

Е.М. ГОЛАЙДО

Самарский государственный медицинский университет

КЕТОГЕННАЯ ДИЕТА ПРИ ЭПИЛЕПСИИ: ВЧЕРА И СЕГОДНЯ

В статье представлен обзор становления кетогенной диеты для лечения фармакорезистентных эпилепсий и эпилептических синдромов в период последних десятилетий. Проведены параллели с альтернативными методами диетотерапии. Используются данные современных работ в обосновании механизма действия кетодиеты и перспектив её применения в нейропедиатрической и в целом медицинской практике.

Ключевые слова: *кетогенная диета, эпилепсия, кетоз, фармакорезистентность, нейропедиатрическая практика, диетотерапия*

Голайдо Елена Михайловна – кандидат медицинских наук, врач-диетолог, ведущий специалист отдела подготовки научно-педагогических кадров. E-mail: lena.my@mail.ru

E.M. GOLAIIDO

Samara State Medical University

KETOGENIC DIET FOR EPILEPSY: YESTERDAY AND NOW

The article presents an overview of ketogenic diet development for the treatment of pharmacoresistant epilepsy and epileptic syndromes during the last decades. Parallels with alternative methods of diet therapy are drawn. The data of modern researches in the substantiation of the mechanism of ketogenic diet action and prospects of its application in neuropsychiatric and generally medical practice are used.

Keywords: *ketogenic diet, epilepsy, ketosis, pharmacoresistance, neuropsychiatric practice, diet therapy*

Golaido Elena Mikhailovna – Candidate Medicine, Dietitian, Leading Specialist at the Department of Scientific and Pedagogical Staff Training. E-mail: lena.my@mail.ru

Эпилепсия является хроническим заболеванием головного мозга, характеризующимся повторными припадками, которые проявляются в виде кратковременных непроизвольных судорог в какой-либо части тела (парциальные судороги) или по всему телу (генерализованные судороги) и иногда сопровождаются потерей сознания и утратой контроля над функциями кишечника или мочевого пузыря [26].

Известно, что преимущественно пациенты с эпилепсией успешно лечатся одним препаратом. У тех же, у кого первый препарат оказался неэффективным, есть 20%-я вероятность, что второй антиэпилептический препарат (АЭП) окажется результативнее. У пациентов, не получивших эффекта от первых двух средств, также есть 20-40%-й шанс на последующий успех терапии. Ранее пациентов, среди которых использование третьего АЭП не стало эффективным, условно относили к фармакорезистентным (ФРЭ) [23]. В 2010 г. комиссия Международной эпилептической лиги (ИЛАЕ) предложила считать эпилепсию таковой, если отсутствует всецелый контроль над приступами при

условии верного диагноза и адекватного лечения двумя АЭП, назначенными соответственно клиническим рекомендациям, хотя бы в течение года [32].

По своей фармакорезистентности эпилепсия условно может быть разделена на «относительную» и «абсолютную», при этом относительная («псевдорезистентность») – это неверный выбор лекарства и дозы, а также нарушение режима терапии [13]. При заболевании, рефрактерном к медикаментозной терапии, необходимо искать факторы, которые способствовали «истинности» или «псевдорезистентности» [12].

Цель данной работы – изучить имеющийся в настоящее время мировой опыт лечения фармакорезистентных эпилепсий, в первую очередь с помощью диетических модификаторов, а именно кетогенной диеты, и определить, насколько те или иные прорывные работы могут быть актуальны и доступны на этапе становления молодой клинической нейродиетологической группы.

Существует гипотеза, согласно которой болезнь может быть фармакорезистентной с самого начала заболевания,

по крайней мере, у некоторых пациентов, в связи с чем ответ на 1-й препарат является наиболее важным прогностическим критерием. У пациентов с высоким риском фармакорезистентного течения необходимо уже на самых ранних этапах болезни рассматривать возможность применения альтернативных терапевтических стратегий – рациональной политерапии, хирургического лечения или кетогенной диеты (КД). Учитывая трудоёмкость выполнения диеты и наличие побочных эффектов, КД применяют исключительно в случае безуспешного использования всех новых АЭП [12].

