Лихачев С.А., Зайцев И.И., Куликова С.Л., Белая С.А., Свинковская Т.В.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Likhachev S., Zaitsev I., Kulikova S., Belaja S., Svinkovskaya T.
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Применение кетогенной диеты для купирования суперрефрактерного эпилептического статуса у детей

The Use of Ketogenic Diet for Treatment of Super-Refractory
Epileptic Status in Children

Резюме

Суперрефрактерный эпилептический статус – крайне опасное состояние в неврологии, сопряженное с высоким уровнем смертности в острый период и большим риском развития тяжелых когнитивных и моторных нарушений у выживших пациентов. Терапия суперрефрактерного эпилептического статуса все еще является острой проблемой для современной медицины. Для купирования устойчивого к лечению эпилептического статуса применяются как медикаментозные, так и немедикаментозные методы лечения. Одним из наиболее перспективных немедикаментозных методов лечения рефрактерных форм эпилепсии, в том числе и суперрефрактерного эпилептического статуса, является кетогенная диета. Данная публикация посвящена применению кетогенной диеты для купирования суперрефрактерного эпилептического статуса. В статье приводится разбор уже имеющегося мирового опыта лечения суперрефрактерного эпилептического статуса с применением кетогенной диеты. Дано описание двух клинических случаев суперрефрактерного эпилептического статуса: девочки семи лет и мальчика четырех лет.

Ключевые слова: дети, гликемия, кетонемия, кетонурия, кетогенная диета, суперрефрактерный эпилептический статус.

Abstract

Super-refractory epileptic status is an extremely dangerous condition in neurology associated with high mortality rate in the acute period and high risk of development of severe cognitive and motor disorders in surviving patients. The treatment of super-refractory epileptic status is still an acute problem for modern medicine. For treatment of treatment-resistant epileptic status, both medical and non-medical methods of treatment are used. One of the most promising non-drug methods for the treatment of refractory forms of epilepsy, including super-refractory epileptic status, is the ketogenic diet. This publication is devoted to the use of ketogenic diet for relief of super-refractory epileptic status. The article presents the analysis of the existing world experience in the treatment of super-refractory epileptic status with the use of ketogenic diet. The article describes two clinical cases of super-refractory epileptic status – a seven-year-old girl and a four-year-old boy.

Keywords: children, glycemia, ketonemia, ketonuria, ketogenic diet, super-refractory epileptic status.

■ ВВЕДЕНИЕ

Эпилептический статус (ЭС) – одно из самых часто встречающихся неотложных состояний в неврологии. Ежегодная частота ЭС составляет 10–20 случаев на 100 тысяч человек [1]. Отдельное место занимает суперрефрактерный эпилептический статус (СРЭС). СРЭС – ЭС, продолжающийся через 24 часа применения наркоза или рецидивирующий после снижения или отмены наркозного вещества [5]. Встречаемость СРЭС в странах Европы составляет 0,7–3 случая на 100 тысяч человек в год [6, 7]. СРЭС сопряжен с высокой смертностью – от 15 до 40% [6]. Летальность за первый год у пациентов, перенесших СРЭС, примерно 35% [7]. Длительный ЭС ассоциирован с высоким уровнем последующей инвалидизации. СРЭС часто приводит к развитию или значительному усугублению уже имеющихся когнитивных и моторных нарушений [5]. Также стоит отметить, что ведение пациентов с труднокурабельным ЭС является высокозатратным для системы здравоохранения [8].

Подходы к терапии суперрефрактерного эпилептического статуса

При отсутствии терапевтического эффекта от применения средств для внутривенного наркоза ЭС считается суперрефрактерным. Для купирования СРЭС применяется как медикаментозное, так и немедикаментозное лечение. Из противоэпилептических лекарственных средств (ПЭЛС) предпочтение отдается фенobarбиталу. Для купирования СРЭС фенobarбитал применяется в дозах, значительно превышающих стандартные терапевтические [11]. Применение фенobarбитала позволяет купировать примерно 80% случаев СРЭС [12, 13]. Также в лечении СРЭС нашли применение обезболивающее средство кетамин – эффективность около 65%, антиконвульсант перампанел – эффективность до 40% [15, 17, 18].

