



УДК 616.853

Лихачев С.А., Зайцев И.И., Куликова С.Л., Белая С.А., Назарова О.П., Попова М.В.  
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Likhachev S., Zaitsev I., Kulikova S., Belaja S., Nazarova O., Popova M.  
Republican Research and Clinical Centre of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

## Применение кетогенной диеты для лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей в Республике Беларусь: первый опыт

The use of the ketogenic diet for the treatment of drug-resistant epilepsy in children in the Republic of Belarus: the first experience

### Резюме

В статье отражены результаты первого опыта применения в Республике Беларусь кетогенной диеты для лечения фармакорезистентной эпилепсии у девочки пяти лет, страдающей фармакорезистентной эпилепсией, обусловленной синдромом Ретта. Изложена клинико-генетическая характеристика синдрома Ретта.

**Ключевые слова:** дети, фармакорезистентная эпилепсия, кетогенная диета, синдром Ретта.

### Abstract

The article reflects the results of the first experience of the ketogenic diet treatment for the five years old girl suffering with drug-resistant epilepsy caused by Rett syndrome in the Republic of Belarus. The clinical and genetic characteristics of Rett syndrome has also exposed.

**Keywords:** children, pharmaco-resistant epilepsy, ketogenic diet, Rett syndrome.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Международная лига по борьбе с эпилепсией определяет ее как расстройство головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния [1].

В мире насчитывается около 50 млн людей, страдающих эпилепсией. Заболеваемость этим недугом среди детей составляет 45 новых случаев на 100 тысяч детского населения в год с максимальной частотой среди детей первого года жизни [2–4]. Примерно у 20% детей, страдающих эпилепсией, отмечается фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ),

общепринятым критерием которой является отсутствие терапевтического эффекта от назначения правильно подобранных и хорошо переносимых двух противоэпилептических средств (ПЭС), применяемых в монотерапии или в сочетании друг с другом [4, 5]. Отсутствие эффекта от проводимой фармакологической терапии является показанием к назначению немедикаментозных способов лечения эпилепсии, одним из которых является кетогенная диета (КД) [6, 7].

За практически вековую историю своего применения КД зарекомендовала себя как надежный, доступный и эффективный метод лечения ФРЭ в особенности у детей [6, 7].

Классическая КД – это лечебное питание, подразумевающее соотношение жиров к сумме белков и углеводов 3:1 или 4:1 [6, 7]. Энергетическая потребность рассчитывается исходя из возрастных потребностей. В ряде случаев с целью усиления кетогенеза (процесса выработки кетонных тел) рекомендовано снижение энергетической составляющей рациона до 70–90% от рекомендуемой нормы [6]. Весь суточный рацион разделяется на 3–4 приема пищи, одинаковых по своей энергетической ценности и составу нутриентов, ведь только так можно добиться равномерных и стабильных чисел кетонемии. Основным источником липидов в рационе являются богатые жирами продукты животного и растительного происхождения: свинина, баранина, сметана, сливки, сливочное масло, рыба, яйца, оливковое и подсолнечное масло, авокадо, орехи и т.д. [7]. Неотъемлемую часть кетогенного рациона составляют овощи, такие как брокколи, цветная и белокочанная капуста, помидоры, огурцы, кабачки, баклажаны, сладкий красный и желтый перец [7]. 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. Полностью из рациона исключаются продукты, насыщенные крахмалом или быстрыми углеводами (чистыми сахарами): картофель, макаронные изделия, крупы, мучные изделия, конфеты, сладкие напитки [7]. При составлении меню учитываются пищевая переносимость и кулинарные предпочтения пациента. Для приготовления пищи отдается предпочтение варению и тушению, позволяющим облегчить пищеварение и улучшить усвоение ребенком новых по своему химическому составу блюд [7].

