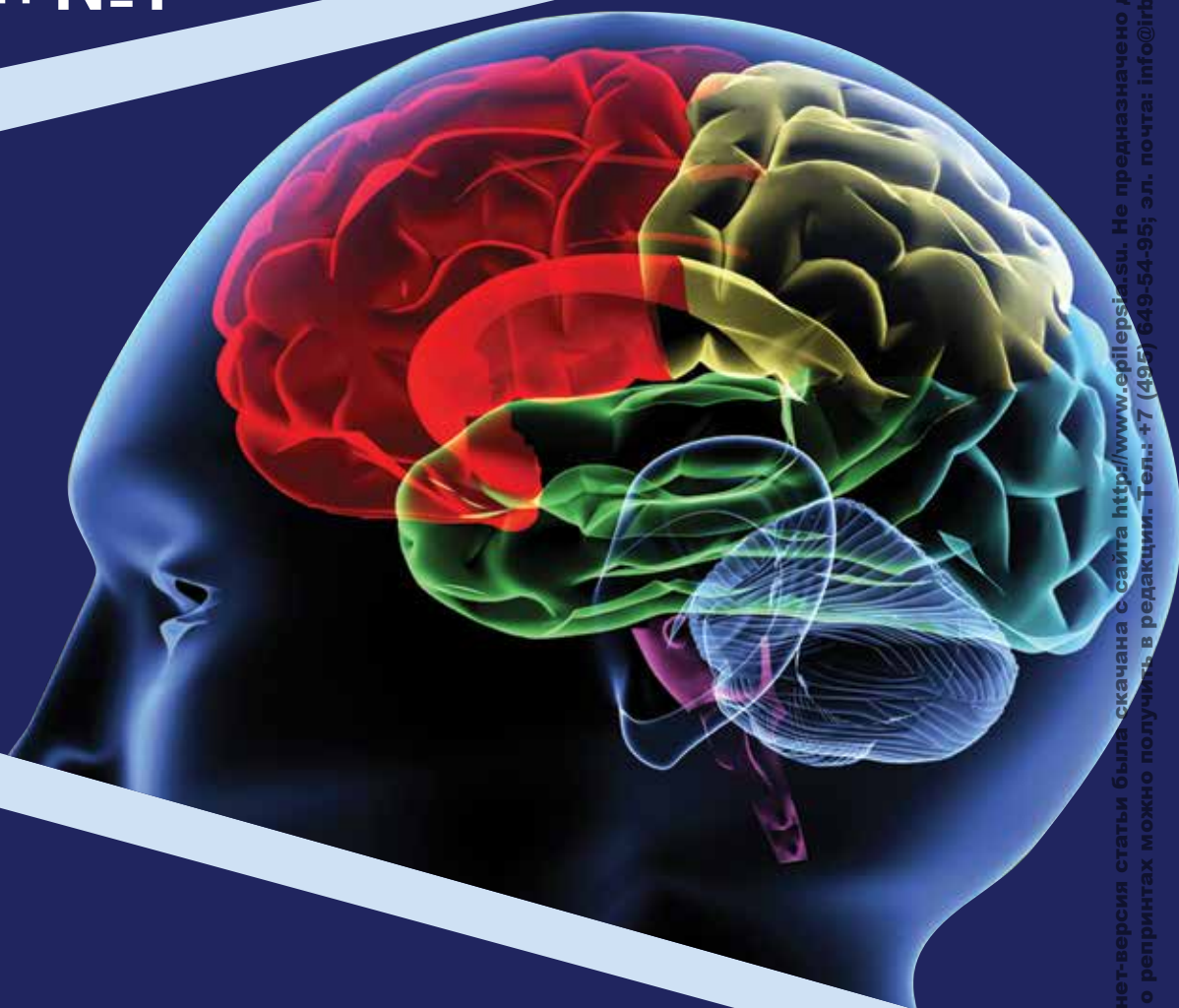


ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2019 Том 11 №1



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2019 Vol. 11 №1

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК



Эффективность и безопасность стимуляции блуждающего нерва у пациентов, страдающих фармакорезистентной эпилепсией

Арешкина И. Г.¹, Дмитренко Д. В.¹, Шнайдер Н. А.², Народова Е. А.¹

¹ **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск 660022, Россия)**

² **Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Бехтерева, д. 3, г. Санкт Петербург, 192019, Россия)**

Для контактов: Арешкина Ирина Геннадьевна, e-mail: strotskaya1992@mail.ru.

Резюме

Стимуляция блуждающего нерва является эффективным немедикаментозным методом лечения у пациентов с фармакорезистентной терапией. Цель исследования – проанализировать эффективность и безопасность стимуляции блуждающего нерва у пациентов, страдающих фармакорезистентной эпилепсией. Материалы и методы. В исследование включено 13 пациентов, страдающих фармакорезистентной эпилепсией, в возрасте от 5 до 38 лет. Проведен обзор доступных источников отечественной и зарубежной литературы. Результаты. Четверть пациентов отмечали снижение числа эпилептических приступов уже в первый месяц после первичной настройки стимулятора блуждающего нерва. Эффективность лечения улучшалась при длительном использовании стимуляции блуждающего нерва (VNS-терапия). Несмотря на значительную продолжительность течения фармакорезистентной эпилепсии, выявлено снижение тяжести эпилептических приступов и уменьшение продолжительности постприступной дезориентации. Побочные эффекты VNS-терапии зарегистрированы у 38,5% пациентов, для купирования побочных эффектов производилась коррекция параметров работы стимулятора блуждающего нерва. Это позволило продолжить эффективную VNS-терапию и скорректировать развившиеся побочные эффекты. Заключение. Стимуляция блуждающего нерва – это эффективный нефармакологический вариант лечения у пациентов с фармакорезистентной терапией, которые не могут быть кандидатами для хирургического лечения. VNS-терапия снижает частоту эпилептических приступов более чем на 50% у 20-50% пациентов. VNS-терапия имеет долгосрочную эффективность у пациентов любого возраста. Стимуляция блуждающего нерва, как правило, хорошо переносится.

