

# ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ЛЕВОГО БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА В ЛЕЧЕНИИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

С.А. Катышев<sup>1</sup>, Т.А. Скоромец<sup>1,2</sup>, А.Г. Нарышкин<sup>1,3,4</sup>, А.В. Второв<sup>1</sup>, М.Н. Клочков<sup>1</sup>, И.Ю. Ляскина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; Россия, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН»; Россия, 194223 Санкт-Петербург, просп. Тореза, 44;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

**Контакты:** Сергей Андреевич Катышев [katyshev.s.a@yandex.ru](mailto:katyshev.s.a@yandex.ru)

**Введение.** В настоящее время эффективность медикаментозного и хирургического лечения очаговых форм эпилепсии не превышает 75 %. В тех случаях, когда консервативная терапия не обеспечивает контроля над приступами, а показания к резекции очага патологической электрической активности мозга отсутствуют, рекомендуется электростимуляция блуждающего нерва. **Цель исследования** — оценить эффективность электростимуляции блуждающего нерва в лечении фармакорезистентной эпилепсии в зависимости от формы заболевания, пола и возраста пациентов.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 45 пациентов (22 ребенка в возрасте от 2 до 17 лет (средний возраст 12,3 года) и 23 взрослых пациента в возрасте от 18 до 62 лет (средний возраст 29,4 года)) с фармакорезистентной эпилепсией. Всем пациентам имплантирован электростимулятор левого блуждающего нерва. Контрольный осмотр осуществляли через 1 год после оперативного вмешательства. Состояние пациентов оценивали по шкале McHugh.

**Результаты.** В группе пациентов детского возраста результаты соответствовали I классу по шкале McHugh в 30 % случаев, II — в 26 %, III — в 26 %, IV — в 18 %. В группе взрослых результаты соответствовали I классу в 18 % случаев, II — в 19 %, III — в 37 %, IV — в 26 %. У пациентов с длительностью заболевания >10 лет результаты электростимуляции были хорошими или отличными в 44 % случаев, при длительности заболевания от 5 до 10 лет — в 40 %, а <5 лет — в 60 %, однако ввиду небольшого размера выборки различия статистически незначимы. У пациентов с простыми парциальными приступами лечение было эффективным в 4 (54 %) из 7 случаев, у пациентов с генерализованными приступами — в 16 (42,8 %) из 38 случаев. Лучшие результаты также получены при выполнении вмешательства в 10–15-летнем возрасте.

**Заключение.** У пациентов детского возраста результаты электростимуляции левого блуждающего нерва в целом были лучше, чем у взрослых. В группе взрослых на электростимуляцию лучше реагировали пациенты с аурой. Выявлена тенденция к большей эффективности лечения при меньшей длительности заболевания. Пациенты с симптоматической эпилепсией демонстрировали менее яркий отклик на терапию, чем пациенты с криптогенной эпилепсией. Не выявлено гендерных различий в эффективности лечения.

**Ключевые слова:** электростимуляция блуждающего нерва, фармакорезистентная эпилепсия, предикторы исхода, VNS-терапия, нейромодуляция, хирургическое лечение

**Для цитирования:** Катышев С.А., Скоромец Т.А., Нарышкин А.Г. и др. Отдаленные результаты электростимуляции левого блуждающего нерва в лечении фармакорезистентной эпилепсии у пациентов разного возраста. *Нейрохирургия* 2020;22(3):23–30.

DOI: 10.17650/1683-3295-2020-22-3-23-30



## Long-term results of electrical stimulation of the left vagus nerve in treatment of drug-resistant epilepsy in patients of different ages

S.A. Katyshev<sup>1</sup>, T.A. Skoromets<sup>1,2</sup>, A.G. Naryshkin<sup>1,3,4</sup>, A.V. Vtorov<sup>1</sup>, M.N. Klochkov<sup>1</sup>, I.Yu. Lyaskina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia; 3 Bekhtereva St., Saint Petersburg 192019, Russia;

<sup>2</sup>I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

<sup>3</sup>I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences;

44 Toreza Ave., Saint Petersburg 194223, Russia;

<sup>4</sup>North-Western State Medical University n. a. I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia;

41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

**Background.** Currently, the effectiveness of medical and surgical treatment of focal forms does not exceed 75 %. In cases when control over attacks by means of conservative therapy is not possible, and resection indications for surgical intervention are not present, the use of vagus nerve electrical stimulation is recommended.

**The study objective** is to evaluate the effectiveness of vagus nerve electrical stimulation in treatment of drug-resistant epilepsy depending on the type of the disease and patient age.

**Materials and methods.** Retrospective analysis of treatment results of 45 patients (22 children between 2 and 17 years of age (mean age 12.3 years) and 23 adults between 18 and 62 years of age (mean age 29.4 years)) with drug-resistant epilepsy was performed. All patients were implanted with electric stimulator of the left vagus nerve. Control examination was carried out 1 year after surgery, the evaluation method – McHugh scale.

