

ПОСТАНОВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
31 декабря 2021 г. № 135

Об утверждении клинического протокола

На основании подпункта 8.3 пункта 8, подпункта 9.1 пункта 9 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446, Министерство здравоохранения Республики Беларусь ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Утвердить клинический протокол «Организация кетогенной диеты для лечения фармакорезистентной эпилепсии у пациентов детского возраста» (прилагается).

2. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

Министр

Д.Л.Пиневич

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства
здравоохранения
Республики Беларусь
31.12.2021 № 135

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Организация кетогенной диеты для лечения фармакорезистентной эпилепсии у пациентов детского возраста»

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к организации кетогенной диеты у пациентов детского возраста, страдающих фармакорезистентной эпилепсией (шифр по Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (далее – МКБ-10) – G40 Эпилепсия).

2. Требования настоящего клинического протокола являются обязательными для юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, осуществляющих медицинскую деятельность в порядке, установленном законодательством о здравоохранении.

3. Для целей настоящего клинического протокола используются термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХП «О здравоохранении», Законом Республики Беларусь от 19 ноября 1993 г. № 2570-ХП «О правах ребенка», а также следующие термины и их определения:

фармакорезистентная эпилепсия (далее – ФРЭ) – эпилепсия, устойчивая к лечению с применением противоэпилептических лекарственных средств. Критерием ФРЭ является отсутствие терапевтического эффекта от назначения правильно подобранных и хорошо переносимых двух противоэпилептических лекарственных средств, применяемых в монотерапии или в сочетании друг с другом;

кетогенная диета (далее – КД) – специальное лечебное питание, направленное на улучшение контроля над припадками, посредством изменения обмена веществ пациента. КД представляет собой рацион, в котором основным источником энергии выступают жиры, уровень белка соответствует физиологической потребности пациента, а потребление углеводов резко ограничивается;

соотношение нутриентов (далее – СН) – соотношение в рационе массы жиров к сумме масс белков и углеводов.

4. Диагноз или обоснованное предположение о наличии ФРЭ служит основанием для госпитализации пациентов в больничные организации.

5. Применение КД для лечения ФРЭ направлено на повышение контроля над припадками (снижение частоты и интенсивности эпилептических приступов). КД успешно сочетается с противоэпилептическими лекарственными средствами и работает с ними в синергии, что непосредственно улучшает терапевтический эффект.

6. Медицинские противопоказания к применению КД:

острые заболевания;

хронические заболевания в стадии обострения;

R64 Кахексия;

E61.8 Первичный системный дефицит карнитина и нарушение процессов β -окисления жирных кислот;

E80 Нарушения обмена порфирина (E 80.0 Наследственная эритропоэтическая порфирия, E 80.1 Порфирия кожная медленная, E 80.2 Другие порфирии).

7. Применение КД для лечения ФРЭ включает в себя четыре этапа:

I этап – отбор пациентов с ФРЭ для применения КД. Алгоритм выбора метода лечения пациентов детского возраста с ФРЭ проводится согласно приложению 1.

II этап – стационарный этап – инициация КД. Цель данного этапа – переход с обычного рациона на КД. Алгоритм инициации КД у пациентов детского возраста с фармакорезистентной эпилепсией проводится согласно приложению 2.

III этап – амбулаторный этап применения КД. Цель данного этапа – динамический мониторинг эффективности и безопасности применения КД для лечения ФРЭ. Оценку противосудорожного эффекта КД проводят через 1 квартал от момента инициации КД. При снижении частоты припадков более чем на 50 % относительно исходного уровня рекомендовано продолжить прием КД с последующей оценкой противосудорожного действия метода 1 раз в квартал. При отсутствии снижения частоты припадков более чем на 50 % оценивают, сохраняются ли у пациента детского возраста, больного ФРЭ, целевые уровни показателей, отражающих изменения метаболизма на фоне приема КД: кетонурия 4+, гликемия < 4,2 ммоль/л. Если целевые уровни содержания кетонурии и гликемии не достигнуты, показана консультация врача-диетолога с целью коррекции рациона пациента с последующей оценкой противосудорожного действия метода через 1 квартал. Если целевые уровни содержания кетонурии достигнуты, показано прекращение диетотерапии. Мониторинг на амбулаторном этапе применения КД проводится согласно приложению 3.

