

Эффективность стимуляции блуждающего нерва при эпилепсии (обзор литературы и описание клинического случая)

О.А. Пылаева^{1,2}, В.А. Чадаев², М.Ю. Бобылова^{1,2}, К.Ю. Мухин^{1,2}

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

²ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;

Россия, 119579 Москва, ул. Академика Анохина, 9

Контакты: Ольга Анатольевна Пылаева center@epileptologist.ru

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные к терапии эпилепсии составляют примерно 30 % всех форм этого заболевания. Даже с учетом широких возможностей применения современных медикаментозных и немедикаментозных методов лечения остается значительная часть пациентов с устойчивой к лечению эпилепсией, у которых антиэпилептические препараты неэффективны и оперативное лечение невозможно. В этой группе пациентов сохраняет свою актуальность фармакотерапия с поиском новых эффективных антиэпилептических препаратов, а также поиск альтернативных методов, одним из которых является стимуляция блуждающего нерва.

Авторы представляют обзор литературы, посвященный показаниям к применению, эффективности и переносимости метода стимуляции блуждающего нерва при эпилепсии, и описание наблюдаемого случая эффективности применения данного метода у пациента с резистентной формой эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, фармакорезистентная эпилепсия, фокальная эпилепсия, фокальные эпилептические приступы, стимуляция блуждающего нерва, эффективность, переносимость

Для цитирования: Пылаева О.А., Чадаев В.А., Бобылова М.Ю., Мухин К.Ю. Эффективность стимуляции блуждающего нерва при эпилепсии (обзор литературы и описание клинического случая). Русский журнал детской неврологии 2019;14(2):7–17.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-2-7-17

EFFICIENCY OF VAGUS NERVE STIMULATION IN EPILEPSY (LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT)

O.A. Pylaeva^{1,2}, V.A. Chadaev², M. Yu. Bobylova^{1,2}, K. Yu. Mukhin^{1,2}

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia;

²Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akademika Anokhina St., Moscow 119579, Russia

Despite significant advances in epileptology, approximately one-third of patients suffer from drug-resistant epilepsy. Numerous approaches are currently available to treat epilepsy; however, there are still many patients with treatment-resistant epilepsy, in whom antiepileptic drugs are ineffective and surgical treatment is impossible. Thus, searching for new effective antiepileptic drugs and alternative treatments (such as vagus nerve stimulation) for these patients remains highly relevant.

This literature review covers the indications for and the efficacy and tolerability of vagus nerve stimulation in patients with epilepsy. We also report a case of successful treatment of a patient with drug-resistant epilepsy using this method.

Key words: epilepsy, pharmacoresistant epilepsy, focal epilepsy, focal epileptic seizures, vagus nerve stimulation, effectiveness, tolerance

For citation: Pylaeva O.A., Chadaev V.A., Bobylova M. Yu., Mukhin K. Yu. Efficiency of vagus nerve stimulation in epilepsy (literature review and case report). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(2):7–17.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами. По данным R.S. Fisher и соавт. (2005), не менее чем у 30 % пациентов не удается добиться полного прекращения приступов на фоне антиэпилептической терапии. Частота резистентных к медикаментозной терапии случаев примерно одинакова у взрослых и детей; именно в этой группе (среди больных с резистентными формами

заболевания) отмечены высокие показатели осложнений эпилепсии и смертности, а также значительное снижение качества жизни пациентов [23]. В этих случаях сохраняется надежда на успех нейрохирургического лечения и синтез новых антиэпилептических препаратов (АЭП) [41, 42], а также поиск альтернативных методов, одним из которых является стимуляция блуждающего нерва (СБН) [1], одобренная как альтернативный, дополнительный метод лечения резистентных форм эпилепсии Управлением по санитарному

надзору над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в 1997 г. [22].

Стимуляция блуждающего нерва впервые исследована в 1938 г. [9]. Первая имплантация устройства СБН человеку с целью лечения фармакорезистентной эпилепсии была проведена в 1988 г. [59, 64].

Метод был рекомендован для применения у пациентов, у которых хирургическое лечение эпилепсии (резекционные операции) невозможно или оказалось неэффективным. Таким образом, этот метод показан прежде всего пациентам с фармакорезистентной эпилепсией, которые не являются кандидатами для резекции эпилептогенного очага, или тем пациентам, у которых сохраняются приступы после хирургического лечения эпилепсии; в этих случаях СБН в сочетании с антиэпилептической терапией является эффективным альтернативным методом контроля эпилептических приступов и улучшения качества жизни [3, 39].

Метод СБН был одобрен в 1997 г. для применения у пациентов не моложе 12 лет [12, 20, 25, 28], однако применяющиеся в настоящее время системы СБН (Cyberonics, Inc., США) были одобрены FDA в 2017 г. для применения у пациентов старше 4 лет с фокальными приступами, резистентными к медикаментозной терапии (FDA, 2017) [22]. В настоящее время возрастные ограничения для применения СБН сняты в Европе и РФ, и метод может применяться у пациентов любого возраста с фокальными приступами (с вторичной генерализацией или без нее) или генерализованными приступами [33].

В то время как у взрослых пациентов метод применяется прежде всего при фокальной эпилепсии, у детей он наиболее часто используется при симптоматической генерализованной эпилепсии [24, 46, 47, 54, 57, 64].

Механизм действия СБН в настоящее время недостаточно изучен. Патофизиологической основой эффекта периодической вагальной стимуляции является стимуляция вегетативных нервных путей. Существует несколько гипотез реализации противоэпилептического эффекта СБН: нейромедиаторная гипотеза (изменение уровня различных медиаторов в определенных отделах мозга на фоне СБН), изменение кровотока головного мозга и влияние на биоэлектрическую активность головного мозга. Результаты исследований на животных показали, что СБН приводит к повышению концентрации норадреналина в гиппокампе и на уровне коры (R. W. Roosevelt и соавт., 2006) [60]. При исследовании спинномозговой жидкости пациентов на фоне СБН было выявлено значительное повышение уровня гамма-аминомасляной кислоты; менее значимыми были снижение уровней аспартата, глутамата и повышение уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты (E. Ven-Menachem и соавт., 1995) [11].

При проведении позитронно-эмиссионной томографии для оценки влияния СБН на мозговой кровоток у 10 пациентов (исследование проводилось в течение 20 ч после начала терапии и через 3 мес для оценки немедленных и отсроченных эффектов СБН) в качестве отсроченных эффектов было отмечено индуцированное СБН повышение кровотока билатерально в таламусе, гипоталамусе, нижних отделах полушарий мозжечка и правой постцентральной извилине. В качестве немедленных эффектов СБН были отмечены снижение кровотока билатерально в гиппокампе, миндалевидном теле и поясной извилине и повышение кровотока билатерально в области островка. Значимых изменений кровотока в этих областях во время отсроченных исследований выявлено не было. Контроль над приступами улучшился на фоне уменьшения некоторых немедленных изменений кровотока, ассоциированных с СБН (преимущественно на уровне коры), и сохранения других индуцированных СБН изменений кровотока (преимущественно на подкорковом уровне). Авторы предполагают, что изменение синаптической активности в зонах, в которых сохраняются изменения кровотока, индуцированные СБН, может быть отражением противосудорожного эффекта СБН (T.R. Henry и соавт., 2004) [30]. Помимо хронической периодической стимуляции, может выполняться экстренная стимуляция «по запросу» — пациентом или сопровождающим лицом с помощью магнита, который входит в систему СБН.

