2; 93]
Девочки	45 [24; 80]	50 [21; 79]	48 [24; 79]	48,2 [21; 76]	49,5 [22; 70]
Различия между группами, p	0,61*	0,8*	0,64*	0,46*	0,7*

* Нет достоверных отличий между группами по U -критерию Манна — Уитни, $p > 0,05$.



Указанные выше данные свидетельствуют о том, противосудорожное действие КД не зависит от пола пациента.

Медиана возраста исходной выборки составила 7 лет [LQ 5; UQ 10,5]. При проведении корреляционного анализа между возрастом пациента и противосудорожным действием КД (показатель снижения частоты припадков) нами не установлено статистически достоверной взаимосвязи за первый ($r_s = 0,08$; $p > 0,05$), второй ($r_s = 0,05$; $p > 0,05$), третий ($r_s = 0,06$; $p > 0,05$), четвертый ($r_s = 0,12$; $p > 0,05$) и шестой кварталы лечения ($r_s = 0,13$; $p > 0,05$). Из чего следует, что противосудорожное действие КД не зависит от возраста пациента.

Медиана продолжительности заболевания составила 4 года [LQ 1,5; UQ 7]. В ходе проведения корреляционного анализа нами установлена статистически значимая, умеренная, обратная взаимосвязь между продолжительностью заболевания и снижением частоты припадков на фоне приема КД за первый ($r_s = -0,43$, $p < 0,05$), второй ($r_s = -0,38$; $p < 0,05$), третий ($r_s = -0,35$; $p < 0,05$), четвертый ($r_s = -0,34$; $p < 0,05$) и шестой кварталы лечения ($r_s = -0,35$; $p < 0,05$). Учитывая, что за двухлетний период у пациента, страдающего ФРЭ, завершается формирование новых патологических нейронных связей (вовлечение в эпилептогенез нейронов, ранее имевших нормальную функциональную активность), исследуемая выборка была подразделена на две группы.

В первую группу вошли пациенты, имевшие анамнез заболевания менее двух лет, а во вторую группу соответственно вошли лица с анамнезом заболевания более двух лет. У пациентов первой группы медиана показателя снижения частоты припадков за первый квартал составила 86,9 % [58,2; 97,6], за второй 87 % [59; 97,8], за третий 84,5 % [58; 95,5], за четвертый 84,6 % [55,3; 96] и 81 % [54; 97] за шестой квартал лечения, достоверных отличий между кварталами не обнаружено (Kruskal – Wallis test, $p = 0,9$).

Среди пациентов второй группы медиана показателя снижения частоты припадков за первый квартал составила 33,9 % [20,5; 58] за второй 38,4 % [22,4; 49,6], за третий 38,5 % [21,5; 52,1], за четвертый 39 % [21,6; 52,2] и 40 % [21,5; 51,5] за шестой квартал лечения, достоверных отличий между кварталами не получено (Kruskal – Wallis test, $p = 0,95$). При сравнении медиан снижения частоты припадков у пациентов первой группы и второй групп, было установлено, что у пациентов первой группы уровень снижения частоты припадков был достоверно выше, чем у пациентов второй группы (Mann – Whitney test, первый $p = 0,012$; второй $p = 0,01$; третий $p = 0,018$; четвертый $p = 0,015$; шестой кварталы $p = 0,019$).

В исследуемой выборке медиана количества ПЭЛС, принимаемых на момент начала КД, составила 2 [LQ 1,5; UQ 3]. Стоит отметить, что с целью сохранения чистоты исследования, с момента инициации КД, коррекция схемы приема антиконвульсантов не производилась. В ходе проведения корреляционного анализа нами не выявлено статистически значимой взаимосвязи между количеством ПЭЛС, принимаемых совместно с КД, и снижением частоты припадков на фоне приема КД за первый ($r_s = 0,19$; $p > 0,05$), второй ($r_s = 0,09$; $p > 0,05$), третий ($r_s = 0,14$; $p > 0,05$), четвертый ($r_s = 0,15$; $p > 0,05$) и шестой ($r_s = 0,22$; $p > 0,05$) кварталы лечения. Из чего следует, что противосудорожное действие КД не зависит от количества ПЭЛС, принимаемых совместно с кетогенным рационом.