IV этап – прекращение КД. Цель данного этапа – переход с КД на обычный рацион. Плановый выход из КД производится по специальной схеме посредством постепенного изменения соотношения нутриентов. Например, в кетогенном рационе 3:1 соотношение массы жиров к суммарной массе белков и углеводов составляет 3:1, где 3 – содержание жиров, 1 – 0,5 белки + 0,5 углеводы (точная потребность в белках и углеводах рассчитывается исходя из индивидуальных потребностей, указанных в приложении 3). При прекращении применения КД производится постепенное изменение рациона с шагом вышеуказанного соотношения 0,5 1 раз в 7–10 дней.

8. Минимальный срок применения КД для лечения ФРЭ у детей – 3 месяца, средняя продолжительность лечения 1–2 года, при необходимости прием КД может быть свыше двух лет.

9. КД формируют с учетом потребности пациента в энергии и пищевых веществах, в зависимости от пола, возраста, антропометрических данных, соматического статуса и режима физической активности. Расчет потребности пациента в энергии и пищевых веществах производят исходя из индивидуальных потребностей.

10. КД формируется с учетом нутритивного анамнеза пациента и может быть сформирована с исключением определенных продуктов. Например, содержащих глютен при целиакии или казеин при аллергии на белок коровьего молока.

11. При наличии пищевой непереносимости, подтвержденной клинико-лабораторными, инструментальными методами обследования, из рациона исключаются причинно-значимые продукты (блюда на их основе) с последующей адекватной заменой.

12. По показаниям КД может быть приготовлена в форме для зондового кормления.

13. С целью улучшения адаптации пищеварительной системы пациента к новой по химическому составу пище рекомендовано начинать КД с простых в приготовлении блюд, состоящих из нескольких ингредиентов, являющихся привычными для пациента, с постепенным расширением рациона.

14. В зависимости от сложившегося стереотипа питания пациента весь суточный рацион КД разделяется на 3–5 приемов пищи, одинаковых по своей энергетической ценности и составу нутриентов.

15. КД – это рацион, основанный на соотношении массы жиров к сумме масс белков и углеводов от 2:1 до 5:1. Соотношение нутриентов (далее – СН) 3:1 является наиболее распространенным. Необходимое СН определяет врач-невролог. Чем больше СН, тем сильнее будет активация процессов, обеспечивающих противосудорожное действие кетогенной терапии. При этом с увеличением СН прямо пропорционально увеличивается нагрузка на пищеварительную систему пациента и снижается кулинарное разнообразие КД.

16. КД формируется исходя из индивидуальных потребностей пациента в энергии, белках, углеводах, жирах и жидкости.

Правильно рассчитанная энергетическая составляющая рациона является одним из ключей к эффективности КД:

избыток поступления энергии блокирует процесс выработки кетоновых тел и тем самым снижает терапевтическую эффективность КД;

недостаток энергии негативно сказывается на темпах физического развития детей.

Суточная потребность пациента в энергии рассчитывается по алгоритму персонализированного расчета суточной потребности в энергии и нутриентах согласно приложению 4.

17. Белки являются не только источником энергии, но и выполняют важную пластическую функцию в организме, поэтому при кетогенной терапии уровень потребления белка не должен быть меньше физиологического количества, требующегося для нормального роста и развития. Избыток белка в кетогенном рационе недопустим, так как это ведет к активации глюконеогенеза и блокированию кетогенеза, что снижает терапевтический эффект КД. Суточная потребность пациента в белках рассчитывается по алгоритму персонализированного расчета суточной потребности в энергии и нутриентах согласно приложению 4.