В случае аутоиммунного генеза СРЭС, обусловленного, например, НМДА-энцефалитом, успешно применяется гормональная терапия [19]. Иммуносупрессивное лечение позволяет быстро взять под контроль системное заболевание и нивелировать его клинические проявления, в том числе и купировать СРЭС, являющийся следствием аутоиммунного энцефалита.

На сегодняшний момент есть несколько работ, описывающих применение лекарственных средств для ингаляционного наркоза при лечении СРЭС [20, 21]. В большинстве случаев при применении ингаляционного наркоза купировались как клинические проявления ЭС, так и эпилептическая активность на ЭЭГ. При этом у подавляющего большинства пациентов СРЭС рецидивировал после отмены ингаляционного наркоза. Исходя из этого, ингаляционный наркоз может быть временно применен, чтобы предотвратить жизнеугрожающие осложнения СРЭС, такие как вызванный мышечными спазмами рабдомиолиз.

Перспективным направлением в лечении СРЭС является нейрохирургическое вмешательство. «Идеальным пациентом» для нейрохирургического лечения является пациент с СРЭС, обусловленным структурной патологией. Резекция фокуса эпилептической активности или дисконнекция позволяют радикально повлиять на течение СРЭС, примерно у 60–70% пациентов достигается ремиссия [22, 23].

Практический интерес вызывает применение гипотермии для лечения медикаментозно-резистентного ЭС. На фоне снижения температуры тела происходит активация механизмов, вызывающих охранительное торможение в ЦНС, сопровождающееся сильным противосудорожным и нейропротекторным эффектом. Снижение температуры тела человека до 33 °С примерно в 60% купирует СРЭС, а при последующем отогревании – у 7,5% СРЭС рецидивирует [25].

Кетогенная диета при лечении суперрефрактерного эпилептического статуса

При наличии большого спектра лекарственных средств, а также вышеупомянутых немедикаментозных способов по-прежнему актуально применение кетогенной диеты (КД) для купирования СРЭС. Диетотерапия является первым известным человечеству способом лечения эпилепсии. КД как метод лечения эпилепсии эффективно применялась в начале 20-го века и утратила свою популярность в эпоху изобретения ПЭЛС. Повторный интерес к КД появился в 80-х годах прошлого века, когда стала очевидна проблема фармакорезистентной эпилепсии: примерно у 30% пациентов на фоне приема ПЭЛС контроль над припадками не был достигнут. В наши дни наличие у КД достоверного противосудорожного эффекта не вызывает сомнений: прием КД позволяет достичь снижения частоты припадков на 50% примерно у половины пациентов, а у 10–15% достигается стойкая ремиссия [26]. КД реализует свой противосудорожный потенциал посредством изменения обмена веществ пациента: основным действующим началом являются кетоновые тела (β -гидроксibuтират, ацетоацетат и ацетон), оказывающие свой противосудорожный эффект в синергизме со свободными жирными кислотами, в особенности с полиненасыщенными жирными кислотами и сниженным уровнем гликемии [27]. Считается, что изменения в обмене веществ на фоне КД способны активировать как точки приложения ПЭЛС, так и ряд эндогенных противосудорожных реакций, большинство из которых все еще не доступны современной фармакологии [27]. Перестройка обмена веществ осуществляется при помощи кардинального изменения состава пищи пациента: в КД основу составляют жиры, потребление углеводов резко ограничивается, а количество белка соответствует минимально необходимому уровню [28]. Увеличение количества жиров в рационе будет усиливать противосудорожный эффект КД, но при этом будет возрастать нагрузка на организм пациента и значительно снижаться кулинарное разнообразие рациона. В амбулаторной и стационарной практике для лечения фармакорезистентной эпилепсии наиболее широко применяется КД 3:1, представляющая собой рацион в котором на 3 грамма жиров приходится 1 суммарный грамм белка и углеводов [28]. При лечении СРЭС возможно применение КД 4:1 и 5:1, данная высокожировая смесь вводится через назогастральный зонд. В настоящее время имеется несколько работ, освещающих лечение СРЭС у детей с применением КД (см. таблицу) [29, 31].

