



***Тема:* Кетогенная диета при
лечении эпилепсии у детей в
возрасте до 5 лет.**

Выполнила: Мустафина М. А. 202гр.

Проверила: Кошмаганбетова Г.К.

АКТУАЛЬНОСТЬ.

- **Эпилепсия** – хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными приступами, которые возникают в результате чрезмерной нейронной активности и сопровождаются различными клиническими и параклиническими проявлениями.
- **Распространенность эпилепсии** 40-70 человек на 100000 населения в развитых странах и у 100–190 человек на 100000 населения в развивающихся странах по данным базы данных Rochester Epidemiology Project.
- У 70% пациентов эпилепсия дебютирует в детском возрасте и считается одним из основных заболеваний в педиатрической неврологии. Частота эпилепсии в детской популяции составляет, по зарубежным данным, 0,5-0,75% детского населения. В Казахстане **2/3 заболеваемости эпилепсией приходится именно на детский возраст**. Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечаются среди детей первого года жизни, а так же плохой прогноз как для контроля над судорогами, так и для развития нервной системы.
- До 65% людей с эпилепсией будут иметь припадки, контролируемые противоэпилептическими средствами (AED) или вступить в спонтанную ремиссию в течение своей жизни . Тем не менее, это оставляет 35%, кто продолжит приступы, несмотря на лечение.
- **Кетогенная диета** - это сбалансированный лечебный рацион питания для пациентов с резистентной к другим видам терапии эпилепсией, характеризующийся высоким содержанием жиров, и низким - белков и углеводов.
- Во многих обсервационных исследованиях было показано, что КД может быть особенно эффективным и хорошо переносимое лечение для детей младшего возраста. Тем не менее, существуют ограниченные доказательства эффективности лечения .

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.

- ***Цель настоящего исследования*** оценить эффективность кетогенной диеты при лечении эпилепсией у пациентов в возрасте от 1 года до 5 лет.

ГИПОТЕЗА

- «Нулевая»-эффективность и переносимость КД и АЕД не имеет существенных различий.
- «Альтернативная»-эффективность и переносимость КД в разы выше, чем АЕД.

ЗАДАЧИ

- Произвести литературный обзор
- Определить группы пациентов генеральной совокупности для формирования выборки.
- Методом случайной выборки распределить пациентов на две группы:
 - 1. получающие КД
 - 2. получающие АЕД
- Проанализировать результаты анализов и сделать заключение.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

- Открытое рандомизированное контролируемое исследование

ВЫБОРКА

- Исследование проводилось на базе ОДКБ г. Актобе. В исследование были взяты пациенты в возрасте от 1 года до 5 лет с установленным диагнозом эпилепсия, у которых несмотря на полученное лечение двумя АЕД приступы продолжались с частотой 4 и более приступов в неделю.
- **Выборка-простая случайная.**

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

- 1. Возраст от 1 года до 5 лет (не больше 5 лет от начала исследования)
-
- 2. Подтвержден диагноз- Эпилепсия (анамнез, физикальное обследование пациента, данных ЭЭГ и нейровизуализации (МРТ и КТ головного мозга))
-
- 3. Частота эпилепсии больше 4 приступов в неделю. (по дневнику наблюдения)
-
- 4. Неудачный ответ на предыдущее лечение двумя противоэпилептическими препаратами.
-
- 5. Дети с письменным информированным согласием от родителя / опекуна.

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

- 1. Дети до 1 года (на грудном вскармливании)
-
- 2. Метаболическая болезнь, противопоказывающая использование КД, например дефицит пируваткарбоксилазы, дефицит ацил-СоА-дегидрогеназы средней цепи (МСАД) из предыдущего медицинского исследования и скрининга.
-
- 3. Прогрессивные неврологические заболевания.
-
- 4. Заболевания ЖКТ (н.пр.гастроэзофагеальный рефлюкс)
-
- 5. Предыдущее лечение с помощью КД
-
- 6. Параллельное участие в другом клиническом исследовании исследуемого лекарственного средства (ИМР)
- 7. Пациенты имеющие сопутствующие заболевания в острую фазу.
-

ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ВОПРОС

- **Вопрос:** Применение КД уменьшит ли частоту приступов эпилепсии у детей в возрасте от 1 года до 5 лет с установленным диагнозом эпилепсии по сравнению с применением двух препаратов АЕД?
- **Р-** дети в возрасте от 1 года до 5 лет, страдающие эпилепсией.
- **І-**применение КД
- **С-**применение двух препаратов АЕД
- **О-**
- Благоприятный-полное отсутствие приступов эпилепсии (выздоровление)/снижение частоты приступов;
- Неблагоприятный- сохранение состояния на исходном уровне.

