

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

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2021 Том 13 №2



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2020 Vol. 13 №2

[www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su)

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта [www.epilepsia.su](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](mailto:info@irbis-1.ru).



# Эффективность и безопасность применения стимулятора блуждающего нерва у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией на территории Российской Федерации: многоцентровая ретроспективная наблюдательная программа

Воронкова К.В.<sup>1</sup>, Клочков М.Н.<sup>2</sup>, Королева Н.Ю.<sup>3</sup>, Иванов С.С.<sup>4</sup>,  
Дмитриев А.Б.<sup>5</sup>, Большакова Е.С.<sup>6</sup>, Фатыхова Э.Ф.<sup>7</sup>, Усольцева А.А.<sup>8</sup>,  
Дмитренко Д.В.<sup>8</sup>, Фейгина А.А.<sup>9</sup>, Кошеляевская Я.Н.<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва 129226, Россия)

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург 192019, Россия)

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук (ул. Академика Павлова, д. 9, Санкт-Петербург 197376, Россия)

<sup>4</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница» (ул. Степана Кувыкина, д. 98, Уфа 450106, Республика Башкортостан, Россия)

<sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр нейрохирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Немировича-Данченко, д. 132/1, Новосибирск 630087, Россия)

<sup>6</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы (ул. Авиаторов, д. 38, Москва 119620, Россия)

<sup>7</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (Оренбургский тракт, д. 138, Казань 420064, Республика Татарстан, Россия)

<sup>8</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск 660022, Россия)

<sup>9</sup> **Общество с ограниченной ответственностью «Сорин Груп Рус» (ул. Маршала Прошлякова, д. 30, Москва 123458, Россия)**

<sup>10</sup> **Общество с ограниченной ответственностью «Региональная объединенная система медицинской информатизации» (Волоколамское ш., д. 1, стр. 1, Москва 125080, Россия)**

**Для контактов:** Фейгина Анна Александровна, e-mail: Anna.Feygina@livanova.com

### РЕЗЮМЕ

**Цель:** изучить эффективность и безопасность применения стимуляции блуждающего нерва (англ. vagus nerve stimulation, VNS) у пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии.

**Материал и методы.** В многоцентровую ретроспективную наблюдательную программу с участием пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, получавших лечение стимулятором блуждающего нерва, имплантированным 2 года назад и более, был включен 151 пациент. Возраст больных на момент имплантации варьировал от 5 до 65 лет ( $24,4 \pm 13,1$  года). Из них младше 18 лет было 58 (38,4%) пациентов, в возрасте 18 лет и старше – 93 (61,6%). Проведена оценка изменения частоты и тяжести эпилептических приступов основного (наиболее инвалидизирующего) типа через 24 мес VNS-терапии в сравнении с исходным состоянием и на протяжении лечения через 3, 6, 9, 12 мес. Изучены влияние параметров работы стимулятора на эффективность VNS-терапии, а также ее воздействие на качество жизни пациентов через 2 года лечения. Динамику частоты всех типов эпилептических приступов оценивали по шкале исходов McHugh Outcome scale.

**Результаты.** Средняя длительность эпилепсии на момент имплантации составила  $170,9 \pm 126,8$  мес, максимальная – 666 мес (55 лет). Пациентов с доминантными (инвалидизирующими) приступами на момент имплантации было 136 (90,1%). Снижение частоты доминантных приступов на 50–99% зарегистрировано у 91 больного (66,9%) через 24 мес использования стимуляции блуждающего нерва. Снижение частоты всех типов эпилептических приступов более чем на 50% (респондеры) отмечено в 52,9% случаев, при этом среди пациентов моложе 18 лет – в 63,9%, а среди взрослых пациентов – лишь в 46,3% ( $p < 0,05$ ). При оценке по McHugh Outcome scale класс I (снижение частоты приступов на 80–100%) был достигнут в 44 случаях (29,1%), в т.ч. у 18 пациентов моложе 18 лет (31%) и у 26 больных старше 18 лет (28%). Среднее значение частоты приступов доминантного типа также статистически значимо снизилось в обеих возрастных группах с 20 до 5,7 в месяц. Тяжесть эпилептических приступов и постприступного состояния на протяжении VNS-терапии уменьшилась у 38,6% и 43,9% пациентов соответственно. Серьезных нежелательных явлений, а также нежелательных реакций, которые стали бы причиной прекращения терапии, не отмечено.

**Заключение.** Стимуляция блуждающего нерва является эффективным и безопасным вспомогательным методом лечения фармакорезистентной эпилепсии как у детей, так и у взрослых.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Стимуляция блуждающего нерва, VNS-терапия, фармакорезистентная эпилепсия, качество жизни.

**Статья поступила:** 18.06.2021 г.; **принята к печати:** 30.06.2021 г.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

### Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

### Для цитирования

Воронкова К.В., Клочков М.Н., Королева Н.Ю., Иванов С.С., Дмитриев А.Б., Большакова Е.С., Фатыхова Э.Ф., Усольцева А.А., Дмитренко Д.В., Фейгина А.А., Кошеляевская Я.Н. Эффективность и безопасность применения стимулятора блуждающего нерва у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией на территории Российской Федерации: многоцентровая ретроспективная наблюдательная программа. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13 (2): 106–122. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.089>

### **Efficacy and safety of using vagus nerve stimulation in patients with pharmacoresistant epilepsy in the Russian Federation: a multi-center retrospective observational program**

Voronkova K.V.<sup>1</sup>, Klochkov M.N.<sup>2</sup>, Koroleva N.Yu.<sup>3</sup>, Ivanov S.S.<sup>4</sup>, Dmitriev A.B.<sup>5</sup>, Bolshakova E.S.<sup>6</sup>, Fatykhova E.F.<sup>7</sup>, Usoltseva A.A.<sup>8</sup>, Dmitrenko D.V.<sup>8</sup>, Feygina A.A.<sup>9</sup>, Koshelyaevskaya Ya.N.<sup>10</sup>

- <sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (16 Pervaya Leonov Str., Moscow 129226, Russia)
- <sup>2</sup> Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (3 Bekhterev Str., Saint Petersburg 192019, Russia)
- <sup>3</sup> Bekhtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences (9 Academician Pavlov Str., Saint Petersburg 197376, Russia)
- <sup>4</sup> Republican Children's Clinical Hospital (98 Stepan Kuvykin Str., Ufa 450106, Republic of Bashkortostan, Russia)
- <sup>5</sup> Federal Neurosurgical Center (132/1 Nemirovich-Danchenko Str., Novosibirsk 630087, Russia)
- <sup>6</sup> Voyno-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children (38 Aviators Str., Moscow 119620, Russia)
- <sup>7</sup> Republican Clinical Hospital (138 Orenburgskiy Trakt, Kazan 420064, Republic of Tatarstan, Russia)
- <sup>8</sup> Krasnoyarsk State Medical University (1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk 660022, Russia)
- <sup>9</sup> Sorin Group Rus, LLC (30 Marshal Proshlyakov Str., Moscow 123458, Russia)
- <sup>10</sup> Regional United System of Medical Informatization, LLC (1 bld. 1 Volokolamskoye Shosse, Moscow 125080, Russia)

**Corresponding author:** Anna A. Feygina, e-mail: [Anna.Feygina@livanova.com](mailto:Anna.Feygina@livanova.com)

## SUMMARY

**Objective:** to assess efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) in patients with pharmacoresistant epilepsy.

**Material and methods.** A multi-center retrospective observational program was applied in patients with pharmacoresistant epilepsy by using vagus nerve stimulation for at least 2 years. There were enrolled 151 subjects, patient age on stimulator implantation varied from 5 to 65 years (24.4±13.1 years). Among them, subjects under 18 or at least 18 years of age comprised 58 (38.4%) and 93 (61.6%), respectively. Changes in rate and severity of major group epileptic seizures (highly disabling type) 24 months after VNS-therapy vs. baseline state as well as during 3-, 6-, 9-, 12-month follow-up were compared. There were assessed stimulator-related effects on VNS-therapy as well as patient quality of life 2 years after therapy. The dynamics of the frequency of all types of epileptic seizures was evaluated according to McHugh Outcome scale.