При этом следует учитывать, что затягивание подключения альтернативных способов и длительная неэффективная терапия негативно влияют на качество жизни. Антиэпилептическое действие связано с блокированием глутаматных рецепторов гиппокампа, потенцированием ГАМК-опосредованных тормозных потенциалов и клинически определяет, в том числе, предупреждение когнитивного ухудшения [14].

Диетотерапия со своей стороны считается самым ранним и результативным способом лечения эпилепсии, применяемым человечеством со времён Гиппократа, который ещё в V в. до н.э. лечил ряд патологических состояний, включая эпилептические припадки, голоданием [23], а также способом, к которому прибегают в настоящее время, как к выбору отчаяния.

Забегая вперёд, хочется отметить, что АЭП на фоне КД, по крайней мере, в начале, не отменяются, но корригируются их дозы, и большинство концентраций лекарственных сывороток в период диетотерапии остаётся стабильными, кроме вальпроевой кислоты, применяющейся достаточно часто. Поэтому необходимо контролировать её содержание в крови при одновременном назначении КД для своевременной коррекции дозировки [37].

Кетогенная диета считается единственным диетологическим способом курации эпилепсии, который имеет достаточное научное обоснование и наработанные схемы прикладного использования. Она может применяться с возраста одного года и считается эффективной практически при всех типах припадков. Некоторым пациентам на КД удаётся поддерживать ремиссию даже при последующей полной отмене АЭП [13]. Для достижения лечебного эффекта необходимо очень строго соблюдать диету, так как даже слабые отклонения от неё чреваты припадком. Если удаётся выдержать ре-

жим от одного года до трёх лет, то в большинстве случаев больной может вернуться к нормальному питанию, не опасаясь рецидива заболевания [5].

Говоря о механизме КД, вероятнее всего, кетонные тела включают большую очерёдность биохимических реакций, результатом чего становится снижение судорожной готовности. Использование КД требует постоянного мониторинга состояния здоровья пациента, что достигается в нейропедиатрической практике мультидисциплинарным подходом с включением в команду невролога, диетолога и педиатра [9].

Как правило, КД, не углубляясь в известные её основы, использует животные белки. Эмпирический же вегетарианский индийский вариант был разработан с учётом восточных подходов к питанию. Оказалось, что КД, помимо своего противосудорожного действия и в данном случае на фоне повышенной дотации растительных компонентов, оказывает благотворное влияние при ишемических процессах в сердечно-сосудистой системе, улучшает оксигенацию у пациентов с респираторной недостаточностью и гликемический контроль у диабетиков, что отчасти связано с потерей веса, а также положительно воздействует на синдром поликистозных яичников [36].

Кетодиета по своей сути воспроизводит в организме процессы, которые возникают во время голодания, когда дефицит углеводов, являющихся основным энергетическим ресурсом, переводит метаболическое обеспечение с углеводного на липидное, и источником энергии служит окисление жирных кислот, что способствует накоплению конечных продуктов обмена – кетонных тел [31]. Имеются определённые доказательства тому, что в результате кетоза возникает вторичный антиконвульсантный эффект вследствие повышения уровней бета-гидроксибутирата, а также ацетоацетата [39].

Сами же кетонные тела являются более эффективным источником энергии, чем глюкоза, и, кроме того, улучшают митохондриальную функцию и биогенез. А производство клеточной энергии зависит от метаболического кофермента НАД, маркера митохондриального и клеточного здоровья. В новом исследовании, когда крыс держали на КД *ad libitum*, значительное увеличение отношения НАД(+)/НАДФ в гиппокампе и кетонных тел в крови было обнаружено уже через 2 дня и оставалось повышенным через 3 недели, что указывало на ранний и стойкий метабо-

лический сдвиг. Предполагается, что увеличение НАД при кетолитическом метаболизме может быть основным механизмом благоприятных эффектов этой терапии при различных нарушениях работы головного мозга и даже для поддержания здоровья и долголетия [34].

Об увеличении продолжительности жизни в связи с широкой защитой от болезней (естественных и техногенных) говорят и авторы исследования эпигенетического механизма КД: старение, как полагается, влечёт за собой автономные, даже стохастические (случайные) изменения клеток, а модуляция этого процесса может быть в физиологическом плане иерархической, при этом манипуляции с питательными веществами, к которым чувствительны нейроны, производят периферические эффекты, которые как раз предупреждают процессы старения [40].