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

- Одобрено КЭ
- Информированное согласие от родителей/опекунов с полным раскрытием всей необходимой информацией на понятном языке (на 2-х языках), крупный шрифт в 2-х экземплярах
- Имеют право отказаться на любой стадии исследования
- Действие в интересах пациента

- **Ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children under the age of 2 years: study protocol for a randomised controlled trial**

- Siobhan TitreJohnson [Email author](#), Natasha Schoeler, Christin Eltze, Ruth Williams, Katharina Vezyroglou, Helen McCullagh, Nick Freemantle, Simon Heales, Rachel Kneen, Louise Marston, Tim Martland, Irwin Nazareth, Elizabeth Neal, Andrew Lux,

- Alasdair Parker, Shakti Agrawal, Penny Fallon and J. Helen Cross *Trials* 2017 **18**:195 <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1918-3>

- **Abstract**

- **Background**

- The incidence of epilepsy is greatest in the first 2 years of life, an age group where there is generally a poor prognosis for both seizure control and neurodevelopmental outcome. Early control of seizures can be associated with better developmental outcome but many of the epilepsies presenting in infancy are poorly responsive to antiepileptic medication. The ketogenic diet (KD) is a high-fat, low-carbohydrate diet designed to mimic the effects of starvation on the body. Dietary fat is converted into ketones in the body and used as an energy source by the brain. The KD has been shown to be successful in controlling seizures in many observational studies, and in two randomised controlled trials (RCTs) in older children. However, little evidence is available in the very young.

- **Methods/design**

- An open-label RCT where eligible children (age 3 months to 2 years with epilepsy who have failed two antiepileptic drugs (AEDs)) undergo baseline assessment, including medical and seizure history. Participants then start an observation period (7 or 14 days) with documentation of seizure frequency. Randomisation will occur on day 8 or day 15 to receive the KD or a further AED; the allocated treatment will commence on day 15, with instruction and training. A second assessment (4 weeks after start of treatment) will include a clinical review and tolerability questionnaire (modified Hague Scale of Side Effects – for those allocated to the KD group). Assessments will be repeated at 8 weeks after the start of treatment including biochemical investigations, after which, according to patient response, KD (diet group) or AED (standard AED group) will then be continued or changed. Those in the AED group who have failed to achieve seizure control at the 8-week assessment will then be offered KD outside the context of the trial. Those in the KD arm who fail to achieve seizure control will be changed to standard clinical management. All patients will be followed up for 12 months from randomisation for retention, seizure outcome, quality of life and neurodevelopmental status.

- **Discussion**

- The slow rate of recruitment is an ongoing practical issue. There is a limitation to the number of eligible patients compared to what was predicted, mainly due to the nature of this patient group. After a substantial amendment to widen inclusion criteria and reduce the baseline period to 7 days for patients with a high seizure burden, the rate of recruitment steadily increased. A number of operational concerns regarding dietetic time were also highlighted impacting on the recruitment rate. However, the combination of a low dropout rate and the opening of further centres, the trial should successfully meet the final recruitment target. All nine centres are now recruiting and we hope to open further centres within the UK.