В течение последних десятилетий активно ведутся научные исследования на стыке медицины, биохимии и физиологии, посвященные не только прикладному применению КД, но и изучению фундаментальных механизмов противосудорожного действия КД [8]. Изменения в метаболизме на фоне кетогенной диеты ингибируют вольтаж-зависимые натриевые и кальциевые каналы и активируют ГАМК-ергическую систему, тем самым задействуя точки приложения практически всех известных ПЭС [8–13]. Кроме этого, кетогенная диета включает эндогенные противосудорожные механизмы, неподвластные ПЭС: воздействуя на медленные двупоровые калиевые каналы утечки и АФТ-чувствительные калиевые каналы КД приводит к защитной гиперполяризации нейрона [8, 14, 15]. Также процессы, лежащие в основе КД, снижают выработку эндогенных биологически активных соединений, усиливающих обменные процессы в нейронах и снижающих порог судорожной



готовности [8, 16, 17]. Данные, полученные в ходе изучения двух основных гипотез, описывающих механизмы формирования медикаментозной устойчивости при эпилепсии, а именно таргетной теории и теории белков-переносчиков, позволяют аргументировать эффективность КД при ФРЭ: разнонаправленность механизмов действия КД, реализующих свой терапевтический потенциал в обход механизмов медикаментозной резистентности, позволяет достичь терапевтического результата там, где оказалась бессильна классическая медикаментозная терапия [18]. КД считается эффективным немедикаментозным средством лечения ФРЭ, в том числе являющейся следствием генетической патологии [6, 8]. Классическим примером генетического заболевания, сопровождающего ФРЭ, является хорошо изученный и часто встречающийся синдром Ретта.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ первого опыта применения КД при ФРЭ у пациента, страдающего ФРЭ, обусловленной синдромом Ретта.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилась пациентка женского пола в возрасте пяти лет. Акушерский анамнез: родилась от 3-й беременности, вторых родов в срок 284 дня с массой 3 кг, оценка по шкале Апгар – 8/9, антропометрические данные были удовлетворительные. До года ребенок развивался в соответствии с возрастными нормами. В возрасте одного года произошел постепенный регресс в психомоторном развитии: ребенок перестал ползать, пропал интерес к игрушкам, перестала говорить, затем присоединились стереотипные движения руками. С трехлетнего возраста у пациентки возникли регулярные судорожные приступы, в данное время – это фокальные моторные приступы с тенденцией к статусному течению (в дебюте заболевания были миоклонические приступы). Фармакоанамнез насчитывает ПЭС пяти групп: препараты вальпроевой кислоты, топирамат, леветирацетам, ламотриджин, карбамазепин. Полный временный контроль над припадками был в дебюте заболевания, на фоне монотерапии вальпроатами, прием ламотриджина вызвал аггравацию приступов, а дальнейшее применение различных комбинаций ПЭС хоть и улучшало течение заболевания, но не вызывало должного терапевтического эффекта.

При госпитализации родители пациентки предъявляли жалобы на приступы по типу тонических спазмов, с поворотом головы влево, без нарушения сознания, длительность приступа около 1,5–2,0 минут (имелась тенденция к статусному течению). Судорожные приступы сгруппированы по времени: у ребенка отмечается чередование «плохих дней», в течение которых частота пароксизмов достигает 3–5 раз в сутки, и промежутки без приступов, длящиеся 4–5 дней. Обращали на себя внимание навязчивые повторяющиеся движения руками и вредная привычка – сосет пальцы. Отмечается ЗГПР: отсутствие речи и навыков опрятности. У ребенка неуверенная шаткая походка. Также пациентка заметно отстает в физическом развитии: микроцефалия, рост 102 см – 3 центиля и малый вес 15,1 кг – 3 центиля (низкое гармоничное физическое развитие). МРТ-диагностика головного мозга не выявила структурных изменений.

Наличие в анамнезе «аутистического регресса», характерного фенотипа, ФРЭ и специфических стереотипий позволили заподозрить наличие у пациентки синдрома Ретта. Диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим методом: выявлена мутация гена МЕСР2 с 455С>G в гетерозиготном состоянии. Ценность генетического верифицирования диагноза заключается в том, что, зная точный диагноз, можно составить адекватный план терапии и реабилитации пациента, а также сделать прогноз для родителей относительно рисков, сопряженных с дальнейшим деторождением.

Учитывая медикаментозную резистентность припадков, наличие у пациентки генетически подтвержденного диагноза, удовлетворительных данных инструментальных обследований и лабораторных исследований, свидетельствующих о хорошем функционировании внутренних органов, и информированного согласия родителей было принято решение о начале кетогенной терапии.

