



УДК 616.853-053.2:615.874.2

Лихачев С.А., Зайцев И.И., Куликова С.Л., Попова М.В.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Likhachev S., Zaitsev I., Kulikova S., Popova M.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Кетогенная диета при лечении фармакорезистентной эпилепсии у детей

Ketogenic diet in treatment of drug-resistant epilepsy in children

Резюме

В статье представлен обзор научной литературы, посвященный немедикаментозному методу лечения фармакорезистентной эпилепсии – кетогенной диете. Приводятся данные о механизмах действия и принципах формирования кетогенной диеты как индивидуального лечебного питания, направленного на достижение контроля над припадками у детей.

Ключевые слова: фармакорезистентная эпилепсия, дети, кетогенная диета.

Abstract

The article presents a review of scientific literature on non-pharmacological method of treatment of drug-resistant epilepsy – a ketogenic diet. This article provides information about the mechanisms of action and the principles of formation of the ketogenic diet as individual medical nutrition aimed at achieving seizure control in children.

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

По данным Международной противозепилептической лиги, в мире насчитывается около 50 млн людей, страдающих эпилепсией, у 20–30% из них отмечается фармакорезистентное течение эпилепсии [1]. Международным критерием фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ) является отсутствие терапевтического эффекта от назначения правильно подобранных и хорошо переносимых двух противозепилептических средств (ПЭС), применяемых в монотерапии или в сочетании друг с другом [2]. Особое внимание уделяется лечению ФРЭ у детей, т.к. отсутствие должного контроля над приступами приводит к значительным когнитивным нарушениям, физическим ограничениям, психическим отклонениям, снижению способности к обучению и социальной дезадаптации, что непосредственно негативно сказывается на качестве жизни как ребенка, так и его родителей или ухаживающих лиц [3, 4]. Кроме отрицательного влияния на здоровье и качество жизни пациента ведение ФРЭ требует значительных финансовых затрат со стороны системы здравоохранения [5]. Именно поэтому на современном этапе одной из наиболее актуальных

сфер в неврологии является разработка и внедрение немедикаментозных методов лечения ФРЭ, среди которых кетогенная диета (КД) [6].

Истоки диетотерапии эпилепсии уходят своими корнями в эпоху рассвета античной цивилизации. Великие врачеватели прошлого, Гиппократ и Авл Корнелий Цельс, рекомендовали лечить эпилепсию посредством изменения рациона больного, в том числе и лечебным голоданием. В начале 20-го века были проведены первые научные исследования, посвященные изучению влияния голодания на течение эпилепсии. Несмотря на улучшение контроля над припадками, лечение голоданием плохо переносилось и не могло использоваться на постоянной основе, в особенности у детей. Благодаря достижениям в области биохимии и физиологии стало известно, что при ограничении потребления пищи организм человека начинает активно использовать внутренние энергетические резервы и мобилизовать липиды из эндогенных депо. Для включения в цикл трикарбоновых кислот, липиды расщепляются до водорастворимых кетоновых тел: ацетоацетата и β -гидроксибутирата. Именно накоплением в крови пациентов кетоновых тел объяснялось противосудорожное действие голодания. Руководствуясь этим знанием, двое американских врачей, Р. Вилдер и М. Петерман, поставили перед собой цель: разработать и внедрить диету, позволяющую повторить терапевтический эффект, достигаемый голоданием, но при этом добиться хорошей переносимости. Исследователи предложили особый рацион, основу которого составляли жиры. В честь действующего начала (ацетоацетата и β -гидроксибутирата) новая разработка получила название кетогенной диеты. В 1925 г. Р. Вилдер и М. Петерман первыми задокументировали и опубликовали результаты применения КД для лечения эпилепсии у детей. Впоследствии в силу появления в арсенале неврологов доступных и удобных в применении лекарственных средств, КД более чем на полвека была предана забвению как «некогда эффективный пережиток прошлого». Повторное открытие диетотерапии эпилепсии приходится на 90-е годы 20-го века, когда стало очевидно, что у 30% лиц, страдающих эпилепсией, на фоне приема ПЭС отсутствует должный контроль над припадками. Новые сведения в области биохимии и нейрофизиологии, а также данные, полученные на экспериментальных животных моделях, позволили дать научное обоснование противосудорожному действию КД. Считается, что КД активирует сложный каскад биохимических реакций, действующим началом в которых являются кетоновые тела, свободные жирные кислоты и сниженный уровень гликемии (при этом уровень гликемии не выходит за нижнюю границу физиологической нормы) [6]. Изменения в метаболизме на фоне КД активируют ГАМКергическую систему и ингибируют вольтаж-зависимые натриевые и кальциевые каналы, тем самым задействуя точки приложения практически всех известных ПЭС [6–11]. Кроме этого, КД включает эндогенные противосудорожные механизмы, неподвластные ПЭС: развитие гиперполяризации посредством влияния на медленные двупоровые калиевые каналы утечки и АФТ-чувствительные калиевые каналы [6, 12, 13]. Также процессы, лежащие в основе КД, снижают выработку ИЛ-1 β и нейротрофного фактора мозга, усиливающих обменные процессы в нейронах и снижающих порог судорожной готовности [6, 14, 15].