**Results.** Mean epilepsy duration on stimulator implantation was 170.9±126.8 months, with maximum up to 666 months (55 years). Number of patients with dominant (disabling) seizures on implantation procedure comprised 136 (90.1%). Decline in dominant epileptic seizure rate by 50–99% was recorded in 91 patients (66.9%) 24 months after VNS-therapy. Among such subjects were 41 patients (30.15%) featured with disabling seizures including 24 fully seizure free subjects (17.65%). Decreased rate of all group epileptic seizures by more than 50% (responders) was found in 52.9% cases, including subjects under 18 and adults in 63.9% and as few as 46.3% ( $p < 0.05$ ), respectively. While assessing dynamic rate for all groups of epileptic seizures applied with VNS-therapy by using McHugh Outcome scale it was found that class I (lowered seizure rate by 80–100%) was observed in 44 cases (29.1%), including 18 patients under 18 (31%) and 26 subjects above 18 (28%) (insignificant difference). Mean dominant group epileptic seizure rate was also significantly decreased in both age groups from 20 down to 5.7 per month. Severity of epileptic seizures and post-seizure condition upon VNS-therapy was decreased in 38.6% and 43.9% patients 24 months after therapy and on final follow-up visit, respectively (more than 24 months after implantation). No serious adverse events as well as adverse effects resulting in therapy cancel were noted.

**Conclusion.** Vagus nerve stimulation is an effective and safe auxiliary treatment method for therapy of pharmacoresistant epilepsy both in children and adults.

## KEYWORDS

Vagus nerve stimulation, VNS-therapy, pharmacoresistant epilepsy, quality of life.

**Received:** 18.06.2021; **accepted:** 30.06.2021

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

## Authors' contribution

All authors contributed equally to this article.

## For citation

Voronkova K.V., Klochkov M.N., Koroleva N.Yu., Ivanov S.S., Dmitriev A.B., Bolshakova E.S., Fatykhova E.F., Usoltseva A.A., Dmitrenko D.V., Feygina A.A., Koshelyaevskaya Ya.N. Efficacy and safety of using vagus nerve stimulation in patients with pharmacoresistant epilepsy in the Russian Federation: a multi-center retrospective observational program. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021; 13 (2):106–122 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.089>

### ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Эпилепсия представляет собой одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний в мире. Несмотря на совершенствование фармакотерапии, 25–30% пациентов, страдающих эпилепсией, являются резистентными к медикаментозному лечению, то есть страдают фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ) [1, 2]. Многие больные височной или экстратемпоральной ФРЭ могут избавиться от эпилептических приступов после хирургической резекции или абляции. Однако пациенты с резистентными к терапии первично генерализованными приступами, с мультифокальными приступами или расположением эпилептогенной зоны в функционально значимых областях головного мозга не являются кандидатами для резекционных хирургических методов лечения [3, 4]. Большое внимание уделяется поиску альтернативных малоинвазивных методов. Стимуляция блуждающего нерва (англ. *vagus nerve stimulation*, VNS), основанная на нейромодуляции, становится все более важной частью мультимодального лечения эпилепсии [5]. VNS-терапия – дополнительный метод лечения у пациентов с ФРЭ в случае, если хирургические вмешательства не могут быть оправданными [5, 6].

В России данный метод был зарегистрирован в 2009 г. До настоящего момента проводились исследования эффективности и безопасности применения VNS-терапии, которые ограничивались сериями клинических случаев одного медицинского учреждения, включавшими в себя небольшие популяции пациентов [7–10].

Представляем результаты многоцентровой ретроспективной наблюдательной программы оценки эффективности и безопасности применения стимулятора блуждающего нерва, имплантированного 2 года назад и более у больных фармакорезистентной формой эпилепсии на территории Российской Федерации. Настоящее исследование поможет улучшить понимание подходов к успешному применению VNS-терапии для лечения пациентов разных возрастных категорий с эпилепсией различных типов, с различными синдромами и приступами, что поможет врачам и больным делать более осознанный выбор.

**Цель** – изучить эффективность и безопасность применения стимуляции блуждающего нерва у пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

#### Дизайн исследования / Study design

Проведена многоцентровая ретроспективная наблюдательная программа у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, получавших лечение стимулятором блуждающего нерва, имплантированным 2 года назад и более. В исследование был включен 151 пациент из 7 российских медицинских учреждений.

### Критерии включения / Inclusion criteria

Использованы следующие критерии включения в исследование:

- уточненный диагноз фармакорезистентной эпилепсии;
- возраст на момент имплантации от 2 до 75 лет;
- продолжительность стимуляции блуждающего нерва более 2 лет, достижение силы тока не менее 1,5 мА не позже, чем через 9 мес после имплантации;
- наличие подписанного информированного согласия (или использование обезличенных зашифрованных данных).

### Критерии не включения / Non-inclusion criteria

Критериями не включения являлись:

- перенесенные хирургические вмешательства на головном мозге, способные повлиять на течение эпилепсии, в 1-й год после имплантации устройства для VNS-терапии;
- участие пациента в любых других клинических исследованиях с применением любой терапии во время проведения настоящего исследования;
- стимуляция блуждающего нерва продолжительностью менее 2 лет, использование силы тока менее 1,5 мА, достижение данной силы тока через 9 мес и более после имплантации;
- отказ пациента или его законного представителя от участия в исследовании.

### Этические аспекты / Ethical aspects

Явились на контрольный очный визит и подписали форму информированного согласия 90 пациентов (и/или родитель или законный представитель, если больной моложе 18 лет). Данные пациентов, не подписавших информированное согласие ( $n=61$ ), были зашифрованы в виде буквенно-цифрового кода.

### Пациенты / Patients

В анализ вошел 151 пациент с фармакорезистентной эпилепсией, которым проводилась стимуляция блуждающего нерва. Из них 71 (47%) – больные мужского пола и 80 (53%) – женского пола. Возраст пациентов варьировал от 5 до 65 лет ( $24,4 \pm 13,1$  года). Из них в возрасте младше 18 лет было 58 человек (38,4%), от 18 лет и старше – 93 (61,6%).

Средняя длительность эпилепсии на момент имплантации составила  $170,9 \pm 126,8$  мес (от 7 до 666 мес). В исследуемой выборке преобладали пациенты с фокальной и комбинированной формой эпилепсии – 80,8%, генерализованная форма эпилепсии зарегистрирована в 19,2% случаев. У 36 (23,8%) больных диагностированы переменные эпилептические синдромы. Наиболее распространенные: эпилепсия с миоклоническими абсансами – у 11 па-

циентов (7,3%), синдром Леннокса–Гасто – у 5 больных (3,3%).

На момент установки стимулятора блуждающего нерва преобладали жалобы на эпилептические приступы (99,3%), наличие поведенческих и психоречевых нарушений отмечали 24,5% и 23,8% пациентов соответственно.

У большинства больных (84,1%) на момент имплантации регистрировались фокальные эпилептические приступы. В 66,9% случаев зафиксированы фокальные приступы с трансформацией в билатеральный тонико-клонический приступ. Типы фокальных приступов на момент имплантации VNS-стимулятора представлены в **таблице 1**.

У 71 пациента (47%) регистрировались приступы одного типа, у 69 (45,7%) – эпилептические приступы двух типов. У 7,3% больных отмечено более трех типов эпилептических приступов. Средняя частота доминирующего типа приступов составила  $18,3 \pm 29,1$  в месяц. Склонность к серийному течению фокальных приступов зарегистрирована у 33 (26%) пациентов.