Хирургически процедура имплантации заключается в наложении электрода на блуждающий нерв в области шеи между общей сонной артерией и внутренней яремной веной. Используется именно левый блуждающий нерв; это связано с анатомическими различиями в прохождении правого и левого блуждающих нервов на шее (правый блуждающий нерв проходит в глотку спереди от подключичной артерии, левый блуждающий нерв идет вниз между левой сонной артерией и левой подключичной артерией) и особенностями иннервации сердца (правый блуждающий нерв снабжает нервами синусно-предсердный узел, тогда как левый иннервирует предсердно-желудочковый узел) [21]. Стимуляция осуществляется с помощью электрода, который имплантируется в области левого блуждающего нерва на шее.

Блуждающий нерв содержит около 20 % эфферентных волокон, которые иннервируют мышцы гортани и осуществляют парасимпатическую иннервацию внутренних органов (сердца, легких и желудочно-кишечного тракта). Примерно 80 % волокон блуждающего нерва — афферентные висцеральные и соматические волокна. Афферентные волокна блуждающего нерва проецируются в различные отделы центральной нервной системы, большая часть из них может являться зоной эпилептогенеза [7].

Эффективность СБН

В целом, по данным литературы, примерно у 40–65 % пациентов зарегистрировано улучшение с уменьшением частоты приступов не менее чем на 50 % [19, 27, 64].

Данные кокрановского обзора. М. Panebianco и соавт. (2015) представили данные кокрановского обзора, включавшего 5 исследований с участием 439 пациентов (в обзор были включены только рандомизированные двойные слепые контролируемые исследования, в которых проводилось сравнение различных видов СБН). Фаза базовой терапии варьировала в 5 исследованиях от 4 до 12 нед, а фаза двойной слепой терапии – от 12 до 20 нед. Сложность объективной оценки в двойной слепой фазе терапии в исследованиях СБН связана с нередко встречающимися побочными эффектами, вызванными СБН, такими как изменение голоса. В 4 исследованиях сравнивали стимуляцию импульсами высокой и низкой частоты (эти исследования были включены в метаанализ). Общее отношение рисков (95 % доверительный интервал (ДИ)) для уменьшения частоты приступов на 50 % или более во всех исследованиях составило 1,73 (от 1,13 до 2,64); показано, что эффективность стимуляции импульсами высокой частоты была в 1,5 раза выше, чем стимуляция импульсами низкой частоты. Анализ показателей отмены терапии показал, что СБН хорошо переносится, и отказ от дальнейшего применения этого метода встречается редко. Отсутствовали значимые различия по показателю отмены между группами пациентов, получавших стимуляцию импульсами высокой и низкой частоты, однако полученные результаты не позволяют исключить существование различий [56].

Данные метаанализов по оценке эффективности СБН. D.J. Englot и соавт. (2011) [20] опубликовали первый метаанализ, посвященный эффективности СБН при эпилепсии. Метаанализ включал 74 клинических исследования с участием 3321 пациента с резистентной эпилепсией: 3 слепых рандомизированных контролируемых исследования (класс I), 2 не слепых рандомизированных контролируемых исследования (класс II), 10 проспективных исследований (класс III) и многочисленные ретроспективные. После имплантации СБН частота приступов снижалась в среднем на 45 %; при этом частота приступов уменьшалась на 36 % в течение 3–12 мес после операции и на 51 % спустя более 1 года после начала лечения. На момент последнего катамнестического наблюдения частота приступов уменьшилась на 50 % или более примерно у 50 % пациентов. Значительное улучшение, по данным метаанализа, было достигнуто и у детей и пациентов с генерализованной эпилепсией. Такие этиологические факторы эпилепсии, как посттравматическая эпилепсия и туберозный склероз, оказались благоприятными прогностическими факторами.

Таким образом, анализ данных литературы показал, что СБН является эффективным и достаточно хорошо переносимым методом дополнительной терапии у пациентов с резистентной эпилепсией при отсутствии показаний к резекционным операциям. Однако авторы отмечают, что полная свобода от приступов при применении СБН достигается редко, и примерно в 1/4 случаев эффекта достигнуть не удастся [20].

H.J. Wang и соавт. (2019) изучали предикторы эффективности СБН у пациентов с резистентной эпилепсией по данным литературы на основании метаанализа 1281 статьи. Статистически значимые различия между пациентами с хорошим ответом на СБН и неэффективностью метода были получены по показателю продолжительности эпилепсии ($p = 0,038$). В данном исследовании статистически незначимыми оказались такие факторы, как возраст имплантации системы СБН ($p = 0,305$), возраст дебюта приступов ($p = 0,530$), тип приступов ($p = 0,11$), этиология ($p = 0,187$) и предшествующее хирургическое лечение эпилепсии в анамнезе ($p = 0,075$). Таким образом, исследование показало, что пациенты с меньшей продолжительностью резистентной эпилепсии являются более хорошими кандидатами для СБН, чем пациенты более младшего возраста (эффект метода зависит от меньшей продолжительности эпилепсии, а не от более младшего возраста) [71].

Большинство авторов указывают на нарастание эффекта, увеличение эффективности СБН со временем, при продолжении лечения [19]. Эффект от СБН может наступить не сразу, однако это не позволяет сделать вывод о неэффективности метода; со временем возможно постепенное улучшение на протяжении всего периода лечения. В течение первых 24 мес от начала СБН контроль над приступами улучшается и стабилизируется в течение последующих лет [17, 43, 65].

В одном из наиболее ранних открытых длительных исследований эффективности СБН (G.L. Morris и W.M. Mueller, 1999) из 454 пациентов с имплантацией системы СБН у 440 лечение этим методом продолжалось более 1 года. Уменьшение частоты приступов более чем на 50 % отмечено у 36,8 % пациентов после 1 года лечения, у 43,2 % – через 2 года, и у 42,7 % – через 3 года. Средний показатель редукции приступов по сравнению с исходной частотой составил 35 % через 1 год, 44,3 % через 2 года и 44,1 % через 3 года. Показатель удержания на терапии в этом исследовании составил 96,7 % через 1 год, 84,7 % через 2 года и 72,1 % через 3 года [50].