С участием врача-диетолога была разработана меню-раскладка кетогенного рациона в соотношении 3:1, адаптированного под возрастные потребности пациентки (снижение каллоража не применялось). Переход на КД осуществлялся в условиях стационара, по ступенчатой схеме (подобный подход позволяет ускорить достижение кетоза): первый день начинался с голодной паузы, длящейся до появления кетонемии/снижения уровня глюкозы до нижней границы нормы. После пациентка начинала прием пищи: в первый день 1/3 от разработанного для нее суточного меню, во второй день 1/2, в третий день 3/4 соответственно. Начиная с четвертого дня и в дальнейшем ребенок получал КД в полной суточной потребности.

Наблюдение за пациентом, получающим КД, состоит из трех этапов: 1) обследование с целью определения показаний и противопоказаний к проведению КД, 2) стационарный этап инициации КД и 3) последующий амбулаторный. В течение первых недель происходит период адаптации к новому рациону, что делает этот период весьма непростым для организма пациента. Происходит переключение энергетического обмена с углеводного на липидный и согласно новому макролипидному рациону, изменяются характеристики желчи и ферментный профиль панкреатического сока. Процессы адаптации не происходят мгновенно, поэтому с целью предупреждения развития гипогликемии и/или кетоацидоза на протяжении периода адаптации необходим ежедневный контроль уровня глюкозы в крови, кетонемии и кетонурии. Контроль содержания глюкозы и кетоновых тел в крови осуществляется родителями/ухаживающими лицами посредством глюкометра с дополнительной функцией измерения уровня кетонемии. Целевой уровень кетонемии составляет 2–5 ммоль/л (опасный для жизни уровень кетонемии – 20 ммоль/л и более), удовлетворительный уровень гликемии составляет 3,3–5,5 ммоль/л. Содержание кетоновых тел в моче определяется качественным методом при помощи специальных тест-полосок, целевой диапазон +++/++++. Все параметры определяются перед едой, кетонемия два раза в сутки, гликемия и кетонурия три или четыре раза в сутки, в зависимости от кратности питания. Результаты измерений заносятся в специально разработанный дневник, позволяющий оценить динамику исследуемых показателей. При достижении стабильных чисел



вышеуказанных параметров и хорошей переносимости КД, в дальнейшем мониторинг кетонемии и гликемии производится 1 раз в 3–5 дней, измерение кетонурии – 1 раз в 2 дня.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Клинико-электроэнцефалографическая характеристика.** За три месяца, предшествующих началу КД, родителями зафиксировано фокальных 56 приступов. Неоднократно с противосудорожной целью вводился диазепам, также для купирования эпилептического статуса была госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии. На 12-канальной ЭЭГ регистрировалась характерная для синдрома Ретта эпилептиформная активность в виде высокоамплитудных всплесков медленных волн с включением спайка, диффузно с лобным преобладанием, и замедлением основной активности (рис. 1).

На момент начала КД пациентка получала топирамат, леветирацетам и карбамазепин, в течение диетотерапии дозировка ПЭС не изменялась.

За три месяца кетогенной терапии достигнута следующая положительная динамика: частота фокальных моторных приступов снизилась на 66% (отмечено 19 приступов), зарегистрировано улучшение на ЭЭГ – снизился индекс эпилептиформной активности на 50% (рис. 2).

До начала диетотерапии практически после каждого судорожного приступа отмечался тяжелый восстановительный период, длившийся около суток: пациентка теряла навык передвижения, была вялая и апатичная. В данное время в постприступный период общее состояние ребенка практически не страдает. Также снизилась потребность в введении диазепама и не возникла необходимость в госпитализации в отделение реанимации.