18. В КД жиры выступают в качестве основного источника энергии. Суточная потребность пациента в жирах рассчитывается исходя из индивидуальных потребностей, указанных в приложении 4.

19. Ограничение количества потребления углеводов является неотъемлемым условием кетогенного рациона. Суточная потребность пациента в углеводах рассчитывается по алгоритму персонализированного расчета суточной потребности в энергии и нутриентах согласно приложению 4.

20. Основным источником липидов в рационе являются богатые жирами продукты животного и растительного происхождения. В качестве источника белка предпочтение отдается продуктам животного происхождения, так как они содержат незаменимые аминокислоты, необходимые для роста и развития ребенка. В качестве источника углеводов предпочтение отдается продуктам, содержащим углеводы с низким гликемическим индексом. Полностью из рациона исключаются продукты, насыщенные крахмалом или быстрыми углеводами (чистыми сахарами). В КД разрешено применение сахарозаменителей, не влияющих на уровень гликемии. При применении КД для лечения ФРЭ недопустимо поступление в организм пациента сахара с лекарственными средствами, например с сахаросодержащими сиропами. Перечень продуктов для формирования кетогенного рациона приведен в таблице 1 приложения 5.

21. Расчет суточной потребности пациента в жидкости проводится согласно таблицам 2 и 3 приложения 5.

22. С учетом риска развития гипогликемии и кетоацидоза предпринимаются следующие меры:

22.1. гипогликемия (снижение уровня глюкозы в крови ниже 3,0 ммоль/л; симптомы: холодный и липкий пот, сонливость, тошнота, вялость, учащение сердцебиения и дыхания): пациенту необходимо выпить или ввести внутривенно 50 мл раствора глюкозы 10 % и через 30 минут вновь измерить уровень глюкозы в крови. Уровень глюкозы в крови менее 2,0 ммоль/л требует перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии;

22.2. кетоацидоз (симптомы: покраснение лица, сонливость, тошнота, вялость, учащение сердцебиения и дыхания): пациенту необходимо выпить или ввести внутривенно 50 мл 5 % раствора глюкозы. Наличие выраженного кетоацидоза (по данным кислотно-основного состояния) требует перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Приложение 1

к клиническому протоколу

«Организация кетогенной диеты
для лечения фармакорезистентной

эпилепсии у пациентов детского возраста»

Алгоритм выбора метода лечения пациентов детского возраста с фармакорезистентной эпилепсией

1. Выявить у пациента детского возраста наследственное нарушение обмена углеводов, приводящее к развитию ФРЭ: дефицит переносчика глюкозы первого типа, болезнь Лафору:

1.1. при наличии ФРЭ, обусловленной наследственным нарушением метаболизма углеводов, пациенту оказывают лечение с применением КД;

1.2. при отсутствии ФРЭ, обусловленной наследственным нарушением метаболизма углеводов, пациенту оказывают лечение в соответствии с пунктом 2.

2. Выявить у пациента детского возраста генетическое заболевание, приводящее к развитию ФРЭ: синдром Ретта, синдром Ретта с атипичным течением, синдром Ангельмана:

2.1. при наличии ФРЭ, обусловленной одним из вышеуказанных генетических заболеваний, пациенту оказывают лечение с применением КД;

2.2. у пациента не установлены данные заболевания, пациенту оказывают лечение в соответствии с пунктом 3.

3. Выявить у пациента детского возраста эпилептический синдром, при котором потенциально эффективно применение с противосудорожной целью глюкокортикостероидов: синдром Веста, синдром Леннокса-Гасто, синдром псевдо-Леннокса, синдром Ландау-Клеффнера:

3.1. при наличии эпилептического синдрома Веста, Леннокса-Гасто, псевдо-Леннокса или Ландау-Клеффнера пациенту оказывают лечение с применением глюкокортикостероидов;

3.2. при отсутствии терапевтического эффекта от лечения с применением глюкокортикостероидов пациенту оказывают лечение в соответствии с пунктом 4;

3.3. при отсутствии у пациента синдрома Веста, Леннокса-Гасто, псевдо-Леннокса или Ландау-Клеффнера пациенту оказывают лечение в соответствии с пунктом 4.