V.S. Wasade и соавт. (2015) оценивали эффективность длительной терапии с применением СБН (более 15 лет) в отношении эпилептических приступов и психосоциальных исходов у пациентов с резистентной эпилепсией. Авторы оценивали эффект в отношении приступов по модифицированной классификации

Engel: I класс – ремиссия или редкие простые фокальные приступы, II класс – уменьшение частоты приступов более чем на 90 %, III класс – уменьшение частоты приступов на 50–90 %; IV класс – уменьшение частоты приступов менее чем на 50 %; классы I–III (уменьшение частоты приступов более чем на 50 %) расценивались как благоприятный исход терапии. Из 152 участвующих в исследовании пациентов с фармакорезистентной эпилепсией полные данные по уменьшению частоты приступов были получены в 80 случаях. Из 80 пациентов 16 (20 %) были отнесены к классу Engel I, 14 (18 %) – к классу II, 24 (30 %) – к классу III, 26 (33 %) – к классу IV. Таким образом, исследование продемонстрировало уменьшение частоты приступов более чем на 50 % у 68 % пациентов и ремиссию приступов у 20 % пациентов. Большинство пациентов (80 %) отметило, что длительная терапия с применением СБН является приемлемой [72].

Проведенный в 2019 г. метаанализ 1281 источника современной литературы (H.J. Wang и соавт., 2019) показал, что через 6 мес, 1, 2, 3, 4, 6 и 12 лет после установки системы СБН уменьшение частоты приступов более чем на 50 % было зарегистрировано у 33,99; 43,42; 46,50; 63,31; 52,71; 54,64; 70,37 и 82,90 % пациентов соответственно [71].

Результаты открытых и ретроспективных исследований. В исследовании авторов из Санкт-Петербурга (Л.В. Липатова и соавт., 2014) имплантация системы СБН проведена 9 пациентам с фармакорезистентной эпилепсией в возрасте от 14 до 38 лет; длительность катмнеза составила 8–12 мес. По результатам этого исследования в первые 2–3 мес после установки стимулятора в половине случаев наблюдалось сокращение частоты эпилептических приступов более чем на 50 %, у остальных пациентов такой же положительный эффект был достигнут через 8–12 мес посредством коррекции параметров СБН. У всех больных отмечено снижение частоты, продолжительности и тяжести приступов, укорочение постприступного периода. Побочные эффекты в виде дисфонии и першения в горле наблюдались у 12,5 % пациентов. Эти нежелательные явления регрессировали при изменении параметров магнитной стимуляции. Положительная динамика по данным электроэнцефалографии в виде уменьшения пароксизмальных эпилептиформных нарушений отмечена в 62,5 % наблюдений. Авторы сделали вывод о том, что СБН является безопасным и эффективным дополнительным методом лечения резистентной к медикаментозной терапии эпилепсии, позволяющим уменьшить частоту и тяжесть эпилептических приступов [4].

В исследование группы авторов из Красноярска (И.Г. Арешкина и соавт., 2019) было включено 13 пациентов, страдающих фармакорезистентной эпилепсией, в возрасте от 5 до 38 лет. В 1/4 случаев пациенты

отмечали снижение числа эпилептических приступов уже в 1-й месяц после первичной настройки системы СБН. Эффективность лечения повышалась при длительном использовании СБН. Несмотря на значительную продолжительность течения фармакорезистентной эпилепсии, выявлено снижение тяжести эпилептических приступов и уменьшение продолжительности постприступной дезориентации. Побочные эффекты СБН зарегистрированы у 38,5 % пациентов, для купирования побочных эффектов проводилась коррекция параметров работы стимулятора. Это позволило продолжить эффективную СБН и скорректировать развившиеся побочные эффекты. По заключению авторов, СБН снижает частоту эпилептических приступов более чем на 50 % у 20–50 % пациентов, имеет долгосрочную эффективность у пациентов любого возраста и хорошо переносится [2].

Несмотря на то что лишь у немногих пациентов достигается полная ремиссия после установки системы СБН, у значительного числа пациентов улучшается качество жизни. Это связано с целым рядом положительных эффектов СБН. Хотя основным параметром эффективности, применяемым в исследованиях, является уменьшение частоты приступов, кроме него необходимо учитывать ряд дополнительных положительных эффектов метода СБН, в том числе уменьшение тяжести и длительности приступов, постприступных нарушений, значительное сокращение частоты или прекращение дневных приступов падений с травматизацией, значительное сокращение частоты или прекращение эпизодов эпилептического статуса у пациентов со склонностью к статусному течению приступов и, соответственно, уменьшение продолжительности стационарного лечения [2, 64].

Предикторы эффективности СБН. По данным первого метаанализа эффективности СБН (D.J. Englot и соавт., 2011), включавшего 74 клинических исследования с участием 3321 пациента с резистентной эпилепсией, благоприятными прогностическими факторами в отношении этиологии эпилепсии были посттравматическая эпилепсия и туберозный склероз [20].

Возраст пациента на момент имплантации системы СБН может быть важным предиктором эффективности СБН: результаты исследований показали, что эффект тем выше, чем моложе пациент [15, 55]. Например, в исследовании A.V. Alexopoulos и соавт. (2006) были получены более высокие показатели редукции приступов у пациентов младше 12 лет (на момент имплантации системы СБН) по сравнению с началом лечения данным методом в старшем возрасте (>12 лет), при этом наилучшие результаты были получены у детей в возрасте от 1 до 6 лет [6]. Однако не во всех исследованиях были получены различия

по эффективности СБН в разных возрастных группах [19, 52, 69, 73].

Важным предиктором терапевтического ответа также может быть возраст дебюта приступов. Чем меньше возраст дебюта приступов, тем менее эффективным может быть метод СБН, вероятно, в связи с кумулятивным негативным эффектом, вызванным эпилептическим процессом [63]. Соответственно, имплантация системы СБН у детей может стать эффективным методом контроля приступов на ранней стадии заболевания. Кроме того, метод СБН может уменьшать тяжесть приступов у детей с резистентной эпилепсией при оценке по шкале NHS3 (Национальная госпитальная шкала тяжести приступов) (от 9,5 до 8,3; $p < 0,001$) [37, 45, 46].

Опубликованы данные исследований, показывающих больший эффект СБН при некоторых эпилептических синдромах у детей, ассоциированных с определенным возрастом дебюта (синдромы Драве и Леннокса–Гасто) [55, 64].

Эффективность СБН в лечении эпилептического статуса. По данным исследований, СБН приводит к существенному урежению или прекращению эпизодов эпилептического статуса у пациентов со склонностью к статусному течению приступов и, соответственно, к уменьшению времени пребывания этих больных в стационаре; несомненно, данные параметры играют очень важную роль и повышают качество жизни пациентов [64].

Также описан случай успешного купирования с помощью СБН впервые возникшего длительного резистентного эпилептического статуса [40].

Эффективность СБН при сочетании эпилепсии и депрессии. СБН также является одним из доказанных методов лечения депрессии. Так как при эпилепсии депрессия встречается с большей частотой, чем в общей популяции, предполагается, что СБН как метод лечения эпилепсии также может благоприятно влиять на настроение пациентов при сопутствующей депрессии.