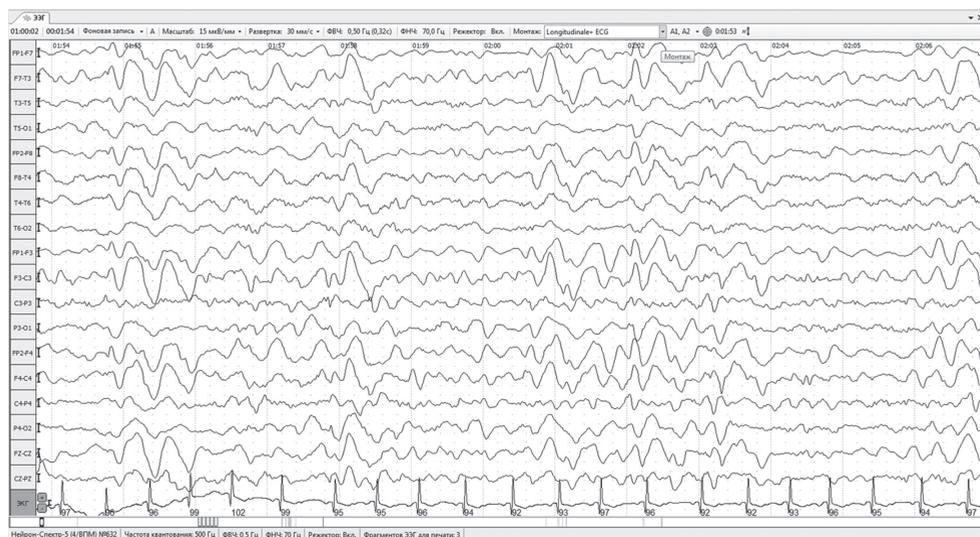


Рис. 1. ЭЭГ-картина до начала кетогенной диеты

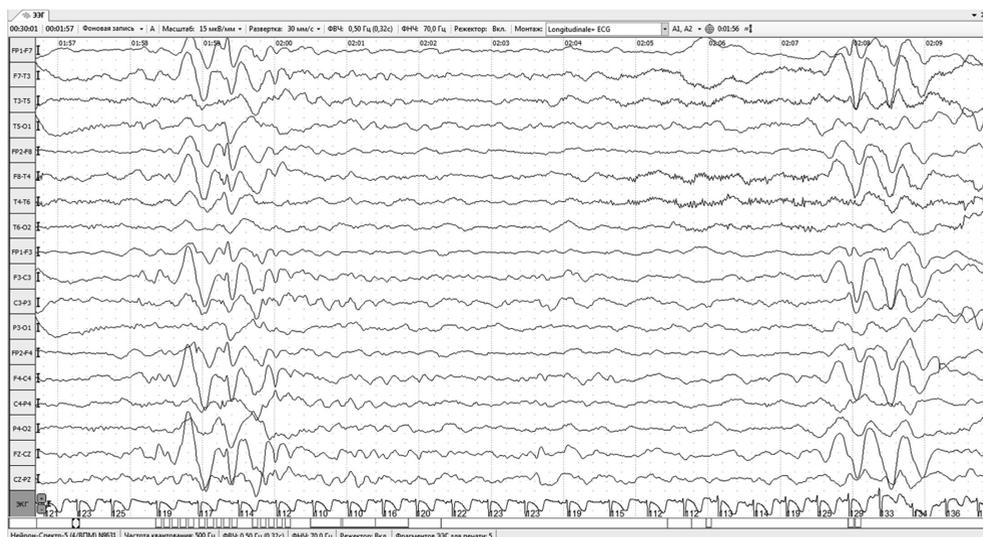


Рис. 2. ЭЭГ-картина через 3 месяца от начала кетогенной диеты

**Динамика показателей кетонемии, гликемии и кетонурии на фоне кетогенной диеты.** В начале КД были значительные колебания среднесуточного показателя кетонемии, которые стабилизировались в течение трех недель на уровне 4 ммоль/л (рис. 3). Выход за безопасные пределы диапазона кетонемии не отмечался, значительных колебаний гликемии зафиксировано не было (именно с высокой кетонемией и низким уровнем содержания глюкозы в крови ряд авторов связывает большинство нежелательных реакций, регистрируемы в начале КД).