В 18 случаях (11,9%) отмечено наличие эпилептических статусов в течение 2 лет до имплантации. Среднее число эпилептических статусов за 2 года составило  $8,3 \pm 15,5$ . Среднее количество госпитализаций в связи с эпилептическими статусами на момент включения в исследование –  $2,8 \pm 6,7$  в год.

Наиболее распространенным типом генерализованных эпилептических приступов на момент установки стимулятора были приступы с двигательным началом (моторные) – 19 человек (79,2%). В 5 случаях (20,8%) наблюдались типичные или атипичные абсансы. У 20,8% пациентов с генерализованным ти-

пом приступов регистрировалось серийное течение.

Из 151 больного у 93 (61,6%) отмечалось падение во время приступа, что в 55 случаях (36,4%) привело к развитию травм. Эпизоды недержания мочи отмечены у 41 пациента (27,2%), 71 обследуемый (47%) не имел достаточного времени для принятия защитных мер при появлении первых признаков приступа. Наличие деструктивных действий во время приступа выявлено у 19,2% пациентов. Период восстановления после приступа от 1 до 3 ч отмечен у 29 больных (19,2%).

Все включенные в исследование пациенты получали противоэпилептическую терапию на момент включения, наиболее часто использовались препараты вальпроевой кислоты (57%) и леветирацетам (28,4%). Большинство больных принимали более одного противоэпилептического препарата. Значимых изменений в медикаментозной терапии в процессе исследования не выявлено.

Немедикаментозная терапия до имплантации стимулятора блуждающего нерва проводилась 11 пациентам (7,3%), включая резективную хирургию – 7 случаев (4,6%), кетогенную диету – 2 (1,4%), паллиативную краниальную хирургию и остеопластическую краниотомию – по 1 случаю (0,66%).

### Система стимуляции блуждающего нерва / Vagus nerve stimulation system

Всем участникам исследования ранее была имплантирована система стимуляции блуждающего нерва (производитель LivaNova Inc., США), состоящая из генератора импульсов и электродов. Первичной ко-

**Таблица 1.** Типы фокальных приступов на момент имплантации VNS-стимулятора (n=127), n (%)

**Table 1.** Types of focal seizures at the time of VNS stimulator implantation (n=127), n (%)

Тип фокальных эпилептических приступов Type of focal epileptic seizures	Число пациентов Number of patients
Фокальные приступы с вторичной генерализацией / Focal secondarily generalized seizures	85 (66,9)
Абсансы / Absence seizures	43 (33,9)
Автоматизмы / Automatism	24 (18,9)
Тонические / Tonic	18 (14,2)
Гиперкинетические / Hyperkinetic	10 (7,9)
Миоклонические / Myoclonic	9 (7,1)
Клонические / Clonic	8 (6,3)
Когнитивные / Cognitive	7 (5,5)
Атонические / Atonic	5 (3,9)
Сенсорные / Sensory	4 (3,1)
Эпилептические спазмы / Epileptic spasms	4 (3,1)
Вегетативные / Vegetative	2 (1,6)
Эмоциональные / Emotional	1 (0,8)
Итого / Total	127 (100,0)

нечной точкой исследования являлась оценка изменений частоты эпилептических приступов доминантного (наиболее инвалидирующего) типа в промежутке между исходным состоянием и состоянием спустя не менее 2 лет стимуляции блуждающего нерва.

Используемые параметры стимуляции блуждающего нерва у наблюдаемых пациентов на протяжении 2 лет VNS-терапии представлены в **таблице 2**.

## Критерии оценки / Evaluation criteria

### Изменение частоты приступов

Проведена оценка изменения частоты приступов основного (наиболее инвалидирующего) типа спустя 2 года после имплантации VNS в сравнении с исходным состоянием. Также полученные данные оценивали по шкале исходов VNS-терапии McHugh Outcome scale [11]. Степень эффективности VNS-терапии, применяемой в качестве вспомогательного средства или основного лечения, определяли следующим образом: доля пациентов в процентах, отметивших изменение частоты основного (наиболее инвалидирующего) и других типов эпилептических приступов (по сравнению с исходной частотой) через 3, 6, 9, 12, 24 мес и на последнем контрольном визите спустя более чем 24 мес (от 37 до 235 мес от момента имплантации). Согласно протоколу исследования информацию об исходной частоте приступов получали из дневников пациентов длительностью ведения не менее 30 дней до имплантации.

Пациенты со снижением частоты эпилептических приступов на 50% и более на фоне стимуляции блуждающего нерва по сравнению с исходным уровнем до операции были обозначены как респондеры, боль-

ные со снижением частоты приступов менее чем на 50% были обозначены как не отвечающие на терапию. Свободу от эпилептических приступов определяли как полную свободу от всех типов приступов в определенный момент времени [11].

### Изменение тяжести приступов

Врачи оценивали тяжесть приступов и выделяли инвалидирующие (доминантные) и неинвалидирующие приступы. В данном исследовании было 136 пациентов с инвалидирующими приступами. Оценку изменения тяжести эпилептических приступов для основного (наиболее инвалидирующего) типа приступов, а также других типов приступов (по сравнению с исходными данными) через 3, 6, 9, 12, 24 мес и на последнем контрольном визите проводили с использованием шкалы SSS O'Donoghue (1996 г.) [12]. Врачи должны были ответить на следующие вопросы: имел ли пациент генерализованные судороги? Как часто пациент падал во время приступа? Приводили ли приступы к чему-то из следующего: ожоги, глубокие порезы, переломы, прикус языка? Происходит ли непроизвольная уриная у пациента во время приступа? Если у пациента происходило нарушение сознания, было ли у него время на то, чтобы принять меры предосторожности перед приступом?

### Эффективность использования магнита

Изучали эффективность использования магнита с целью прерывания приступа, уменьшения его продолжительности, постприступного восстановления и купирования нежелательных явлений. Оценивали характер и частоту встречаемости нежелательных яв-

**Таблица 2.** Параметры стимуляции блуждающего нерва (медианы)

**Table 2.** Parameters of vagus nerve stimulation (medians)

Период наблюдения / Follow-up period	Число пациен- тов, n / Number of patients, n	Параметры стимуляции блуждающего нерва				
		Он-период, с / On-period, s	Офф-период, мин / Off- period, min	Рабочий цикл, % / Operating cycle, %	Частота импульса, Гц / Impulse frequency, Hz	Ширина импульса, мс / Impulse width, ms
1-й день включения VNS-стимулятора / Day 1 of switching VNS stimulator	151	30	5,0	10	30	500
3 мес VNS-терапии / 3 months of VNS therapy	124	30	5,0	10	30	500
6 мес VNS-терапии / 6 months of VNS therapy	134	30	5,0	10	30	500
9 мес VNS-терапии / 9 months of VNS therapy	151	30	5,0	12	30	500
12 мес VNS-терапии / 12 months of VNS therapy	151	30	3,0	16	30	500
24 мес VNS-терапии / 24 months of VNS therapy	151	30	2,4	19	30	500

*Примечание.* Он-период – период включения генератора; Офф-период – период отключения генератора; рабочий цикл – процент времени стимуляции, рассчитывается по формуле:  $(\text{Он-период} + 4 \text{ с}) / (\text{Он-период} + \text{Офф-период}) \times 100\%$ .

*Note.* On-period – the period of turning on the generator; Off-period – the period of turning off the generator; operating cycle – the percentage of stimulation time, calculated by the formula:  $(\text{On-period} + 4 \text{ s}) / (\text{On-period} + \text{Off-period}) \times 100\%$ .

лений (НЯ), связанных с VNS-терапией. Нежелательные явления разделяли на постоперационные и связанные со стимуляцией, а также на НЯ и серьезные НЯ.