Традиционно кетоз достигается на диете с высоким содержанием жиров и низким – углеводов, и, учитывая, что соблюдение её может быть затруднено, предложен альтернативный способ увеличения концентрации бета-гидроксибутирата в крови – кетоновые напитки, однако метаболические эффекты экзогенных кетонов широко неизвестны. Группа учёных в ходе эксперимента выявила, что экзогенные кетоновые supplement'ы (англ. «добавки») являются практичным и эффективным способом достижения кетоза – таким образом, в широком доступе клиницистов в скором времени будет новый инструмент кетогенного воздействия [42].

В последнее время появляются всё новые данные о метаболических возможностях КД не только по отношению к эпилепсии. Например, в опыте на крысах после спинальной травмы кетогенный метаболизм демонстрировал значительное снижение экспрессии факторов перекисного окисления липидов, а это может способствовать нейропротекции спинного мозга от окислительного повреждения, возможно, опосредованным увеличением супероксиддисмутазы. В результате исследования показано, что путём ингибирования активности фермента гистондеацетилазы и модификации связанной транскрипции генов кетогенный метаболизм может снизить окислительное повреждение ткани спинного мозга после острой травмы [44].

Ещё одно исследование, проведённое над грызунами, показало, что низкоуглеводные диеты предотвращают возрастной когнитивный спад и продлевают продолжительность жизни из-за увеличения циркулирующих уровней кетоновых тел.

Возможным физиологическим механизмом для этого является улучшение инсулинорезистентности центральной нервной системы, что делает открытие важным в плане профилактики когнитивной деградации и деменции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [28]. Аналогичные данные получены Kasprowska-Liskiewicz D. et al. (2017): положительные эффекты воздействия КД на социальное поведение были недавно выявлены у грызунов с расстройствами аутистического спектра. Наблюдали, что крысы на КД показали более высокие значения социальных показателей в трёх разных экспериментальных условиях, при этом ухудшения прочих поведенческих изменений не наблюдалось [38].

Другое лабораторное исследование: у самцов крыс линии Вистар в условиях свободного пищевого поведения моделировали судорожный синдром путём применения раствора NMDA (водорастворимое синтетическое вещество, которое обычно не содержится в биологической ткани). В основной группе в течение 4 недель животных содержали на КД. Установлено, что среднеэффективная доза ED 50 NMDA, провоцировавшая клонические судороги у крыс на КД, составила 0,69 мкг и была выше таковой у контрольных животных в 2,3 раза. Введение NMDA на фоне КД вызывало спайковые разряды, в то время как у интактных крыс отмечалась генерализованная судорожная активность. То есть КД предупреждает развитие NMDA-индуцированного судорожного синдрома [15], а также уменьшает эпилептогенную активность под воздействием бензилпенициллина натрия и азотнокислого стрихнина [8], что возвращает нас к теме основного назначения КД – эпилепсии.

Весьма интересная публикация появилась в журнале *Cell Metabolism*: циркадные часы являются важным фактором поддержания метаболического гомеостаза. Известно, что некоторые диеты влияют на суточные функции, особенно в печени; однако, есть ли аналогичное влияние в других органах и каковы его основные механизмы, пока неясно. Предполагается, что КД оказывает различное влияние на циркадные часы различных органов. Диета с высоким содержанием жиров может их «перепрограммировать». Также калориметрический анализ показал, что в работе дыхательных путей мышцей на КД исчезла ритмичность их суточной работы, а экспрессия циклического гена в образцах печени была намного выше, чем в группе контроля. При дальнейшем изуче-

нии механизмов обнаружено, что уровни бета-гидроксибутирата в сыворотке (кетонное тело, ингибирующее гистондеацетилазы) колеблются в суточном ритме, что может способствовать и колебанию сигнального пути PPAR α в кишечнике. Этот вывод также напрямую связывает питание с эпигенетическим контролем [43].

В целом, несмотря на сложности объяснения, КД обеспечивает адекватные параметры физического развития, имеет удовлетворительную переносимость и может рассматриваться как один из вариантов лечения ФРЭ. Только проведение диетотерапии с учётом характера и тяжести возможных побочных эффектов лечения необходимо осуществлять исключительно в условиях специализированных центров [24].