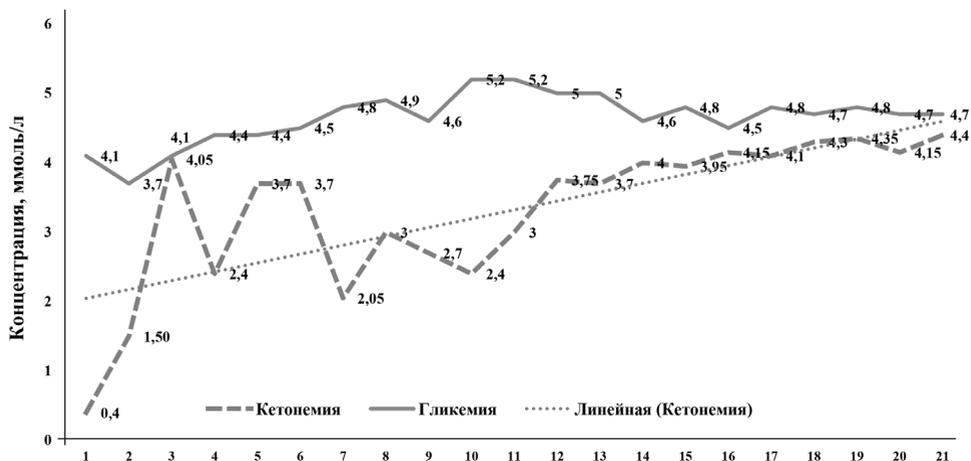


Рис. 3. Динамика среднесуточных уровней гликемии и кетонемии в течение первых трех недель КД

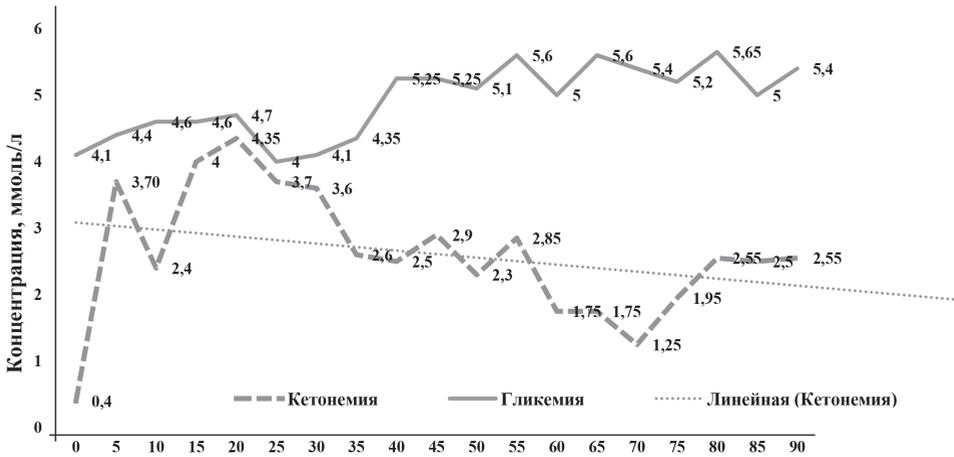


Рис. 4. Динамика среднесуточных уровней гликемии и кетонемии в течение первых трех месяцев КД

Последующий дальнейший мониторинг выявил следующую динамику кетонемии и гликемии: средний уровень за первый месяц составил 3,5 ммоль/л и 4,9 ммоль/л, за второй – 2,6 ммоль/л и 5,4 ммоль/л, 2 ммоль/л и 5,4 ммоль/л за третий месяц соответственно (рис. 4). В течение всего периода диетотерапии уровень кетоновых тел в моче был в +++.

Дальнейшее снижение среднесуточного уровня кетонемии и рост гликемии можно объяснить тем фактом, что за несколько месяцев диетотерапии произошла полная адаптация организма пациентки к КД и, как следствие, возросла скорость утилизации кетоновых тел и усилились процессы глюконеогенеза. Нельзя исключать и влияние на исследуемые параметры возможного нарушения диеты. Стоит отметить, что, несмотря на тенденцию к снижению содержания кетоновых тел в крови, контроль над приступами улучшается, что подтверждают данные ЭЭГ. При необходимости возможен пересмотр рациона в сторону изменения соотношения КД с 3:1 к 3,5:1 и выше.

**Общее состояние и побочные эффекты на фоне КД.** Родители пациентки положительно оценивают первые результаты КД и, кроме улучшения контроля над припадками, отмечают нормализацию общего состояния ребенка, моторных и когнитивных функций. На фоне кетогенной диеты пациентка стала активнее, улучшилась походка, частично снизилось количество характерных для синдрома Ретта стереотипных движений руками, появился лепет, нормализовался эмоциональный фон.