### Влияние параметров стимуляции

Определяли влияние средней силы тока, длительности периода включения генератора (on-период), отключения генератора (off-период), частоты, ширины импульсов и рабочего цикла на эффективность стимуляции блуждающего нерва.

### Оценка качества жизни

Исследовали влияние воздействия VNS-терапии, применяемой в качестве вспомогательного средства или самостоятельно, на качество жизни пациентов через 2 года лечения. Оценка осуществляли по 5-балльной шкале: 1 балл – очень плохое качество жизни, 2 балла – плохое, 3 балла – бывают периоды и плохого и хорошего самочувствия, 4 балла – хорошее качество жизни, 5 баллов – очень хорошее (отличное).

### Методы статистического анализа / Methods of statistical analysis

Данные из всех исследовательских центров были включены в анализ. Они были суммированы для всех пациентов, а также сгруппированы по характеристикам больных, типам приступов, этиологии и синдромам в различные интервалы времени, по которым имелась доступная информация. Количественные и качественные данные были проанализированы с использованием стандартных статистических методов.

Количественные переменные описаны следующими методами: числом пациентов, средним значением,

стандартным отклонением, медианой, 1-м квартилем, 3-м квартилем, минимальным и максимальным значениями.

Качественные переменные представлены числом и процентом пациентов в каждой категории.

Отличия между возрастными группами оценивали по критерию  $\chi^2$ . Дисперсионный анализ использовали для определения разницы в количественных переменных между возрастными группами.

## РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

### Изменение частоты приступов / Frequency of seizures changes

На фоне стимуляции блуждающего нерва через 2 года наблюдения снижение частоты наиболее инвалидирующего (доминантного) типа эпилептических приступов на 50–99% зарегистрировано у 66,9% больных – группа респондеров (табл. 3).

Статистически значимые различия в снижении частоты доминантного типа приступов у пациентов разных возрастных групп отсутствовали ( $p > 0,05$ ). У 15 из 151 больного (9,9%) отсутствовал инвалидирующий тип эпилептических приступов на момент установки VNS-стимулятора и через 2 года терапии. В 15 из 136 случаев (11%) зарегистрировано увеличение частоты доминантного типа эпилептических приступов.

Средняя частота эпилептических приступов доминантного типа у пациентов детского и взрослого возраста через 2 года VNS-терапии снизилась с 20 (95% ДИ 15,2–24,8) до 5,7 (95% ДИ 4,2–7,2) в месяц ( $p < 0,05$ ). У больных детского возраста средняя частота доминантного типа эпилептических приступов уменьши-

**Таблица 3.** Изменение частоты доминантного (наиболее инвалидирующего) типа эпилептических приступов через 2 года стимуляции блуждающего нерва ( $n=136$ )\*, n (%)

**Table 3.** Change in the frequency of the dominant (most disabling) type of epileptic seizures after 2 years of vagus nerve stimulation ( $n=136$ )\*, n (%)

Изменение частоты эпилептических приступов / Changes in the frequency of epileptic seizures	Число пациентов / Number of patients		
	Всего / Total	Младше 18 лет / Under 18 years of age	В возрасте от 18 лет / Aged 18 years and older
Увеличение количества приступов / An increase in the number of seizures	15 (11,0)	5 (10,2)	10 (11,5)
Отсутствие изменений в частоте приступов / No changes in the frequency of seizures	10 (7,4)	2 (4,1)	8 (9,2)
Уменьшение количества приступов / A decrease in the number of seizures			
менее чем на 25% / by <25%	8 (5,9)	2 (4,1)	6 (6,9)
на 25–49% / by 25–49%	12 (8,8)	3 (6,1)	9 (10,3)
на 50–99% / by 50–99%	91 (66,9)	37 (75,5)	54 (62,1)
Итого / Total	136 (100,0)	49 (100,0)	87 (100,0)

Примечание. \* В данный анализ вошли только пациенты, имевшие инвалидирующие приступы на момент имплантации (90,1%).

Note. \* This analysis included only patients who had disabling seizures at the time of implantation (90.1%).

лась с 29,8 (95% ДИ 19,4–40,2) до 7,2 (95% ДИ 3,9–10,5) в месяц ( $p < 0,05$ ), у взрослых пациентов – с 14,7 (95% ДИ 9,7–19,7) до 4,9 (95% ДИ 3,3–6,5) в месяц ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Также оценивали общую динамику частоты приступов всех типов (инвалидизирующих и неинвалидизирующих) (табл. 4).

Изменение частоты всех типов эпилептических приступов на фоне стимуляции блуждающего нерва согласно McHugh Outcome scale представлено в таблице 5 и на рисунке 2.

Из 151 пациента у 24 человек (15,9%) на контрольном визите отмечено полное отсутствие приступов. Снижение частоты эпилептических приступов более

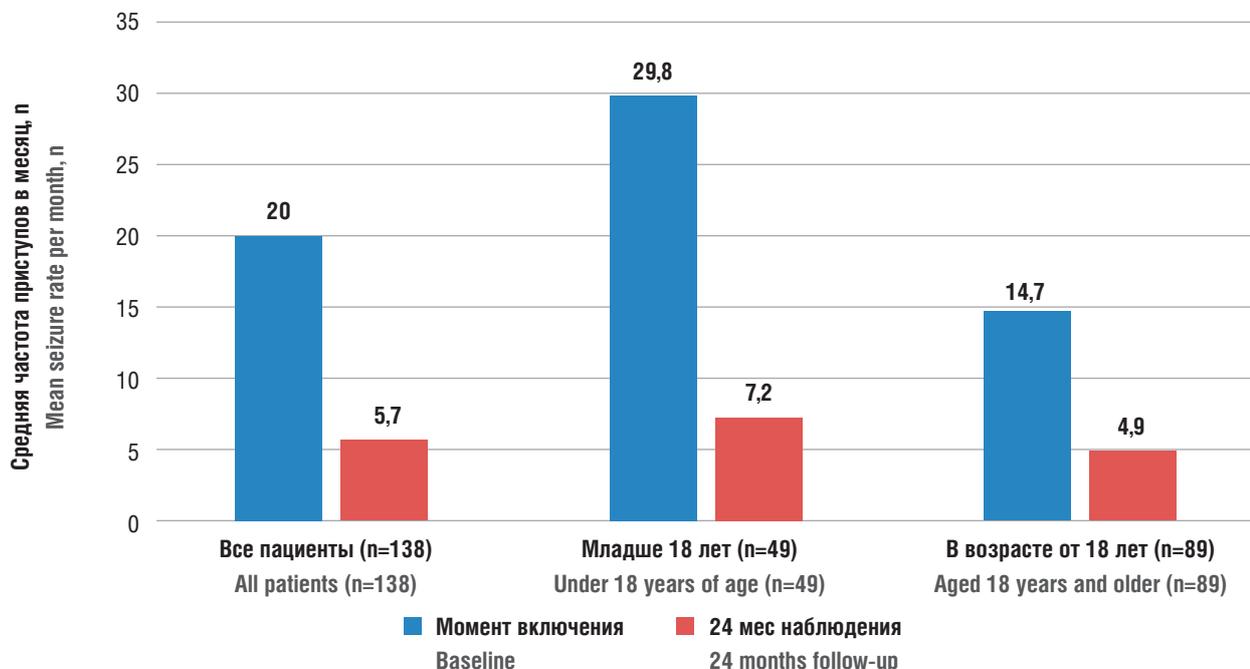


Рисунок 1. Изменение средней частоты доминантного (наиболее инвалидизирующего) типа эпилептических приступов на фоне стимуляции блуждающего нерва (n=138)

Figure 1. Change in mean dominant epileptic seizure (most disabling) rate after VNS implantation (n=138)

