

УДК 616.853 – 053.2 : 615.874.2

В.О. СВИСТІЛЬНИК, к. мед. н.

/Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ/

## Кетогенна дієта – метод лікування рефрактерних форм епілепсії у дітей

### Резюме

Незважаючи на застосування в дитячій епілептіології широкої лінійки, в тому числі сучасних антиепілептичних препаратів (АЕП), контроль над епілептичними нападами відсутній майже у 30% хворих.

Мета роботи: вивчення ефективності кетогенної дієти (КД) у дітей з різними формами епілепсії, резистентної до АЕП. КД призначалася хворим з епілепсією при неефективності як мінімум двох АЕП. КД отримували п'ятеро хворих із симптоматичним синдромом Веста і троє пацієнтів із симптоматичною парціальною скроневою епілепсією.

У результаті застосування КД протягом 4 тижнів у всіх пацієнтів із синдромом Веста терапія виявилася ефективною: у 3 хворих частота нападів зменшилася більш ніж на 75%, а у 2 пацієнтів отримано повний контроль нападів. У дітей з симптоматичною парціальною скроневою епілепсією застосування КД істотно не вплинуло на частоту нападів.

Таким чином, отримані результати дозволяють рекомендувати застосування КД при рефрактерних до АЕП синдромах Веста.

**Ключові слова:** епілепсія, епілептичний синдром, лікування епілепсії, кетогенна дієта

Епілепсія та епілептичний синдром залишаються одними з найбільш поширених захворювань нервової системи у дітей і призводять до тяжкої соціальної дезадаптації. Досягнення молекулярної генетики та біохімії свідчать, що епілепсія – це гетерогенна група захворювань, серед якої 2/3 складають доброякісні форми і 1/3 – прогностично несприятливі резистентні форми. В останні роки у світі досягнуто значного медикаментозного контролю над епілептичними нападами при різних формах епілепсії, обумовленого впровадженням у практику відео-електроенцефалографічного моніторингу, методів нейровізуалізації. Незважаючи на застосування в дитячій епілептіології сучасних антиепілептичних препаратів (АЕП), контроль над епілептичними нападами відсутній майже у 30% хворих.

У комплексній терапії епілепсій є недостатньо вирішеною проблемою фармакорезистентності епілептичних нападів при довготривалій терапії базовими АЕП [1, 2]. Це обумовлює необхідність використання при рефрактерних формах епілепсій альтернативних методів лікування, зокрема кетогенної дієти (КД), ефективність якої, за даними багатьох авторів [2, 4, 5], не поступається новим АЕП.

КД – є дієта з високим вмістом жирів, з низьким вмістом вуглеводів і адекватним віковій потребі рівнем протеїнів, використовується як альтернативна терапія при різних формах епілепсій [3, 7]. При КД головним субстратом церебрального метаболізму є кетоніві тіла, які через гематоенцефалічний бар'єр потрапляють до мозку. Протисудомний ефект КД обумовлений кетотичним станом, що виникає внаслідок заміни джерела енергії з вуглеводів на жири і активації антиоксидантних механізмів мозку.

Нещодавні дослідження американських епілептологів показали, що КД обумовлює експресію мітохондріальних непарних протеїнів, які відіграють нейропротекторну роль при епілептичних нападах [4, 6]. Установлено позитивний вплив кетотичного стану на нейротрансмітерні системи мозку: зростання синтезу GABA, яка є гальмівним нейротрансмітером мозку, що на тлі призначення КД призводить до зменшення частоти епілептичних нападів.

Відомий протисудомний ефект жирних кислот, особливо поліненасичених, в зменшенні частоти епілептичних нападів [4, 7].

Існують такі види кетогенної дієти:

- Класична. Вперше описана Wilder у 1921 році, і такий вид КД передбачає споживання з їжею середньо-ланцюгових тригліцеридів, співвідношення яких до нежирів, тобто до протеїнів і вуглеводів, складає 4:1.
- Модифікація Atkins. Даний варіант КД не обмежує калораж пацієнта і дозволяє більш вільно розраховувати кількість жирів і протеїнів; згідно з даною модифікацією КД співвідношення жирів до нежирів – 3:1.
- Дієта з низьким глікемічним індексом.

Всі вищезазначені види КД спричиняють певну ступінь кетозу і передбачають обмеження пацієнта у споживанні вуглеводів.