Ключевые слова

Эпилепсия, хирургия эпилепсии, фармакорезистентность, стимуляция блуждающего нерва, VNS-терапия.

Статья поступила: 20.12.2018 г.; **в доработанном виде:** 18.01.2019 г.; **принята к печати:** 14.03.2019 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

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. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.27-36.

Efficacy and safety of vagal nerve stimulation in patients with pharmacoresistant epilepsyAreshkina I. G.¹, Dmitrenko D. V.¹, Shnayder N. A.², Narodova E. A.¹¹ Voino-Yasenetskii Krasnoyarsk State Medical University (1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk 660022, Russia)² Bechterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology (3 Bechterev Str., St Petersburg, 192019, Russia)**Corresponding author:** Irina G. Areshkina, e-mail: strotskaya1992@mail.ru.**Summary**

*Stimulation of the vagal nerve is an effective treatment option in patients with pharmacoresistant epilepsy. **Objective:** to analyze the efficacy and safety of the Vagal Nerve Stimulation (VNS) procedure in patients suffering from pharmacoresistant epilepsy. **Materials and Methods:** The study included 13 patients with pharmacoresistant epilepsy, aged 5 to 38 years. **Results:** among these patients, 25% reported a decrease in the number of epileptic seizures within one-month time after the first session of VNS. The efficacy of the treatment improved with a prolonged use of the VNS-therapy. Despite the long duration of the current pharmacoresistant form of epilepsy in most patients, a decrease in the severity of epileptic seizures and post-seizure disorientation was noted. Side effects of VNS-therapy were recorded in 38.5% of patients; in those, a correction of VNS parameters was performed. This approach allowed us to maintain the effective VNS-therapy and correct the arising side effects. **Conclusion:** vagal stimulation is an effective non-pharmacological option in patients with pharmacoresistant therapy who have contraindications for surgical treatment. The VNS-therapy reduces the occurrence rate of epileptic seizures by >50% in 20-50% of patients. The VNS therapy has a good long-term efficacy in patients of any age. Stimulation of the vagal nerve is usually well tolerated.*

Key words*Epilepsy, surgery for epilepsy, pharmacological resistance, vagal nerve stimulation, VNS-therapy.***Received:** 20.12.2018; **in the revised form:** 18.01.2019; **accepted:** 14.03.2019.**Conflict of interests**

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

Authors contributed equally to this article.

For citation

Areshkina I. G., Dmitrenko D. V., Shnayder N. A., Narodova E. A. Efficacy and safety of vagal nerve stimulation in patients with pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2019; 11 (1): 27-36 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.27-36.

Введение / Introduction

Во всем мире примерно 75 млн человек страдает эпилепсией – одним из социально значимых заболеваний нервной системы, которое в 70% случаев может поддаваться контролю при регулярном приеме противоэпилептических препаратов (ПЭП) и соблюдении режимных ограничений [1-3]. Несмотря на появление новых генераций ПЭП, 30-40% всех пациентов с эпилепсией не достигают ремиссии эпилептических приступов [4]. Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) имеет плохие прогностические последствия: более высокие показатели преждевременной смертности, травматизма, психосоциальные нарушения и снижение качества жизни [3]. Пациенты с эпилепсией зачастую находятся в страхе перед внезапным развитием очередного приступа в общественном месте [1]. Физиологические и анатомические ограничения, такие как близкое расположение эпилептогенного очага к речевой, моторной зоне, мультифокальная эпилептиформная активность на ЭЭГ или двойная патология – являются противопоказанием к хирургическому лечению фармакорезистентной эпилепсии. Для пациентов с фармакорезистентной

эпилепсией, которые не претендуют на резекцию эпилептогенного очага, или для тех пациентов, у которых сохраняются приступы после хирургического лечения эпилепсии, стимуляция блуждающего нерва в сочетании с противоэпилептической терапией является эффективным альтернативным методом контроля эпилептических приступов и улучшения качества жизни [5-8].

Стимуляция блуждающего нерва (Vagus Nerve Stimulation – VNS-терапия) впервые исследована в 1938 г. и впоследствии стала потенциальным дополнением к противоэпилептической терапии у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией [9]. Со времени первой имплантации устройства человеку в 1988 г., во всем мире более 100 000 пациентов (по данным производителя) получили терапию электро-стимуляцией блуждающего нерва [5,10].

Система VNS-терапии, используемая для стимуляции блуждающего нерва, состоит из имплантируемого генератора импульсов, электрода и внешней системы программирования, которая используется для изменения параметров стимуляции. Имплантируемый генератор импульсов весом 16 г размещен в герметичном титановом корпусе и получает элек-

троснабжение от одной батареи. Электрические сигналы передаются от генератора импульсов к блуждающему нерву через электрод. Электрод и генератор импульсов представляют собой имплантируемую часть системы VNS-терапии.

Внешняя система программирования включает в себя программатор, программное обеспечение, совместимый компьютер и портативный магнит. Это программное обеспечение позволяет врачу разместить программатор над генератором импульсов для считывания и изменения настроек устройства.

Магнит используется пациентом или ухаживающими за ними людьми для активации устройства по требованию, если пациент чувствует, что должен произойти эпилептический приступ. Портативный магнит также может быть использован для временной приостановки деятельности VNS-терапии у пациентов, у которых появились значительные побочные эффекты.

Противосудорожный эффект стимулятора блуждающего нерва достигается посредством комплексного воздействия. Устройство вызывает стимуляцию ядра одиночного тракта, что приводит к прерыванию эпилептического приступа.