Эффективность диетотерапии ФРЭ нашла свое подтверждение и в ходе применения КД на практике: выполненный в 2000 г. метаанализ 11 исследований, посвященных эффективности КД для лечения ФРЭ у детей, включавший в себя как ретроспективные, так и проспективные исследования, выявил, что полное прекращение приступов было зафиксировано у 16% детей, снижение более чем на 90% – у 32%, снижение более чем на 50% – у 56% [16]. За последние три десятилетия КД проделала путь от «последней надежды» тяжелобольного пациента до общепризнанного немедикаментозного метода лечения ФРЭ, и теперь занимает достойное место в арсенале неврологов, работающих в ведущих медицинских центрах.

Кетогенная диета как лечебное питание

КД является методом, функционирующим на стыке двух отраслей медицины: неврологии и диетологии. С участием ведущих специалистов по эпилепсии и диетологии были разработаны международные консенсусы и протоколы, включающие в себя общие принципы формирования кетогенного рациона и рекомендации касательно ведения пациентов, получающих КД [16, 17]. Данные документы были разработаны для интеграции международного опыта диетотерапии эпилепсии. В каждой стране КД реализуется на основе международных рекомендаций, но в строгом соответствии с государственными законами. В Республике Беларусь все вопросы, касающиеся лечебного питания, регулируются Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Диетотерапия – наука о лечебном (диетическом) питании больного человека, которое применяется дифференцированно с учетом этиопатогенетических механизмов, клинической картины и динамики течения болезни [18]. Лечебное питание предусматривает применение как с лечебной, так и с профилактической целью научно обоснованных режимов питания и специальных пищевых рационов [18]. Лечебное питание является неотъемлемой и постоянной частью комплексного лечения пациентов с острыми или хроническими (в период ремиссии или обострения) заболеваниями и назначается при наличии медицинских показаний лечащим врачом организации здравоохранения. Лечебное питание формируется с учетом «Норм физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения Республики Беларусь», утвержденных постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 180 от 20 ноября 2012 года, и биологических законов рационального, сбалансированного, оптимального питания [19].

При наличии медицинских показаний лечащий врач назначает пациенту индивидуальное и дополнительное питание [18]. Индивидуальное питание – это вид лечебного питания, которое назначается пациентам с различными заболеваниями и патологическими состояниями, при которых требуется исключение из рациона или введение в рацион отдельных пищевых продуктов и расчет индивидуальной потребности в энергии, макро- и микронутриентах [18]. КД представляет собой метод лечения пациентов с ФРЭ посредством изменения рациона. Поэтому КД должна соответствовать основным особенностям и принципам лечебного питания.