Целевой уровень кетонурии, обеспечивающий противосудорожный эффект кетогенной диеты. В исследуемой выборке медиана уровня кетонурии за первый квартал составила 3,9+ [3,8; 4], за второй квартал 3,9+ [3,85; 4], за третий квартал 3,9+ [3,8; 4], за четвертый 3,9+ [3,85; 4] и 3,9+ [3,8; 4] за шестой квартал лечения. При этом за весь период наблюдения не выявлено статистически достоверных отличий между кварталами (H-критерий, $p = 0,98$). Установлена умеренная, прямая, статистически значимая связь между уровнем кетонурии и величиной снижения частоты припадков: за первый ($r_s = 0,65$; $p < 0,05$), второй ($r_s = 0,69$; $p < 0,05$), третий ($r_s = 0,59$; $p < 0,05$), четвертый ($r_s = 0,54$; $p < 0,05$) и шестой ($r_s = 0,58$; $p < 0,05$) кварталы лечения.

Учитывая указанные выше данные, была выдвинута гипотеза, что стабильный уровень кетонурии в 4+ и является той самой величиной, при которой КД проявляет свою терапевтическую эффективность. Для подтверждения данной гипотезы был выполнен анализ распределения пациентов по уровням кетонурии 4+ и менее 4+ среди группы лиц достигших целевого снижения частоты припадков на ≥ 50 % и нет. Применение точного критерия Фишера выявило, что среди группы пациентов, достигших снижения частоты припадков ≥ 50 %, количество пациентов со средним уровнем кетонурии в 4+ было достоверно больше, чем среди группы пациентов, не достигших целевого терапевтического эффекта КД, что указано в таблице 2.



Таблица 2 — Распределение пациентов по уровню кетонурии в зависимости от терапевтического эффекта КД

Период исследования	Эффект достигнут		Нет эффекта		p
	Кетонурия 4+	Кетонурия <4+	Кетонурия 4+	Кетонурия <4+	
I кв.	9	3	2	10	$p = 0,0061^*$
II кв.	9	3	1	11	$p = 0,0014^*$
III кв.	9	3	1	11	$p = 0,0014^*$
IV кв.	9	3	2	10	$p = 0,0061^*$
VI кв.	9	3	1	11	$p = 0,0014^*$

* Имеются достоверные отличия между группами по точному критерию Фишера, $p < 0,05$.

Полученные данные подтвердили гипотезу о том, что именно стабильный уровень кетонурии в 4+ свидетельствует о наличии в организме пациента кетоза, достоверно позволяющего достичь большего контроля над припадками, чем уровень кетонурии менее 4+. Практическая значимость полученных результатов заключается в том, что пациенту с ФРЭ для достижения терапевтического эффекта КД необходим стабильный уровень кетонурии 4+.

В исследуемой выборке медиана уровня кетонемии за первый квартал составила 2,75 ммоль/л [2,3; 3,6], за второй квартал 2,8 ммоль/л [2,4; 3,5], за третий квартал 2,8 ммоль/л [2,45; 3,5], четвертый 2,7 ммоль/л [2,5; 3,5] и 2,8 ммоль/л [2,45; 3,5] за шестой кварталы лечения (рисунок 2).