**Results.** In the child group, the results corresponded to class I per the McHugh scale in 30 % of cases, class II – in 26 %; class III – in 26 %, class IV – in 18 %. In the adult group, the results corresponded to class I in 18 % of cases, class II – in 19 %, class III – in 37 %, class IV – in 26 %. In patients with duration of the disease >10 years, results of electrical stimulation were good or excellent in 44 % of cases, for patients with duration between 5 and 10 years – in 40 % of cases, with duration <5 years – in 60 %, but due to small sample size the results are not statistically significant. In patients with simple partial seizures, the treatment was effective in 4 (54 %) of 7 cases, in patients with generalized seizures – in 16 (42.8 %) of 38 cases. The best results were also obtained for interventions in patients between 10 and 15 years of age.

**Conclusion.** Children respond better to vagus nerve electrical stimulation; in the adult age group, it is noted that patients with aura have a better response to therapy with vagus nerve electrical stimulation; smaller epianamnesis is associated with better efficiency; patients with symptomatic epilepsy have a worse response to therapy, than patients with cryptogenic epilepsy; there were no gender differences in the effectiveness of vagus nerve electrical stimulation.

**Key words:** electrical stimulation of the vagus nerve, drug-resistant epilepsy, predictors of outcome, VNS therapy, neuromodulation, surgical treatment

**For citation:** Katyshev S.A., Skoromets T.A., Naryshkin A.G. et al. Long-term results of electrical stimulation of the left vagus nerve in treatment of drug-resistant epilepsy in patients of different ages. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2020;22(3):23–30. (In Russ.).

## ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга. В настоящее время в мире насчитывается более 50 млн больных эпилепсией. Она часто сопровождается психическими и когнитивными расстройствами, значительным ухудшением качества жизни больных, риском внезапной смерти [1, 2]. Несмотря на успехи современной фармакоиндустрии и появление новых противосудорожных препаратов, эффективность медикаментозного лечения составляет 70–75 % [3, 4]. Хирургическое лечение очаговых форм эпилепсии обеспечивает ремиссию и снижение частоты эпилептических приступов в 50–70 % случаев [4, 5]. Следует отметить, что даже при тщательном обследовании почти в половине случаев причину эпилепсии установить не удается. В тех случаях, когда показаний к резекции очага патологической активности мозга нет, рекомендуется электростимуляция блуждающего нерва [6–10].

Первое упоминание о возможном влиянии блуждающего нерва на развитие эпилептических приступов относится еще к XIX столетию, когда Дж.Л. Корнинг разработал приспособление для компрессии шеи с целью предотвращения развития приступов и профилактики их возникновения. Тогда эффект объясняли механическим раздражением блуждающего нерва [11].

В XX в. изучалась уже электрическая стимуляция блуждающего нерва. Исследования на кошках и приматах показали, что хроническая низкочастотная электростимуляция блуждающего нерва приводит к изменению электроэнцефалограммы животных [12]. В эксперименте с медикаментозно вызванной эпилепсией у собак в 1993 г. был убедительно продемонстрирован противоэпилептический эффект электростимуляции блуждающего нерва [13, 14].

С 1997 г. электростимуляция блуждающего нерва (vagus nerve stimulation) разрешена для лечения эпилепсии в США. При этом, как зачастую бывает со многими современными методами нейромодуляции, механизм ее действия до конца не изучен [7, 8, 15, 16]. На основании имеющихся данных можно предполагать, что в ответ на периферическую стимуляцию ствола блуждающего нерва активизируются различные подкорковые структуры. Стимуляция блуждающего нерва, возможно, влияет как минимум на 5 областей головного мозга: ядро шва, голубоватое пятно, парабрахияльные ядра, ядра таламуса и ретикулярную формацию [12, 14, 15]. При этом известно, что на фоне стимуляции блуждающего нерва происходит десинхронизация электрической активности мозга, в частности десинхронизация паттернов биоэлектрической активности гиппокампальных и таламокортикальных