Таблица 1
Соответствие КД критериям лечебного питания

Особенности лечебного питания	Кетогенная диета
Направлено не только для поддержания общего пищевого статуса пациента, но и осуществления диетотерапии [18]	Кетогенный рацион рассчитывается исходя из индивидуальных потребностей, но с учетом соотношения нутриентов для выработки кетоновых тел [20]
Имеет возможность влиять на клиническую картину болезни [18]	Позволяет снизить частоту и интенсивность припадков у пациентов, страдающих ФРЭ, а в ряде случаев добиться длительной ремиссии [17]
Повышает эффективность других видов терапевтического лечения, уменьшает частоту рецидивов и обострений хронических заболеваний, переход острых заболеваний в хронические состояния, оказывая профилактическое действие [18]	Успешно сочетается с медикаментозными и немедикаментозными методами лечения ФРЭ и работает с ними в синергии, что непосредственно улучшает терапевтический эффект [17, 20]
Может быть единственным или ведущим терапевтическим фактором [18]	При лечении ФРЭ, обусловленной метаболическими дефектами, например, ГЛЮТ-1 дефицит, КД выступает как этиотропное лечение, непосредственно влияя на причину судорог – хронический энергодефицит в клетках ЦНС [21, 22]. КД рекомендуется в случаях эпилептических энцефалопатий, когда вероятность достижения контроля над припадками посредством приема ПЭС минимальная [16, 23]

Принципы лечебного питания предусматривают:

1. Полное обеспечение организма пациента белками, жирами, углеводами, а также незаменимыми факторами питания (незаменимые аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты, витамины, микроэлементы) в разных соотношениях [18].
2. Соответствие химической структуры пищевых продуктов функциональному состоянию ферментных систем организма пациента [18].
3. Щажение поврежденных болезнью ферментных систем организма пациента путем введения или, напротив, исключения каких-либо специфических факторов питания [18].
4. Адаптация кратности приема пищи и ее кулинарной обработки к особенностям нарушения функции системы пищеварения [18].
5. Последовательный переход от щадящих рационов питания к более расширенным рационам [18].
6. Сочетание в необходимых случаях различных способов введения пищи (питательных веществ) [18].

Соответствие КД вышеописанным принципам лечебного питания приводится ниже.

Принципы формирования кетогенного рациона

Классическая КД – это рацион, основанный на соотношении массы жиров к сумме масс белков и углеводов от 2:1 до 5:1. Соотношение нутриентов 3:1 является наиболее распространенным [17, 20]. Для расчета кетогенного меню необходимо учитывать потребности пациента как в энергии, так и в нутриентах [17, 20]. Энергетическая потребность рассчитывается исходя из возрастных потребностей, указанных в табл. 2, 3.



Таблица 2

Суточные нормы физиологических потребностей в энергии детей первого года жизни, согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 180 от 20 ноября 2012 года «Требования к питанию населения: нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Республики Беларусь» [19]

Показатель	0–3 месяца	4–6 месяцев	7–12 месяцев
Энергия, ккал /кг массы тела	115	115	110

Таблица 3

Суточные нормы физиологических потребностей в энергии детей старше одного года, согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 180 от 20 ноября 2012 года «Требования к питанию населения: нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Республики Беларусь»