4. Выявить у пациента детского возраста с ФРЭ структурные изменения головного мозга по данным магниторезонансной томографии (далее – МРТ):

4.1. при отсутствии структурных изменений головного мозга по данным МРТ пациенту оказывают лечение применением КД. Применение КД рекомендовано

пациентам с криптогенными (генетическими) синдромами, проявляющимися генерализованной эпилепсией и не сопровождающейся структурным головным мозгом: синдром Драве, синдром Дозе, эпилептический синдром, индуцированный фебрильной инфекцией;

4.2. при наличии структурных изменений головного мозга по данным МРТ пациенту оказывают лечение в соответствии с пунктом 5.

5. Отбор пациентов детского возраста с ФРЭ для хирургического лечения осуществляется в соответствии с клиническим протоколом «Хирургическое лечение эпилепсии», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14 июля 2017 г. № 75:

5.1 при отсутствии показаний и (или) возможностей к выполнению нейрохирургического лечения пациенту оказывают лечение в соответствии с подпунктом 6.1 пункта 6;

5.2. при отсутствии эффекта от выполнения хирургического лечения у пациента детского возраста с ФРЭ пациенту оказывают лечение в соответствии с подпунктом 6.2 пункта 6.

6. Пациенту с ФРЭ оказывают лечение с применением КД:

6.1. КД целесообразна в лечении ФРЭ, обусловленной неоперабельными структурными изменениями головного мозга, например расположенной в моторной коре фокальной корковой дисплазии, удаление которой повлечет за собой тяжелый неврологический дефицит;

6.2. КД рекомендована как следующий этап в комбинированной терапии ФРЭ у пациентов с множественными изменениями структуры головного мозга, например при туберозном склерозном комплексе.

Приложение 2
к клиническому протоколу
«Организация кетогенной диеты
для лечения фармакорезистентной
эпилепсии у пациентов детского возраста»

Таблица 1

Алгоритм инициации КД у пациентов детского возраста с ФРЭ

Инициация кетогенной диеты посредством голодной паузы*

№		1-й день	2-й день	3-й день	4-й и последующие дни	Дальнейшая тактика
1	Рацион	Первый день начинается с голодной паузы (пропускается завтрак), длящейся до появления одного из следующих параметров: уровень кетоновых тел в моче 2+ и более; уровень глюкозы в крови 3,5 ммоль/л и менее. Рацион первого дня составляет 55 % от суточной потребности пациента в энергии. Рацион первого дня разбивается на 2 приема пищи (обед или полдник, ужин)	Рацион составляет 70 % от суточной потребности пациента в энергии. В этот и последующие дни прием пищи начинается с завтрака	Рацион составляет 85 % от суточной потребности пациента в энергии	Рацион составляет 100 % от суточной потребности пациента в энергии	При наличии в течение 3–5 дней стабильного уровня кетоновых тел в моче 4+ и отсутствии гипогликемии (3,0 ммоль/л и ниже) пациента переводят на амбулаторный этап лечения. При отсутствии достижения целевого содержания кетоновых тел в моче необходима коррекция рациона
2	Измерение кетоновых тел в моче	Определяют с 12.00 с интервалом в 4 часа	Определяют 2 раза в день перед приемом пищи утром и вечером			
3	Измерение глюкозы в крови	Определяют с 8.00 с интервалом в 4 часа	Определяют перед каждым приемом пищи			

* Инициация кетогенной диеты посредством голодной паузы показана пациентам от 7 лет и старше.