P. Spindler и соавт. (2019) включили в исследование 59 пациентов с сочетанием эпилепсии и депрессии, которым была проведена имплантация системы СБН [66]. До операции и через год после нее выраженность симптомов депрессии оценивал психиатр при помощи шкал Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS) и Beck-Depressions-Inventory (BDI). В целом у всех пациентов отмечено уменьшение выраженности симптомов депрессии: показатель MADRS через год после операции уменьшился с 29 до 18 баллов ($p < 0,001$), а показатель BDI — с 24 до 14 баллов ($p < 0,001$). Уменьшение частоты приступов на 50 % и более зарегистрировано у 2/3 пациентов через 2 года после операции. Исследование показало эффективность СБН в отношении как резистентной эпилепсии,

так и симптомов депрессии у пациентов с сочетанием эпилепсии и депрессии.

Эффективность СБН у детей. У взрослых и детей доля резистентных к медикаментозной терапии случаев эпилепсии примерно одинакова и составляет около 30 % (1/3 всех случаев). Это приводит к высоким показателям осложнений и смертности и к значительному снижению качества жизни [23]. Неконтролируемые приступы в детском возрасте могут оказывать негативное влияние на умственное развитие детей и вносят вклад в значительное повышение частоты поведенческих и психических нарушений (в том числе психотических расстройств, депрессии, тревожных расстройств, суицидального поведения) в более старшем возрасте, что снижает качество жизни как пациента, так и его близких [5, 13, 31, 34, 35, 72].

По данным многих клинических исследований, метод СБН у детей так же эффективен, как и у взрослых [6, 14, 19, 29, 36, 53, 55, 58, 61, 63, 64, 69, 73].

Большое ретроспективное исследование с участием 347 детей показало, что терапия СБН снижала частоту приступов и хорошо переносилась на протяжении 2 лет [55]. Особенно важно, что у 40–50 % детей было достигнуто уменьшение частоты основного типа приступов более чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем.

В нескольких исследованиях были получены сходные показатели эффективности СБН у детей с резистентной эпилепсией при терапии этим методом на протяжении 1–10 лет [10, 12, 16, 19, 38, 52, 53, 61, 63, 64, 69, 70, 75].

I. Orosz и соавт. (2014) оценивали эффективность СБН в качестве дополнительного метода терапии резистентной эпилепсии у 347 детей в возрасте от 6 мес до 17,9 года на момент имплантации стимулятора [55]. Результаты исследования показали, что уменьшение частоты приступов становится все более выраженным по мере продолжения лечения и увеличения его длительности на протяжении 2-летнего катamnестического периода наблюдения (частота приступов уменьшилась на 32,5; 37,6 и 43,8 % через 6, 12 и 24 мес соответственно). Несмотря на то что в это исследование была включена наибольшая группа детей в возрасте до 6 лет ($n = 46$), недостатком исследования было отсутствие оценки результатов по возрастным группам [19, 52, 69, 73].

Важно отметить, что, как уже было упомянуто выше, в то время как у взрослых метод СБН применяется прежде всего при фокальной эпилепсии, у детей он наиболее часто используется при симптоматической генерализованной эпилепсии [24, 46, 47, 54, 57, 64]; также, как отмечено выше, показан больший эффект СБН при некоторых эпилептических синдромах у детей, ассоциированных с определенным возрастом дебюта (синдромы Драве и Леннокса–Гасто) [55, 64].

А. Shahwan и соавт. (2009) включили в исследование 26 детей с имплантированной системой СБН с минимальным периодом катamnестического наблюдения 18 мес. У 54 % пациентов отмечено снижение частоты приступов не менее чем на 50 %. Наилучшие результаты были получены у детей с синдромом Леннокса—Гасто и тоническими приступами: у 78 % (7 из 9) пациентов отмечено снижение частоты приступов не менее чем на 50 % ($p < 0,01$). Эпизоды эпилептического статуса отсутствовали или значительно уменьшились по частоте после имплантации системы СБН у 4 пациентов со склонностью к статусному течению приступов. Тяжесть, продолжительность приступов и длительность постприступного периода уменьшились у всех респондеров. Важным благоприятным показателем эффективности лечения, непосредственно влияющим на качество жизни пациентов в этом исследовании, было прекращение дневных приступов падений. Таким образом, авторы отметили целый ряд важных показателей эффективности СБН у детей, участвующих в исследовании: снижение частоты, тяжести, продолжительности приступов, продолжительности постприступного периода, прекращение дневных приступов падений, прекращение или урежение эпизодов эпилептического статуса, сокращение времени госпитализации, связанной с эпилептическим статусом. Эти показатели в целом приводят к значительному улучшению качества жизни пациентов [64].

Влияние СБН на качество жизни

Несмотря на то что лишь у немногих пациентов в результате имплантации системы СБН достигается полная ремиссия, у значительного числа пациентов улучшается качество жизни.

Н. Екмексі и Н. Каптан (2019) представили результаты терапии СБН у 7 пациентов [18]. Авторы оценивали не только эффект в отношении приступов, но и влияние СБН на результаты нейропсихологического исследования и качество жизни. Обследование проводилось до установки системы СБН и через 12 и 24 мес после начала лечения. Показатель качества жизни (Quality Of Life In Epilepsy) по опроснику QOLIE-31-P до лечения варьировал в пределах 14–59, средний балл составил 37,14. На фоне лечения методом СБН качество жизни пациентов существенно улучшилось, данный показатель варьировал в пределах 31–72, средний балл составил 52,86.

В целом, по данным различных исследований, СБН ассоциировалась со стабильным улучшением показателей по различным подшкалам оценки качества жизни (Quality Of Life, QOL) [29, 70, 74].

Переносимость СБН

В целом побочные эффекты СБН встречаются редко. Они включают осложнения хирургического

вмешательства (в том числе инфицирование, парез голосовых связок и др.) и побочные эффекты, связанные со СБН (охриплость, изменение голоса, кашель).

Побочные эффекты, связанные со СБН. Большинство случаев побочных эффектов СБН (80 %) вызвано обратимой реакцией на электрическую стимуляцию. Они включают изменение голоса, дисфагию и кашель и обычно со временем уменьшаются (через несколько часов стимуляции) [8, 35, 44, 48, 53, 54, 61]. Менее частые осложнения СБН включают дыхательную синусовую аритмию, которая может приводить к снижению поступления кислорода в ткани мозга, усиливая повреждение ткани мозга у пациентов с эпилепсией [32, 75]. При применении СБН в редких случаях может возникать апноэ сна, что особенно опасно для пациентов с обструктивными дыхательными нарушениями [35].

Важно, что уменьшения побочных эффектов, связанных со СБН, можно добиться изменением параметров стимуляции.

Осложнения, связанные с применяемым оборудованием, включают разрыв электрода (3 %) и нарушение функции генератора (4 %) (истощение батареи, случайное отключение питания, чрезмерно высокий или низкий импеданс и незапрограммированная электрическая стимуляция) [38]. Быстрый рост в подростковом возрасте может привести к повреждению электрода [35, 38, 51].