Однако, как и при любом методе терапии, использование КД сопряжено с побочными реакциями, такими как выпадение волос, потеря веса, повышение уровня холестерина и триглицеридов крови, конкременты в почках, запоры и пр. [3]. В частности, дети на КД и из группы сравнения демонстрировали различия в развитии скелета. Изменения не зависели от роста, и, возможно, преувеличены у амбулаторных пациентов. Однако клиницисты должны знать о потенциальных нарушениях развития скелета и контролировать состояние костей во время лечения КД. У взрослых пациентов необходимо длительное наблюдение для определения динамики костной массы и риска переломов [41]. Тем не менее, в ходе КД не наблюдалось клинически или статистически значимых изменений в глюкозе, рН крови, анионном промежутке и бикарбонате плазмы. Следовательно, диету можно рассматривать как безопасный нутриционный способ лечения с точки зрения поддержания кислотно-основного равновесия [35]. Разумеется, КД является крайне сложным, требующим строгого контроля методом, а, кроме того, в значительной степени индивидуализированным; его не следует использовать при отсутствии постоянного хотя бы амбулаторного наблюдения опытных врачей [20].

С другой стороны, известно, что некурабельная эпилепсия наносит непоправимый ущерб здоровью пациентов, особенно в детском возрасте, вызывая так называемую эпилептическую энцефалопатию, приводящую к регрессу когнитивных и двигательных функций. А применение КД совместно с противосудорожной терапией или без неё у 20% детей с ФРЭ ведёт к всецелому купированию эпи-

лептических приступов, позволяет улучшить качество жизни пациентов. На фоне КД получены данные о желаемой динамике в психомоторном развитии. Общая результативность в виде уменьшения числа приступов более чем на 50% отмечается не менее чем у 48% от общего количества пациентов [10].

Число работ по КД постепенно растёт. Так, в ещё одном исследовании под наблюдением находились 10 пациентов в возрасте 2-18 лет с ФРЭ и длительным течением заболевания. Соматический и нутритивный статус детей, данные клинико-лабораторных и инструментальных обследований в процессе наблюдения не имели отрицательной динамики. То есть можно заключить, что КД обладает всё-таки удовлетворительной переносимостью и обеспечивает адекватные параметры физического развития [18].

Те же авторы, спустя несколько лет, блестяще отработав свою методику КД и расширив выборку пациентов, получили 100%-й результат от проведения диетотерапии в плане контроля над приступами, а также достигли значительного улучшения когнитивных и коммуникативных показателей детей. Полученные успехи удалось сохранить и после отмены диеты. Эти данные говорят о возможности включения КД в протоколы курации пациентов с ФРЭ [19]. Статья от 2013 года подробно демонстрирует клинический случай применения КД в лечении одного ребёнка 6 лет с ФРЭ. Длительность ведения на КД составила 2,5 года. Назначение её в купе с лекарством дало как раз 100%-й контроль над приступами (подтверждено ЭЭГ), значимый прогресс в моторном, когнитивном и психоречевом развитии, что даёт шансы на социализацию таких детей и улучшение качества жизни их семей [16].

В ещё одной работе представлен более широкий опыт использования нелекарственных способов терапии ФРЭ в педиатрии. К ним относятся хирургия, кетогенная диета и хроническая стимуляция блуждающего нерва (VNS терапия). Несмотря на то, что хирургическое лечение оказалось самым результативным, эффективность КД также была высока (46% пациентов с купированием приступов от 50 до 100%). VNS терапия дала меньшие результаты, что говорит о возможности добиться положительного эффекта при применении комплексного подхода [1].