Кроме того, стимулятор изменяет активность ретикулярной системы ствола головного мозга, тем самым повышая уровень ингибирования аберрантной активности коры головного мозга [11]. Помимо этого, электростимуляция блуждающего нерва вызывает раздражение норадренергических ядер, ведущих к прерыванию эпилептического приступа [12]. Большинство авторов предполагают, что антиэпилептический механизм действия вагостимуляции основан на активации восходящей ретикулярной формации ствола головного мозга, которая, в свою очередь, оказывает действие на структуры переднего мозга [13,14].

Эффективность VNS-терапии при фокальной эпилепсии и различных типов генерализованных эпилепсий, в т.ч. генетической генерализованной эпилепсии и синдрома Леннокса-Гасто, была продемонстрирована в многочисленных исследованиях [15-17]. Электростимуляция блуждающего нерва была признана хорошо переносимой и эффективной в качестве дополнительной терапии фармакорезистентной эпилепсии для детей всех возрастов [19,20]. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что вагостимуляция у детей эффективнее, чем у взрослых [21]. У детей с фармакорезистентной эпилепсией имплантация стимулятора блуждающего нерва была предложена в качестве вспомогательного средства, демонстрируя значительное снижение частоты и продолжительности эпилептических приступов [1-3,5-10,15]. Кроме того, VNS-терапия способствует улучшению качества жизни и нейропсихологических показателей у детей [16-18]. В 2005 г. такой вариант лечения был одобрен для пациентов с тяжелой депрессией [18].

VNS-терапия безопасна и в целом хорошо переносится. Наиболее распространенными побочными эффектами VNS-терапии являются охриплость голоса [22] и дисфункция голосовых связок [23].

Цель – проанализировать эффективность и безопасность стимуляции блуждающего нерва у пациентов, страдающих фармакорезистентной эпилепсией.

Материалы и методы / Materials and Methods

С 2015 г. по настоящее время в Университетской клинике КрасГМУ наблюдаются 13 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, которым был установлен стимулятор блуждающего нерва (LivaNova USA, Inc., ранее Cyberonics, Inc., США). Возраст пациентов варьирует от 5 до 38 лет, медиана возраста – 30 [26; 33] лет. Из них семь женщин и шесть мужчин. Длительность заболевания пациентов – от 5 до 35 лет, медиана – 26 [16;29] лет. По данным нейровизуализации, у большей части пациентов 46,2% (6/13) выявлены множественные врожденные пороки развития, у 15,4% (2/13) – инфекционная эпилепсия и по одному случаю – генетическая структурная, симптоматическая полифокальная эпилепсия, эпилептическая энцефалопатия Леннокса-Гасто, эпилепсия неуточненной этиологии. Длительность заболевания до VNS-терапии составляла от 5 до 35 лет, медиана – 26 [16; 29] лет. Длительность использования VNS-терапии варьирует от 1 до 33 мес., медиана – 16 [9; 22] мес. Параметры настройки стимулятора блуждающего нерва подбирались индивидуально в каждом конкретном случае. Статистическая обработка результатов проводилась согласно требованиям, предъявляемым к статистическому анализу биомедицинских данных и осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ STATISTICA v. 7.0 (StatSoft, Inc, США). Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей. Данные для вариационных рядов с непараметрическим распределением представлены медианами и квартилями (Me [q25;q75]).

Результаты / Results

Четверть пациентов (23,1%) отмечали снижение числа эпилептических приступов уже в первый месяц после первичной настройки стимулятора блуждающего нерва. Эффективность лечения улучшалась при длительном использовании VNS-терапии: так, через 6-12 мес. эпилептические приступы уменьшились по продолжительности и тяжести у 25 и 50% пациентов соответственно. Несмотря на значительную продолжительность фармакорезистентной эпилепсии, у наблюдаемых нами пациентов отмечена положительная динамика в виде снижения тяжести эпилептических приступов и уменьшения продолжительности постприступной дезориентации.