В данных работах КД была продемонстрирована как эффективный метод лечения СРЭС, сопровождающийся транзиторными побочными эффектами, не представляющими сложности для отделения реанимации.

Характеристика исследований лечения СРЭС с применением КД

Год	2010 [29]	2016 [31]
Пациенты	Дети	Взрослые
Продолжительность СРЭС до начала КД	23 дня	20,4 дня
Эффективность лечения	У 7 из 9 пациентов прекратился СРЭС	У 9 из 10 пациентов прекратился СРЭС
Среднее время приема КД до прекращения СРЭС	4,8 дня	7 дней
Побочные эффекты	Нет данных в статье	1 случай выраженного метаболического ацидоза (кетацидоз)

Characteristics of the studies of treatment of SRES using KD

Year	2010 [29]	2016 [31]
Patients	Children	Adults
Duration of the SRES before the start of the KD	23 days	20,4 days
Treatment effectiveness	In 7 out of 9 patients, SRES stopped	In 9 out of 10 patients, SRES stopped
Average time of KD before termination of SRES	4,8 days	7 days
Side effects	No data in the article	1 case of severe metabolic acidosis (ketoacidosis)

Применение КД для лечения эпилепсии невозможно без регулярного мониторинга уровней кетоновых тел и глюкозы в крови. Для КД установлены уровни метаболических показателей, позволяющие достичь контроля над припадками: содержание кетоновых тел в крови >3 ммоль/л, содержание глюкозы в крови $<4,2$ ммоль/л [33]. Принято определять уровень кетоновых тел в крови перед завтраком и ужином, а уровень глюкозы в крови перед каждым приемом пищи.

Далее мы приводим собственный опыт применения КД для лечения СРЭС у двух детей – девочки семи лет и мальчика четырех лет.

■ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пациент № 1

Пациентка – девочка в возрасте семи лет, без отягощенной наследственности по эпилепсии; анамнез рождения, развития, жизни, а также неврологический статус до дебюта припадков были без особенностей. Пациентка в течение трех дней переносила инфекцию неустановленной этиологии, сопровождающуюся лихорадкой до 39°C . В течение нескольких дней после прекращения лихорадки и нормализации общесоматического статуса родители пациентки отметили появление оперкулярных и приступов с версией головы и глаз, альтернирующие гемиконвульсивные. Начат прием вальпроата натрия. С учетом отрицательных результатов вирусологического и бактериологического исследования крови и ликвора, а также отсутствия воспалительных изменений в крови и ликворе, клиническая картина заболевания была трактована в концепции аутоиммунного энцефалита, проведено соответствующее лечение: пульс-терапия глюкокортикостероидами и внутривенным иммуноглобулином. В течение девяти дней от дебюта приступов развился ЭС, потребовавший внутривенной титрации тиопентала натрия и перевода пациентки на искусственную вентиляцию легких. К лечению были добавлены фенobarбитал и леветирацетам. Получены

отрицательные результаты исследований, направленных на поиск паранеопластического или аутоиммунного поражения ЦНС. При этом по данным МРТ головного мозга как в острый период, так и при последующем контроле не было обнаружено изменений. Через три дня от начала ЭС и медикаментозной комы попытка прекратить введение тиопентала натрия, несмотря на прием трех ПЭЛС, оказалась unsuccessful – в течение нескольких часов возобновились фокальные моторные припадки с последующей генерализацией. Вышеописанная отрицательная динамика была отчетлива видна на иктальной ЭЭГ (рис. 1, 2).