Также интерес к альтернативной терапии, в частности, к диетическим методам коррекции, объясняется значительным ростом в последнее время случаев

эпилепсии в сочетании с аутизмом. Не научных публикаций по этой теме достаточно много, а вот научные данные по использованию в детской практике при аутизме витаминов, омега-3 жирных кислот, мелатонина и элиминационной безглютенной безказеиновой диеты (БГБК) пока не слишком широки [17]. Так, проведённое в 2017 году исследование демонстрирует значительное улучшение по анкете оценки эффективности лечения аутизма (Autism Treatment Evaluation Checklist) и рейтинговой шкале аутизма у детей (Childhood Autism Rating Scale) на КД и БГБК в сравнении с контрольной группой, однако кетогенный эффект в плане динамики навыков познания и общительности лучше, чем безглютеново-безказеиновый. Тем не менее, обе диеты рекомендованы для детей с аутистическим спектром расстройств [33], что нередко присутствует при сочетанных эпилептических синдромах.

Такие вариации игнорировать нельзя, поскольку эпилепсии диагностируются у больных с расстройствами спектра аутизма (РСА) в 11-25% случаев. Специфичные для эпилепсии изменения на ЭЭГ наблюдаются у 20-39% таких детей, при этом эпилептический процесс может предшествовать манифестации задержки психо-речевого развития. В рандомизированном исследовании 1535 детей выявлено, что КД положительно влияет как на судороги, так и на некоторые аутистические проявления, а вот БГБК диета положительно воздействует только на течение РСА, но не на эпилептические припадки [11].

Диетотерапия эпилепсии в детском возрасте подразумевает возможность работы не только с классически выдержанной кетогенной диетой, но и с более лёгкими в своём проведении диетой Аткинса, олигоантигенными диетами (ОАД), а также витаминотерапией. При этом важно продолжать использовать лекарства антиэпилептического назначения, которые могли бы быть уместны на фоне КД, так как значительное содержание углеводов в препаратах ведёт к снижению достигнутого кетоза и сводит на нет положительные эффекты [21].

Олигоантигенные диеты при эпилепсии – сравнительно новое направление нейродиетологии. Оно предполагает, в том числе, элиминацию продуктов, повышающих судорожную готовность, или дотацию в питание тех веществ, чей дефицит может быть причиной заболевания. Например, выделяют пищевые вещества, потенциально способствующие

судорогам, в их числе кофеин, аспартам, сок грейпфрута. В частности, сок грейпфрута повышает в крови содержание карбамазепина, что даёт явления токсичности. Кроме того показано, что ОАД обладают эффективностью при эпилепсии в сочетании с мигренью [5].

Эти диеты (олигоантигенные, интенсивно гипоаллергенные), согласно исследованиям [27], так или иначе, приводят к лучшему контролю над эпилепсией. Предполагается, что эффект может иметь отношение к нейротрансмиттероподобным веществам, присутствующим в продуктах питания и/или проявляющимся вследствие реакции ЖКТ на определённые виды пищи. Интересна заслуживает то обстоятельство, что попытки выявления повышенного уровня IgE-антител у пациентов с эпилепсией и проведение кожных проб обычно не дают положительных результатов.

В последние годы возросло понимание этиологии эпилептических синдромов, характеризующихся резистентностью приступов к лечению. Посредством генетического анализа (прямое автوماتическое секвенирование генов) выявляются частые мутации, ответственные за развитие эпилепсии. Например, пиридоксин-зависимая эпилепсия, проявляющаяся резистентными приступами с возможностью статусного течения у новорождённых и грудных детей, купируется введением пиридоксина [30], а дефицит транспортёра глюкозы GLUT-1, при котором в цереброспинальной жидкости определяется низкий уровень глюкозы на фоне отсутствия гипогликемии и идентификации уровня экспрессии мРНК гена SLC2A1, успешно корригируется той же КД (в т.ч. модифицированной диетой Аткинса) [4].

Медицинская реабилитация пациентов с симптоматической эпилепсией, включающая технологии лечебной физкультуры, психотерапии, аппаратной физиотерапии, водолечение, лекарственные средства, диетотерапию – обязательна. Разработаны и продолжают совершенствоваться показания к применению, уточняются особенности отдельных методов [25].

В данном аспекте нейродиеология – сравнительно новое направление неврологии, основанное на достижениях нейронауки, диетологии и других смежных медицинских специальностей. Возможности нейродиетологии включают основные болезнь-специфические диеты, применимые к определённому спектру неврологической патологии, подлежащей

диетотерапии [22]. Игнорирование альтернативных методов лечения ФРЭ у детей равнозначно отказу от проведения терапевтических мероприятий. Подобная тактика неизбежно приводит к снижению качества жизни и ухудшению состояния здоровья пациентов, что чрезвычайно трудно оправдать [6].