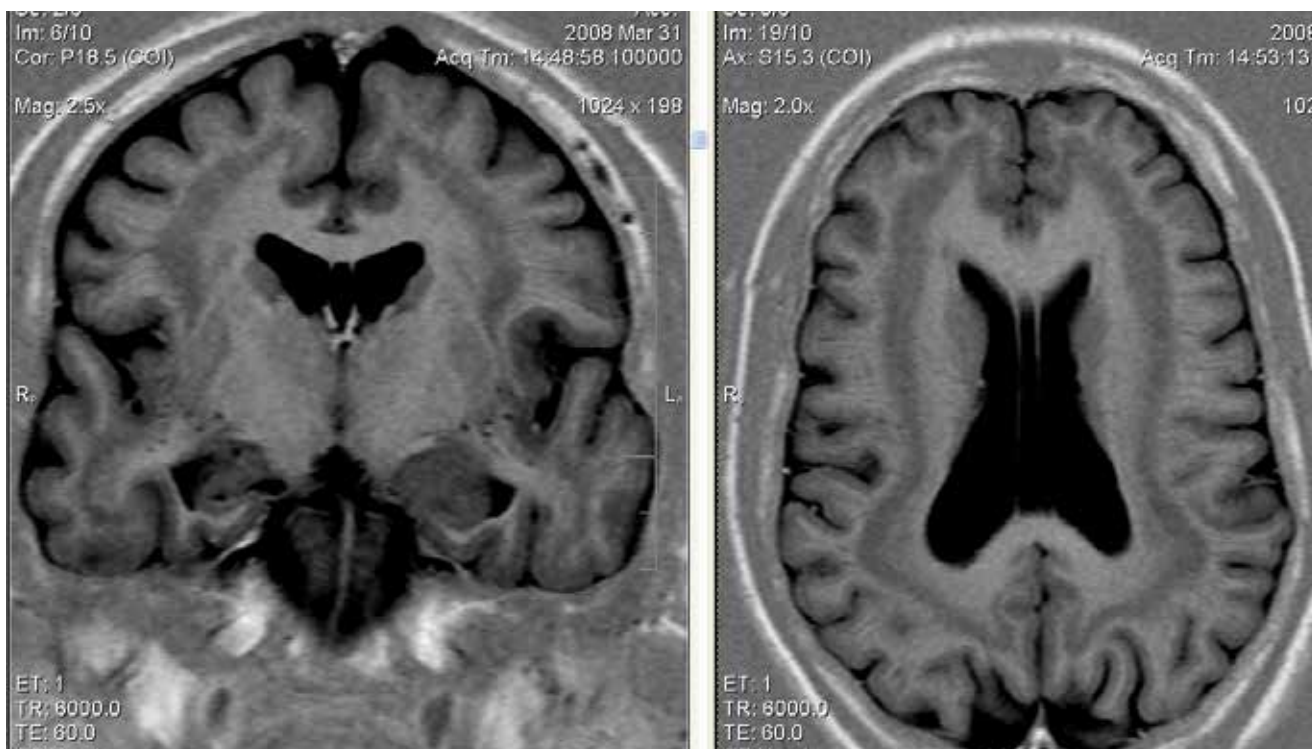


Рисунок 1. МРТ пациентки Ж.

Двусторонняя субкортикальная ламинарная гетеротопия (синдром «двойной коры»). Склероз гиппокампа справа.

Figure 1. MRI scan of patient J.

Bilateral subcortical laminar heterotopia (double cortex syndrome). Hippocampal sclerosis on the right.

Эффективность от применения магнита до начала приступа в виде незначительного снижения тяжести приступа отмечают 1/5 пациентов, купирования приступа – 50% пациентов и отсутствие эффекта от использования магнита – треть пациентов.

У наблюдаемых нами пациентов хирургических и инфекционных осложнений установки стимулятора блуждающего нерва не зарегистрировано. Побочные эффекты VNS-терапии зарегистрированы у 38,5% пациентов: спазм мышц шеи, болезненные ощущения в области головы слева при использовании магнита, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС), охриплость голоса. Также в одном случае у девочки с туберозным склерозом была зарегистрирована аггравация эпилептических приступов.

В большинстве случаев пациенты отмечали положительный эффект от использования VNS-терапии, поэтому для купирования побочных эффектов производилась коррекция параметров работы стимулятора блуждающего нерва со снижением силы тока, частоты и длительности работы стимулятора или магнита, с последующей более медленной титрацией параметров стимуляции. Это позволило продолжить эффективную VNS-терапию и скорректировать развившиеся побочные эффекты.

Развитие побочных эффектов может быть обусловлено особенностями имплантации стимулятора

блуждающего нерва. При развитии побочных эффектов, не позволяющих увеличить силу магнитного тока (например, афонии) и, соответственно, повысить эффективность VNS-терапии, требуется проведение ревизии стимулятора блуждающего нерва.

Далее представлен клинический случай развития синдрома апноэ сна на фоне VNS-терапии.

Пациентка Ж., 33 года, с 2011 г. наблюдается в Неврологическом центре Университетской клиники КрасГМУ с диагнозом: «структурная эпилепсия с умеренными по частоте немоторными приступами с фокальным началом – когнитивными, эмоциональными, сенсорными (зрительными) с сохранным и нарушенным сознанием и моторными приступами – с автоматизмами, миоклоническими приступами с трансформацией и без в билатеральный тонико-клонический приступ. Фармакорезистентная».

Врожденный порок развития головного мозга: двухсторонняя субкортикальная ламинарная гетеротопия (синдром «двойной коры»). Склероз гиппокампа справа. Аномалия Арнольда-Киари, I тип без нарушения ликвородинамики.

Непсихотические психиатрические расстройства, ассоциированные с эпилепсией (интеллектуально-мнестические, поведенческие, дисфорические).

Пациентка получает политерапию антиконвульсантами: вальпроаты 1250 мг/сут., лакосамид

300 мг/сут., топирамат 25 мг/сут. В анамнезе: зарегистрированы нежелательные побочные реакции при наращивании суточной дозы ПЭП и/или приеме других антиконвульсантов.

В 2016 г. пациентке установлен стимулятор блуждающего нерва (Модель 103 – Demipulse®). На фоне VNS-терапии значительно сократилось число тяжелых серийных приступов, сопровождавшихся травматизацией пациентки: до установки стимулятора – ежедневные, после установки – уменьшились до 1-2 раз в месяц. Однако на 3-й день послеоперационного периода у пациентки появились следующие симптомы: кашель, охриплость голоса, затруднение глотания при приеме твердой и горячей пищи, затруднение дыхания с ощущением дискомфорта и беспокойства, с постепенным уменьшением интенсивности. В неврологическом статусе после запуска VNS-терапии зарегистрированы ранее отсутствовавшие симптомы: снижение глоточного рефлекса, провисание мягкого неба 3-й степени по Малампати, больше слева, орофарингеальная дисфагия 1-й степени тяжести, дисфония 1-й степени тяжести.

На фоне VNS-терапии (сила тока – 0,5 мА, ширина импульса – 250 мкс, период включения – 14 сек., период выключения – 5 мин. Магнит: сила тока – 0,75 мА, ширина импульса – 500 мкс) в ранние утренние часы присоединились эпизоды внезапного пробуждения с чувством страха развития судорожного приступа, беспокойства, сердцебиения, внутренней дрожи, продолжительностью до нескольких десятков минут или до 1-1,5 часов. Сознание в этот момент сохранено, реже – флюктуирует, пациентка доступна контакту с матерью, эпизодически отмечаются тоническое напряжение мышц конечностей. Данные пароксизмы пациентка расценивала как эпилептические приступы.