- **Outcomes**

- The primary outcome will be the number of seizures experienced during weeks 6–8 compared to the number of seizures in the baseline period.
- Secondary outcomes will include (at 8 weeks): Number of children seizure free
- Responder rate, defined as the number showing more than a 50% improvement in seizure frequency compared to baseline (taken as the mean daily seizure frequency over the observation baseline period immediately preceding the 8-week review)
- Tolerance to KD as assessed by side effect questionnaire and blood results
- Relationship between medium-chain fatty acids and seizure control
- Secondary outcomes will also include (at 12 months): Retention on treatment (the number of participants who remain on the KD, or the prescribed AED, at 12 months)
- Quality of life (as measured by the Infant Toddler Quality of Life Questionnaire)
- Neurodevelopmental outcome (as measured by the Vineland Adaptive Behaviour Scales)
- Plasma profiles of medium-chain fatty acids will be evaluated at baseline and at 8 weeks. Assessment of mitochondrial function (respiratory-chain enzymes) and enrichment (citrate synthase) will be determined in white cells and platelets. The effect of specific ratios of medium-chain fatty acids, to mimic patient plasma profiles, upon neuronal mitochondrial function/enrichment (biochemical plus electron microscopy studies) will be documented. Additionally, such fatty acid profiles will be studied, with regards to antiepileptic effect, in an established in vitro (hippocampal slice) model.
- <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-017-1918-3>

ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ВОПРОС ПО СТАТЬЕ

- **Вопрос: Приведет ли применение кетогенной диеты к снижению частоты приступов у детей в возрасте от 3 мес до 2 лет, страдающие эпилепсией?**
- **Р-дети в возрасте от 3 мес до 2 лет, страдающие эпилепсией.**
- **I-применение КД**
- **С-применение более 2 препаратов АЕД.**
- **О-снижение частоты приступов эпилепсии.**

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СТАТЬЕ

- Открытое рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование

СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ ВЫБОРКИ ПО СТАТЬЕ

- В данном клиническом исследовании принимали участие 160 пациентов в возрасте от 3 мес до 2 лет.
- Рандомизация будет проводиться с использованием системы рандомизации в Интернете, предоставляемой Sealed Envelope TM (Sealed Envelope Ltd.). По методу случайной рандомизации пациенты были поделены на 2 группы: 92 пациента, принимающие КД и 68 получающие АЕД в течение 12 недель.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ ПО СТАТЬЕ

- 1. Возраст от 3 месяцев до 24 месяцев (не выше второго дня рождения в начале исследования)
-
- 2. Диагностика эпилепсии подтверждена
-
- 3. Частота изъятий больше или равна четырем судорогам / неделям в среднем за базовый период
-
- 4. Неудачный ответ на предыдущее исследование двух противоэпилептических препаратов. В случае инфантильных спазмов это может включать исследование кортикостероидов
-
- 5. Дети с письменным информированным согласием от родителя / опекуна

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ ПО СТАТЬЕ

- 1.Продолжается кортикостероиды менее чем за 2 недели до рандомизации
-
- 2.Метаболическая болезнь, противопоказующая использование КД, например дефицит пируваткарбоксилазы, дефицит ацил-СоА-дегидрогеназы средней цепи (МСАД) из предыдущего медицинского исследования и скрининга на исходном уровне
-
- 3.Прогрессивные неврологические заболевания
-
- 4.Тяжелый гастроэзофагеальный рефлюкс
-
- 5.Предыдущее лечение с помощью КД
-
- 6.Параллельное участие в другом клиническом исследовании исследуемого лекарственного средства
-
- 7.Пациенты, которым назначены АЕД, не перечисленные в других исследованиях
-

ЛИТЕРАТУРА

1. Eltze CM, Chong WK, Cox T, Whitney A, Cortina-Borja M, Chin RF, Scott RC, Cross JH. Исследование популяций недавно диагностированной эпилепсии у младенцев. *Epilepsia*. 2013; 54: 437-45.
2. <https://cyberleninka.ru/article/n/ketogennaya-dieta-pri-epilepsii-u-detey>
3. [Ketogenic diet in the treatment of **epilepsy** in children under the age of 2 years: study protocol for a randomised controlled trial.](#)
4. Titre-Johnson S, Schoeler N, Eltze C, Williams R, Vezyroglou K, McCullagh H, Freemantle N, Heales S, Kneen R, Marston L, Martland T, Nazareth I, Neal E, Lux A, Parker A, Agrawal S, Fallon P, Cross JH.