Инициация КД посредством полноценного рациона**

№		1-й и последующие дни	Дальнейшая тактика
1	Характеристика рациона	Рацион составляет 100 % от суточной потребности пациента в энергии	При наличии в течение 3–5 дней стабильного уровня кетоновых тел в моче 4+ и отсутствии гипогликемии (3,0 ммоль/л и ниже) пациента переводят на амбулаторный этап лечения. При недостижении целевого содержания кетоновых тел в моче необходима коррекция рациона
2	Измерение кетоновых тел в моче	Определяют 2 раза в день перед приемом пищи утром и вечером	
3	Измерение глюкозы в крови	Определяют перед каждым приемом пищи	

** Инициация кетогенной диеты посредством приема полноценного рациона показана пациентам до 7 лет.

Приложение 3
к клиническому протоколу
«Организация кетогенной диеты
для лечения фармакорезистентной
эпилепсии у пациентов детского возраста»

Таблица 1

Мониторинг на амбулаторном этапе применения КД

№	Показатель	Кратность мониторинга
1	Содержание кетоновых тел в моче*	2 раза в день перед приемом пищи утром и вечером
2	Содержание глюкозы в крови*	перед каждым приемом пищи
3	Общий анализ крови	1 раз в квартал
4	Общий анализ мочи	1 раз в квартал
5	Биохимический анализ крови: креатинин, мочевины, натрий, калий, хлор, кальций, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза	1 раз в квартал
6	Липидограмма: холестерин, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, липопротеины очень низкой плотности, триглицериды, коэффициент атерогенности	1 раз в квартал
7	Электроэнцефалограмма	1 раз в квартал
8	Электрокардиограмма	1 раз в полгода
9	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	1 раз в год
10	Ультразвуковое исследование сердца	1 раз в год

* В течение первых двух недель после инициации кетогенной диеты – ежедневный мониторинг показателей, в дальнейшем – 1 раз в 4 дня.

Приложение 4
к клиническому протоколу
«Организация кетогенной диеты
для лечения фармакорезистентной
эпилепсии у пациентов детского возраста»

Алгоритм персонифицированного расчета суточной потребности в энергии и нутриентах

1. Для персонифицированного расчета КД в соответствии с потребностями пациента энергии в нутриентах применяется пошаговый алгоритм, основанный на пищевых единицах.

2. Все нутриенты имеют свою энергетическую ценность: при расщеплении 1 грамма белков и углеводов образуется 4 килокалории, а из 1 грамма жиров образуется 9 килокалорий. Исходя из этого 1 пищевая единица в КД 3:1 будет 31 ккал: $3 \times 9 + 1 \times 4 = 31$. Данные об энергетической ценности одной пищевой единицы в зависимости от соотношения нутриентов в КД представлены в таблице 1.

Таблица 1

Энергетическая ценность одной пищевой единицы

№	Соотношение нутриентов	Калории		Энергетическая ценность одной пищевой единицы
		от жиров	от белков и углеводов	
1	2:1	$2 \times 9 = 18$	$1 \times 4 = 4$	$18 + 4 = 22$
2	3:1	$3 \times 9 = 27$	$1 \times 4 = 4$	$27 + 4 = 31$
3	4:1	$4 \times 9 = 36$	$1 \times 4 = 4$	$36 + 4 = 40$
4	5:1	$5 \times 9 = 45$	$1 \times 4 = 4$	$45 + 4 = 49$

Суточную потребность в энергии рассчитывают исходя из возраста и массы тела пациента с учетом режима физической активности согласно таблицам 2 и 3.