При проведении дообследования для уточнения характера пароксизмов по результатам респираторного мониторинга зарегистрирован СОАГС тяжелой степени, индекс апноэ/гипопноэ – 16/ч. Продолжительность эпизодов апноэ и гипопноэ достигала 54 сек. со снижением сатурации кислорода до 70% во время респираторных эпизодов. До установки стимулятора блуждающего нерва у пациентки синдром апноэ сна отсутствовал.

Таким образом, регистрируемые ночные пароксизмы с чувством страха, тревоги, сердцебиения были обусловлены апноэ во сне с транзиторной критической гипоксемией. С учетом эффективности применения VNS-терапии со снижением частоты эпилептических приступов более чем на 75% пациентке совместно с сомнологом была подобрана респираторная поддержка во время сна – СИПАП-терапия. На этом фоне были устранены обструктивные нарушения дыхания и нарушения сатурации кислорода (средняя сатурация кислорода – 96%), вышеуказанные жалобы купированы. СИПАП-терапия позволила купировать побочные эффекты VNS-терапии и продолжить нейростимуляцию с прежними параметрами

настройки, позволившими достичь значительного снижения частоты эпилептических приступов у пациентки с фармакорезистентной структурной эпилепсией.

Обсуждение / Discussion

Блуждающий нерв содержит около 20% эфферентных волокон, которые иннервируют мышцы гортани и осуществляют парасимпатический контроль 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 [13].

Клинические испытания показали, что устройство снижает частоту эпилептических приступов у большинства пациентов, при этом у 20-50% пациентов наблюдается снижение частоты приступов более чем на 50% [24,25]. По данным ряда авторов, VNS-терапия обеспечивает значимое долгосрочное улучшение при использовании стимулятора в качестве дополнительной терапии, что коррелирует с полученными нами результатами. По данным Elliott R. E. и соавт., контроль над эпилептическими приступами улучшается с увеличением продолжительности VNS-терапии [26]. Более ранние исследования демонстрировали повышение эффективности VNS-терапии на протяжении всего времени лечения [27,28]. Рандомизированные контролируемые исследования показали снижение частоты эпилептических приступов на 25-30% после 3 мес. VNS-терапии [29-31]. По данным Morris G. L. и соавт., среди пациентов с фокальными и генерализованными приступами из 440 пациентов 426 достигли одного года стимуляции и 84,7% и 72,1% пациентов смогли достичь двух и трех лет стимуляции блуждающего нерва соответственно [32]. Снижение частоты приступов наблюдалось у 59% пациентов, из них 26% имели уменьшение частоты не менее чем на 50% (хорошие респонденты) и 33% – снижение менее чем на 50% (умеренные респонденты), что сопоставимо с полученными нами результатами. Помимо уменьшения частоты эпилептических приступов, 56% пациентов сообщили о дополнительных положительных эффектах VNS-терапии, с точки зрения продолжительности приступа, интенсивности приступа и/или постиктального восстановления [33]. При оценке длительного использования VNS-терапии более 15 лет, по данным Wasade V. S. (2015), у 152 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией исход по Engel класса I имели 20% пациентов, класс II – 18%, класс III – 30% и класс IV – 33% [35].

Исследования влияния эпилептогенной зоны на эффективность стимуляции блуждающего нерва показали незначительную тенденцию к большей эффективности у пациентов, страдающих височной,

битемпоральной или лобной эпилепсией [16,34]. У 88% пациентов с височной эпилепсией достигнута 50% свобода от эпилептических приступов [15]. По данным долговременного использования VNS-терапии, среднее снижение частоты эпилептических приступов за 6 мес. и 1, 2, 4, 6, 8 и 10 лет составили 35,7; 52,1; 58,3; 60,4; 65,7; 75,5 и 75,5% соответственно. Таким образом, в течение первых 24 мес. от начала VNS-терапии контроль над приступами улучшился и стабилизировался в течение последующих лет. Однако частые изменения ПЭП-терапии или параметров стимуляции приводят к значительной вариабельности контроля над эпилептическими приступами [26].

Результаты исследований не показали преимущественной эффективности высоких значений выходного тока при VNS-терапии. Оптимизированные или рабочие циклы были скорректированы до уровня толерантности у всех пациентов. Только 18% пациентов имели выходной ток 2 мА. Использование параметров выходного тока ≤ 2 мА было связано с 50% свободой от эпилептических приступов ($p=0,03$) [15,35]. По данным исследований с более короткими периодами наблюдения пациентов [29,30], высокая частота выходного тока приводила к увеличению свободы от приступов. Исследование сравнения высоких и малых параметров стимуляции блуждающего нерва у 67 пациентов показало снижение частоты эпилептических приступов на 30,9% при высоких параметрах стимуляции по сравнению с 11,3% в контрольной группе с низким уровнем стимуляции через 3 мес. терапии [29]. В последующем это исследование было продлено до 18 мес. после имплантации. Среднее снижение частоты эпилептических приступов увеличилось до 52% в группе с высокими параметрами стимуляцией и до 38% в группе с низкими параметрами стимуляции [36]. Исследование Heck C. et al. (2002) показало, что более высокая сила тока (свыше 2 мА) не дает никакого дополнительного преимущества [37]. Так, в рекомендациях Американской академии неврологии (2013) [38] отмечено, что окончательно не определены идеальные настройки VNS, эффективные для свободы от эпилептических приступов [39]. Более длительное титрование параметров стимуляции может увеличить эффективность VNS-терапии с течением времени [40]. Так, в первые 12 мес. VNS-терапии в случае уменьшения противозепилептической терапии учащение эпилептических приступов не было зарегистрировано [35].