Не последнюю роль в успехе КД играет обучение родителей пациентов особенностям её расчёта и приготовления блюд. Сравнительно скромный опыт применения КД в нашей стране свидетельствует о потребности в дальнейшей популяризации её использования [7]. Кроме того, начинают разрабатываться специальные анкеты для родителей, которые были бы призваны для измерения качества жизни больных детей и связанного с динамикой здоровья на фоне КД. В настоящий момент ведутся работы по определению того, какие пункты анкеты более репрезентативны [29].

Да, лечение ФРЭ является крайне сложной задачей. К сожалению, в РФ отсутствуют нормативные документы, содержащие алгоритм действий, помогающий практическим неврологу и диетологу в ведении фармакорезистентных больных. Становится ясным, что возникла серьёзная потребность организации сети специализированных эпилептологических центров 4-го уровня (по аналогии с классификацией национальной ассоциации эпилептологических центров США, NAEC) на территории РФ, объединённых единой идеей и методологией. Это крайне актуально с учётом того, что использование комплексного решения, использующего персонализированный подход к тому или иному методу альтернативной терапии, даёт шанс получить значимые положительные результаты, даже на фоне стойкой резистентности эпилепсии к медикаментозному лечению [2].

Несмотря на большое количество новейших данных по кетогенной диете, по нашему мнению, единственно верным действием молодой клинической нейродиетологической группы является использование её классической схемы с постепенным накоплением собственных наблюдений и выработкой особенностей проведения диеты. Только при этом условии возможно применение эксклюзивных методик и их адаптация к реалиям нашей страны. Наиболее интересными представляются исследования, посвящённые разработке готовых кетоновых смесей, которые на практике могут значительно облегчить следование непростому кетогенному рациону.

В свете вышесказанного становится очевидным, что взаимодействие эпилептолога и диетолога имеет особое значение на раннем этапе становления кетогенной диеты – это самый сложный период, который обязательно должен контролироваться врачами обоих профилей на стационарном или поликлиническом (в рамках дневного стационара) уровне.

Таким образом, поиск лечебных диетологических стратегий, научно обоснованных и опытным путём проверенных, становится целью каждой клинической группы специалистов, начинающих работать с проблемой ФРЭ. Создание собственного протокола проведения кетогенной и альтернативных диет на основании уже предложенных алгоритмов возможно только по мере активного прикладного вовлечения в терапевтический процесс. Сбор актуальной информации прошлых лет и поиск новых прорывных наработок имеют все шансы если и не ликвидировать резистентность к антиэпилептическим препаратам полностью, то хотя бы, значительно её минимизировать, улучшить общую эпидемиологическую картину.

Список литературы

1. Айвазян С.О., Лукьянова Е.Г., Ширяев Ю.С. Современные возможности лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014. – Т. 6. – № 1. – С. 34.
2. Айвазян С.О., Ширяев Ю.С. Современные методы лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, доступные в РФ // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2016. – Т. 8. – № 1. – С. 22-28.
3. Балабанова А.И. Образ жизни и немедикаментозные методы лечения при эпилепсии / А.И. Балабанова, А.А. Бавдурный, М.В. Больба и соавт. // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – Т. 16. – № 2. – 1(82). – С. 139-145.
4. Батышева Т.Т., Трепилец В.М., Трепилец С.В., Балканская С.В. Достижения современной неврологии в лечении эпилепсии у детей // Национальная Ассоциация Учёных. – 2015. – № 6-3(11). – С. 11-13.
5. Еда – наш друг, еда – наш враг / Под ред. Н. Вертхаймер. – М.: Ридерз Дайджест, 2011. – 432 с.
6. Звонкова Н.Г. Альтернативные методы лечения эпилепсии у детей / Н.Г. Звонкова, С.В. Балканская, М.З. Каркашадзе и соавт. // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4. – № 4. – С. 28-32.
7. Звонкова Н.Г. Кетогенная диета и её клиническая эффективность при фармакорезистентных формах эпилепсии у детей / Н.Г. Звонкова, В.М. Студеникин, Т.Э. Боровик и соавт. // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5. – № 1. – С. 212а.
8. Кресюн В.И., Полясный В.А., Годован В.В., Годлевский Л.С. Изменения чувствитель-

ности коры головного мозга к действию эпилептогенов в условиях применения кетогенной диеты // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 154. – № 10. – С. 452-454.