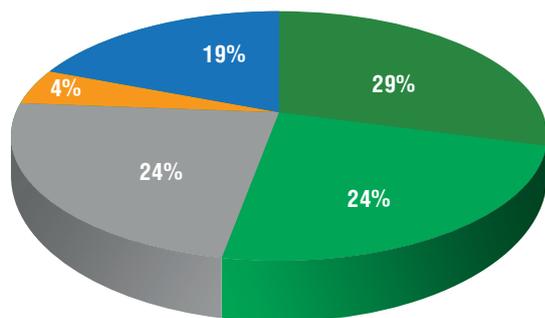
Таблица 4. Изменение частоты эпилептических приступов всех типов через 24 мес стимуляции блуждающего нерва (n=151), n (%)

Table 4. Change in the frequency of epileptic seizures of all types after 24 months of vagus nerve stimulation (n=151), n (%)

Изменение Change	Количество приступов / Number of seizures		
	Всего Total	У пациентов младше 18 лет In patients under 18 years of age	У пациентов в возрасте от 18 лет In patients aged 18 years and older
Уменьшение количества приступов / A decrease in the number of seizures			
на 100% / by 100%	24 (15,9)	11 (19,0)	13 (14,0)
от 80% до 99% / by 80–99%	20 (13,2)	7 (12,1)	13 (14,0)
от 50% до 79% / by 50–79%	36 (23,8)	19 (32,8)	17 (18,3)
от 25% до 49% / by 25–49%	26 (17,2)	9 (15,5)	17 (18,3)
до 25% / by <25%	10 (6,6)	1 (1,7)	9 (9,7)
Отсутствие изменений / No changes	12 (7,9)	2 (3,4)	10 (10,8)
Увеличение количества приступов / An increase in the number of seizures	23 (15,2)	9 (15,5)	14 (15,1)
Итого / Total	151 (100,0)	58 (100,0)	93 (100,0)

Примечание.  $p=0,135$ .

Note.  $p=0,135$ .



- Класс I: 80–100% снижения частоты приступов  
Class I: 80–100% decreased seizure rate
- Класс II: 50–79% снижения частоты приступов  
Class II: 50–79% decreased seizure rate
- Класс III: менее 50% снижения частоты приступов  
Class III: less than 50% decreased seizure rate
- Класс IV: эффект только от использования магнита (люди с динамикой 0, давшие положительный ответ на вопрос: «Наступил ли положительный эффект от использования магнита?»)  
Class IV: solely magnet-related effect ("0" dynamics, positively answered question: "Did you observe positive magnet-related effect?")
- Класс V: отсутствие улучшения (+ отсутствие изменений и ухудшение)  
Class V: no improvement (+ no changes and deterioration)

**Рисунок 2.** Изменение частоты всех типов эпилептических приступов на фоне VNS-терапии через 24 мес после имплантации стимулятора блуждающего нерва по McHugh Outcome scale (n=151)

**Figure 2.** Change in all group epileptic seizure rate 24 months after VNS implantation by the McHugh Outcome scale (n=151)

**Таблица 5.** Изменение частоты эпилептических приступов всех типов через 24 мес стимуляции блуждающего нерва по McHugh Outcome scale (n=151), n (%)

**Table 5.** Change in the frequency of epileptic seizures of all types after 24 months of vagus nerve stimulation by McHugh Outcome scale (n=151), n (%)

Класс Class	Изменение Change	Число пациентов / Number of patients		
		Всего Total	Младше 18 лет Under 18 years of age	В возрасте от 18 лет Aged 18 years and older
Класс I Class I	80–100% снижения частоты приступов / 80–100% decrease in the frequency of seizures	44 (29,1)	18 (31,0)	26 (28,0)
Класс II Class II	50–79% снижения частоты приступов / 50–79% decrease in the frequency of seizures	36 (23,8)	19 (32,8)	17 (18,3)
Класс III Class III	Менее 50% снижения частоты приступов / <50% decrease in the frequency of seizures	36 (23,8)	10 (17,2)	26 (28,0)
Класс IV Class IV	Эффект только от использования магнита* / The effect is only from the use of a magnet*	6 (4,0)	1 (1,7)	5 (5,4)
Класс V Class V	Отсутствие улучшения (+ отсутствие изменений и ухудшение) / No improvement (+ no changes and deterioration)	29 (19,2)	10 (17,2)	19 (20,4)

*Примечание.*  $p=0,173$ . \* Люди с динамикой 0, давшие положительный ответ на вопрос: «Наступил ли ожидаемый эффект при использовании магнита?»

*Note.*  $p=0.173$ . \* People with dynamics 0 who gave a positive answer to the question: "Did the expected effect occur when using a magnet?"

чем на 50% (классы I и II по шкале McHugh Outcome + ремиссия) зарегистрировано у 80 (52,9%) пациентов. Всего у 116 (76,8%) больных через 24 мес стимуляции блуждающего нерва наблюдалось уменьшение частоты всех типов эпилептических приступов различной степени. Положительный эффект VNS-терапии только при использовании магнита отметили 6 человек (4%) (класс IV по шкале McHugh Outcome).

Необходимо отметить, что согласно McHugh Outcome scale наблюдались статистически незначимые различия ( $p=0,173$ ) в ответе на VNS-терапию среди пациентов разных возрастных групп (см. табл. 5). Но в классе II показатели отличались достоверно ( $p<0,05$ ). Так, снижение частоты эпилептических приступов более чем на 50% зарегистрировано у 63,9% пациентов моложе 18 лет и лишь у 46,3% взрослых больных ( $p<0,05$ ). При этом эффект только от использования магнита отмечали 5,4% пациентов старше 18 лет (1,7%), но статистически незначимо.

На **рисунке 3** представлено изменение частоты всех типов эпилептических приступов на фоне стимуляции блуждающего нерва с интервалом оценки через 3, 6, 12 и 24 мес терапии и на контрольном визите.

### Изменение тяжести приступов / Severity of seizures changes

Тяжесть эпилептических приступов рассчитывали по совокупной оценке таких параметров, как наличие судорог, падений, деструктивных действий, время восстановления после приступа, на основании шкалы тяжести приступов O'Donoghue. Изменение частоты и тя-

жести эпилептических приступов всех типов на фоне стимуляции блуждающего нерва отражено в **таблице 6**.

В группе с исходом класса II (снижение частоты приступов на 50–79%) уменьшение тяжести эпилептических приступов чаще отмечалось у детей ( $p < 0,05$ ). В целом в группе тяжесть эпилептических приступов и постприступного состояния на фоне стимуляции блуждающего нерва уменьшалась: у 38,6% пациентов через 24 мес терапии и у 43,9% больных на момент контрольного визита ( $p < 0,005$ ) (**табл. 7** и **рис. 4**).

### Эффективность магнита / Magnet efficacy

Дополнительно в рамках исследования изучали эффективность магнита при проведении VNS-терапии. Анализ целей использования магнита показал, что чаще всего пациенты применяли его для контроля (93,6%) и/или предотвращения приступов (89,9%). Сокращение продолжительности эпилептических приступов наблюдалось у 86,2% больных. Нежелательные реакции при использовании магнита зарегистрированы в 3,7% случаев. Около половины пациентов (45 человек, 9%) на контрольном визите