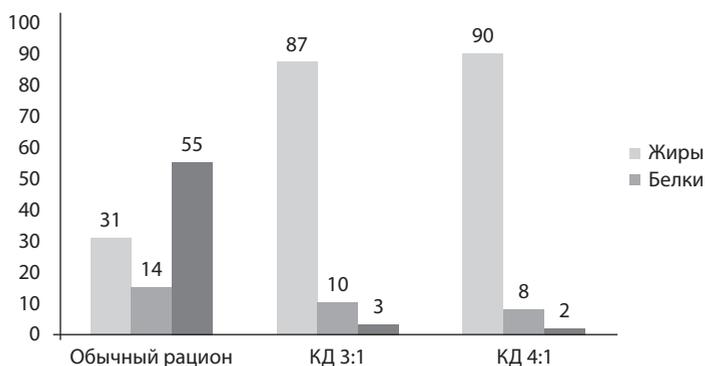
Показатель	От 1 года до 3 лет	От 3 до 7 лет	От 7 до 11 лет	От 11 до 14 лет		От 14 до 18 лет	
				Мальчики	Девочки	Юноши	Девушки
Энергия, ккал	1200–1500	1500–2000	2100–2300	2400–2700	2300–2500	2800–3000	2400–2600

Таблица 4

Суточные нормы физиологических потребностей в энергии детей старше одного года в зависимости от пола и возраста [20]

Показатель	От 1 года до 3 лет	От 4 до 6 лет	От 7 до 10 лет	От 11 до 14 лет		От 14 до 18 лет	
				Мальчики	Девочки	Юноши	Девушки
Энергия, ккал/кг	102	90	70	55	47	45	40

На потребности в энергии оказывает влияние как режим двигательной активности, так и общее состояние организма пациента [20]. Более точным считается расчет энергетических потребностей с учетом не только возраста и пола, но и массы тела пациента [20].



Процентное соотношение нутриентов по энергетической составляющей: обычный рацион, кетогенная диета 3:1, кетогенная диета 4:1

Правильно рассчитанный калораж рациона является одним из ключей к эффективности КД. Если количество энергии, поступающей с пищей, будет превышать потребности пациента, то эффективность КД значительно снизится [20].

Жиры выступают в качестве основного источника энергии при формировании кетогенного меню (см. рисунок). Чем больше соотношение жиры/нутриенты, тем сильнее будет активация процессов, обеспечивающих противосудорожное действие кетогенной терапии. Стоит отметить, что с ростом вышеуказанного соотношения прямо пропорционально увеличивается количество побочных эффектов и снижается кулинарное разнообразие рациона, что непосредственно отрицательно сказывается на приверженности к лечению [20].

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 минимального количества, требующегося для нормального роста и развития [20]. Предпочтение отдается белкам животного происхождения, т.к. они содержат незаменимые аминокислоты, необходимые для детского организма. Избыток белка в кетогенном рационе недопустим, т.к. это приведет к активации процессов глюконеогенеза и торможению кетогенеза, что значительно снизит терапевтический эффект диетотерапии эпилепсии [20].

Ограничение количества потребления углеводов является неотъемлемым условием кетогенного рациона. Предпочтение отдается сложным углеводам с низким гликемическим индексом, т.е. углеводам, которые медленно расщепляются до мономеров и тем самым незначительно влияют на колебания уровня глюкозы крови [20]. Превышение потребления углеводов значительно блокирует выработку кетонных тел и нивелирует лечебное действие КД. Разрешено применение сахарозаменителей искусственного или природного происхождения, не влияющих на уровень гликемии [20].

КД покрывает энергетические потребности пациента, но основывается на исключении ряда продуктов, поэтому для профилактики гиповитаминоза и дефицита микроэлементов рекомендуется прием комплексных добавок, содержащих витамины и микроэлементы в возрастной дозе [20].

Основным источником липидов в рационе являются богатые жирами продукты животного и растительного происхождения: свинина, баранина, сметана, сливки, сыры, сливочное масло, рыба, яйца, оливковое и подсолнечное масло, авокадо, орехи и т.д. [20]. Вышеуказанные продукты животного происхождения выступают не только в качестве источника жиров, но и обеспечивают поступление в рацион необходимого

Таблица 5
Суточные нормы физиологических потребностей в белках детей старше одного года в зависимости от пола и возраста [20]