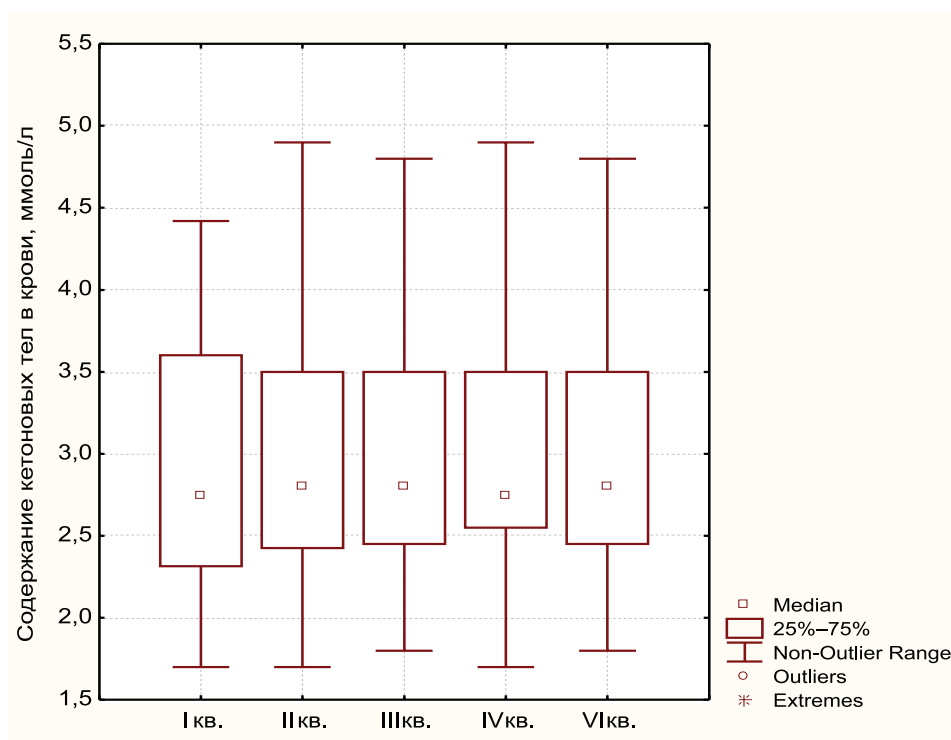


Рисунок 2 — Динамика содержания кетоновых тел в крови на фоне приема кетогенной диеты

При этом за весь период наблюдения не выявлено статистически достоверных отличий между кварталами (Kruskal – Wallis test, $p = 0,97$). Установлена сильная, прямая, статистически значимая взаимосвязь между уровнем кетонемии и величиной снижения частоты припадков: за первый ($r_s = 0,89$; $p < 0,05$), второй ($r_s = 0,87$; $p < 0,05$), третий ($r_s = 0,86$; $p < 0,05$), четвертый ($r_s = 0,85$; $p < 0,05$) и шестой ($r_s = 0,87$; $p < 0,05$) кварталы.

Для определения уровня кетонемии, сопряженного с достаточным противосудорожным эффектом КД, исследуемая выборка была подразделена на две группы. В первую группу вошли пациенты, достигшие целевого снижения частоты припадков на 50 % и более, а во вторую группу — соответственно лица с недостаточным противосудорожным действием КД.

У пациентов первой группы медиана показателя кетонемии за первый квартал составила 3,6 ммоль/л [3; 3,9], за второй 3,5 ммоль/л [3,1; 3,9], за третий 3,5 ммоль/л [3,2; 3,9], за четвертый 3,5 ммоль/л [3; 3,9] и 3,5 ммоль/л [3,15; 3,9] за шестой квартал лечения, достоверных отличий по уровню кетонемии между кварталами не обнаружено (Kruskal – Wallis test, $p = 0,98$).

Среди пациентов второй группы медиана уровня кетонемии за первый квартал была 2,3 ммоль/л [2,2; 2,7] за второй 2,5 ммоль/л [2,2; 2,7], за третий 2,4 ммоль/л [2,3; 2,65], за четвертый 2,6 ммоль/л [2,2; 2,7], и 2,45 ммоль/л [2,2; 2,7] за шестой квартал лечения, достоверных отличий по уровню кетонемии между кварталами не получено (Kruskal – Wallis test, $p = 0,95$).

При сравнении показателей содержания кетоновых тел в крови у пациентов первой группы и второй группы было установлено, что в ходе лечения уровней кетонемии у пациентов первой групп были достоверно выше, чем у пациентов второй группы (Mann – Whitney test, первый $p = 0,00015$; второй $p = 0,00013$; третий $p = 0,0001$; четвертый $p = 0,0001$; шестой $p = 0,0001$ кварталы наблюдения).