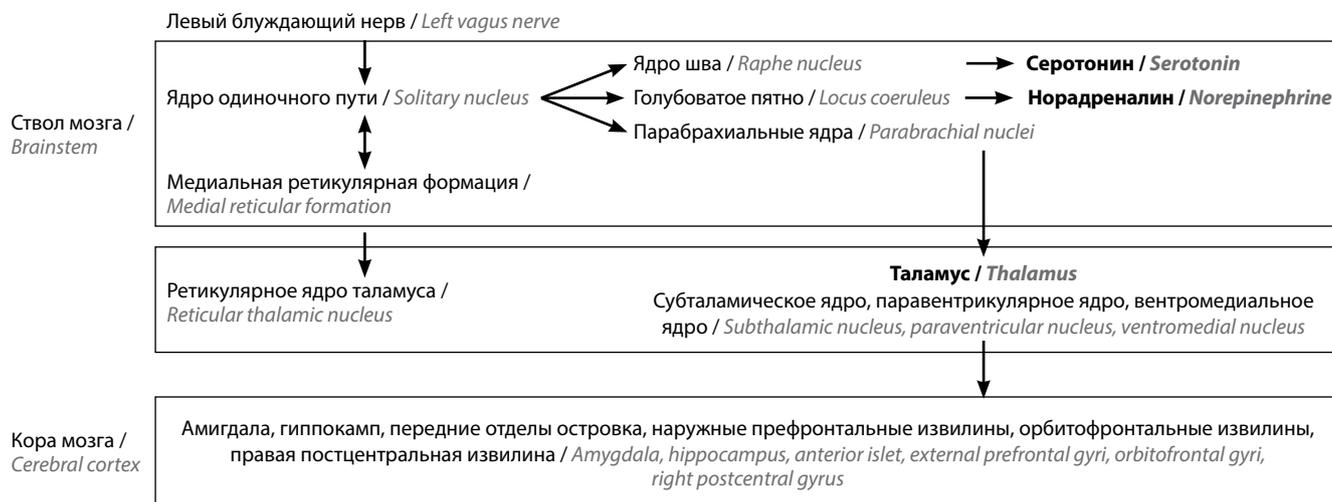


Рис. 1. Функциональная анатомия блуждающего нерва

Fig. 1. Functional anatomy of the vagus nerve

структур [17, 18]. Установлено, что блуждающий нерв на 80 % состоит из афферентных волокон, передающих информацию от внутренних органов к головному мозгу, и на 20 % — из эфферентных волокон, идущих к гортани, сердцу, глотке, желудку, кишечнику [14]. Активацией последних объясняется возникновение побочных эффектов электростимуляции (рис. 1).

В клинических исследованиях было продемонстрировано, что метод эффективен и безопасен для лечения как взрослых [7, 19–21], так и детей [7, 9, 10, 20–22]. При этом в некоторых работах было отмечено, что более молодой возраст пациентов на момент имплантации коррелирует с лучшими результатами [23, 24]. Например, K. Ghaemi и соавт. обследовали 159 пациентов (63 детского возраста и 96 взрослых) и выявили, что частота приступов снизилась на 50 % и более у 61 % детей и 48 % взрослых. R. V. Patwardhan и соавт. хороший и отличный результат через 1 год электростимуляции зарегистрировали у 69 % детей [24]. По данным С. Yu и соавт., у пациентов с имплантацией электростимулятора в возрасте до 10 лет частота приступов снизилась на 50 % и более через 12 мес наблюдения в 69 % случаев [23].

У пациентов старше 18 лет снижение частоты приступов на 50 % и более через 1 год отмечено в 48,9 % [25] и 51 % случаев [26]. У пациентов старше 50 лет хороший эффект достигнут в 64 % наблюдений [27]. В работе D. J. Englot и соавт. начало приступов после 12 лет рассматривалось как предиктор лучшего ответа на электростимуляцию блуждающего нерва [26]. Вместе с тем имеются и работы, свидетельствующие об отсутствии различий в результатах лечения детей и взрослых [7, 9, 28].

**Цель настоящего исследования** — оценить эффективность электростимуляции блуждающего нерва в лечении фармакорезистентной эпилепсии в зависимости от формы заболевания и возраста пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 45 пациентов (22 ребенка в возрасте от 2 до 17 лет (средний возраст 12,3 года) и 23 взрослых пациента в возрасте от 18 до 62 лет (средний возраст 29,4 года)), проходивших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева в 2009–2018 гг. (наблюдавшихся на протяжении 1 года и более). У всех пациентов была диагностирована фармакорезистентная эпилепсия. Пациенты получали 2 или более противоэпилептических препарата на протяжении не менее 2 лет.

Предоперационное обследование заключалось в проведении магнитно-резонансной томографии по специализированной программе на аппарате с индукцией магнитного поля не менее 1,5 Тл (при этом у подавляющего числа больных не выявлены соответствующие изменения). При симптоматической эпилепсии обнаруженные в ходе томографии изменения соответствовали диагностическим критериям нозологических единиц, указанных в табл. 1. Всем больным была назначена стандартная электроэнцефалограмма. В 6 случаях выполнена позитронная эмиссионная томография с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой. У 18 пациентов проведена функциональная магнитно-резонансная томография с определением речевых зон, а также магнитно-резонансная трактография. У 28 % больных по причине неполноты и противоречивости данных о латерализации и локализации эпилептогенной зоны была выполнена суточная видеоэлектроэнцефалография.

У всех пациентов приступы возникали не реже 2 раз в неделю. Противоэпилептическая терапия сопровождалась контрольными исследованиями концентрации препаратов в крови. У 18 больных в анамнезе был эпилептический статус.

Показания к электростимуляции блуждающего нерва определял консилиум в составе 2 нейрохирургов,

эпилептолога, в некоторых случаях рентгенолога, с учетом рекомендаций Ассоциации нейрохирургов России по предоперационному обследованию и хирургическому лечению пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии (2015) [29]. При этом у всех пациентов удавалось с помощью неинвазивных методов исследования выявить признаки многоочаговой формы эпилепсии и исключить височную форму эпилепсии. В 10 случаях очаг эпилептической активности был обнаружен в функционально значимой зоне.