Показатель	От 1 года до 3 лет	От 4 до 6 лет	От 7 до 10 лет	От 11 до 14 лет		От 14 до 18 лет	
				Мальчики	Девочки	Юноши	Девушки
Белок/кг	1,2	1,1	1	1	1	0,9	0,8



количество белков. К использованию рекомендуются готовые изделия, содержащие как жиры, так и белки, например, колбасные изделия. неотъемлемую часть кетогенного рациона составляют овощи, такие как брокколи, цветная и белокочанная капуста, помидоры, листовой салат, редис, огурцы, зеленый горошек, кабачки, баклажаны, сладкий красный и желтый перец [20]. С ограничением применяются морковь, тыква, свекла. Наличие в рационе овощной составляющей не только обеспечивает чувство насыщения и вносит органолептическое разнообразие, но и благоприятно сказывается на пищеварении в целом. В небольшом количестве в меню присутствуют сезонные ягоды и фрукты: яблоки, груши, апельсины, мандарины, черника, клубника, смородина, вишня и т.д. Полностью из рациона исключаются продукты, насыщенные крахмалом или быстрыми углеводами (чистыми сахарами): картофель, макаронные изделия, крупы, мучные изделия и выпечка, конфеты, сладкие напитки [20]. Нужно избегать поступления в организм пациента быстрых углеводов с медикаментами, например, сахаросодержащими сиропами.

Для хорошей приверженности лечению при составлении кетогенного меню необходимо учитывать пищевую переносимость, кулинарные предпочтения пациента и его семьи [20]. При наличии медицинских показаний кетогенный рацион может быть сформирован с исключением определенных продуктов, например, содержащих глютен при целиакии или казеин при аллергии на белок коровьего молока [20]. Немаловажным является и финансовая составляющая диетотерапии эпилепсии, поэтому при разработке кетогенного рациона предпочтение отдается продуктам, которые привычны для данного региона и доступны для семьи пациента.

Кетогенный рацион рекомендовано начинать с простых в приготовлении блюд, состоящих из нескольких ингредиентов, являющихся привычными для пациента, с постепенным расширением рациона. Для приготовления пищи отдается предпочтение варению и тушению, позволяющим облегчить пищеварение и улучшить усвоение ребенком новых по своему химическому составу блюд [20]. При необходимости кетогенная пища может быть приготовлена в жидкой форме и использована для зондового кормления. Весь суточный рацион разделяется на 3–5 приемов пищи, одинаковых по своей энергетической ценности и составу нутриентов, ведь только так можно добиться равномерных и стабильных чисел кетонемии и гликемии [20].

Пошаговый алгоритм расчета кетогенного меню на один день [20]

1. Пациент N. в возрасте 7 лет с массой тела 22 кг. Обычный режим двигательной активности. С противосудорожной целью назначена КД 3:1 (как наиболее распространенный вариант). Четырехразовый режим питания.
2. Исходя из возраста и массы тела пациента рассчитывается потребность в энергии по формуле: $СПЭ = M \times Э$, где M – масса тела пациента в кг, Э – суточная потребность в энергии на килограмм массы тела (табличная величина). Для пациента N. – $СПЭ = 22 \text{ кг} \times 70 \text{ ккал/сут.} = 1540 \text{ ккал/сут.}$ Даная величина рассчитана на основе международных рекомендаций и не противоречит нормам питания РБ (табл. 3, 4).