**Метою** нашого дослідження було вивчення ефективності КД у дітей з різними формами резистентних епілепсій.

### Матеріали та методи дослідження

Діагноз епілепсії встановлювався на підставі міжнародних стандартів діагностики епілепсії, враховуючи вік її дебюту, характер і частоту нападів, патологічну симптоматику неврологічного статусу. Клінічні та інструментальні методи обстеження (ЕЕГ, МРТ головного мозку), проведені 123 хворим на епілепсію, серед яких було 45 пацієнтів з ідіопатичними формами епілепсії і 78 пацієнтів – з симптоматичними формами епілепсії та симптоматичними епілептичними синдромами (ЕС). Медикаментозна терапія хворим з епілепсією призначалася згідно з рекомендаціями Міжнародної протіепілептичної ліги залежно від форми епілепсії. КД призначалася хворим з епілепсією при неефективності як мінімум двох АЕП.

Перед застосуванням КД проводився моніторинг біохімічних показників крові (рівень глюкози, амілази, сечовини, креатиніну, білірубину, АлАТ, АсАТ), рівень кетонурії, УЗД органів черевної порожнини, нирок. Протягом короткої госпіталізації терміном від

4 до 10 діб після обстеження функції печінки, підшлункової залози, нирок пацієнтам рекомендувалася відповідна їжа, розраховувалася щоденний калораж харчування. На підставі біохімічних обстежень проводився контроль рівня глюкози у крові та рівня кетонурії.

Ефективність лікування оцінювали згідно з міжнародними критеріями ефективності терапії антиепілептичними препаратами [2]:

- повний медикаментозний контроль нападів – 100-відсоткова ефективність;
- 75% зниження частоти нападів – 75-відсоткова ефективність;
- зменшення частоти нападів на 50% – 50-відсоткова ефективність;
- зменшення частоти нападів менше, ніж на 50% – терапія не ефективна.

## Результати та їх обговорення

КД отримували троє дітей 10, 12 і 13 років, відповідно, з симптоматичною парціальною скроневою епілепсією і пацієнти з симптоматичним синдромом Веста (5 дітей), у яких медикаментозна терапія виявилася неефективною. У хворих зі скроневою епілепсією дебют захворювання у вигляді простих, складних парціальних і парціальних зі вторинною генералізацією епілептичних нападів зареєстрований у віці від 1 до 10 років, з незначним переважанням частоти дебюту нападів до 3-х років (3 дітей). За даними ЕЕГ виявлені комплекси пік – повільна хвиля в центральних, скроневих відведеннях з тенденцією до генералізації. Виявлені структурні порушення мозку у вигляді мезіального темпорального склерозу, за даними МРТ, підтверджували клінічний діагноз симптоматичної парціальної скроневої епілепсії у цих хворих. У дітей з синдромом Веста епілептичні напади в формі інфантильних спазмів реєструвалися з частотою від 10 до 100 нападів на добу, які дебютували протягом першого року життя. Діагноз синдрому Веста був підтверджений результатами ЕЕГ (зареєстрована гіпсаритмія); структурні порушення у вигляді двосторонніх кірково-підкіркових атрофій головного мозку, виявлені при МРТ, уточнювали діагноз симптоматичного синдрому Веста в обстеженій групі хворих.

КД призначалася в умовах стаціонару у вигляді модифікації Atkins. Важливою проблемою використання КД є правильний розрахунок щоденних потреб дитини у протеїнах, жирах, вуглеводах, мінеральних речовинах і вітамінних та можливість приготування смачної їжі, яку б дитина не відмовилася споживати. У зв'язку з цим співпраця з дієтологом є важливою складовою успішного призначення КД. Розрахунок щоденного калоражу і протеїнів у харчуванні хворих проведено згідно з віковими потребами дитячого організму в енергії та протеїнах, враховуючи масу тіла хворого (табл. 1).

**Таблиця 1.** Щоденний калораж і потреба у протеїнах залежно від віку хворих

Вік	Калораж, ккал	Потреби в протеїнах, г
1–2 роки (n=3)	1120	28
3–5 років (n=2)	1120	16
6–10 років (n=1)	1800	30
Старше 11 років (n=2)	1900	38

Як видно з таблиці 1, вікова щоденна потреба в енергії (калораж), наприклад, для дітей 1–2 років, складала 1120 ккал і розрахована за формулою  $80 \text{ ккал/кг}$ , тобто  $(80 \times 14 = 1120)$ . Розрахунок щоденного калоражу для дітей 3–5 років проводився за формулою

$70 \text{ ккал/кг}$  і складав 1120 ккал; для дітей 6–10 років – за формулою  $60 \text{ ккал/кг}$  і складав 1800 ккал; для дітей старше 11 років –  $50 \text{ ккал/кг}$  і складав 1900 ккал, відповідно. Щоденна потреба у протеїнах для дітей 1–2 років розраховувалася за формулою  $2 \text{ г/кг}$  і складала 28 грамів. Для дітей 3–5, 6–10 і старше 11 років розрахунок щоденної потреби у протеїнах проводився за формулою  $1 \text{ г/кг}$  і складав 16, 30, 38 грамів, відповідно (див. табл. 1). Розрахунок щоденного споживання жирів і вуглеводів в раціоні харчування хворих на КД здійснювався на підставі кетогенного співвідношення, враховуючи вікову потребу у протеїнах (табл. 2).