Побочные эффекты: в первые дни терапии обращали на себя внимание сонливость и слабость пациентки, полностью купировавшиеся через несколько дней после перехода на полноценный кетогенный рацион. У пациентки не отмечалось характерных для периода инициации КД побочных эффектов, такие как гипогликемия и диспепсические явления: тошнота, рвота, диарея и абдоминальные колики.

Результаты общего анализа крови, общего анализа мочи и биохимического анализа крови через три месяца приема КД были сопоставимы с результатами аналогичных исследований, выполненных до начала кетогенной терапии, и находились в пределах возрастной нормы. Стандартная ЭКГ не выявила изменений по сравнению с предыдущей.

Синдром Ретта (RTT, MIM 312750) – прогрессирующее наследственное заболевание, обычно спорадическое, связанное с нарушением развития центральной нервной системы [19]. Это распространенный и социально значимый генетический синдром, приводящий к регрессу психомоторного развития, аутизму и умственной отсталости и нередко – к развитию эпилепсии [19]. Распространенность данного синдрома составляет 1:10 000 – 1:15 000 среди девочек, у мальчиков встречается крайне редко [19]. Продолжительность жизни варьирует: некоторые пациенты умирают в детском или юношеском возрасте, другие доживают до 20–30 лет и более [19]. Впервые данный синдром был описан Андреасом Реттом в 1960 г. у девочек с регрессом психического развития, аутичным поведением, утратой целенаправленных действий и появлением стереотипных движений в виде «сжимания рук». В 1983 г. заболевание было выделено в отдельную нозологическую единицу и названо в честь своего первооткрывателя синдромом Ретта.

В 1988 г. Всемирная ассоциация по изучению синдрома Ретта сформулировала 9 обязательных диагностических критериев для выявления заболевания, 8 дополнительных и 7 исключающих [19, 20]. К обязательным диагностическим критериям относят: нормальное развитие в пренатальном и перинатальном периоде до начала заболевания; нормальное психомоторное развитие в первые 6 месяцев жизни; нормальная окружность головы при рождении; уменьшение темпов роста головы между 5 месяцами и 4 годами; потеря приобретенных навыков целенаправленных движений рук в возрасте 6–18 месяцев; выраженные нарушения формирования экспрессивной и рецептивной речи и наличие очевидного психомоторного регресса; стереотипные движения рук (потирание, похлопывание, постукивание, сосание пальцев и др.), возникшие после утраты целенаправленных движений; признаки апраксии и атаксии между 1 и 4 годами жизни; установление предположительного диагноза между 2 и 5 годами жизни [19, 20]. Дополнительные диагностические критерии синдрома Ретта включают в себя дыхательные расстройства: периодические приступы апноэ во время бодрствования, гипервентиляция, форсированное изгнание воздуха и слюны; судорожные приступы; спастичность, часто сочетающаяся с дистонией и атрофией мышц; периферические вазомоторные расстройства; сколиоз; задержка роста; маленькие ступни; электроэнцефалографические изменения [19, 20]. К исключающим критериям относятся: внутриутробная задержка роста; органомегалия или другие признаки болезней накопления; ретинопатия или атрофия дисков зрительных нервов; микроцефалия при рождении; перинатально приобретенное повреждение мозга; наличие идентифицированного метаболического или другого прогрессирующего неврологического заболевания; приобретенные неврологические нарушения в результате тяжелой инфекции или черепно-мозговой травмы [19, 20].



Для синдрома Ретта характерно стадийное течение. Выделяют 4 последовательно сменяющих друг друга стадии заболевания [21]. Первая стадия носит название «аутистический регресс»: в возрасте от 6 до 18 месяцев происходит остановка психомоторного развития, замедляются темп роста головы [21]. Вторая стадия – «быстрого регресса» – в возрасте от 1,5 до 3 лет появляется регресс развития с потерей целенаправленных движений руками, которые заменяются стереотипиями, напоминающими «мытьё рук», «потирание рука об руку», периодическое дотрагивание рукой до рта и облизывание [21]. Третья стадия – «псевдостационарная» – от 3 до 8 лет: состояние достигает тяжелой умственной отсталости с аутизмом и на время перестает прогрессировать [21]. На этой стадии возможно приобретение навыков социального общения, развитие речи, увеличение двигательной активности. В это время обычно манифестирует эпилепсия. Четвертая стадия – «поздних двигательных нарушений» – наблюдается после 8-летнего возраста, проявляется нарастанием двигательных расстройств [21].