При необходимости выбора между множественными субпиальными насечками, каллозотомией и электростимуляцией блуждающего нерва мы отдали предпочтение последней как методу лечения больных фармакорезистентной эпилепсией.

Длительность заболевания в группе пациентов детского возраста варьировала от 2,5 до 14,5 года, в группе взрослых пациентов — от 2 до 37 лет. При этом 48 % взрослых больных страдали эпилепсией более 20 лет. Средний возраст начала приступов у детей составлял 6 мес, а у взрослых — 8,5 года (табл. 1). Среди взрослых у 12 больных приступы сопровождались аурой, у 11 больных протекали без ауры. Среди детей лишь у 5 пациентов отмечались предвестники приступов.

По виду приступов группы в целом были сопоставимы, при этом среди взрослых было больше пациентов с комплексными приступами (см. табл. 1).

В обеих группах число пациентов с идиопатической эпилепсией составило приблизительно 50 %. Симптоматическая эпилепсия у взрослых чаще была обусловлена травмами, а у детей — пороками развития (см. табл. 1).

Настройку параметров электростимулятора начинали на 2-е сутки после операции со следующих значений: сила тока 0,25 мА, ширина импульса 500 мс, длительность стимуляции 30 с, длительность паузы 5 мин. Одновременно настраивали параметры магнита: сила тока была на 0,25 мА больше, остальные параметры были аналогичны параметрам циклической стимуляции. В дальнейшем силу тока увеличивали на 0,25 мА 1 раз в 1–2 дня при хорошей переносимости. Максимальная сила тока составляла 1,5 мА (тока магнита 1,75 мА). В случае появления побочных эффектов временной интервал до очередного увеличения силы тока был более длинным.

Эффективность работы электростимулятора оценивали через 1 год его работы. Путем телефонного интервьюирования больных либо их родственников (в 54 % случаев) вели дневник приступов. У 26 % пациентов оценка проводилась при очном осмотре.

Для оценки исходов лечения мы использовали шкалу McNugh [30]: исход I класса — снижение частоты приступов на 80–100 % (IA класса — с уменьшением тяжести приступа и постприступного состояния; IB класса — без уменьшения тяжести приступа и постприступного состояния); исход II класса — снижение частоты приступов на 50–79 % (IIA класса —

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика возрастных групп пациентов с фармакорезистентной эпилепсией

**Table 1.** Comparative characteristics of age groups of patients with pharmacoresistant epilepsy

| Параметр<br>Parameter  | Дети<br>(n = 22)<br>Children<br>(n = 22) | Взрослые<br>(n = 23)<br>Adults<br>(n = 23) |
|--|--|--|
| Средняя длительность заболевания, годы<br>Disease duration, years  | 7,3                                      | 20,3                                       |
| Средний возраст развития 1-го приступа, годы<br>Development of the first seizure (average value), years            | 1  | 8,5  |
| Число пациентов с приступами, абс.:<br>Number of patients with seizures, abs.:                                     |  |  |
| первично-генерализованными<br>first generalized  | 12                                       | 9  |
| простыми парциальными<br>simple partial  | 4  | 3  |
| комплексными<br>complex seizures   | 6  | 11   |
| Число случаев эпилепсии различной этиологии, абс.:<br>The number of cases of epilepsy of various etiologies, abs.: |  |  |
| идиопатической<br>idiopathic (cryptogenic)   | 10                                       | 13   |
| симптоматической,<br>symptomatic,  | 12                                       | 11   |
| в том числе обусловленной:<br>including due to:  |  |  |
| пороками развития центральной нервной системы<br>malformation of the central nervous system                        | 4  | 2  |
| туберозным склерозом<br>tuberous sclerosis   | 1  | 2  |
| травмой<br>trauma  | 1  | 6  |
| наличием гамартомы гипоталамуса<br>hypothalamus hamartoma  | 1  | —  |
| мутацией в гене <i>PCDH19</i><br>genetically determined (mutation in the <i>PCDH19</i> gene)                       | 2  | —  |
| синдромом Драве<br>Drave syndrome  | 3  | —  |

**Примечание.** Различия статистически значимы ( $p \leq 0,05$  в тесте Манна–Уитни).

*Note.* The differences are statistically significant ( $p \leq 0.05$ , Mann–Whitney test).

с уменьшением тяжести приступа и постприступного состояния; IIВ класса — без уменьшения тяжести приступа и постприступного состояния); исход III класса — снижение частоты приступов менее чем на 50 % (IIIA класса — с уменьшением тяжести приступа и постприступного состояния; IIIV класса — без уменьшения тяжести приступа и постприступного состояния); исход IV класса — эффект только от использования магнита; исход V класса — отсутствие улучшения.