В силу отсутствия эффективности от проводимой терапии на шестые сутки от начала СРЭС была инициирована КД 4:1. Поскольку пациентка находилась в медикаментозной коме, питание осуществлялось через назогастральный зонд. Как и в большинстве случаев купирования СРЭС, КД представляла из себя «hand made» рацион, созданный из обычных продуктов: сметаны высокой жирности и готовых монокомпонентных овощных пюре для детского питания. Сметана выступила в качестве основного источника жиров и белков в рационе, а овощные пюре из кабачка, белокочанной капусты и брокколи обеспечили стабильное поступление углеводов с низким гликемическим индексом. Для стабильной выработки кетоновых тел и предупреждения развития гипогликемии весь рацион был разделен на четыре одинаковых по своей пищевой и энергетической составляющей приема пищи. Полученная «сметанно-овощная смесь» разводилась необходимым количеством чистой питьевой воды с учетом суточной потребности в жидкости. Для облегчения переваривания абсолютно новой по соотношению нутриентов пищи применяли панкреатические ферменты. Уже в течение первых часов было зафиксировано увеличение уровня кетоновых тел в крови, в течение двенадцати часов достигнуты целевые уровни кетонемии и гликемии. На вторые сутки от начала КД СРЭС был купирован.

Рис. 1. ЭЭГ-паттерн фокального приступа в виде полиспайков, спайк-волновых комплексов, исходящих из задневисочно-теменных отделов правого полушария

Fig. 1. EEG pattern of a focal seizure attack in the form of polyspikes, spike-wave complexes originating from the posterior-parietal regions of the right hemisphere

Рис. 2. ЭЭГ-паттерн фокального приступа, продолжение: распространение эпилептиформной активности на правую средневисочную область

Fig. 2. EEG pattern of a focal seizure attack, continuation: spread of epileptiform activity to the right mid-temporal region

Пациентка находилась в оглушенном состоянии, в конечностях отмечались минимальные нецеленаправленные движения, не сопровождающиеся эпилептиформной активностью на ЭЭГ. На четвертые сутки от начала КД пациентка была переведена из отделения реанимации в детское неврологическое отделение. В течение последующей недели постепенно восстановился акт глотания и жевания, был удален назогастральный зонд. Приступы судорог не возобновлялись, положительные изменения в клинической картине были подтверждены результатами ЭЭГ в динамике (рис. 3).

Рис. 3. ЭЭГ на 20-е сутки прекращения ЭС: выраженное замедление основной активности фоновой ЭЭГ. Частота основного ритма 3,5–4 Гц. Замедление основного ритма – маркер энцефалопатии, следствие перенесенного СРЭС и длительного наркоза

Fig. 3. EEG on the 20th day of ES discontinuation: marked deceleration of the main activity of the background EEG. The frequency of the main rhythm is 3.5–4 Hz. Slowing of the main rhythm is a marker of encephalopathy, a consequence of SRES and long-term anesthesia

Рис. 4. Диффузное замедление корковой ритмики. Частота основного ритма 6,25–6,5 Гц. Периодическое замедление в правой задневисочно-теменной области. По сравнению с предыдущей ЭЭГ – увеличение частоты основного ритма

Fig. 4. Diffuse deceleration of cortical rhythms. The frequency of the main rhythm is 6.25–6.5 Hz. Periodic deceleration in the right posterior-parietal region. In comparison with the previous EEG – increase of the frequency of the main rhythm

На двадцатые сутки от начал КД пациентка была выписана домой. В течение первых месяцев после прекращения СРЭС у девочки постепенно восстановились речь, минимальные навыки опрятности и самообслуживания, поведенческие нарушения доминировали над когнитивными. На ЭЭГ, выполненном через 6 месяцев от начала лечения, была зафиксирована стойкая положительная динамика (рис. 4).

В данное время срок наблюдения за пациенткой составляет два года: сохраняется истощаемость внимания и эмоциональная лабильность, девочка обучается на дому. Пациентка продолжает получать КД, но уже в соотношении 3:1, эпилепсия находится в стойкой ремиссии. Данный случай можно отнести к очень благоприятным исходам такого грозного состояния, как СРЭС. КД быстро купировала СРЭС, что позволило предотвратить катастрофические послесловия для ЦНС.