Стоит отметить, что клинические проявления синдрома Ретта частично схожи с картиной различных генетических заболеваний, таких как синдром Ангельмана, поэтому генетическое обследование является общепринятым мировым стандартом в диагностике синдрома Ретта. В 1999 г. было доказано, что развитие синдрома связано с мутациями гена MECP2, расположенного на длинном плече хромосомы X в участке Xq28, кодирующего метил-CpG-связывающий белок 2 (MeCP2), который играет ключевую роль в регуляции активности генов центральной нервной системы [22]. Мутации данного гена обнаруживаются у 70–85% пациентов с синдромом Ретта. Самые распространенные мутации гена MECP2: R160W, R133C, T158M, R168X, R255X, R270X, R294X, R306C [22]. Подавляющее большинство пациентов с синдромом Ретта девочки, т.к. данное заболевание является X-сцепленным и проявляется в гетерозиготном состоянии. Из-за процесса инактивации X-хромосомы в женском организме 50% клеток имеет нормальную структуру гена MECP2 и, как следствие, нормальное функционирование метил-CpG-связывающего белка 2. Оставшаяся половина клеток с дефектным геном MECP2 развивается неправильно и приводит к развитию клинической картины синдрома Ретта. У мужского организма кариотип 46 XY и мутация гена MECP2 является летальной: большинство плодов погибает внутриутробно. Описаны случаи классического синдрома Ретта у мальчиков с синдромом Клайнфельтера 47 XXY [22]. Наличие дополнительной хромосомы, несущей информацию о правильной структуре гена MECP2, обуславливает течение синдрома Ретта у мальчиков, аналогично больным девочкам.

Эпилепсия встречается у 70–75% пациентов с синдромом Ретта, в среднем возраст дебюта эпилепсии составляет 4 года [23, 24]. Характерно сочетание разных типов приступов: генерализованные тонико-клонические (70%), фокальные моторные (60%), тонические приступы, миоклонические приступы, атипичные абсансы, атонические приступы и эпилептический статус [23, 24]. Для эпилепсии при синдроме Ретта характерно тяжелое фармакорезистентное течение, а отсутствие должного контроля над припадками значительно снижает физический, ментальный и реабилитационный потенциал ребенка и негативно

влияет на качество жизни пациента и ухаживающих лиц. В силу того, что у большинства пациентов, страдающих синдромом Ретта, отмечается рефрактерность судорог к проводимой медикаментозной терапии, Международная группа, исследующая кетогенную диету, рекомендует КД как средство выбора для лечения ФРЭ у пациентов с синдромом Ретта [6, 25]. Одно из первых исследований, посвященных оценке влияния КД на течение ФРЭ у детей, страдающих синдромом Ретта, выявило, что у четырех из пяти пациентов диетотерапия позволила снизить число приступов на 50% и более, также отмечалось улучшение поведения и когнитивных функций [26]. Аналогичный положительный результат кетогенной терапии в виде усиления контроля над припадками и улучшения общего состояния пациентов находит свое отражение в научных публикациях ряда зарубежных авторов [27–29].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Собственный опыт применения КД для лечения ФРЭ у ребенка, являющейся проявлением синдрома Ретта, свидетельствует об эффективности и большом терапевтическом потенциале метода. Первые результаты кетогенной терапии показали хорошую переносимость и отсутствие явных побочных эффектов. Дальнейшая разработка и внедрение кетогенной терапии в Республике Беларусь позволит улучшить оказание медицинской помощи детям, страдающим ФРЭ, в том числе и обусловленной генетической патологией.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Fisher R., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross H., Elger C., Engel J., Forsgren L., French J., Glynn M., Hesdorff D., Lee B., Mathern G., Moshe S., Perucca E., Scheff I., Tomson T., Watanabe M., Wiebe S. (2014) ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, vol. 55, pp. 475–482.
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. Oldham M., Horn P., Tsevat J., Standridge S. (2015) Costs and clinical outcomes of epilepsy surgery in children with drug resistant epilepsy. *Pediatric Neurology*, vol. 53, pp. 216–220.
4. Wirrell E. (2013) Predicting pharmacoresistance in pediatric epilepsy. *Epilepsia*, vol. 54, pp. 19–22.
5. 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.
6. Kossoff E., McGrogan J. (2005) Worldwide Use of the Ketogenic Diet. *Epilepsia*, vol. 46, pp. 280–289.
7. Kossoff E., Freeman J., Turner Z., Rubenstein J. (2011) *Ketogenic diets: treatment for epilepsy and other disorders*, New York: Demos Medical Publishing.
8. Lihachev S., Zajcev I., Kulikova S. (2015) Ketogennaya dieta kak nemedikamentoznyj sposob lecheniya farmakorezistentnoj ehpilepsi [Ketogenic diet as a non-pharmacological way of treatment of drug resistant epilepsy]. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe*, vol. 2, pp. 96–104.
9. 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.
10. 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.