Таблица 6
Энергетическая ценность одной пищевой единицы в зависимости от соотношения нутриентов

Соотношение	Калории от жиров	Калории от белков и углеводов	Энергетическая ценность одной пищевой единицы
2:1	$2 \times 9 = 18$	$1 \times 4 = 4$	$18 + 4 = 22$
3:1	$3 \times 9 = 27$	$1 \times 4 = 4$	$27 + 4 = 31$
4:1	$4 \times 9 = 36$	$1 \times 4 = 4$	$36 + 4 = 40$
5:1	$5 \times 9 = 45$	$1 \times 4 = 4$	$45 + 4 = 49$

- Для удобства расчета потребностей в нутриентах используется система пищевых единиц (ПЕ). Пациенту N. необходим кетогенный рацион в соотношении 3:1. В данном случае одна ПЕ состоит из 3 грамм жиров и 1 грамма белков и углеводов. Все нутриенты имеют свою энергетическую ценность: при расщеплении 1 грамма белков и углеводов образуется 4 килокалории, а из 1 грамма жиров образуется 9 килокалорий соответственно. Исходя из этого 1 ПЕ в КД 3:1 будет 31 ккал ($3 \times 9 + 1 \times 4 = 31$).
- Суточная потребность в пищевых единицах (СППЕ) рассчитывается по формуле: $СППЕ = СПЭ / ЭЦПЕ$, где СПЭ – суточная потребность в энергии, а ЭЦПЕ – энергетическая ценность одной пищевой единицы (табличная величина, табл. 6). СППЕ для пациента N. будет $1540 \text{ ккал} / \text{сут.} / 31 \text{ ккал} = 49,7 \text{ ПЕ/сут.}$
- Расчет суточной потребности в нутриентах:
 Суточная потребность в жирах (СПЖ) рассчитывается по формуле: $СПЖ = СЖ \times СППЕ$, где СЖ – показатель жиров в соотношении нутриентов, а СППЕ – суточная потребность в ПЕ. В данном примере используется КД 3:1, следовательно, показатель жиров равен 3. Исходя из этого у пациента N. СПЖ будет $3 \times 49,7 = 149,1 \text{ г.}$
 Суточная потребность в белках и углеводах (СПБУ) рассчитывается по формуле: $СПБУ = СБУ \times СППЕ$, где СБУ – показатель суммы белков и углеводов в соотношении нутриентов, а СППЕ – суточная потребность в ПЕ. В данном примере используется КД 3:1, следовательно, показатель суммы белков и углеводов равен 1. Исходя из этого у пациента N. суточная СПБУ будет $1 \times 49,7 = 49,7 \text{ г.}$
 Суточная потребность в белках (СПБ) рассчитывается по формуле $СПБ = М \times ПБ$, где М – масса тела пациента в кг, а ПБ – потребность в белках на килограмм массы тела (табличная величина, табл. 5). Возраст пациента N. 7 лет, из этого следует ПБ 1 г/кг/сут. Следовательно, СПБ = $22 \text{ кг} \times 1 \text{ г/кг/сут.} = 22 \text{ г белка в сутки.}$
 Суточная потребность в углеводах (СПУ) рассчитывается по формуле $СПУ = СПБУ - СПБ$, где СПБУ – суточная потребность в белках и углеводах, а СПБ – суточная потребность в белках. СПБУ и СПБ уже были рассчитаны выше и составляют 49,7 г/сут. и 22 г/сут. Следовательно, СПУ = $49,7 \text{ г/сут.} - 22 \text{ г/сут.} = 27,7 \text{ г углеводов в сутки.}$
- Итого: пациенту N. необходим рацион, обеспечивающий суточное поступление 1540 ккал, 149,1 г жиров, 22 г белков и 27,7 г углеводов.



Таблица 7
Образец суточного рациона для пациента N., получающего КД в соотношении 3:1, четырехразовое питание