9. Лихачев С.А., Зайцев И.И., Куликова С.Л. Кетогенная диета как немедикаментозный способ лечения фармакорезистентной эпилепсии // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. – 2015. – № 2(26). – С. 96-104.

10. Лукьянова Е.Г. Когнитивные и моторные функции у детей с фармакорезистентными формами эпилепсии, находящихся на кетогенной диете / Е.Г. Лукьянова, С.О. Айвазян, К.В. Осипова и соавт. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2016. – Т. 8. – № 1. – С. 37-42.

11. Марценковский И.А. Противозипелитические препараты и другие способы лечения эпилепсий у детей с расстройствами спектра аутизма // Український вісник психоневрології. – 2014. – Т. 22. – № 3(80). – С. 121-126.

12. Меликян Э.Е., Лебедева А.В. Фармакорезистентные эпилепсии // Врач. – 2011. – № 2. – С. 21-25.

13. Онегин Е.В. Алгоритм диагностики и лечения фармакорезистентных эпилепсий у детей // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2010. – № 1(29). – С. 20-24.

14. Онегин Е.В. Основные принципы лечения эпилепсии у детей // Журнал Гродненского гос. мед. университета. – 2007. – № 3(19). – С. 100-105.

15. Полясный В.А. Изменения NMDA-индуцированных судорог у крыс в условиях применения кетогенной диеты // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 96-99.

16. Пырьева Е.А. Кетогенная диета в лечении эпилепсии с фармакорезистентным течением / Е.А. Пырьева, Т.Н. Сорвачева, С.О. Айвазян и соавт. // Вопросы детской диетологии. – 2013. – Т. 11. – № 3. – С. 74-77.

17. Сорвачева Т.Н., Пырьева Е.А., Усачева Е.Л. Альтернативные диетологические подходы в психоневрологической педиатрической практике. Мифы и реальность // Вопросы детской диетологии. – 2013. – Т. 11. – № 6. – С. 45-50.

18. Сорвачева Т.Н. Кетогенная диета в комплексном лечении фармакорезистентных форм эпилепсии у детей: клиническая оценка эффективности / Т.Н. Сорвачева, Е.А. Пырьева, И.Я. Конь и соавт. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2004. – Т. 83. – № 2. – С. 41-45.

19. Сорвачёва Т.Н., Пырьева Е.А., Усачева Е.Л., Айвазян С.О. Опыт применения кетогенной диеты в лечении фармакорезистентной эпилепсии // Вопросы детской диетологии. – 2008. – Т. 6. – № 4. – С. 77-81.

20. Студеникин В.М. Кетогенная диета при эпилепсии у детей / В.М. Студеникин, Н.Г. Звонкова, Т.Э. Боровик и соавт. // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т. 3. – № 1. – С. 47-52.

21. Студеникин В.М., Звонкова Н.Г., Балканская С.В., Щелковский В.И. Нейродиетологи-

ческие аспекты эпилепсии // Альманах клинической медицины. – 2006. – № 13. – С. 37-42.

22. Студеникин В.М., Курбайтаева Э.М., Боровик Т.Э., Балканская С.В. Нейродиетология – новое направление нейронауки // Вопросы детской диетологии. – 2008. – Т. 6. – № 1. – С. 40-43.

23. Усачёва Е.Л., Айвазян С.О., Притыко А.Г., Осипова К.В. Кетогенная диета в комплексном лечении фармакорезистентных эпилепсий: Пособие для врачей. – М., 2008. – 18 с.

24. Усачёва Е.Л. Кетогенная диета в лечении фармакорезистентных эпилепсий у детей / Е.Л. Усачёва, Т.Н. Сорвачева, Е.А. Пырьева и соавт. // Неврологический журнал. – 2009. – Т. 14. – № 2. – С. 11-17.