Осложнения, связанные с оперативным вмешательством при установке системы СБН, встречаются нечасто, основное из них — инфицирование раны. При поверхностном инфицировании эффективна антибиотикотерапия, в то время как при тяжелой инфекции может потребоваться удаление стимулятора [35, 51, 63, 67].

По данным кокрановского обзора (М. Panebianco и соавт., 2015), включившего 5 рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований с участием 439 пациентов, отношение рисков для возникновения изменения голоса и охриплости составило 2,17 (99 % ДИ 1,49–3,17), для кашля — 1,09 (99 % ДИ 0,74–1,62), для диспноэ — 2,45 (99 % ДИ 1,07–5,60), для боли — 1,01 (99 % ДИ 0,60–1,68), для парестезии — 0,78 (99 % ДИ 0,39–1,53), для тошноты — 0,89 (99 % ДИ 0,42–1,90), для головной боли — 0,90 (99 % ДИ 0,48–1,69); доказательный уровень был оценен как средний или низкий в связи с неточными или неполными данными в одном из включенных исследований. Данные показатели существенно не различались во всех включенных в обзор исследованиях. Отношение рисков для отмены терапии (СБН) составило 2,56 (0,51–12,71), однако этот показатель не был признан достоверным в связи с неточностью результатов и недостаточным сбором данных по этому параметру во включенных исследованиях. Данные показатели существенно не различались во всех включенных в обзор

исследованиях. Анализ показателей отмены терапии показал, что СБН хорошо переносится, и отказ от дальнейшего применения этого метода встречается редко. Отсутствовали значимые различия по показателю отмены между группой с более высокой и низкой частотой стимуляции, тем не менее полученные результаты не позволяют исключить существование различий [56]. Побочные эффекты, ассоциированные с имплантацией стимулятора и со стимуляцией, включали охриплость, кашель, диспноэ, боль, парестезию, тошноту и головную боль; при этом охриплость и диспноэ чаще встречались в группе со стимуляцией импульсами более высокой частоты (однако эти различия не достигали статистически значимых значений) [56]. Метод СБН был признан эффективным и хорошо переносимым у всех 439 включенных в обзор пациентов. Результат анализа эффективности показал преимущество по эффективности СБН с высокой частотой импульсов.

В открытом длительном исследовании СБН (G.L. Morris и W.M. Mueller, 1999) с участием 454 пациентов авторы распределили наиболее частые побочные эффекты СБН в зависимости от продолжительности терапии. Наиболее частыми побочными эффектами через 1 год после имплантации были охриплость (28 % случаев) и парестезии (12 %), через 2 года – охриплость (19,8 %) и головная боль (4,5 %), через 3 года – одышка (3,2 %) [50].

Усовершенствование методики СБН в будущем, включая closed-loop системы (системы СБН по принципу обратной связи) и неинвазивные методы стимуляции, может уменьшить побочные эффекты и увеличить эффективность СБН [27].

Влияние СБН на когнитивные функции, настроение, поведение

Исследования подтверждают эффективность СБН и благоприятное влияние этого метода на когнитивные функции детей с резистентной эпилепсией [35, 55].

По сравнению с наиболее часто применяемыми АЭП (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, вальпроат) СБН не оказывает негативного влияния на когнитивные функции и социальное функционирование [5, 35]. В большинстве исследований показатели когнитивных функций в процессе терапии с помощью метода СБН оставались стабильными, в некоторых исследованиях отмечен средней выраженности положительный эффект на речь, память и психическое состояние детей, не зависящее от достижения контроля над приступами [12, 28, 36, 49, 62]. В отдельных исследованиях СБН отмечено улучшение настроения, внимания, речи и памяти при применении данного метода [35–38, 68].

Показатель удержания на терапии СБН – важный параметр, оценивающий соотношение эффективности

и переносимости – высок и остается высоким на протяжении длительного лечения. В открытом длительном исследовании СБН (G.L. Morris и W.M. Mueller, 1999) с участием 454 пациентов показатель удержания на терапии составил 96,7 % через 1 год, 84,7 % через 2 года и 72,1 % через 3 года после начала применения метода СБН [50].

Причины прекращения терапии методом СБН

M.J. Gigliotti и соавт. (2018) изучали причины ревизии и изъятия стимулятора и сделали вывод о том, что отказ от терапии после установки стимулятора встречается редко. Большую долю пациентов в этом исследовании составляли больные с фокальными эпилепсиями (95,1 %); другие заболевания, типы приступов и формы эпилепсии, при которых был установлен стимулятор, включали генерализованные приступы, атонические приступы, синдром Леннокса–Гасто, туберозный склероз. Высокий импеданс являлся основным показанием к ревизии стимулятора (5,6 %), в то время как неэффективность в отношении эпилептических приступов была основной причиной изъятия прибора (2,3 %). Инфекции, повреждение провода стимулятора, замена генератора в связи с истощением батареи встречались в 1,9 % случаев и требовали ревизии или изъятия прибора. Другие крайне редкие причины изъятия стимулятора включали экстрюзию (0,5 %), послеоперационную гематому (0,5 %) и отторжение имплантата (0,5 %) [26].

Некоторые авторы также указывают на то, что отказ от терапии СБН после установки стимулятора встречается редко (M. Panebianco и соавт., 2015) [56].

Представляем описание применения СБН у наблюдаемого нами пациента.

Клинический случай

Пациент В.Т., 22.09.2005 г.р., диагноз: структурная фокальная эпилепсия, эпилептическая энцефалопатия. Этиология: фокальная кортикальная дисплазия слева. Приступы: серийные эпилептические спазмы, фокальные версивные, фокальные моторные асимметричные тонические приступы. Перинатальный анамнез: ребенок от 7-й беременности, протекавшей на фоне кальцификации плаценты с 17 нед. Роды 2-е, самостоятельные, в срок, стимулированные. Воды мекониальные. Масса тела при рождении 2000 г, рост при рождении 45 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Послеродовый период: переведен в реанимационное отделение, проводилась искусственная вентиляция легких, до 2,5 мес находился в отделении патологии новорожденных (задержка внутриутробного развития, инфекционные осложнения). Раннее развитие: задержка моторного развития, самостоятельная ходьба с 2 лет, выраженная задержка психоречевого развития. Наследственность не отягощена.

Анамнез болезни: дебют приступов в возрасте 2,5 мес, приступы по типу эпилептических спазмов. При назначении вальпроата (депакин) развилась тромбоцитопения, был переведен на фенобарбитал — приступы были купированы.

В 8 мес по поводу субдурального выпота был установлен наружный дренаж.