Ингредиенты	Ж	Б	У	Ккал	Соотношение нутриентов
Завтрак: омлет и хлебец с маслом					
Куриное яйцо 1 шт. (1 шт. = 47 г)	5,2	5,7	0,3	70,7	
Сливки 35% 45 мл	15,7	1	1,4	151,7	
Хлебцы 1 шт. (1 шт. = 5 г)	0,1	0,6	2,8	12,7	
Масло сливочное 82,5% 20 г	16,5	0,1	0,2	149,6	
Итого за прием пищи	37,5	7,4	4,7	384,6	3,1:1
Обед: капустный суп со свиной					
Свинина (котлетное мясо) 30 г	12,5	3,4	0	126,3	
Морковь красная 30 г	0	0,4	2,1	10,5	
Масло сливочное 82,5% 30 г	24,8	0,2	0,2	224,4	
Капуста белокочанная 90 г	0,2	1,6	4,2	25,2	
Итого за прием пищи	37,5	5,6	6,5	386,4	3,1:1
Полдник: десерт с грушей					
Маскарпоне 55 г	24,5	3,2	1,8	240,9	
Сметана 30% 40 г	12	0,9	1,2	117,2	
Груша 55 г	0,2	0,2	5,2	23,5	
Итого за прием пищи	36,7	4,3	8,2	381,6	2,94:1
Ужин: сосиски с кабачком					
Сосиски для детского питания 50 г	13	4,2	0,4	135,3	
Кабачок тушеный 100 г	0,3	0,6	4,6	24	
Масло подсолнечное 10 г	10	0	0	89,9	
Сметана 30% 45 г	13,5	1	1,4	131,9	
Итого за прием пищи	36,7	5,8	6,4	381	3:1
Итого за сутки	148,4	23,15	25,8	1533,6	3,035:1

7. КД пациента N. состоит из четырех приемов пищи, которые в идеале должны быть равны по своей энергетической ценности и нутриентам. На один прием 385 ккал, 37,3 г жиров, 5,5 г белков и 6,925 г углеводов.

При необходимости в зависимости от клинической картины вышеуказанный кетогенный рацион может быть изменен как в сторону понижения соотношения жиров и нутриентов, так и повышения. Стоит отметить, что для успешного применения КД необходима слаженная работа невролога, диетолога и родителей/ухаживающих лиц. Ведь только адекватно разработанный кетогенный рацион, грамотный динамический мониторинг состояния пациента и правильно приготовленные блюда помогут добиться контроля над припадками там, где оказалась бессильна медикаментозная терапия эпилепсии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КД соответствует основным принципам и особенностям лечебного питания, может быть рассчитана на основе действующих норм питания, исходя из индивидуальных потребностей пациента. Разработка и внедрение КД как индивидуального лечебного питания в Республике Беларусь позволит улучшить оказание медицинской помощи детям, страдающим ФРЭ.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A., Brodie M., Hauser A., Mathern G., Moshe S., Perucca E., Wiebe S., French J. (2010) Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, vol. 51, pp. 1069–1077.
2. Tellez-Zenteno J., Hernandez-Ronquillo L., Buckley S., Zahagun R., Rizvi S. (2014) A validation of the new definition of drug-resistant epilepsy by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, pp. 1–6.
3. Wirrell E. (2013) Predicting pharmacoresistance in pediatric epilepsy. *Epilepsia*, vol. 54, pp. 19–22.
4. Lihachev S., Zajcev I., Kulikova S. (2015) Ketogennaya dieta kak nemedikamentoznyj sposob lecheniya farmakorezistentnoj ehpilepsii [Ketogenic diet as a non-pharmacological way of treatment of drug-resistant epilepsy]. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe*, vol. 2, pp. 96–104.
5. Joyce A., Cramer J., Wang Z., Chang E., Powers A., Copher R., Cherepanov D., Broder M. (2014) Healthcare utilization and costs in children with stable and uncontrolled epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, vol. 32, pp. 135–141.
6. Likhachev S., Kulikova S., Zaitsev I., Belaja S. (2017) Teoreticheskoe obosnovanie primeneniya ketogennoj diety v lechenii farmakorezistentnoj ehpilepsii u detej [The theoretical justification of use of the ketogenic diet in treatment of drug-resistant epilepsy in children]. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe*, vol. 7, pp. 171–183.
7. Bough K., Gudi K., Han F., Rathod A., Eagles D. (2002) An anticonvulsant profile of the ketogenic diet in the rat. *Epilepsy Research*, vol. 50, pp. 313–325.
8. Yudkoff M., Daikhin Y., Nissim I., Horyn O., Lazarow A., Luhovyy B., Wehrli S. (2005) Response of brain amino acid metabolism to ketosis. *Neurochemistry International*, vol. 47, pp. 119–128.
9. Yudkoff M., Daikhin Y., Nissim I. (2004) *The ketogenic diet: interactions with brain amino acid handling. Epilepsy and the ketogenic diet*. Totowa: NJ, Humana Press, Inc., pp. 185–215.
10. Fraser D., Whiting S., Andrew R., Macdonald E., Musa-Veloso K., Cunnane S. (2003) Elevated polyunsaturated fatty acids in blood serum obtained from children on the ketogenic diet. *Neurology*, vol. 60, pp. 1026–1029.
11. Vreugdenhil M., Bruehl C., Voskuyl R., Kang J., Leaf A., Wadman W. (1996) Polyunsaturated fatty acids modulate sodium and calcium currents in CA1 neurons. Proceedings of the *National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 93, pp. 12559–12563.
12. Greene A., Todorova M., Seyfried T. (2003) Perspectives on the metabolic management of epilepsy through dietary reduction of glucose and elevation of ketone bodies. *Journal of Neurochemistry*, vol. 86, pp. 529–537.
13. Hernandez-Sanchez C., Basile A., Fedorova I., Arima H., Stannard B., Fernandez A., Ito Y., LeRoith D. (2001) Mice transgenically overexpressing sulfonylurea receptor 1 in forebrain resist seizure induction and excitotoxic neuron death. Proceedings of the *National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 98, pp. 3549–3554.