Особенностью этой шкалы оценки результатов является то, что исходом I класса считается как достижение полного контроля над приступами, так и снижение их частоты на 80 % и более, в отличие от широко используемой шкалы Engel, в которой как исход I класса квалифицируется только полный контроль над приступами. В научной литературе для оценки исходов электростимуляции блуждающего нерва в основном используется такой критерий, как уменьшение количества приступов на 100 %, на 75 % и более, на 50–74 % и менее чем на 50 % [7–10, 23–25]. Однако, на наш взгляд, шкала McNugh предпочтительнее для оценки исходов на данном этапе развития метода электростимуляции, поскольку позволяет более четко вычлнять группу больных, кому данный вид лечения принес облегчение, с учетом ведущегося сейчас поиска предикторов лучших исходов данной терапии.

Отметим, что шкала McNugh позволяет отдельно оценить эффект использования магнита. Это достаточно важно в научных целях и для понимания механизма действия данного метода.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе пациентов детского возраста исходы соответствовали I классу по шкале McNugh в 30 % случаев, II классу – в 26 %, III классу – в 26 %, IV классу – в 18 %. В группе взрослых пациентов исходы соответствовали I классу в 18 % случаев, II классу – в 19 %, III классу – в 37 %, IV классу – в 26 %.

На основании проведенного анализа мы выделили 2 подгруппы пациентов: со снижением частоты приступов на 50 % и более (с исходами I и II класса по шкале McNugh, т.е. с хорошими и отличными результатами) и со снижением частоты приступов менее чем на 50 %. Оказалось, что у пациентов с дебютом эпилепсии в возрасте менее 12 лет хорошие и отличные результаты через 1 год электростимуляции получены у 49 % больных ( $p \leq 0,05$ ), а в группе пациентов с дебютом в возрасте старше 12 лет – только в 1 (17 %) из 6 случаев, причем ввиду небольшого размера выборки эти различия не достигли уровня статистической значимости (табл. 2).

В зависимости от длительности заболевания выделили 3 группы (табл. 3). Хорошие и отличные результаты мы получили у 44 % больных с длительностью заболевания >10 лет, у 40 % – с длительностью 5–10 лет ( $p \leq 0,05$ ). При длительности заболевания <5 лет у 3 (60 %) из 5 пациентов получен хороший и отличный результат, однако ввиду небольшого размера выборки различия нельзя считать статистически значимыми. Учитывая полученные данные, мы полагаем, что можно говорить о некоторой тенденции к улучшению исходов при более раннем начале терапии, тем более что в исследовании J.V. Renfro, J.W. Wheless получены аналогичные результаты [31].

**Таблица 2.** Результаты электростимуляции блуждающего нерва у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в зависимости от возраста начала заболевания

**Table 2.** Results of vagus nerve electrical stimulation in patients with pharmacoresistant epilepsy depending on the age of onset of the disease

| Исход<br>Outcome  | Число пациентов (абс.) с дебютом заболевания в возрасте<br>Number of patients (abs.) with the onset of the disease at the age of |                      |
|---|--|----------------------|
|   | <12 лет<br><12 years   | ≥12 лет<br>≥12 years |
| Снижение частоты приступов на 50 % и более<br>Respond (reducing the seizures frequency by 50 % or more)       | 19   | 1                    |
| Снижение частоты приступов менее чем на 50 %<br>Non-respond (reducing the seizures frequency by 50 % or less) | 20   | 5                    |
| <i>Всего</i><br><i>In all</i>   | 39   | 6                    |

**Примечание.** Различия статистически значимы ( $p \leq 0,05$  в тесте Манна–Уитни).

*Note.* The differences are statistically significant ( $p \leq 0.05$ , Mann–Whitney test).

**Таблица 3.** Результаты электростимуляции блуждающего нерва у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в зависимости от длительности заболевания

**Table 3.** Results of vagus nerve electrical stimulation in patients with pharmacoresistant epilepsy depending on the duration of the disease

| Исход<br>Outcome  | Число пациентов (абс.) с длительностью заболевания<br>Number of patients (abs.) with the duration of the disease of |                        |                      |
|---|---|------------------------|----------------------|
|   | <5 лет<br><5 years  | 5–10 лет<br>5–10 years | >10 лет<br>>10 years |
| Снижение частоты приступов на 50 % и более<br>Respond (reducing the seizures frequency by 50 % or more)       | 3   | 6                      | 11                   |
| Снижение частоты приступов менее чем на 50 %<br>Non-respond (reducing the seizures frequency by 50 % or less) | 2   | 9                      | 14                   |
| <i>Всего</i><br><i>In all</i>   | 5   | 15                     | 25                   |

**Примечание.** Различия статистически значимы ( $p \leq 0,05$  в тесте Манна–Уитни).

*Note.* The differences are statistically significant ( $p \leq 0.05$ , Mann–Whitney test).