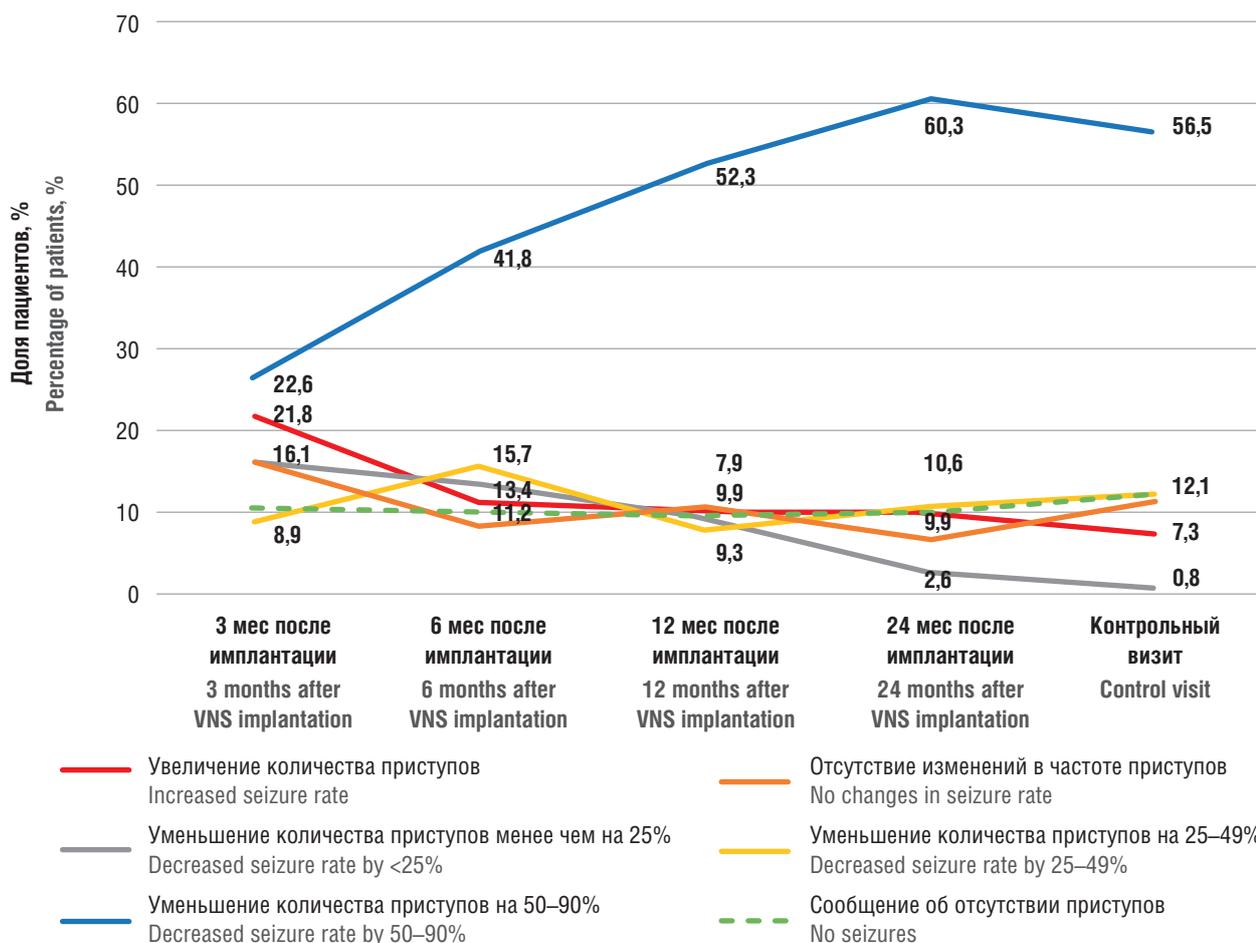
ответили утвердительно на вопрос об эффективности использования магнита с точки зрения заявленных ожиданий. Пятая часть (18,3%) затруднилась с ответом на вопрос об эффективности магнита.

### Качество жизни / Quality of life

Важным аспектом любой терапии являются показатели качества жизни пациента. На контрольном визите участникам исследования было предложено оценить по 5-балльной шкале свое качество жизни, связанное с эпилепсией, на текущий момент (спустя 2 года и более после имплантации стимулятора блуждающего нерва). Отличное и хорошее качество жизни отметили 32,8% пациентов (**рис. 5**). О плохом состоянии сообщили лишь 13,6% больных. Статистически значимые возраст-зависимые различия по качеству жизни отсутствовали ( $p > 0,05$ ).

### Нежелательные явления / Adverse events

Нежелательные явления на фоне стимуляции блуждающего нерва наблюдались у 56 (37,1%) паци-



**Рисунок 3.** Изменение частоты всех типов эпилептических приступов на фоне стимуляции блуждающего нерва с интервалом оценки через 3, 6, 12 и 24 мес терапии и на контрольном визите

**Figure 3.** Change in the frequency of epileptic seizures of all types 12 and 24 months after VNS implantation and on a control visit

**Таблица 6.** Изменение частоты и тяжести эпилептических приступов через 24 мес стимуляции по шкале O'Donoghue (n=112)\*, n (%)**Table 6.** Change in the frequency and severity of epileptic seizures after 24 months of stimulation by O'Donoghue scale (n=112)\*, n (%)

Класс Class	Изменение Change	Число пациентов / Number of patients		
		Всего Total	Младше 18 лет Under 18 years of age	В возрасте от 18 лет Aged 18 years and older
Класс I Class I	Снижение частоты приступов на 80–100% / Decrease in the frequency of seizures by 80–100%	18 (11,9)	7 (14,9)	11 (13,8)
Ia	уменьшение тяжести приступа и постприступного состояния / decrease in the severity of the seizure and post-seizure condition	9 (6,0)	4 (8,5)	5 (6,3)
Ib	отсутствие улучшения тяжести приступа и постприступного состояния / no improvement in the severity of the seizure and post-seizure condition	9 (6,0)	3 (6,4)	6 (7,5)
Класс II Class II	Снижение частоты приступов на 50–79% / Decrease in the frequency of seizures by 50–79%	32 (21,2)	18 (38,3)	14 (17,5)
IIa	уменьшение тяжести приступа и постприступного состояния / decrease in the severity of the seizure and post-seizure condition	11 (7,3)	6 (12,8)	5 (6,3)
IIb	отсутствие улучшения тяжести приступа и постприступного состояния / no improvement in the severity of the seizure and post-seizure condition	21 (13,9)	12 (25,5)	9 (11,3)
Класс III Class III	Снижение частоты приступов менее чем на 50% / Decrease in the frequency of seizures by <50%	32 (21,2)	10 (21,3)	22 (27,5)
IIIa	уменьшение тяжести приступа и постприступного состояния / decrease in the severity of the seizure and post-seizure condition	11 (7,3)	2 (4,3)	9 (11,3)
IIIb	отсутствие улучшения тяжести приступа и постприступного состояния / no improvement in the severity of the seizure and post-seizure condition	21 (13,9)	8 (17,0)	13 (16,3)
Класс V Class V	Отсутствие улучшения (+ отсутствие изменений и ухудшение) / No improvement (+ no changes and deterioration)	29 (19,2)	8 (17,0)	21 (26,3)
–	Отсутствие информации / No information	1 (0,7)	1 (2,1)	0 (0,0)

Примечание. \* Группа пациентов, у которых есть информация о степени тяжести приступов: наличии судорог, падений, деструктивных действий, времени восстановления после приступа.

Note. \* A group of patients who have information about the severity of seizures: the presence of seizures, falls, destructive actions, recovery time after a seizure.

ентов. У 20 (13,2%) больных отмечены НЯ на момент включения VNS-стимулятора. Частота регистрации НЯ уменьшалась в процессе использования стимуляции блуждающего нерва, и через 2 года терапии НЯ сохранялись у 10 (6,6%) пациентов. Серьезные НЯ отсутствовали. Наиболее часто регистрировались осиплость голоса (24,5%), кашель (7,9%), парестезии (4%), боль в левом ухе (1,3%). Такие НЯ, как одышка, провисание мягкого нёба, дискомфорт в горле, апноэ/гипопноэ сна, нарушения сердечного ритма, отмечены в одиночных случаях.

Развитие НЯ у 75,4% пациентов было ассоциировано с проведением коррекции настроек стимулятора блуждающего нерва, и в 57,9% случаев они купировались самостоятельно в течение 1 ч. У 2 больных продолжительность НЯ составила несколько часов после изменения настроек. В единичном случае НЯ продолжалось более 1 мес.