За весь период наблюдений медиана уровня кетонемии в исследуемой выборке составила 3 ммоль/л [2,4; 3,5]. Учитывая, что нами не было получено достоверных отличий между уровнями кетонемии между кварталами, а также наличие прямой, достоверной корреляции между снижением частоты припадков и уровнем кетоновых тел в крови, данный показатель был использован как критерий для сравнения по точному тесту Фишера. Применение точного критерия Фишера выявило, что среди группы пациентов, достигших снижения частоты припадков $\geq 50\%$, количество пациентов с уровнем кетонемии в ≥ 3 ммоль/л было достоверно больше, чем среди группы пациентов, не достигших целевого терапевтического эффекта КД (таблица 3).

Таблица 3 — Распределение пациентов по уровню кетонемии в зависимости от терапевтического эффекта КД

Период исследования	Эффект достигнут		Нет эффекта		p
	Кетонемия ≥ 3 ммоль/л	Кетонемия < 3 ммоль/л	Кетонемия ≥ 3 ммоль/л	Кетонемия < 3 ммоль/л	
I кв.	10	2	1	11	$p = 0,0003^*$
II кв.	9	3	1	11	$p = 0,0014^*$
III кв.	9	3	2	10	$p = 0,0061^*$
IV кв.	10	2	1	11	$p = 0,0003^*$
VI кв.	10	2	1	11	$p = 0,0003^*$

* Имеются достоверные отличия между группами по точному критерию Фишера, $p < 0,05$.

Целевой уровень гликемии, обеспечивающий противосудорожный эффект кетогенной диеты. В исследуемой выборке медиана уровня гликемии за первый квартал составила 4,25 ммоль/л [4; 4,5], за второй квартал 4,2 ммоль/л [3,95; 4,4], за третий квартал 4,25 ммоль/л [3,95; 4,4], за четвертый 4,2 ммоль/л [4; 4,5] и 4,2 ммоль/л [4; 4,4] за шестой квартал лечения, при этом за весь период наблюдения не выявлено статистически достоверных отличий между кварталами (Kruskal – Wallis test, $p = 0,2$).

Установлена обратная, статистически значимая связь между уровнем гликемии и величиной снижения частоты припадков: за первый ($r_s = -0,89$; $p < 0,05$), второй ($r_s = -0,56$; $p < 0,05$), третий ($r_s = -0,74$; $p < 0,05$), четвертый ($r_s = -0,65$; $p < 0,05$) и шестой ($r_s = -0,69$; $p < 0,05$).

Для определения уровня гликемии, сопряженного с достаточным противосудорожным эффектом КД, исследуемая выборка была подразделена на две группы. В первую группы вошли пациенты, достигшие целевого снижения частоты припадков на 50 % и более, а во вторую группу соответственно вошли лица с недостаточным противосудорожным действием КД. У пациентов первой группы медиана показателя гликемии за первый квартал составила 4 ммоль/л [4; 4,1], за второй 4 ммоль/л [3,9; 4], за третий 3,95 ммоль/л [3,9; 4,1], за четвертый 4 ммоль/л [3,9; 4] и 4 ммоль/л [3,9; 4,1] за шестой квартал лечения, достоверных отличий по уровню гликемии между кварталами не обнаружено (Kruskal – Wallis test, $p = 0,74$). Среди пациентов второй группы медиана уровня гликемии за первый квартал был 4,5 ммоль/л [4,4; 4,55] за второй 4,4 ммоль/л [4,2; 4,5], за третий 4,4 ммоль/л [4,3; 4,55], за четвертый 4,4 ммоль/л [4,3; 4,6] и 4,4 ммоль/л [4,25; 4,5] за шестой квартал лечения, достоверных отличий по уровню гликемии между кварталами не получено (Kruskal – Wallis test, $p = 0,41$). При сравнении показателей гликемии крови у пациентов первой

группы и второй группы было установлено, что в ходе лечения медианы уровней гликемии у пациентов первой групп были достоверно выше, чем у пациентов второй группы (Mann – Whitney test, первый $p = 0,000032$; второй $p = 0,0014$; третий $p = 0,00019$; четвертый $p = 0,0001$; шестой $p = 0,0004$ кварталы наблюдения).