Пациент № 2

Пациент – мальчик в возрасте четырех лет, без отягощенной наследственности по эпилепсии; анамнез рождения, развития, жизни, а также неврологический статус до дебюта припадков были без особенностей. Дебют припадков произошел спустя три дня от начала неустоивленной инфекции, сопровождавшейся лихорадкой до 38 °С и катаральным синдромом. У пациента были оперкулярные, гемифациальные и правосторонние гемиклонические припадки с тенденцией к последующей генерализации и статусному течению. На фоне применения средств для внутривенного наркоза припадки были купированы, однако сохранялась эпилептическая активность на ЭЭГ, так называемый бессудорожный эпилептический статус. После отмены седации припадки рецидивировали. Ведение пациента было затруднено развитием сепсиса, ухудшением перистальтики кишечника и развитием тромбоза. Базисная

противосудорожная терапия из вальпроата натрия и леветирацетама не дала терапевтического эффекта. Замена леветирацетама на топирамат и введение в терапию высоких дозы фенобарбитала оказали частичный терапевтический эффект: визуально снизилась частота и интенсивность припадков, удалось снизить дозу, а в дальнейшем и отменить наркозное вещество. На схеме вальпроат натрия + топирамат + фенобарбитал по-прежнему сохранялся статус фокальных моторных припадков: оперкулярные, гемифациальные и редкие гемиклонические приступы. Семиология припадков нашла свое отражение в данных иктальной ЭЭГ (рис. 5).

Спустя 41 день от дебюта СРЭС по причине недостаточной эффективности медикаментозной терапии была инициирована КД. Пациент получал КД в соотношении 4:1, была использована готовая смесь для зондового кормления. Сухая стандартизированная смесь для кетогенной диеты 4:1 значительно упростила процесс организации диетотерапии и явилась большим подспорьем в ведении реанимационного пациента. Уже в течение первых суток было зафиксировано увеличение уровня кетоновых тел в крови, а на третьи сутки были достигнуты целевые уровни кетонемии и гликемии. На седьмые сутки от начала КД и четвертые сутки от выхода на целевые уровни метаболических показателей СРЭС был купирован. Визуальное отсутствие припадков было подтверждено и данными ЭЭГ. К сожалению, длительный ЭС и вынужденный им прием наркозных средств привели к катастрофическим последствиям. Ребенок, здоровый до дебюта припадков, вышел из СРЭС в вегетативном состоянии. Тяжесть неврологического статуса пациента коррелировала с данными нейровизуализации. Обнаружена атрофия коры, максимально выраженная в лобных и височных долях головного мозга, обращает на себя внимание уменьшение размеров гиппокампов с двух сторон (рис. 6, 7).

Рис. 5. ЭЭГ-коррелят фокального приступа в виде отклонения глазных яблок вверх и влево, легких клоний в левой кисти. Иктальный паттерн представлен спайковой активностью в правой лобной области, F8-F4-Fp2

Fig. 5. EEG correlate of the focal attack in the form of deviation of the eyeballs up and to the left, light clonius in the left hand. The ictal pattern is represented by spike activity in the right frontal region, F8-F4-Fp2

Рис. 6. Данные МРТ головного мозга на третьи сутки и спустя месяц от начала СРЭС, горизонтальный срез

Fig. 6. MRI data of the brain on the third day and in a month after the start of SRES, horizontal section

В данное время срок наблюдения за пациентом составляет 6 месяцев. Сохраняется ремиссия, мальчик получает комбинированную противосудорожную терапию и КД 4:1. При этом удалось снизить дозу фенобарбитала на 50% относительно исходной. Пациент находится дома, прошел несколько курсов реабилитации. Отмечено постепенное восстановление моторики и когнитивных функций.