**Таблиця 2.** Щоденна потреба у жирах, вуглеводах і протеїнах у пацієнтів на кетогенній дієті залежно від їхнього віку

Вік дитини	Жири, г	Вуглеводи, г	Протеїни, г
1–2 роки (n=3)	108,4	8,3	28,0
3–5 років (n=2)	112,0	12,0	16,0
6–10 років (n=1)	180,0	15,0	30,0
Старше 11 років (n=2)	190,0	9,5	38,0

Як видно з таблиці 2, щоденна потреба дитини 1–2 років у жирах на КД складала 108,4 г. Розрахунок цієї потреби проводився з урахуванням щоденного калоражу і калорійної цінності однієї кетогенної одиниці (31 ккал), тобто  $1120 \text{ ккал} : 31 \text{ ккал} = 36,13 \times 3 \text{ г} = 108,4 \text{ г}$ . Зважаючи на особливо високу вікову потребу дітей 1–2 років у протеїнах, розрахунки добової потреби у жирах і вуглеводах для дітей 1–2 років визначалися на підставі кетогенного співвідношення 3:1.

Для пацієнтів 3–5, 6–10 і старше 11 років щоденна вікова потреба в жирах складала 112,0 г, 180,0 г, 190,0 г, відповідно. Для пацієнтів 3–5, 6–10 і старше 11 років використовувалася калорійна цінність однієї кетогенної одиниці – 40 ккал. Таким чином,  $1120 \text{ ккал} : 40 \text{ ккал} = 28 \times 4 \text{ г} = 112 \text{ г}$ . Аналогічно отримана щоденна потреба у жирах для дітей вікових категорій 6–10 і старше 11 років (див. табл. 2).

Вікові потреби у вуглеводах на КД склали 8,3 г, 12 г, 15 г, 9,5 г для дітей 1–2, 3–5, 6–10 і старше 11 років, відповідно (див. табл. 2). Як видно з таблиці 2, на фоні призначення КД відбувається суттєве обмеження споживання вуглеводів серед всіх вікових груп дітей. Проте споживання дитиною протеїнів не обмежується і враховує вікову потребу всіх вікових груп хворих (див. табл. 2).

Перелік продуктів, які застосовувалися для кетогенної дієти у дитини старшого віку: джерела протеїнів: м'ясо, риба, домашня птиця, сир, яйця; жири: вершкове масло, збиті вершки, олія, майонез; вуглеводи: овочі та фрукти А типу. Як відомо, овочі, залежно від рівня вмісту вуглеводів, розподіляються на А і В типи. Група В передбачає високий вміст вуглеводів. Цукор і глюкоза у значній мірі обмежувалися в раціоні харчування при КД.

Приблизний перелік страв для дитини 10 років на сніданок (кетогенна дієта): відварна або парова капуста брокколи з олією та спеціями; м'ясо птиці з маслом і салатом; збиті вершки з шоколадом без цукру.

У дітей раннього дитячого віку (пацієнтів з синдромом Веста) як КД застосовувалася суміш, збагачена жирами (CetoCal). У період призначення КД хворі не отримували АЕП. Рівень глюкози у крові у пацієнтів протягом прийому КД складав  $5,1 \text{ ммоль/л}$ , що відповідає нормі. У 4 хворих на фоні призначення КД визначалася помірна кетонурія, яка обумовлена кетотичним станом і наявністю кетонів у сечі. Контроль рівня кетонурії проводився щоденно.

Тривалість споживання кетогенної дієти складала від 3 до 10 місяців і залежала від її ефективності та наявності побічних ефектів.

Відомо, що при запровадженні КД можуть виникати такі побічні ефекти:

- диспепсичні порушення (анорексія, нудота, блювання, закреп);
- панкреатит, гепатит;
- анемія;
- уролітіаз;
- кардіоміопатія;
- приєднання супутніх вірусних і бактеріальних інфекцій, пневмонія;
- сепсис;
- дефіцит вітамінів і мінералів;
- гіпокарнитинемія, гіпопротеїнемія;
- порушення щільності кісткової тканини.

Для запобігання можливих побічних дій КД пацієнти знаходяться під постійним спостереженням дитячого невролога і педіатра. З метою корекції дефіциту водорозчинних вітамінів (групи В і С) дітям призначалися вітаміни зазначених груп у лікувальних дозах, однак, з урахуванням того, що вітамінні комплекси не повинні містити глюкозу. Протягом усього періоду призначення КД з дитиною та її батьками працював психолог.