За весь период наблюдений медиана уровня гликемии в исследуемой выборке составила 4,2 ммоль/л [4; 4,5]. Учитывая, что нами не было получено достоверных отличий между уровнями гликемии между кварталами, а также наличие обратной, достоверной корреляции между снижением частоты припадков и уровнем глюкозы в крови, данный показатель был использован как критерий для сравнения по точному тесту Фишера. Применение точного критерия Фишера выявило, что среди группы пациентов, достигших снижения частоты припадков $\geq 50\%$, количество пациентов с уровнем гликемии $\leq 4,2$ ммоль/л было достоверно больше, чем среди группы пациентов, не достигших целевого терапевтического эффекта КД (таблица 4).

Таблица 4 — Распределение пациентов по уровню гликемии в зависимости от терапевтического эффекта КД

Период исследования	Эффект достигнут		Нет эффекта		<i>p</i>
	Гликемия $\leq 4,2$ ммоль/л	Гликемия $>4,2$ ммоль/л +	Гликемия $\leq 4,2$ ммоль/л	Гликемия $> 4,2$ ммоль/л	
I кв.	9	3	2	10	$p = 0,0061^*$
II кв.	9	3	1	11	$p = 0,0014^*$
III кв.	9	3	2	10	$p = 0,0061^*$
IV кв.	8	4	2	10	$p = 0,018^*$
VI кв.	9	3	2	10	$p = 0,0061^*$

* Имеются достоверные отличия между группами по точному критерию Фишера, $p < 0,05$.

Заключение. Установлено, что КД проявляет достоверное противосудорожное действие уже за первый квартал приема ($p < 0,05$). При этом статистически значимых отличий по терапевтическому действию КД за полтора года наблюдения не выявлено ($p = 0,9$). Таким образом, трехмесячный курс приема КД, продемонстрирован как достаточный срок наблюдения, позволяющий оценить противосудорожную эффективность при применении КД для лечения ФРЭ у пациентов детского возраста.

Выявлено, что возраст и пол ребенка, а также количество ПЭЛС, применяемых совместно с КД, не оказали статистически значимого влияния на противосудорожное действие КД, поэтому данные факторы не могут являться предикторами эффективности при применении КД для лечения ФРЭ у пациентов детского возраста.

Получена достоверная корреляция ($r_s = -0,43$; $p < 0,05$ / $r_s = -0,38$; $p < 0,05$ / $r_s = -0,35$; $p < 0,05$ / $r_s = -0,34$; $p < 0,05$ / $r_s = -0,35$; $p < 0,05$), свидетельствующая о том, что чем больше у пациента анамнез заболевания, тем ниже будет ожидаемое противосудорожное действие КД. При этом установлено, что у лиц с продолжительностью заболевания менее двух лет противосудорожное действие КД достоверно сильнее, чем у лиц с продолжительностью заболевания свыше двух лет ($p = 0,012$ / $p = 0,01$ / $p = 0,018$ / $p = 0,015$ / $p = 0,019$). Это свидетельствует о целесообразности раннего применения КД для лечения ФРЭ у детей.

Установлена статистически значимая связь между уровнем кетонурии и величиной снижения частоты припадков ($r_s = 0,65$; $p < 0,05$ / $r_s = 0,69$; $p < 0,05$ / $r_s = 0,59$; $p < 0,05$ / $r_s = 0,54$; $p < 0,05$ / $r_s = 0,58$; $p < 0,05$). Выявлено, что уровень кетонурии в 4+ свидетельствует о наличии изменений метаболизма, достоверно позволяющих достичь большего контроля над припадками, чем уровень кетонурии менее 4+ ($p = 0,0061$ / $p = 0,0014$ / $p = 0,0014$ / $p = 0,0061$ / $p = 0,0014$). Стабильный уровень кетонурии у лиц, получающих КД, необходим для обеспечения хорошего противосудорожного эффекта диетотерапии.