В связи с развитием НЯ проводили изменения настроек VNS-стимулятора. В первом промежутке наблюдения (т.е. до 3 мес после имплантации) у 9,9% пациентов были осуществлены изменения настроек.

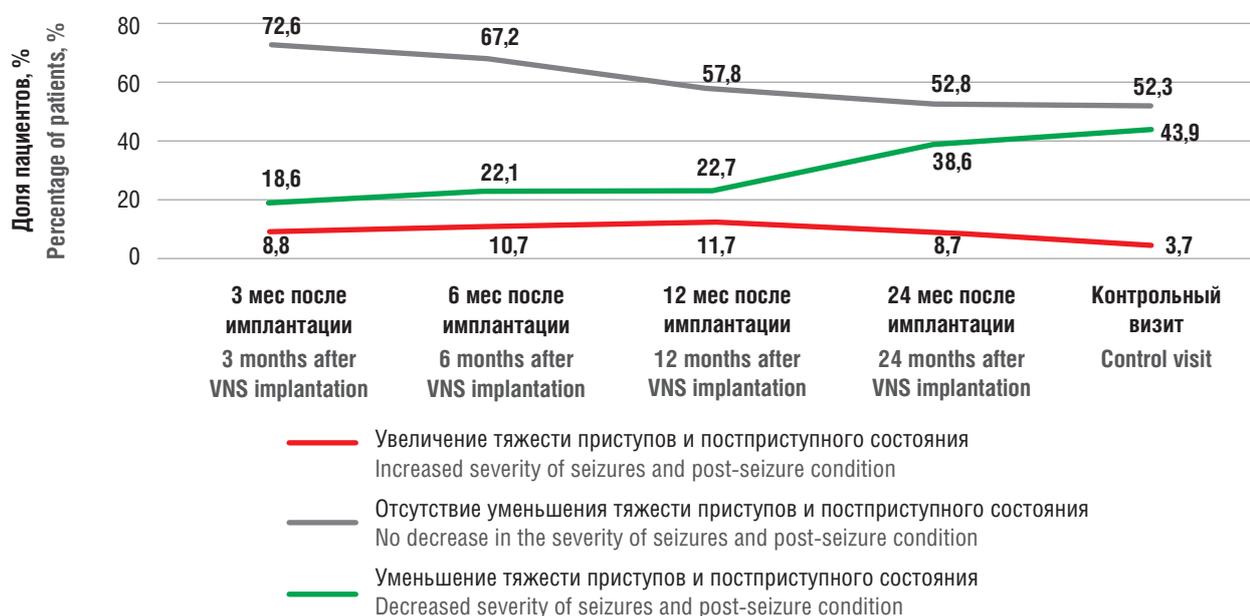
**Таблица 7.** Изменение тяжести эпилептических приступов\*, n (%)

**Table 7.** Change in the severity of epileptic seizures\*, n (%)

Изменение Change	Число пациентов / Number of patients	
	24 мес после имплантации 24 months after implantation	Контрольный визит Control visit
Увеличение / Increase	11 (8,7)	4 (3,7)
Отсутствие / Absence	67 (52,8)	56 (52,3)
Уменьшение / Decrease	49 (38,6)	47 (43,9)

Примечание. \* Число пациентов отличается спустя 24 мес и на контрольном визите, так как не все пациенты смогли прийти на контрольный визит.

Note. \* The number of patients differs after 24 months and at the control visit, since not all patients were able to come to the control visit.



**Рисунок 4.** Изменение тяжести эпилептических приступов и постприступного состояния на фоне стимуляции блуждающего нерва с интервалом оценки 3, 6, 12 и 24 мес терапии и на контрольном визите

**Figure 4.** Changes in severity of epileptic seizures and post-seizure condition 3, 6, 12 and 24 months after VNS implantation and on a control visit

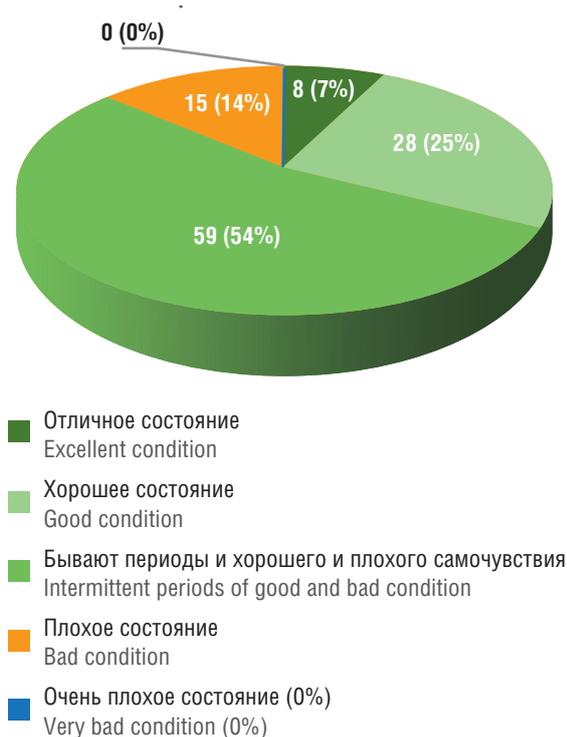
В последующих периодах наблюдения изменения проводились менее чем в 5% случаев. Для коррекции НЯ изменяли частоту импульса в 12 из 22 случаев (54,5%) и ширину импульса – в 18 (81,8%). У 1 пациента меняли четыре параметра: сила тока, оп-период, рабочий цикл, ширина импульса. У 13 больных меняли два параметра (у 10 из них – ширину и частоту импульса, у 2 – силу тока и ширину импульса, у 1 – силу тока и частоту импульса). У 7 пациентов меняли один параметр (у 1 – силу тока, у 1 – частоту импульса, у 5 – ширину импульса).

## ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Стимуляция блуждающего нерва применяется для лечения фармакорезистентной эпилепсии у пациен-

тов, которые не являются кандидатами на резекционную хирургию [5, 6, 15] или уже были прооперированы с неудовлетворительным результатом [16].

В ранее проведенных рандомизированных слепых контролируемых исследованиях (класса I) с оценкой эффективности стимуляции блуждающего нерва для лечения эпилепсии была представлена средняя частота снижения приступов через 3 мес терапии на 24,5–28% в группе активного лечения по сравнению с 6,1% в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Группа активного лечения получала высокочастотную («терапевтическую») стимуляцию (30 Гц, 500 мкс, 1,5 мА, 30 с, 5 мин), контрольная группа – низкочастотную («имитационную») стимуляцию (1 Гц, 130 мкс, 1,25 мА, 30 с, 90 мин). По данным различных исследований, от 23% до 31% больных, получавших высокочастотную сти-



**Рисунок 5.** Оценка качества жизни пациентов через 24 мес стимуляции блуждающего нерва

**Figure 5.** Patients' quality of life assessed in 24 months after VNS implantation

муляцию, достигли статуса респондера [14, 16, 17]. В исследовании A.P. Amar et al. (1998 г.) статуса респондера достигли 57% пациентов [18].

По результатам рандомизированного контролируемого исследования, включавшего пациентов с фокальной или генерализованной эпилепсией с высокой (максимум 1,75 мА) или низкой выходной мощностью (0,25 мА), частота эпилептических приступов снизилась на 50% и более у 26% больных детского возраста [19].

Таким образом, слепые рандомизированные контролируемые испытания с участием детей и взрослых с фармакорезистентной эпилепсией показали, что 23–57% пациентов обычно достигают 50% снижения частоты приступов при имплантации VNS-стимулятора в краткосрочном периоде наблюдения [17, 20, 21]. Эти выводы подтверждаются рандомизированными неслепыми контролируемыми исследованиями по сравнению параметров стимуляции. Зарегистрировано среднее сокращение эпилептических приступов на 26–30%, достигли статуса респондера 29–45% пациентов [21–23].