Рис. 7. Данные МРТ головного мозга на третьи сутки и спустя месяц от начала СРЭС, вертикальный срез

Fig. 7. MRI data of the brain on the third day and in a month after the start of the SRES, vertical section

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В англоязычной медицинской литературе, посвященной лечению пациентов с инсультом в остром периоде, часто встречается поговорка «Time is Brain», подразумевающая под собой то, что чем раньше пациенту будет оказана специализированная помощь, тем ниже будет риск летального исхода или последующего неврологического дефицита. Аналогичную параллель можно провести и в случае с СРЭС. Пролонгированная эпилептическая активность вкупе с вынужденной ею потребностью в высоких дозах наркотических средств губительно сказывается на нейронах, в особенности у детей. В среднем после прекращения СРЭС 16% детей переходят в вегетативное состояние, у 12% остаются выраженные когнитивные нарушения, причем между продолжительностью СРЭС и тяжестью последствий прослеживается прямая связь [34]. В приведенных нами клинических случаях также видна подобная закономерность. В доступных научных публикациях эффективность применения КД для купирования СРЭС была в диапазоне 75–90%, что можно оценить как очень хороший результат [29, 31]. Наш собственный опыт применения КД для купирования устойчивого к лечению ЭС тоже свидетельствует о высоком терапевтическом потенциале метода. Все вышеперечисленное демонстрирует, что КД следует расценивать не как last resort option, а как средство выбора в купировании СРЭС у пациентов детского возраста, причем подобное лечение должно быть применено как можно раньше.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на все многообразие лекарственных средств, перспективным направлением является применение такого немедикаментозного метода лечения, как КД. Данный альтернативный метод лечения реализует свой терапевтический потенциал, воздействуя на эндогенные противосудорожные реакции, часть из которых все еще не подвластны фармакологии, и позволяет добиться успеха там, где оказалась бессильная классическая медицина. Учитывая, что продолжительность СРЭС значительно влияет на последующее состояние пациента, целесообразно раннее применение КД.

Вклад авторов: общее руководство и идея – Лихачев С.А.; подготовка текста статьи – Зайцев И.И., Куликова С.Л.; подготовка списка литературы – Зайцев И.И., Куликова С.Л.; подготовка графического материала (данные МРТ) – Белая С.А.; подготовка графического материала (данные ЭЭГ) – Свинковская Т.В.