14. Garriga-Canut M., Schoenike B., Qazi R., Bergendahl K., Daley T., Pfender R., Morrison J., Ockuly J., Stafstrom C., Sutula T., Roopra A. (2006) 2-deoxy-d-glucose reduces epilepsy progression by nr5f-ctbp-dependent metabolic regulation of chromatin structure. *Nature Neuroscience*, vol. 9, pp. 1382–1387.
15. Diano S., Matthews R., Patrylo P., Yang L., Beal M., Barnstable C., Horvath T. (2003) Uncoupling protein 2 prevents neuronal death including that occurring during seizures: a mechanism for preconditioning. *Endocrinology*, vol. 144, pp. 5014–5021.
16. Hartman A., Vining E. (2007) Clinical Aspects of the Ketogenic Diet. *Epilepsia*, vol. 48, pp. 31–42.
17. Kossoff E., Zupec-Kania B. (2009) Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*, vol. 50, pp. 304–317.
18. Zambrzhickij O. (2016) *Lechebnoe (dieticheskoe) pitanie*. [Medical (dietary) nutrition]. Minsk, BSMU. (in Russian)
19. *Postanovlenie Ministerstva zdravoohraneniya Respubliki Belarus' №180 ot 20 noyabrya 2012 goda "Trebovaniya k pitaniyu naseleniya: normi fiziologicheskikh potrebnosti v energii i pischevih veschestvah dlya razlichnih grupp naseleniya Respubliki Belarus'"* [Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus №180 of November 20, 2012 "Requirements to nutrition of population: norms of physiological needs for energy and nutrients for different groups of population of the Republic of Belarus"].
20. Kossoff E, Freeman J., Turner Z., Rubenstein J. (2011) *Ketogenic diets. Treatment for epilepsy and other disorders. Fifth edition*. New York, Demos Medical Publishing.
21. Pong A., Geary B., Engelstad K., Natarajan A., Yang H., De Vivo D. (2012) Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcome. *Epilepsia*, vol. 53, no 9, pp. 503–510.
22. Leen W. (2010) Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain*, vol. 133, pp. 655–670.

Поступила/Received: 30.01.2018

Контакты/Contacts: garikzaitcev@yandex.ru