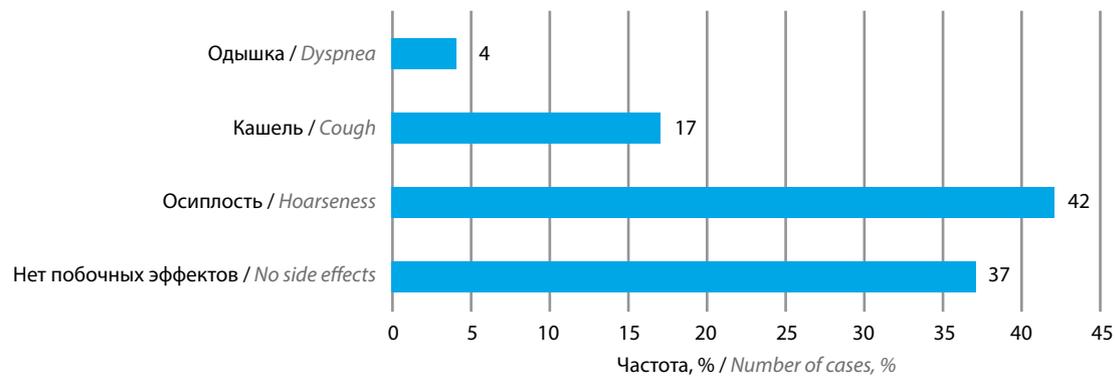


Рис. 2. Побочные эффекты электростимуляции, зарегистрированные через 1 год

Fig. 2. Side effects after 1 year of therapy

С целью анализа влияния вида приступов на исход лечения мы объединили в одну группу пациентов с первично-, вторично-генерализованными судорожными приступами, а также, согласно новой классификации приступов, пациентов с абсансами. К этой же группе отнесли пациентов с наличием нескольких видов приступов, среди которых были генерализованные. В другую группу вошли пациенты только с простыми парциальными приступами ( $n = 7$ ). Эффективность электростимуляции оценена в 42,8 % у пациентов с генерализованными приступами и в 54,3 % у пациентов с простыми парциальными приступами.

Гендерные различия в нашем исследовании были статистически незначимыми, однако в последнее время в научной литературе появились сообщения о возможном влиянии на исход электростимуляции данного фактора [32]. Мы получили хороший результат 14 (60 %) из 27 пациентов мужского пола и 10 (54 %) из 18 женского пола.

При анализе влияния возраста, в котором проведено оперативное вмешательство, мы наблюдали лучшие результаты после выполнения вмешательства в 10–15-летнем возрасте (59 %), а в более раннем и более старшем возрасте эффективность была ниже (50 %).

Из побочных эффектов чаще всего встречалась осиплость и першение в горле. В начале терапии те или иные побочные эффекты наблюдались у 76 % больных, через 1 год терапии – у 63 % (рис. 2). При этом в исследованиях с более длительным анамнезом имеются указания на то, что к 3-му году терапии частота побочных эффектов снижается до 7–10 % [33, 34]. Выраженность побочных эффектов обычно невелика, поэтому подавляющее большинство пациентов не отказываются от электростимуляции.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с криптогенной эпилепсией в нашем исследовании лучше реагировали на терапию, хотя в метаанализе D.J. Englot, включившем данные более чем 3 тыс. пациентов, сделан вывод о более высокой

эффективности при симптоматической эпилепсии [26]. Там же указано, что более чем у 60 % пациентов с туберозным склерозом результаты были хорошими и отличными. В нашем исследовании было 3 пациента с туберозным склерозом, и лишь у 1 отмечено некоторое снижение частоты приступов, а у 2 пациентов эффекта не было. Вероятно, данные различия обусловлены малой величиной выборки.