Установлена статистически значимая связь между уровнем кетонемии и величиной снижения частоты припадков ($r_s = 0,89$; $p < 0,05$ / $r_s = 0,87$; $p < 0,05$ / $r_s = 0,86$; $p < 0,05$ / $r_s = 0,85$; $p < 0,05$ / $r_s = 0,87$; $p < 0,05$). Выявлено, что уровень кетонемии >3 ммоль/л свидетельствует о наличии изменений метаболизма, достоверно позволяющих достичь большего контроля над припадками, чем уровень кетонемии <3 ммоль/л ($p = 0,0003$ / $p = 0,0014$ / $p = 0,0061$ / $p = 0,0003$ / $p = 0,0003$). При применении КД для обеспечения хорошего противосудорожного эффекта необходимо достичь уровня кетонемии >3 ммоль/л.



Установлена статистически значимая связь между уровнем гликемии и величиной снижения частоты припадков ($r_s = -0,89; p < 0,05 / r_s = -0,56; p < 0,05 / r_s = -0,74; p < 0,05 / r_s = -0,65; p < 0,05 / r_s = -0,69; p < 0,05$). Выявлено, что уровень гликемии $\leq 4,2$ ммоль/л свидетельствует о наличии изменений метаболизма, достоверно позволяющих достичь большего контроля над припадками, чем уровень гликемии $> 4,2$ ммоль/л ($p = 0,0061 / p = 0,0014 / p = 0,0061 / p = 0,018 / p = 0,0061$). При применении КД для обеспечения хорошего противосудорожного эффекта необходимо достичь уровня гликемии $\leq 4,2$ ммоль/л.

Литература

1. Kossoff, E. H. Worldwide use of the ketogenic diet / E. H. Kossoff, J. R. Mc Grogan // *Epilepsia*. — 2005. — Vol. 46(2). — P. 280–289.
2. Seizure resistance is dependent upon age and calorie restriction in rats fed a ketogenic diet / K. J. Bough [et al.] // *Epilepsy Res.* — 1999. — Vol. 35(1). — P. 21–28.
3. Efficacy and safety of the ketogenic diet in Chinese children / C. Suo [et al.] // *Seizure*. — 2013. — Vol. 22(3). — P. 174–178.
4. Hartman, A. L. Clinical aspects of the ketogenic diet / A. L. Hartman, E. P. Vining // *Epilepsia*. — 2007. — Vol. 41(1). — P. 31–42.
5. Gilbert, D. L. The ketogenic diet: seizure control correlates better with serum beta-hydroxybutyrate than with urine ketones / D. L. Gilbert, P. L. Pyzik, J. M. Freeman // *J. Child. Neurol.* — 2000. — Vol. 15(12). — P. 787–790.

The use of a ketogenic diet for the treatment of pharmaco-resistant epilepsy in children

Likhachev S. A., Zaitsev I. I., Kulikova S. L.

*State Institution «Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery»,
Minsk, Republic of Belarus*

Taking antiepileptic drugs does not allow to achieve control over seizures in 30 % of children with epilepsy. Seizures that persist against the background of taking anticonvulsants cause damage to the physical and mental health of children, significantly increase the risk of premature death, as well as significantly worsen the quality of life of the patient and his family. Treatment-resistant seizures are a criterion for the use of alternative therapies, one of which is the ketogenic diet. Currently, the presence of an anticonvulsant effect in the ketogenic diet is not in doubt, but the duration of treatment that allows us to reliably assess the effectiveness of treatment remains controversial. Taking a fat-based diet can improve seizure control by altering your metabolism. The loss of metabolic parameters (ketonuria, ketonemia, glycemia) associated with a good anticonvulsant effect of the ketogenic diet is still debatable. The article presents the results of one and a half years of using the ketogenic diet for the treatment of pharmaco-resistant epilepsy in children. The dynamics of the anticonvulsant effect of the method, as well as the relationship between the metabolism and the therapeutic effectiveness of the ketogenic diet, are demonstrated.

Keywords: ketogenic diet, pharmaco-resistant epilepsy, children.

Поступила 11.06.2021