Протягом 4-х тижнів застосування КД у трьох хворих з синдромом Веста частота нападів зменшилася більше, ніж на 75%, у двох дітей з синдромом Веста отримано повний контроль нападів. У всіх пацієнтів з симптоматичною скроневією епілепсією застосування КД суттєво не вплинуло на частоту епілептичних нападів. Побічних ефектів у період прийому кетогенної дієти не зареєстровано.

## Висновки

1. КД – специфічний альтернативний метод лікування рефрактерних форм епілепсії.
2. Розпочинати КД необхідно в умовах стаціонару для запобігання можливих побічних ефектів.
3. Кетогенна дієта ефективна у дітей з генералізованими формами рефрактерної епілепсії (симптоматичний синдром Веста).
4. Для успішного застосування КД необхідна співпраця фахівців різних спеціальностей (невролога, педіатра, дієтолога, психолога тощо), а також середнього медичного персоналу.

## Список використаної літератури

1. Евтушенко С. К. Клиническая электроэнцефалография у детей / С. К. Евтушенко, А. А. Омеляненко. – Донець: Донеччина, 2005. – 860 с.
2. Лікування епілепсії та епілептичних синдромів у дітей: методичні рекомендації / Мартинюк В. Ю., Коноплянко Т. В., Евтушенко С. К. та ін. – К., 2012. – 18 с.
3. Свистильник В. О. Використання кетогенної дієти при рефрактерних формах епілепсії у дітей / В. О. Свистильник, Т. В. Коноплянко // Матеріали XV конференції Української протиепілептичної Ліги. – К., 2011. – С. 115–117.
4. J. Engel, J. R. Timothy A. Pedley. Epilepsy: A comprehensive textbook. – Philadelphia, second edition, 2008. – 2985 p.
5. Kossoff E. et al. When do seizures usually improve with the ketogenic diet? // Epilepsia. – 2008. – Vol. 49, No 2. – P. 329–333.
6. Neal E. et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial // Lancet Neurology. – 2008. – Vol.7. – P. 500–506.
7. Peter Burkart. The Ketogenic Diet // Proc. Educational Course Comprehensive Care / Integral epileptology in childhood. – Bielefeld-Bethel, 1999. – P. 77–84.

## Резюме

### Кетогенная диета – метод лечения рефрактерных форм эпилепсии у детей

В.А. Свистильник

Несмотря на применение в детской эпилептологии широкой линейки, в том числе современных антиэпилептических препаратов (АЭП), контроль над эпилептическими припадками отсутствует почти у 30% больных.

Цель работы: изучение эффективности кетогенной диеты (КД) у детей с разными формами эпилепсии, резистентными к АЭП.

КД назначалась больным с эпилепсией при неэффективности как минимум двух АЭП. КД получали пятеро больных с симптоматическим синдромом Веста и трое пациентов с симптоматической парциальной височной эпилепсией.

В результате применения КД в течение 4 недель у всех пациентов с синдромом Веста терапия оказалась эффективной: у 3 больных частота припадков уменьшилась более чем на 75%, а у 2 пациентов получен полный контроль припадков. У детей с симптоматической парциальной височной эпилепсией применение КД не оказало существенного влияния на частоту припадков.

Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать применение КД при рефрактерных к АЭП синдромах Веста.

**Ключевые слова:** эпилепсия, эпилептический синдром, лечение эпилепсии, кетогенная диета

## Summary

### The Ketogenic Diet is a Treatment of the Refractory Forms of Epilepsies in Children

V. Svystilnyk

Despite the use in the pediatric epileptology a wide group including modern antiepileptic drugs (AEDs), the control of epileptic seizures is almost absent in 30% of patients.

The purpose of the work: study the effectiveness of the ketogenic diet (KD) for children with different forms of resistant epilepsies to antiepileptic drugs.

The KD was assigned for patients suffered epilepsies with inefficiency at least of two AEDs. The KD was assigned for five patients with symptomatic of West's syndrome and three patients with symptomatic partial temporal lobe of epilepsy.

The therapy proved effective for patients with West's syndrome on the fourth week of the KD: 3 patients frequency of seizures decreased more than 75%; 2 patients received complete seizures control. The KD had almost no effect on the frequency of seizures for the children suffered symptomatic partial lobe epilepsy.

Therefore, the KD is effective treatment for children suffered resistant to AEDs West's syndromes.

**Key words:** Epilepsy, epileptic syndrome, therapy of epilepsies, ketogenic diet