25. Чапко И.Я. Особенности формирования программы реабилитации пациентов с симптоматической эпилепсией / И.Я. Чапко, Н.В. Стахейко, А.Н. Филиппович и соавт. // Медицинские новости. – 2016. – № 10(265). – С. 9-13.

26. Эпилепсия // ВОЗ. – Информационный бюллетень, 2017 [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/ru/> (дата обращения: 07.07.2017).

27. Appleton R. Epilepsy in childhood and adolescence / R. Appleton, J. Gibbs. 2-e ed. – London: Martin Dunitz, 1998.

28. Astrup A., Hjorth M.F. Improvement in age-related cognitive functions and life expectancy by ketogenic diets // Nature reviews endocrin. – 2017. – Vol. 13. – № 12. – P. 695.

29. Warwick K., Parker T., Murphy N., Todd A. et al. Development and pilot testing of a parent-reported health-related quality of life measure for children on the ketogenic diet: the KetoQoL // Nutrition & Dietetics. – 2017. – Vol. 74. – № 5. – P. 521-528.

30. Biskup S., Gasser T. Genetic testing in neurological diseases // Journal of Neurology. – 2012. – Vol. 259. – P. 1249-1254.

31. Bough K.J. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic / K.J. Bough, M. Rho Jong // Diet Ketogenic. – 2007. – Vol. 48. – № 1. – P. 43-58.

32. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies / P. Kwan, A. Arzimanoglou et al. // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51(6). – P. 1069-1077.

33. El-Rashidy O., El-Baz F., El-Gendy Y., Khalaf R. et al. Ketogenic diet versus gluten free casein diet in autistic children: a case-control study // Metabolic brain disease. – 2017. – Vol. 32. – № 6. – P. 1935-1941.

34. Elamin M., Ruskin D.N., Masino S.A., Scchetti P. Ketone-based metabolic therapy: is increased NAD(+) a primary mechanism? // Frontiers in molecular neuroscience. – 2017. – Vol. 10. – P. 377.

35. Gomez-Arbelaez D., Crujeiras A.B., Castro A.I. Goday A. et al. Acid-base safety during the course of a very low-calorie-ketogenic diet // Endocrine. – 2017. – Vol. 58. – № 1. – P. 81-90.

36. Gupta L., Khandelwal D., Kalra S., Gupta P. et al. Ketogenic diet in endocrine disorders: current perspectives // Journal of postgraduate medicine. – 2017. – Vol. 63. – № 4. – P. 242-251.

37. Heo G., Kim S.H., Chang M.J. Effect of ketogenic diet and other dietary therapies on

anti-epileptic drug concentrations in patients with epilepsy // *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. – 2017. – Vol. 42. – № 6. – P. 758-764.

38. Kasprowska-Liskiewicz D., Liskiewicz A.D., Nowacka-Chmielewska M.M., Nowicka J. et al. The ketogenic diet affects the social behavior of young male rats // *Physiology & Behavior*. – 2017. – Vol. 179. – P. 168-177.

39. Loscher W., Potschka H. Role of drug efflux transporters in the brain for drug disposition and treatment of brain disease // *Progress in Neurobiol.* – 2005. – № 76. – P. 22-76.

40. Moreno C.L., Mobbs C.V. Epigenetic mechanisms underlying lifespan and age-related effects of dietary restriction and the ketogenic diet // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2017. – Vol. 455. – Ed. C. – P. 33-40.

41. Simm P.J., Bicknell-Royle J., Lawrie J., Nation J. et al. The effect of the ketogenic diet on the developing skeleton // *Epilepsy research*. – 2017. – Vol. 136. – P. 62-66.

42. Stubbs B.J., Cox P.J., Evans R.D., Santer P. et al. On the metabolism of exogenous ketones in humans // *Frontiers in physiology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 848.

43. Tognini P., Murakami M., Liu Y., Eckel-Mahan K.L. et al. Distinct circadian signatures in liver and gut clocks revealed by ketogenic diet // *Cell metabolism*. – 2017. – Vol. 26. – P. 523-538.

44. Wang X., Wu X., Liu Q., Kong G. et al. Ketogenic metabolism inhibits histone deacetylase (HDAC) and reduces oxidative stress after spinal cord injury in rats // *Neuroscience*. – 2017. – Vol. 366. – P. 36-43.