В том же метаанализе сообщается, что пациенты с генерализованными приступами реагируют на терапию лучше, чем пациенты с парциальными [26]. Однако, например, в работе E. García-Navarrete у 49 % пациентов с генерализованными приступами зарегистрирован хороший результат, в отличие от больных с парциальными приступами, у которых он наблюдался в 63 % случаев [35]. В нашем исследовании результаты были лучше у пациентов с парциальными приступами, чем у пациентов с генерализованными (54,3 % против 42,8 %). Стоит отметить, что у пациента с гамартомой гипоталамуса частота приступов снизилась на 90 %, что не противоречит данным других исследований. У 2 пациентов (субсов) с генетически обусловленной эпилепсией (с мутацией в гене *PCDH19*) также получены отличные результаты (I класс по шкале McHugh).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлены некоторые предикторы лучшего ответа на электростимуляцию блуждающего нерва при фармакорезистентной эпилепсии. Пациенты детского возраста лучше реагируют на данную терапию. Среди взрослых пациентов лучший эффект зарегистрирован при наличии ауры. Меньшие сроки анамнеза сопряжены с лучшей эффективностью. У пациентов с симптоматической эпилепсией данная терапия менее эффективна, чем у пациентов с криптогенной эпилепсией. Не выявлено гендерных различий в эффективности электростимуляции блуждающего нерва. Лучшие результаты наблюдаются при проведении операции в возрасте 10–15 лет.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Шнайдер Н.А., Садыкова А.В., Никулина С.Ю., Шнайдер В.А. Синдром внезапной смерти при эпилепсии. Медицина экстремальных ситуаций 2011;(2):2–36. [Shnaider N.A., Sadi-kova A.V., Nikulina S.Yu., Shnyder V.A. Sudden unexpected death in epilepsy. Meditsina ekstremalnykh situatsiy = Medicine of Extreme Situations 2011;(2):2–36. (In Russ.)].
- Меликян Э.Г., Гехт А.Б. Качество жизни больных эпилепсией. Лечебное дело 2011;(1):1–9. [Melikyan E.G., Gekht A.B. Life quality in epileptic patients. Lechebnoye delo = Medical Business 2011;(1):1–9. (In Russ.)].
- Божик В.П., Ромоданов А.П. Обоснование и эффективность сочетаний хирургических вмешательств при эпилепсии. В кн.: Международный симпозиум по функциональной нейрохирургии «Хирургическое лечение эпилепсии». Тбилиси, 1985. С. 45–48. [Bozhik V.P., Romodanov A.P. The rationale and effectiveness of combinations of surgical interventions for epilepsy. In: International symposium on functional neurosurgery “Surgical treatment of epilepsy”. Tbilisi, 1985. Pp. 45–48. (In Russ.)].
- Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С. и др. Результаты хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. Нейрохирургия 2017;(1):15–22. [Krylov V.V., Gekht A.B., Trifonov I.S. et al. The surgical treatment outcomes in patients suffered from various types of pharmacoresistant epilepsy. Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2017;(1):15–22. (In Russ.)].
- Одинцова Г.В., Куралбаев А.К., Нездорovina В.Г. и др. Хирургическое лечение височной эпилепсии: проблемы и эффективность (на примере клинического случая). Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2017;9(2):41–9. [Odintsova G.V., Kuralbayev A.K., Nezdorovina V.G. et al. Surgical treatment of temporal epilepsy: problems and effectiveness (a clinical case). Epilepsiya i paroksizmalnyye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2017;9(2):41–9. (In Russ.)].
- Alexopoulos A.V., Kotagal P., Loddenkemper T. et al. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy. Seizure 2006;15(7):491–503. DOI: 10.1016/j.seizure.2006.06.002.
- Elliott R.E., Morsi A., Kalhorn S.P. et al. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. Epilepsy Behav 2011;20(1):57–63. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.10.017.
- Ardesch J.J., Buschman H.P.J., Wagener-Schimmel L.J.J.C. et al. Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy: a long-term follow-up study. Seizure 2007;16(7):579–85. DOI: 10.1016/j.seizure.2007.04.005.
- Murphy J.V. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. J Pediatr 1999;134(5):563–6. DOI: 10.1016/j.seizure.2007.04.005.
- Welch W.P., Sitwat B., Sogawa Y. Use of vagus nerve stimulator on children with primary generalized epilepsy. J Child Neurol 2018;33(7):449–52. DOI: 10.1177/0883073818766599.
- Lanska D.J. J.L. Corning and vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s. Neurology 2002;58(3):452–9. DOI: 10.1212/WNL.58.3.452.
- Lulic D., Ahmadianet A., Baaj A.A. et al. Vagus nerve stimulation. Neurosurg Focus 2009;27(3):E5. DOI: 10.3171/2009.6.FOCUS09126.
- Zabara J. Peripheral control of hypersynchronous discharge in epilepsy. Electroencephalography 1985;61:162.
- Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. Epilepsia 1992;33(6):1005–12. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1992.tb01751.x.
- Amar A.P., Elder J.B., Apuzzo M.L.J. Vagal nerve stimulation for seizures. In: Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. Ed. by A.M. Lozano, P.L. Gildenberg, R.R. Tasker: Springer, 2009. Pp. 2801–2822.
- Ghaemi K., Elsharkawy A.E., Schulz R. et al. Vagus nerve stimulation: outcome and predictors of seizure freedom in long-term follow-up. Seizure 2010;19(5):264–8. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.03.002.
- Ryvlin P., Montavont A. Mechanisms of action of vagus nerve stimulation. Epilepsia 2008;20:3–9. DOI: 10.1684/epi.2008.0195.
- Ilyas A., Toth E., Pizzaro D. et al. Modulation of neural oscillations by vagus nerve stimulation in posttraumatic multifocal epilepsy: case report. J Neurosurg 2018 Nov;1–7. DOI: 10.3171/2018.6.JNS18735.
- Selner A.N., Rosinski C.L., Chie R.G. et al. Vagal nerve stimulation for epilepsy in adults: a database risk analysis and review of the literature. World Neurosurg 2019;121:e947–53. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.10.043.
- Ghani S., Vilensky J., Turner B. et al. Meta-analysis of vagus nerve stimulation treatment for epilepsy: correlation between device setting parameters and acute response. Childs Nerv Syst 2015;31(12):2291–304. DOI: 10.1007/s00381-015-2921-1.
- Panebianco M., Rigby A., Weston J., Marson A.G. Vagus nerve stimulation for partial seizures. Cochrane Database Syst Rev 2015;(4):CD002896. DOI: 10.1002/14651858.CD002896.pub2.
- Amar A.P., Levy M.L., McComb J.G., Apuzzo M.L. Vagus nerve stimulation for control of intractable seizures in childhood. Pediatr Neurosurg 2001;34(4):218–23. DOI: 10.1159/000056023.
- Yu C., Ramgopal S., Libenson M. et al. Outcomes of vagal nerve stimulation in a pediatric population: a single center experience. Seizure 2014;23(2):105–111. DOI: 10.1016/j.seizure.2013.10.002.
- Patwardhan R.V., Stong B., Bebin E.M., et al. Efficacy of vagal nerve stimulation in children with refractory epilepsy. Neurosurgery 2000;47(6):1353–7.
- Ching J., Khan S., White P. et al. Long-term effectiveness and tolerability of vagal nerve stimulation in adults with intractable epilepsy: a retrospective analysis of 100 patients. Br J Neurosurg 2013;27(2):228–234. DOI: 10.3109/02688697.2012.732716.
- Englot D.J., Rolston J.D., Wright C.W. et al. Rates and predictors of seizure freedom with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. Neurosurgery 2016;79(3):345–53. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001165.
- Sirven J.I., Sperling M., Naritoku D. et al. Vagus nerve stimulation therapy for epilepsy in older adults. Neurology 2000;54(5):1179–82. DOI: 10.1212/WNL.54.5.1179.
- De Herdt V., Boon P., Ceulemans B. et al. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a Belgian multicenter study. Eur J Paediatr Neurol 2007;11(5):261–9. DOI: 10.1016/j.ejpn.2007.01.008.
- Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С. и др. Клинические рекомендации по предоперационному обследованию и хирургическому лечению пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. Доступно по: <http://ruans.org/Text/Guidelines/epilepsy.pdf>. [Krylov V.V., Gekht A.B., Trifonov I.S. et al. Clinical recommendations for preoperative planning and surgical treatment of patients with pharmacoresistant forms of epilepsy. Available at: <http://ruans.org/Text/Guidelines/epilepsy.pdf>. (In Russ.)].
- McHugh J.C., Singh H.W., Phillips J. et al. Outcome measurement after vagal nerve stimulation therapy: proposal of a new classification. Epilepsia 2007;48(2):375–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00931.x.
- Renfroe J.B., Wheless J.W. Earlier use of adjunctive vagus nerve stimulation therapy for refractory epilepsy. Neurology