По данным Soleman J. и соавт., ранняя имплантация стимулятора блуждающего нерва у детей приводит к значительному улучшению качества жизни и когнитивных результатов по сравнению с поздней имплантацией, хотя частота снижения эпилептических приступов и исходы эпилепсии были сопоставимы [41].

Имплантация стимулятора блуждающего нерва была безопасной и эффективной для пациентов, ко-

торые потерпели неудачу при лечении двумя или более адекватно подобранными ПЭП [42]. Неблагоприятные эффекты имплантации стимулятора блуждающего нерва, определенные Giordano et al. [44], включают интраоперационную брадикардию и асистолию, перитрахеальные гематомы, инфекции и травмы блуждающего нерва, сопровождаемые хрипотой, одышкой и дисфагией. Не было никакой разницы в частоте осложнений VNS-терапии у взрослых и детей и между пациентами старше и младше 12 лет [43]. У детей несколько чаще регистрировалось повышенное слюноотечение и гиперактивность [44]. Частота развития побочных эффектов VNS-терапии, по данным различных авторов, варьирует от 5,3 до 84,6%: хрипота (2,3-70%), дискомфорт в горле (33%), изменения голоса (24%), одышка во время выполнения упражнений (18%), ощущения покалывания в шее/плече/руке (0,5-9%), боль в челюсти/зубах (6%), кашель (3%), храп (3%) [43,45], дисфагия (0,5%), односторонний парез голосовых связок (0,2%) [43]. Охриплость, одышка и кашель обычно носят временный характер, связанный с частотой стимуляции и обусловлены эти симптомы стимуляцией возвратного гортанного нерва [44]. В некоторых случаях может возникать антероградная стимуляция, приводящая к стимуляции любой области, иннервируемой блуждающим нервом. Хрипота является распространенным легким побочным эффектом, но она может значительно повлиять на качество жизни пациента [46]. Изменение голоса может усиливаться при более высоких параметрах силы тока [23]. Парез голосовых связок возникает редко (1-2,7%), бывает преходящим, появляется при повреждении нервных волокон или нарушениях кровоснабжения, а также может появляться при хронической денервации во время стимуляции [44]. Считается, что оперативное вмешательство вблизи блуждающего нерва и, возможно, плотно прилегающий электрод могут способствовать охриплости голоса, тем не менее, антероградная стимуляция через возвратный гортанный нерв считается наиболее вероятным фактором возникновения хрипоты [47].

Активация стимулятора блуждающего нерва у взрослых увеличивает объем выдоха до 30% от дыхательного объема у пациентов, которые получали более высокие параметры стимуляции. Это может быть связано с афферентной стимуляцией А-волокон [48]. Обычно VNS-терапия не нарушает ритм сердца или артериальное давление, но может вызвать СОАГС или усугубить апноэ у пациентов с ранее существовавшим диагнозом [49]. Блуждающий нерв соединен с дыхательным центром ствола мозга и передает информацию от барорецепторов, хеморецепторов и растягивающих рецепторов, может влиять на дыхание во время сна и приводить к развитию СОАГС. Нейроны в медуллярной части ретикулярной формации формируют связи через эфферентные и афферентные волокна с понтомедуллярными ядрами, которые регу-

лируют дыхание и верхнюю мускулатуру дыхательных путей. Холинергические агонисты в медуллярной части ретикулярной формации могут влиять на частоту дыхания, минутную вентиляцию и дыхательный объем. Кроме того, блуждающий нерв иннервирует верхнюю мускулатуру дыхательных путей через эфферентные волокна от дорзального моторного ядра и двойного ядра. Таким образом, активация блуждающего нерва может привести к закрытию гортани и развитию СОАГС [50]. Стимуляция блуждающего нерва может также вызывать центральное апноэ. Вероятно, это зависит от телосложения пациента, строения черепа, ранее существовавших апноэ сна, принимаемых ПЭП и эффектов вагусной стимуляции на эфферентный выход в верхние мышцы дыхательных путей и центры дыхательного контроля [51]. До настоящего времени связь между тяжестью побочных эффектов и интенсивностью выходного тока стимулятора блуждающего нерва неясна.

По данным ряда авторов, при выявлении побочных эффектов необходима хирургическая ревизия стимулятора блуждающего нерва, с помощью которой могут быть выявлены и устранены причины их возникновения [52,53].

Большинство исследований показывают значительное уменьшение побочных действий VNS-

терапии через 12 мес. и в дальнейшем. Частота развития побочных эффектов через 5 лет составляет менее 5% и только в редких случаях требует изменения параметров стимуляции [54].

Заключение / Conclusion

Хотя механизм действия стимуляции блуждающего нерва не полностью изучен, это эффективный нефармакологический вариант лечения у пациентов с фармакорезистентной терапией, которые не могут быть кандидатами для хирургического лечения. VNS-терапия снижает частоту эпилептических приступов у большинства пациентов и имеет долгосрочную эффективность. Раннее использование стимуляции блуждающего нерва приводит к значительному улучшению качества жизни и когнитивных результатов по сравнению с поздней имплантацией.