Фенобарбитал был отменен в 2007 г., через полгода приступы возобновились, достигнут временный эффект при применении топирамата (топамакс), при введении леветирацетама (кепра) — аггравация приступов, препарат был отменен. Эффекта от повторного введения фенобарбитала не было. На фоне введения конвульсофина отмечено урежение приступов. Добавление к терапии вигабатрина (сабрила) вызвало урежение тонических приступов, но нарастание правостороннего пареза. Руфинамид — урежение миоклонических приступов. Зонегран, фэйкомпа — без эффекта.

При консультации в ИДНЭ им. Свт. Луки в октябре 2015 г. в возрасте 10 лет: родители пациента предъявляют жалобы на резистентные к терапии эпилептические приступы, нарушение развития и поведения, выраженную гиперактивность, неусидчивость, энурез.

Пациент леворукий. При ориентировочном тестировании — интеллектуальные нарушения.

Получал лечение: конвулекс 1200 мг/сут, топамакс 300 мг/сут.

В отделении прехирургической диагностики ИДНЭ им. Свт. Луки был проведен двухсуточный прехирургический видеоэлектроэнцефалографический мониторинг с реконструкцией международной монтажной схемы «10–10». Зарегистрировано выраженное нарушение формирования фоновой ритмики. Дифференцировка фоновой ритмики бодрствования и сна не выражена. Сон на стадии не дифференцируется, физиологические паттерны сна не визуализируются. Значимой межполушарной асимметрии корковой ритмики не выявлено. Фоновая ритмика представлена диффузной медленной активностью тета-дельта-диапазона, амплитудой в среднем до 50–70 мкВ, без образования регионарных акцентив.

Эпилептиформная активность в состоянии бодрствования и сна регистрируется постоянно и высоким индексом диффузно, билатерально с высокой степенью синхронизации, представлена острыми волнами, комплексами острая–медленная волна, пик–волна амплитудой до 100–250 мкВ, с акцентом в затылочно-задневисочных, центрально-теменных отведениях без отчетливой латерализации. Во сне на отдельных эпохах записи вслед за сгруппированными высокоамплитудными разрядами отмечено непродолжительное диффузное уплощение биоэлектрической активности (супрессивно-взрывной паттерн).

В ходе исследования в состоянии бодрствования и сна зарегистрированы эпилептические приступы: серийные эпилептические спазмы (на электроэнцефалограмме

приступам соответствовало появление невысокоамплитудной (до 50 мкВ) диффузной медленной волны на фоне значительного снижения индекса и амплитуды интериктальных разрядов); асимметричные тонические приступы, характеризовавшиеся билатеральным асимметричным (больше справа) напряжением верхних конечностей, вытягиванием нижних конечностей, поворотом головы влево (на электроэнцефалограмме приступам соответствовало появление диффузного разряда пик–волна амплитудой до 180 мкВ или диффузной медленной волны амплитудой до 100 мкВ с последующим диффузным уплощением биоэлектрической активности). Достоверной латерализации и локализации иктальных паттернов не выявлено.

Магнитно-резонансная томография: диффузная левосторонняя кортикальная дисплазия (по-видимому, 1-го типа).

В связи с резистентностью к антиэпилептической терапии пациенту 22.06.2016 была проведена имплантация системы СБН. Параметры стимуляции: ширина импульса 500 мкс, частота сигнала 30 Гц, сила тока 0,25 мА. Настройка (выключение/включение): 5 мин/40 с; 3 мин/30 с; 1,8 мин/30 с; 1,1 мин/30 с; 0,8 мин/30 с; 0,5 мин/30 с; 0,3 мин/21 с; 0,3 с/30 с. Магнит: сила тока 0,5 мА, время включения 60 с, ширина импульса 500 мкс.

Терапия продолжается до настоящего времени. На фоне СБН отмечено уменьшение частоты приступов на 45 %. Лечение переносит хорошо, побочные эффекты СБН отсутствуют.

Данный клинический пример демонстрирует ранее принятые подходы к СБН. В настоящее время принципы терапии пересмотрены. Начинать коррекцию параметров стимуляции рекомендуется с наращивания силы тока в рамках заданного терапевтического диапазона. Если при достижении определенных значений появляются побочные эффекты, а терапевтический эффект все еще не достигнут, рекомендуется менять соотношение периодов «включение» и «выключение». Следует обратить внимание на то, что в данном клиническом примере СБН проведена у пациента с тяжелой формой эпилепсии (структурная фокальная эпилепсия как результат поражения мозга — фокальная кортикальная дисплазия) с абсолютной резистентностью к антиэпилептической терапии, у которого лечение многочисленными АЭП в монотерапии и в комбинации было неуспешным. СБН в данной ситуации является «терапией отчаяния». Тем не менее был получен хороший терапевтический эффект (уменьшение частоты приступов на 45 %) даже при применении тока низкой силы. В настоящее время планируется повышение силы тока у данного пациента. Мы надеемся, что изменение параметров стимуляции приведет к еще большему улучшению терапевтического эффекта у данного больного.

Таким образом, многочисленные данные литературы показывают, что СБН является эффективным и достаточно хорошо переносимым методом дополнительной терапии у пациентов с резистентной эпилепсией при отсутствии показаний к резекционным операциям или в тех случаях, когда хирургическое лечение недостаточно эффективно. Метод имеет долгосрочную эффективность, и эффект лечения может увеличиваться при продолжении терапии. Эффект от СБН может наступить не сразу, однако это не позволяет сделать вывод о неэффективности метода; со временем возможно постепенное улучшение на протяжении всей терапии. Несмотря на то что лишь у немногих пациентов при имплантации системы СБН достигается полная ремиссия, у значительного