- 2002;59(6 Suppl 4):S26–30.  
 DOI: 10.1212/wnl.59.6\_suppl\_4.s26.
32. Nachev L.D., Wong S.M., Ibrahim G.M. The vagus afferent network: emerging role in translational connectomics. *Neurosurg Focus* 2018;45(3):E2.  
 DOI: 10.3171/2018.6.FOCUS18216.
33. Ben-Menachem E., Hellström K., Waldton C., Augustinsson L.E. Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. *Neurology* 1999;52(6):1265–7.  
 DOI: 10.1212/wnl.52.6.1265.
34. Morris G.L. 3rd, Mueller W.M. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01–E05. *Neurology* 1999;53(8):1731–5.  
 DOI: 10.1212/wnl.53.8.1731.
35. Garcia-Navarrete E., Torres C.V., Gallego I. et al. Long-term results of vagal nerve stimulation for adults with medication-resistant epilepsy who have been on unchanged antiepileptic medication. *Seizure* 2013;22(1):9–13.  
 DOI: 10.1016/j.seizure.2012.09.008.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность заведующему отделением нейрохирургии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева А.В. Второву за административную поддержку исследования.

**Acknowledgment.** Authors express special thanks to A.V. Vtorov, Head of the Department of Neurosurgery of the V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, for the administrative support.

#### Вклад авторов

С.А. Катышев: разработка дизайна исследования, проведение операций, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Т.А. Скоромец, А.Г. Нарышкин: научное консультирование, научное редактирование статьи;

А.В. Второв: проведение хирургического вмешательства;

М.Н. Клочков, И.Ю. Ляскина: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных.

#### Authors' contributions

S.A. Katyshev: developing the research design, surgical treatment, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

T.A. Skoromets, A.G. Naryshkin: scientific editing of the article, scientific advice;

A.V. Vtorov: surgical treatment;

M.N. Klochkov, I.Yu. Lyaskina: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Катышев / S.A. Katyshev: <https://orcid.org/0000-001-9441-771X>

Т.А. Скоромец / T.A. Skoromets: <https://orcid.org/0000-0003-4580-4056>

И.Ю. Ляскина / I.Yu. Lyaskina: <https://orcid.org/0000-0002-1924-2507>

М.Н. Клочков / M.N. Klochkov: <https://orcid.org/0000-0001-6751-4629>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки России № АААА-А18-118012290373-7.

**Financing.** The study was performed within the state task of the Ministry of Education and Science of Russia № АААА-А18-118012290373-7.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева.

Все пациенты и их родители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology. All patients gave written informed consent to participate in the study. There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

**Статья поступила:** 05.11.2019. **Принята к публикации:** 16.06.2020.

**Article submitted:** 05.11.2019. **Accepted for publication:** 16.06.2020.