11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Vamecq J., Vallee L., Lesage F., Gressens P., Stables J. (2005) Antiepileptic popular ketogenic diet: emerging twists in an ancient story. *Progress in Neurobiology*, vol. 75, pp. 1–28.
15. Greene A., Todorova M., Seyfried T. (2003) Perspectives on the metabolic management of epilepsy through the dietary reduction of glucose and elevation of ketone bodies. *Journal of Neurochemistry*, vol. 86, pp. 529–537.
16. 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.
17. 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.
18. Likhachev S., Zaitsev I., Kulikova S. (2017) Mekhanizmy formirovaniya farmakorezistentnosti pri ehpilepsii [Mechanisms of epilepsy drug intensity formation] *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe*, vol. 7, pp. 316–325.
19. Malinina E., Zabozaeva I. (2016) Sindrom Retta: trudnosti diagnostiki (kliniko-psihopatologicheskie aspekty) [Rett syndrome: diagnostics difficulties (clinical and psychopathological aspects)]. *Russian journal of child neurology*, vol. 11, pp. 49–56.
20. The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. (1988) Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Annals of neurology*, vol. 23, pp. 425–428.
21. Bobylova M., Mukhin K., Ivanova I., Nekrasova I., Pylaeva O., Borovikova N., Il'ina E. (2016) Ehpilepsiya u 11 pacientok s tipichnym variantom sindroma Retta, vyzvannym mutaciej MESR2: kliniko-ehlektroehncefalograficheskie harakteristiki, techenie, terapiya (rezul'taty sobstvennyh nablyudenij) [Epilepsy in 11 patients with typical Rett syndrome caused by mecp2 mutation: clinical and electroencephalographic characteristics, course, therapy (results of the authors' observations)]. *Russian Journal of Child Neurology*, vol. 11, pp. 23–28.
22. Yurov I., Vorsanova S., Voinova-Ulas V., Novikov P., Yurov Y. (2007) Kompleksnyj kliniko-geneticheskij podhod k diagnostike sindroma Retta u detej [Integrated clinical and genetic approach for diagnosis of Rett syndrome in children]. *Questions of modern pediatrics*, vol. 6, pp. 38–43.
23. Aicardi J. (1998) *Diseases of the nervous system in children. 2nd edn.* Cambridge: Mac Keith Press.
24. Mukhin K., Petrukhin A., Kholin A. (2011) *Epileptic encephalopathies and related syndromes in children.* Moscow: ArtServis LTD.
25. 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.
26. Haas R., Rice M., Trauner D., and Merritt T. (1986) Therapeutic effects of the ketogenic diet in Rett syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, vol. 24, pp. 225–246.
27. Campbell L., Swink T. (2004) Widened clinical spectrum of the Q128P MECP2 mutation in Rett syndrome. *Childs Nervous System*, vol. 22, pp. 320–324.
28. Dolce A., Ben-Zeev B., Naidu S., Kossoff E. (2013) Rett Syndrome and Epilepsy: An Update for Child Neurologists. *Pediatric Neurology*, vol. 48, pp. 337–345.
29. Liebhauer G., Riemann E., Baumeister F. (2002) Ketogenic Diet in Rett Syndrome. *Journal of Child Neurology*, vol. 18, pp. 74–75.

---

Поступила/Received: 14.08.2017

Контакты/Contacts: garikzaitsev@yandex.ru