Таблица 2

Расчет суточной потребности в энергии

№	Возраст	Мальчики	Девочки
1	0–3 года	$(60,9 \times \text{вес в кг}) - 54$	$(61 \times \text{вес в кг}) - 51$
2	3–10 лет	$(22,7 \times \text{вес в кг}) + 495$	$(22,5 \times \text{вес в кг}) + 499$
3	10–17 лет	$(17,5 \times \text{вес в кг}) + 651$	$(12,2 \times \text{вес в кг}) + 746$

Таблица 3

Влияние физической активности на потребность в энергии

№	Фактор активности	Коэффициент умножения
1	Постельный режим или кома	1,0
2	Палатный режим	1,2
3	Общий режим	1,3–1,5

3. Суточную потребность в пищевых единицах рассчитывают по формуле:
суточная потребность в пищевых единицах = суточная потребность в энергии (энергетическая ценность) одной пищевой единицы.

4. Суточную потребность в жирах рассчитывают по формуле:
суточная потребность в жирах = показатель жиров в соотношении нутриентов \times суточная потребность в пищевых единицах.

5. Суточную потребность в белках и углеводах рассчитывают по формуле:
суточная потребность в белках и углеводах = показатель суммы белков и углеводов в соотношении нутриентов х суточная потребность в пищевых единицах.

6. Суточную потребность в белках рассчитывают исходя из возраста, пола и массы тела пациента согласно таблицам 4 и 5.

Таблица 4

Суточная потребность в белках

№	Возраст	Белок грамм/кг
1	0–3 года	1,2
2	4–6 лет	1,1
3	7–10 лет	1
4	11–14 лет	1
5	мальчики 14–18 лет	0,9
6	девочки 14–17 лет	0,8

Таблица 5

Потребность в белках животного происхождения

№	Возраст	% от общего количества белка
1	0–3 года	70
2	4–6 лет	65
3	7–17 лет	60

7. Суточную потребность в углеводах рассчитывают по формуле:
суточная потребность в углеводах = суточная потребность в белках и углеводах – суточная потребность в белках.

8. По завершении данного алгоритма получают данные, отражающие суточную персонализированную потребность пациента в энергии, жирах, белках и углеводах.

Приложение 5
к клиническому протоколу
«Организация кетогенной диеты
для лечения фармакорезистентной
эпилепсии у пациентов детского возраста»

Таблица 1

Перечень продуктов для формирования кетогенного рациона

№	Основа рациона	Применяются ограниченно	Исключаются
1	Источники углеводов Овощи – капуста белокочанная, брокколи, цветная капуста, кабачок, тыква, помидор, огурец, сельдерей, баклажан, лук, авокадо. Хлебцы для диабетического питания	Фрукты – яблоко, груша, апельсин, мандарин, сезонные ягоды. Овощи – морковь, свекла, зеленый горошек	Белый и черный хлеб, макаронные изделия, сахар, сахаросодержащие напитки, крупы, картофель
2	Источники жиров Растительные масла – подсолнечное, оливковое. Молочные продукты – сливочное масло, сливки, сметана		–

3	Источники белков		
	Мясные продукты – свинина, баранина, яйцо куриное и готовые к употреблению продукты для детского питания (сосиски, колбасы)	Говядина, курятина, рыба, молочные продукты – творог, сыр, кефир, несладкий йогурт	–

Таблица 2

Расчет суточной потребности пациента в жидкости

№	Вес	Потребность в жидкости (мл/сутки)
1	0–10 кг	100–150 мл/кг
2	10–20 кг	1000 мл на 10 кг + 50 мл/на каждый кг массы тела выше 10 кг
3	Более 20 кг	1500 мл до 20 кг + 20 мл/на каждый кг массы тела выше 20 кг (максимально – 2400 мл/сутки)

Таблица 3

Состояния, изменяющие потребность в жидкости

№	Состояние	% изменения
1	Лихорадка	потребность возрастает на 12 % на каждый градус увеличения температуры тела
2	Повышенный метаболизм	увеличение на 25–75 %
3	Гипотермия	снижение на 12 % на каждый градус уменьшения температуры тела
4	Пониженный метаболизм	снижение на 10–25 %
5	Усиленное потоотделение	увеличение на 10–25 мл/100 ккал