Литература / References:

1. Гусев Е. И., Гехт А. Б., Хаузер В. И. Эпидемиология эпилепсии в Российской Федерации. Современная эпилептология. Материалы Международной конференции. СПб., 23-25 мая 2011. [Gusev E. I., Gekht A. B., Hauzer V. I. Epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. Modern epileptology. Proceedings of the International Conference. Saint Petersburg, 23-25 May 2011. (in Russian)].
2. Hauser W. A. The descriptive epidemiology of epilepsy. Comprehensive epileptology. Proceedings of the conference Saint Petersburg. May 2011; 23-25.
3. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М. 2010; 518-526, 707-717. [Karlova V. A. Epilepsiya u detey i vzroslykh. zhenshchin i muzhchin. Moscow. 2010; 518-526, 707-717. (in Russian)].
4. Spencer D. D., Nguyen D. K., Sivaraju A. Invasive EEG in presurgical evaluation of epilepsy. In: Shorvon S., Perucca E., Engel J. Jr, eds. The treatment of epilepsy, 4th edn. Oxford: John Wiley & Sons. 2015; 733-55.
5. Kuba R., Brazdil M., Kalina M., Prochazka T., Hovorka J., Nezadal T., et al. Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure*. 2008; 18: 269-74.
6. Van Ness P. C. Therapy for the epilepsies. *Arch. Neurol*. 2002; 59: 732-735.
7. Binnie C. D. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a review. *Seizure*. 2000; 9 (3): 161-169.
8. Wheless J. W., Maggio V. Vagus nerve stimulation therapy in patients younger than 18 years. *Neurology*. 2002; 59 (4): 21-25.
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. Shahwan A., Bailey C., Maxiner W., Harvey A. S. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia*. 2009; Sept., 50 (5): 1220-1228.
11. Rutecki P. Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia*. 1990; 31 (2): 1-6.
12. Naritoku D. K., Terry W. J., Helfert R. W. Regional induction of fosimmunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res*. 1995; 22: 53-62.
13. 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; 2801-2822.
14. Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia*. 1992; 33 1005-1012.
15. Englot D. J., Chang E. F., Auguste K. I. Efficacy of vagus nerve stimulation for epilepsy by patient age, epilepsy duration, and seizure type. *Neurosurg Clin N Am*. 2011; 22: 443-8.
16. Kuba R., Brazdil M., Novak Z., Chrastina J., Rektor I. Effect of vagal nerve stimulation on patients with bitemporal epilepsy. *Eur J Neurol*. 2003; 10: 91-4.
17. Baaj A. A., Benbadis S. R., Tatum W. O., Vale F. L. Trends in the use of vagus nerve stimulation for epilepsy: analysis of a nationwide database. *Neurosurg Focus*. 2008; 25: E10.
18. O'Reardon J. P., Cristancho P., Peshek A. D. Vagus nerve stimulation (VNS) and treatment of depression: to the brainstem and beyond. *Psychiatry*. May 2006; 3 (5): 54-63.
19. Alexopoulos A. V., Kotagal P., Lodenkemper T., et al. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy. *Seizure*. Oct 2006; 15 (7): 491-503.
20. Blount J. P., Tubbs R. S., Kankirawatana P. Vagus nerve stimulation in children less than 5 years old. *Childs Nerv. Syst*. 2006; 22: 1167-1169.
21. Amar A. P., Levy M. L., McComb J. G., Apuzzo M. L. J. Vagus nerve stimulation for control of intractable seizures in childhood. *Pediat. Neurosurg*. 2001; 34: 218-223.
22. Binks A. P., Paydarfar D., Schachter S. C., et al. High strength stimulation of the vagus nerve in awake humans: a lack of cardiorespiratory effects. *Respir Physiol Sep*. 2001; 127 (2-3): 125-33.
23. Shaffer M. J., Jakson C. E., Szabo C. A., Vagal nerve stimulation: clinical and electrophysiological effect on vocal fold function. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Jan 2005; 114 (1 Pt 1): 7-14.