числа пациентов улучшается качество жизни. Это связано с целым рядом положительных эффектов СБН, включая уменьшение частоты, тяжести, длительности приступов, уменьшение тяжести и длительности постприступных нарушений, значительное сокращение частоты или прекращение дневных приступов падений с травматизацией, значительное сокращение частоты или прекращение эпизодов эпилептического статуса у пациентов со склонностью к статусному течению приступов и, соответственно, уменьшение продолжительности стационарного лечения. Показано, что более ранняя имплантация системы СБН у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией приводит к более высокой эффективности метода и наилучшим исходам в отношении когнитивных функций, в том числе у детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Айвазян С.О. Хирургическое лечение эпилепсии у детей: показания, вопросы предхирургического обследования. М., 2017. С. 19–25. [Ayvazyan S.O. Surgical treatment of epilepsy in children: indications, issues of pre-surgical examination. Moscow, 2017. Pp. 19–25. (In Russ.)].
2. Арешкина И.Г., Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Народова Е.А. Эффективность и безопасность стимуляции блуждающего нерва у пациентов, страдающих фармакорезистентной эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2019;11(1):27–36. [Areshkina I.G., Dmitrenko D.V., Shnyder N.A., Narodova E.A. The efficacy and safety of vagus nerve stimulation in patients with pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and paroxysmal states* 2019;11(1):27–36. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.27-36.
3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М.: Бином, 2019. С. 837–858. [Karlov V.A. *Epilepsy in children and adults, women and men*. Moscow, 2019. Pp. 837–858. (In Russ.)].
4. Липатова Л.В., Скоромец Т.А., Громов С.А. и др. Опыт использования стимуляции блуждающего нерва в лечении фармакорезистентной эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2014;6(1S):18–21. [Lipatova L.V., Skorometz T.A., Gromov S.A. et al. Experience in the use of stimulation of the vagus nerve in the treatment of pharmacoresistant epilepsy. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psychosomatics* 2014;6(1S):18–21. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-1S-18-21.
5. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): adverse cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord* 2016. DOI: 10.1684/epd.2016.0817.
6. 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.
7. Amar A.P., Elder J.B., Apuzzo M.L.J. Vagal nerve stimulation for seizures. Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. Ed. by A.M. Lozano, P. L. Gildenberg, R.R. Tasker. Springer, 2009. Pp. 2801–2822.
8. Ardesch J., Sikken J.R., Veltink P.H. et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy activates the vocal folds maximally at therapeutic levels. *Epilepsy Res* 2010;89(2–3): 227–31.
9. Bailey P., Bremer F. A sensory cortical representation of the vagus nerve: with a note on the effects of low blood pressure on the cortical electrogram. *J Neurophysiol* 1938;1:405–12.
10. Benifla M., Rutka J.T., Logan W., Donner EJ. Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy in children: indications and experience at The Hospital for Sick Children. *Childs Nerv Syst* 2006;22(8):1018–26. DOI: 10.1007/s00381-006-0123-6.
11. Ben-Menachem E., Hamberger A., Hedner T. et al. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res* 1995;20(3):221–7.
12. Bodin E., et al. Vagus nerve stimulation in the treatment of drug-resistant epilepsy in 29 children. *Eur J Paediatric Neurol* 2016;20(3):346–351.
13. Caplan R., Siddarth P., Stahl L. et al. Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia* 2008;49(11):1838–46. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01680.x.
14. Chen C.-Y., Lee H.T., Chen C.C. et al. Short-term results of vagus nerve stimulation in pediatric patients with refractory epilepsy. *Pediatr Neonatol* 2012;53(3):184–7.
15. Colicchio G., Policchio D., Barbati G. et al. Vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsies in different age, aetiology and duration. *Childs Nerv Syst* 2010;26(6): 811–9. DOI: 10.1007/s00381-009-1069-2.
16. Connor D.E.Jr., Nixon M., Nanda A., Guthikonda B. Vagal nerve stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy: a review of the current literature. *Neurosurg Focus* 2012;32(3):E12. DOI: 10.3171/2011.12.FOCUS11328.
17. Cross J.H., Auvin S., Falip M. et al. Expert opinion on the management of Lennox–Gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol* 2017;8:505. DOI: 10.3389/fneur.2017.00505.
18. Ekmekci H., Kaptan H. Vagal nerve stimulation has robust effects on neuropsychiatric assessment in resistant epilepsy: a clinical series with clinical experiences. *Turk Neurosurg* 2019;29(2):213–21. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.23065-18.4.
19. Elliott R.E., Rodgers S.D., Bassani L. et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7(5):491–500.
20. Englot D.J., Chang E.F., Auguste K.I. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors

- of response. *J Neurosurg* 2011;115(6):1248–55. DOI: 10.3171/2011.7.JNS11977.
21. *Epilepsy* 2009: from benchside to bedside, a practical guide to epilepsy. 12th edn. (2009). Eds.: J.W. Sander, M.C. Walker, J.E. Smalls. International League Against Epilepsy (UK Chapter) and The National Society for Epilepsy.
 22. FDA, 2017. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/PMAApprovals/UCM565765.pdf>.
 23. Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46(4):470–2. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.
 24. Frost M., Gates J., Helmers S.L. et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2002;42:1148–52.
 25. Garcia-Pallero M.A., Garcia-Navarrete E., Torres C.V. et al. Effectiveness of vagal nerve stimulation in medication-resistant epilepsy. Comparison between patients with and without medication changes. *Acta Neurochir* 2017;159(1):131–6. DOI: 10.1007/s00701-016-3027-6.
 26. Gigliotti M.J., Mao G., Dupré D.A., Wilberger J. Vagal nerve stimulation: indications for revision in adult refractory epilepsy. *World Neurosurg* 2018;120:e1047–53. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.09.008.
 27. González H.F.J., Yengo-Kahn A., Englot D.J. Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurosurg Clin N Am* 2019;30(2):219–30. DOI: 10.1016/j.nec.2018.12.005.
 28. Gurbani S., Chayasisobhon S., Cahan L. et al. Neuromodulation therapy with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: a 2-year efficacy analysis study in patients under 12 years of age. *Epilepsy Res Treat* 2016;2016:9709056. DOI: 10.1155/2016/9709056.
 29. Helmers S.L., Wheless J.W., Frost M. et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol* 2001;16(11):843–8. DOI: 10.1177/08830738010160111101.
 30. Henry T.R., Bakay R.A., Pennell P.B. et al. Brain blood-flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: II. Prolonged effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 2004;45(9):1064–70.
 31. Hermann B.P., Zhao Q., Jackson D.C. et al. Cognitive phenotypes in childhood idiopathic epilepsies. *Epilepsy Behav* 2016;61:269–74. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.05.013.
 32. Hsieh T., Chen M., McAfee A., Kifle Y. Sleep-related breathing disorder in children with vagal nerve stimulators. *Pediatr Neurol* 2008;38(2):99–103. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.09.014.
 33. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/1-Guidance#vagus-nerve-stimulation-vns>.
 34. Høie B., Sommerfelt K., Wåaler P.E. et al. The combined burden of cognitive, executive function, and psychosocial problems in children with epilepsy: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2008;50(7):530–6. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2008.03015.x.
 35. Ji T., Yang Z., Liu Q. et al. Vagus nerve stimulation for pediatric patients with intractable epilepsy between 3 and 6 years of age: study protocol for a double-blind, randomized control trial. *Trials* 2019;20(1):44. DOI: 10.1186/s13063-018-3087-4.
 36. Klinkenberg S., van den Bosch C.N., Majoie H.J. et al. Behavioural and cognitive effects during vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy – a randomized controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17(1):82–90. DOI: 10.1016/j.ejpn.2012.07.003.
 37. Klinkenberg S., Aalbers M.W., Vles J.S. et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(9):855–61. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04305.x.
 38. Klinkenberg S. VNS in children: more than just seizure reduction. Netherlands: Maastricht University, 2015.
 39. Kuba R., Brazdil M., Kalina M. et al. Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure* 2008;18:269–74.
 40. Kurukumbi M., Leiphart J., Asif A., Wang J. Vagus nerve stimulation (VNS) in super refractory new onset refractory status epilepticus (NORSE). *Case Rep Neurol Med* 2019;2019:7852017. DOI: 10.1155/2019/7852017.
 41. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000;9(7):464–8. DOI: 10.1053/seiz.2000.0442.
 42. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006;6(3):397–406. DOI: 10.1586/14737175.6.3.397.
 43. Labar D. Vagus nerve stimulation for 1 year in 269 patients on unchanged antiepileptic drugs. *Seizure* 2004;13(6):392–8. DOI: 10.1016/j.seizure.2003.09.009.
 44. Lee S., Denton A., Ladino L.D. et al. Forced normalization after turning off vagus nerve stimulation in Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav Case Rep* 2019;11:81–3. DOI: 10.1016/j.ebr.2019.01.004.
 45. Lundgren J., Amark P., Blennow G. et al. Vagus nerve stimulation in 16 children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(8):809–13.
 46. Majoie H.J.M., Berfelo M.W., Aldenkamp A.P. et al. Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy, a 2-year follow-up study. *Seizure* 2005;14(1):10–8. DOI: 10.1016/j.seizure.2004.02.003.
 47. Majoie H.J., Berfelo M.W., Aldenkamp A.P. et al. Vagus nerve stimulation in children with therapy-resistant epilepsy diagnosed as Lennox–Gastaut syndrome: clinical results, neuropsychological effects, and cost-effectiveness. *J Clin Neurophysiol* 2002;18:419–28.
 48. Malow B., Edwards J., Marzec M. et al. Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep. A pilot study. *Neurology* 2000;55(10):1450–4. DOI: 10.1212/wnl.55.10.1450.
 49. Marques C.M., Caboclo L.O., da Silva T.I. et al. Cognitive decline in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav* 2007;10(3):477–85. DOI: 10.1016/j.yebeh.2007.02.002.
 50. Morris G.L., Mueller W.M. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 1999;53:1731–5.
 51. Murphy J.V., Hornig G.W., Schallert G.S., Tilton C.L. Adverse events in children receiving intermittent left vagal nerve stimulation. *Pediatr Neurol* 1998;19(1):42–4.
 52. Murphy J.V., Torkelson R., Dowler I. et al. Vagal nerve stimulation in refractory epilepsy: the first 100 patients receiving vagal nerve stimulation at a pediatric epilepsy center. *Arch Pediatrics Adolesc Med* 2003;157(6):560–4. DOI: 10.1001/archpedi.157.6.560.
 53. Murphy J.V. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *J Pediatr* 1999;134(5):563–6.
 54. Nagarajan L., Walsh P., Gregory P., Lee M. VNS therapy in clinical practice in children with refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1001;105:13–7.
 55. Orosz I., McCormick D., Zamponi N. et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia* 2014;55(10):1576–84. DOI: 10.1111/epi.12762.
 56. 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.
 57. Parker A.P., Polkey C.E., Binnie C.D. et al. Vagal nerve stimulation in epileptic encephalopathies. *Pediatrics* 1999;103(4 Pt 1):778–82. DOI: 10.1542/peds.103.4.778.
 58. Patwardhan R.V., Stong B., Bebin E.M. et al. Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory

- epilepsy. *Neurosurgery* 2000;47(6):1353–7.
59. Penry J.K., Dean J.C. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990;31(suppl 2):40–3.
 60. Roosevelt R.W., Smith D.C., Clough R.W. et al. Increased extracellular concentrations of norepinephrine in cortex and hippocampus following vagus nerve stimulation in the rat. *Brain Res* 2006;1119(1):124–32.
 61. Rossignol E., Lortie A., Thomas T. et al. Vagus nerve stimulation in pediatric epileptic syndromes. *Seizure* 2009;18(1):34–7. DOI: 10.1016/j.seizure.2008.06.010.
 62. Sabaz M., Lawson J.A., Cairns D.R. et al. The impact of epilepsy surgery on quality of life in children. *Neurology* 2006;66(4):557–61. DOI: 10.1212/01.wnl.0000197788.38783.09.
 63. Serdaroglu A., Arhan E., Kurt G. et al. Long term effect of vagus nerve stimulation in pediatric intractable epilepsy: an extended follow-up. *Childs Nerv Syst* 2016;32(4):641–6. DOI: 10.1007/s00381-015-3004-z.
 64. Shahwan A., Bailey C., Maxiner W., Harvey A.S. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS then seizure frequency reduction. *Epilepsia* 2009;50(5):1220–8.
 65. Spanaki M.V., Allen L.S., Mueller W.M., Morris G.L. Vagus nerve stimulation therapy: 5-year or greater outcome at a university-based epilepsy center. *Seizure* 2004;13(8):587–90.
 66. Spindler P., Bohlmann K., Straub H.B. et al. Effects of vagus nerve stimulation on symptoms of depression in patients with difficult-to-treat epilepsy. *Seizure* 2019;69:77–9. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.04.001.
 67. Spuck S., Tronnier V., Orosz I. et al. Operative and technical complications of vagus nerve stimulator implantation. *Neurosurgery* 2010;67(2 suppl operative): 489–94. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3181f88867.
 68. Terra V.C., Furlanetti L.L., Nunes A.A. et al. Vagus nerve stimulation in pediatric patients: is it really worthwhile? *Epilepsy Behav* 2014;31:329–33. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.10.011.
 69. Thompson E.M., Wozniak S.E., Roberts C.M. et al. Vagus nerve stimulation for partial and generalized epilepsy from infancy to adolescence. *J Neurosurg Pediatr* 2012;10(3):200–5. DOI: 10.3171/2012.5.PEDS11489.
 70. Ulate-Campos A., Cean-Cabrera L., Petanas-Argemi J. et al. Vagus nerve stimulator implantation for epilepsy in a paediatric hospital: outcomes and effect on quality of life. *Neurologia* 2015;30(8):465–71. DOI: 10.1016/j.nrl.2014.04.014.
 71. Wang H.J., Tan G., Zhu L.N. et al. Predictors of seizure reduction outcome after vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy. *Seizure* 2019;66:53–60. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.02.010.
 72. Wasade V.S., Schultz L., Mohanarangan K. et al. Long-term seizure and psychosocial outcomes of vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;53:31–6. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.09.031.
 73. Wheless J.W., Maggio V. Vagus nerve stimulation therapy in patients younger than 18 years. *Neurology* 2002;59(6 suppl 4):S21–5. DOI: 10.1212/wnl.59.6_suppl_4.s21.
 74. You S.J., Kang H.C., Kim H.D. et al. Vagus nerve stimulation in intractable childhood epilepsy: a Korean multicenter experience. *J Korean Med Sci* 2007;22(3):442–5. DOI: 10.3346/jkms.2007.22.3.442.
 75. Zaaïmi B., Grebe R., Berquin P., Wallois F. Vagus nerve stimulation induces changes in respiratory sinus arrhythmia of epileptic children during sleep. *Epilepsia* 2009;50(11):2473–80. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02190.x.

ORCID авторов/ORCID of authors

К.Ю. Мухин/K.Yu. Mukhin: <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Информированное согласие. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Статья поступила: 05.04.2019. **Принята к публикации:** 10.05.2019.

Article received: 05.04.2019. **Accepted for publication:** 10.05.2019.