Authors' contribution: general management and idea – Likhachev S.; preparation of the text of the article – Zaitsev I., Kulikova S.; preparation of the list of references – Zaitsev I., Kulikova S.; preparation of graphic material (MRI data) – Belaya S.; preparation of graphic material (EEG data) – Svinkovskaya T.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- (2010) Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. *Archives of Neurology*, vol. 67, pp. 931–940.
- Trinka E. (2015) A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, vol. 56, iss. 10, pp. 1515–1523.
- Holtkamp M. (2005) Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 76, pp. 534–539.
- Holtkamp M. (2005) A «malignant» variant of status epilepticus. *Archives of Neurology*, vol. 62, pp. 1428–1431.
- Holtkamp M. (2018) Pharmacotherapy for Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus in Adults. *Drugs*, vol. 78, iss. 3, pp. 307–326.
- Strzelczyk A. (2017) Costs, length of stay, and mortality of super-refractory status epilepticus: a population-based study from Germany. *Epilepsia*, vol. 58, pp. 1533–1541.
- Kantaneen A.M. (2015) Incidence and mortality of super-refractory status epilepticus in adults. *Epilepsy and Behavior*, vol. 49, pp. 131–134.
- Beg J.M. (2017) Burden of illness for super-refractory status epilepticus patients. *Journal of Medical Economics*, vol. 20, pp. 45–53.
- Claassen J. (2002) Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia*, vol. 43, pp. 146–53.
- Meierkord H. (2010) EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *European Journal Neurology*, vol. 17, pp. 348–355.
- Samhitha R., Frank W. (2018) Drislane 2018 Treatment of Refractory and Super-refractory Status Epilepticus. *Neurotherapeutics*, vol. 15, iss. 3, pp. 697–712.
- Pugin D. (2014) Is pentobarbital safe and efficacious in the treatment of super-refractory status epilepticus: a cohort study. *Critical Care*, vol. 18, pp. 103. doi:10.1186/cc13883
- Byun J.I. (2015) Mega-dose phenobarbital therapy for super-refractory status epilepticus. *Epileptic Disorders*, vol. 17, pp. 444–452.
- Naylor D.E., Liu H., Wasterlain C.G. (2005) Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *Journal of Neuroscience*, vol. 25, pp. 7724–7733.
- Hofler J., Rohrer A., Kalss G., Zimmermann G., Dobesberger J., Pilz G., Leitinger M., Kuchukhidze G., Butz K., Taylor A., Novak H., Trinka E. (2016) (S)-Ketamine in refractory and super-refractory status epilepticus: a retrospective study. *CNS Drugs*, vol. 30, pp. 869–876.
- Hanada T., Ido K., Kosasa T. (2014) Effect of perampanel, a novel AMPA antagonist, on benzodiazepine-resistant status epilepticus in a lithium-pilocarpine rat model. *Pharmacology Research and Perspective*, vol. 2, iss. 5. doi:10.1002/prp2.63
- Rohrer A. (2015) Perampanel in patients with refractory and super-refractory status epilepticus in a neurological intensive care unit. *Epilepsy and Behavior*, vol. 49, pp. 354–358.
- Redecker J. (2015) Efficacy of perampanel in refractory nonconvulsive status epilepticus and simple partial status epilepticus. *Epilepsy and Behavior*, vol. 45, pp. 176–179.
- Holzer F.J. (2012) Antibody-mediated status epilepticus: a retrospective multicenter survey. *European Neurology*, vol. 68, pp. 310–317.
- Mirsattari S.M., Sharpe M.D., Young G.B. (2004) Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Archives of Neurology*, vol. 61, pp. 1254–1259.
- Zeiler F.A. (2015) Modern inhalational anesthetics for refractory status epilepticus. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, vol. 42, pp. 106–115.
- Alexopoulos A. (2005) Resective surgery to treat refractory status epilepticus in children with focal epileptogenesis. *Neurology*, vol. 64, pp. 567–570.
- Basha M.M. (2017) Acute resective surgery for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocritical Care*, vol. 27, pp. 370–380.
- Liu Z. (1993) Effect of temperature on kainic acid-induced seizures. *Brain Research*, vol. 631, pp. 51–58.
- Zeiler F.A. (2015) Therapeutic hypothermia for refractory status epilepticus. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, vol. 42, pp. 221–229.
- Li H.F., Zou Y., Ding G. (2013) Therapeutic success of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: a meta-analysis. *Iran J. Pediatr.*, vol. 23, iss. 6, pp. 613–620.
- Bough K.J. (2007) Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia*, vol. 48, iss. 1, pp. 43–58.
- Kossof E.H. (2009) Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the international ketogenic diet study group. *Epilepsia*, vol. 50, iss. 2, pp. 304–317.
- Nabbout R. (2010) Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia*, vol. 10, pp. 2033–2037.
- Thakur K.T. (2014) Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology*, vol. 82, pp. 665–670.
- Appavu B. (2016) Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus. *Seizure*, vol. 41, pp. 62–65.
- Cervenka M.C. (2017) Phase I/II multicenter ketogenic diet study for adult super-refractory status epilepticus. *Neurology*, vol. 88, pp. 938–943.
- Lihachev S.A. (2020) Ketogennaya dieta pri lechenii farmakorezistentnoj epilepsii u detej: vzaimosvyaz' izmeneniya obmena veshchestv i protivosudorozhnogo dejstviya metoda [Ketogenic diet in treatment of pharmacoresistant epilepsy in children: interconnection of the change of metabolism and anticonvulsant action of the method]. *Nevrologiya i neirohirurgiya Vostochnaya Evropa*, vol. 10, No. 4, pp. 504–512
- Van Baalen A., Vezzani A., Häusler M., Kluger G. (2017) Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: Clinical Review and Hypotheses of Epileptogenesis. *Neuropediatrics*, vol. 48 (1), pp. 5–18.

Подана/Submitted: 11.05.2021

Принята/Accepted: 20.09.2021

Контакты/Contacts: garikzaitcev@yandex.ru