24. Tubbs R. S., Killingsworth C. R., Rollins D. L., Smith W. M., Ideker R. E., Wellons J. C., Vagus nerve stimulation for induced spinal cord seizures: Insights into seizure cessation. *J Neurosurg.* 2005; 102: 213-7.
25. Elliott R. E., Morsi A., Geller E. B., Carlson C. C., Devinsky O., Doyle W. K. Impact of Failed Intracranial Epilepsy Surgery on the Effectiveness of Subsequent Vagus Nerve Stimulation. *Neurosurgery.* 2011; 69: 1210-1217.
26. Elliott R. E., Morsi A., Tanweer O., Grobelny B., Geller E., Carlson C., Devinsky O., Doyle W. K. Efficacy of vagus nerve stimulation over time: Review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS >10years. *Epilepsy & Behavior.* 2011; 20 (3): 478-483.
27. Spanaki M. V., Allen L. S., Mueller W. M., Morris III G. L. Vagus nerve stimulation therapy: 5-year or greater outcome at a university-based epilepsy center. *Seizure.* 2004; 13 (8): 587-90.
28. Labar D. Vagus nerve stimulation for 1 year in 269 patients on unchanged antiepileptic drugs. *Seizure.* 2004; 13: 392-8.
29. Ben-Menachem E., Manon-Espaillat R., Ristanovic R., Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures. 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Study Group. *Epilepsia.* 1994; 35: 616-26.
30. Handforth A., DeGiorgio C. M., Schachter S. C., Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology.* 1998; 51: 48-55.
31. George RVNMSG, for the Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995; 45: 224-30.
32. Morris G. L., Mueller W. M. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Neurology.* 1999; 53: 1731-1735.
33. Gigliotti M. J., Mao G., Dupre' D. A., Wilberger J. Vagal Nerve Stimulation: Indications for Revision in Adult Refractory Epilepsy world neurosurgery 120: e1047-e1053, december 2018.
34. Casazza M., Avanzini G., Ferroli P., et al, Vagal nerve stimulation: relationship between outcome and electroclinical seizure pattern. *Seizure.* 2006; 15 (3): 198-207.
35. Wasade V. S., Schultz L., Mohanarangan K., Gaddam A., Schwalb J. M., Spanaki-Varelas M. Long-term seizure and psychosocial outcomes of vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsy & Behavior.* 2015; 53: 31-36.
36. Ben-Menachem E., Hellstrom K., Waldton C., Augustinsson L. E. Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. *Neurology.* 1999; 52: 1265-7.
37. Heck C., Helmers S. L., DeGiorgio C. M. Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters: scientific basis and recommendations for use. *Neurology.* 2002; 59 (6 Suppl 4): 31-7.
38. Morris G. L., Gloss D., Buchhalter J., Mack K. J., Nickels K., Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2013; 81 (16): 1453-9.
39. Labar D. R. Antiepileptic drug use during the first 12 months of vagus nerve stimulation therapy: a registry study. *Neurology.* 2002; 59 (6 Suppl 4): 38-43.
40. Amar A. P., Apuzzo M. L., Liu C. Y. Vagus nerve stimulation therapy after failed cranial surgery for intractable epilepsy: results from the Vagus Nerve Stimulation Therapy Patient Outcome Registry. *Neurosurgery.* 2004; 55: 1086-93.
41. Soleman J., Stein M., Knorr C., Datta A. N., Constantini S., Fried I., Guzman R., Kramer U. Improved quality of life and cognition after early vagal nerve stimulator implantation in children. *Epilepsy & Behavior.* 2018;88: 139-145.
42. Horowitz G., Amit M., Fried I., Neufeld M. Y., Sharf L., Kramer U. Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy: the surgical procedure and complications in 100 implantations by a single medical center. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012; 270: 355-358.
43. Elliott R. E., Morsi A., Kalhorn S. P., Marcus J., Sellin J., Kang M., Silverberg A., Rivera E., Geller E., Carlson C., Devinsky O., Doyle W. K. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: Long-term outcomes and predictors of response Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: Long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy & Behavior.* 2011; 20: 57-63.
44. Giordano F., Zicca A., Barba C., Guerrini R., Genitori L. Vagus nerve stimulation: surgical technique of implantation and revision and related morbidity. *Epilepsia.* 2017; 58: 85-90.
45. Hilderink J., Tjepkema-Cloostermans M. C., Geertsema A., Glastra-Zwiers J., de Vos C. C. Predicting success of vagus nerve stimulation (VNS) from EEG symmetry. *Seizure.* 48; 2017: 69-73.
46. Kersing W., Dejonckere P. H., van der Aa H. E. Laryngeal and vocal changes during vagus nerve stimulation in epileptic patients. *J Voice Jun.* 2002; 16 (2): 251-7.
47. Dominik Z., Daniel J., Heinz G. W. Vocal cord adduction during vagus nerve stimulation for treatment of epilepsy. *Neurology.* 2000 March 28; 54 (6): 1388-9.
48. Banzett R. B., Guz A., Paydarfar D., Shea S. A., Schachter S. C., Lansing R. W. Cardiorespiratory variables and sensation during stimulation of the left vagus in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 1999; 35: 1-11.
49. Milby A. H., Halpern C. H., Baltuch G. H. Vagus nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy. *Neurotherapeutics.* 2009 Apr; 6 (2): 228-37.
50. Malow B. A., Edwards J., Marzec M., Sagher O., Fromes G. Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep: a pilot study. *Neurology.* 2000; 55: 1450-4.
51. Papacostas S. S., Myrianthopoulou P., Dietis A., Papathanasiou E. S. Induction of central-type sleep apnea by vagus nerve stimulation. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2007; 47: 61-3.
52. Couch J. D., Gilman A. M., Doyle W. K. Long-term expectations of vagus nerve stimulation: a look at battery replacement and revision surgery. *Neurosurgery.* 2016; 78: 42-46.
53. Revesz D., Rydenhag B., Ben-Menachem E. Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25 years of experience at a single center. *JNeurosurg Pediatr.* 2016; 18: 97-104.
54. Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet neurol.* 2002; 1: 477-482.

Сведения об авторах:

Арешкина Ирина Геннадьевна – аспирант, ассистент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, врач-невролог Университетской клиники Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого. Author ID (SCOPUS) 55413907300; ORCID ID: 0000-0003-4639-6365. E-mail: strotskaya1992@mail.ru.

Дмитренко Диана Викторовна – д.м.н., руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики Университетской клиники, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого. E-mail: mart2802@yandex.ru.

Шнайдер Наталья Алексеевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им В.М. Бехтерева» Минздрава России. Elibrary ID: 185359; SPIN-код: 6517-0279; Researcher ID: M-7084-2014; Scopus ID: 24503222300; ORCID ID: 0000-0002-2840-837X. E-mail: naschnaider@yandex.ru.

Народова Екатерина Андреевна – к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. ORCID ID: 0000-0002-6184-9206; Scopus ID: 57203353014. E-mail: katya_n2001@mail.ru.

About the authors:

Irina G. Areshkina – MD, PhD Student, Assistant at the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, IPO, Voino-Yasenetsky State Medical University, City of Krasnoyarsk. Author ID (SCOPUS) 55413907300; ORCID ID: 0000-0003-4639-6365. E-mail: strotskaya1992@mail.ru.

Diana V. Dmitrenko – MD, PhD, Head of the Neurological Center for Epileptology and Neurogenetics, University Hospital; Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, IPO, Voino-Yasenetsky State Medical University, City of Krasnoyarsk. E-mail: mart2802@yandex.ru.

Natalia A. Shnayder – MD, PhD, Professor, Leading Scientific Officer, Department of Neurology and Personal Psychiatric Care, FSBI "Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology", Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Elibrary ID: 185359; SPIN-код: 6517-0279; Researcher ID: M-7084-2014; Scopus ID: 24503222300; ORCID ID: 0000-0002-2840-837X. E-mail: naschnaider@yandex.ru.

Ekaterina A. Narodova – MD, PhD, Assistant at the Department of Nervous Diseases and Medical Rehabilitation, Voino-Yasenetsky State Medical University, City of Krasnoyarsk. ORCID ID: 0000-0002-6184-9206; Scopus ID: 57203353014. E-mail: katya_n2001@mail.ru.