Долгосрочные проспективные наблюдательные исследования показали прогрессивное увеличение ответа на стимуляцию блуждающего нерва при увеличении продолжительности имплантации. Средний уровень снижения частоты приступов составляет от 17% до 55%, а увеличения числа респондеров – от 21% до 54% [23–25].

Отдаленные результаты стимуляции блуждающего нерва в исследовании R.E. Elliott et al. (2011 г.) у 436 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией взрослого и детского возраста показали, что средняя частота эпилептических приступов значительно уменьшилась (на 55,8%). Достигнут контроль приступов более чем на 90% у 22,5% больных, более чем на 75% – у 40,5% пациентов. Уменьшение частоты приступов более чем на 50% зарегистрировано в 63,75% случаев, улучшение менее чем на 50% – в 36,25% случаев. Таким образом, уменьшение частоты эпилептических приступов как минимум на 50% зарегистрировано у 40–68% пациентов с фармакорезистентной эпилепсией на фоне стимуляции блуждающего нерва [26]. Аналогичные данные получены по результатам нашей многоцентровой ретроспективной наблюдательной программы: сокращение эпилептических приступов более чем на 50% отмечено у 52,9% больных.

По данным регистра результатов лечения пациентов с VNS-терапией, 49% ответили на терапию в период от 0 до 4 мес после имплантации, из них у 5,1% эпилептические приступы полностью прекратились. Через 24–48 мес стимуляции 63% больных ответили на лечение, а 8,2% достигли отсутствия приступов [22]. В нашем исследовании снижение частоты всех типов эпилептических приступов на 50–99% через 12 мес VNS-терапии зарегистрировано у 52,3% пациентов, а через 24 мес достигло 60,3%. Прогрессирующее уменьшение частоты эпилептических приступов в зависимости от продолжительности стимуляции блуждающего нерва показано в ранее проведенных исследованиях и метаанализе [27–29].

Эффективность стимуляции блуждающего нерва импульсами высокой частоты была в 1,5 раза выше, чем импульсами низкой частоты [30]. Согласно данным российской наблюдательной программы, в группе эффективного снижения частоты приступов среди пациентов младше 18 лет оп-период был более продолжительным. Следует отметить, что среди взрослых больных подобных отличий не наблюдалось.

НЯ, ассоциированные с VNS-терапией, подразделяются на две категории: связанные с хирургической имплантацией и с электростимуляцией [31]. Ранее проведенные исследования показали, что наиболее частыми побочными эффектами стимуляции блуждающего нерва являются осиплость голоса, кашель, парестезии, боль, одышка, головная боль, воспаление в месте стимулятора. У 8,6% пациентов зарегистрированы хирургические осложнения имплантации VNS-стимулятора [32], наиболее частыми из которых являются послеоперационная гематома (1,9%), воспаление (2,6%) и парез голосовых связок (1,4%) [31]. В нашем исследовании не было сообщений о послеоперационных осложнениях. Осиплость голоса является наиболее частым побочным эффектом стимуляции [20], что подтверждается и данными проведенного нами исследования (24,5% случаев). Асистолия или тяжелая брадикардия описаны во

время и после операции (0,06 события на 1 тыс. пациенто-лет с июля 1997 г. по март 2011 г.) [19, 33]. Показана также связь между VNS-терапией и апноэ сна [34–36]. У наблюдаемых пациентов апноэ/гиппноэ сна, нарушения сердечного ритма были зарегистрированы в одиночных случаях. Частота регистрации НЯ уменьшалась в процессе использования стимуляции блуждающего нерва, и через 2 года терапии НЯ сохранялись у 6,6% пациентов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Стимуляция блуждающего нерва используется в лечении фармакорезистентной эпилепсии более 25 лет и играет важную роль для пациентов с эпилепсией, которые не могут быть кандидатами для резекционной хирургии.

По результатам российской многоцентровой ретроспективной наблюдательной программы, через 24 мес использования стимуляции блуждающего нерва снижение частоты эпилептических приступов доминантного типа на 50–99% зарегистрировано у 66,9% пациентов. Снижение частоты эпилептических приступов всех типов более чем на 50% (ре-

спондеры) зарегистрировано у 52,9% больных, при этом в группе пациентов моложе 18 лет – у 63,9%, а в группе взрослых пациентов – лишь у 46,3%.

Среднее значение частоты приступов доминантного типа также статистически значимо снизилось в обеих возрастных группах с 20 до 5,7 в месяц.

Таким образом, VNS-терапия показала свою эффективность и безопасность в качестве дополнительного метода лечения фармакорезистентной эпилепсии как у детей, так и у взрослых. Необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования стимуляции блуждающего нерва. Такие исследования помогли бы уточнить отличительные черты тех пациентов, у которых этот метод оказался особенно эффективным и позволил достичь полной свободы от приступов либо значимого улучшения. Кроме того, проспективные исследования дадут возможность в более полной мере проанализировать влияние стимулятора блуждающего нерва не только на течение основного заболевания, но и на сопутствующие фармакорезистентной эпилепсии проблемы, такие как психоэмоциональные нарушения, изменения когнитивных функций, изменение качества жизни и др.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000; 342 (5): 314–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503>.
2. Chen Z., Brodie M.J., Liew D., Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. 2018; 75 (3): 279–86. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>.
3. Englot D.J., Chang E.F. Rates and predictors of seizure freedom in resective epilepsy surgery: an update. *Neurosurg Rev*. 2014; 37 (3): 389–404. <https://doi.org/10.1007/s10143-014-0527-9>.
4. Englot D.J., Raygor K.P., Molinaro A.M., et al. Factors associated with failed focal neocortical epilepsy surgery. *Neurosurgery*. 2014; 75 (6): 648–56. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000530>.
5. Айвазян С.О., Ширяев Ю.С. Современные методы лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, доступные в РФ. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016; 8 (1): 22–8. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.1.022-028>.
6. Englot D.J. A modern epilepsy surgery treatment algorithm: incorporating traditional and emerging technologies. *Epilepsy Behav*. 2018; 80: 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.12.041>.
7. 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. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1S-18-21>.
8. Одинцова Г.В., Маматханов М.Р., Лебедев К.Э. и др. Стимуляция блуждающего нерва при лечении фармакорезистентной эпилепсии у детей. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2016; 8 (S): 192.
9. 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. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2019-14-2-7-17>.
10. Клочков М.Н., Катышев С.А., Второв А.В. и др. Опыт применения имплантации стимулятора блуждающего нерва во время беременности у пациентки с фармакорезистентной эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019; 11 (4): 388–94. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.4.388-394>.
11. McHugh J.C., Singh H.W., Phillips J., et al. Outcome measurement after vagal nerve stimulation therapy: proposal of a new classification. *Epilepsia*. 2007; 48 (2): 375–8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00931.x>.
12. O'Donoghue M.F., Duncan J.S., Sander J.W. The National Hospital Seizure Severity Scale: a further development of the Chalfont Seizure Severity Scale. *Epilepsia*. 1996; 37 (6): 563–71. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb00610.x>.
13. Engel J., Van Ness P., Rasmussen T., Ojemann L. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J. (Ed.) *Surgical treatment of the epilepsies*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press; 1993: 609–21.
14. 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. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2018.12.005>.
15. Ben-Menachem E., Manon-Espaillet R., Ristanovic R., et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia*. 1994; 35 (3): 616–26. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02482.x>.
16. Tsai J.D., Fan P.C., Lee W.T., et al. Vagus nerve stimulation in pediatric patients with failed epilepsy surgery. *Acta Neurol Belg*. 2020 Mar 4. Epub 2020 Mar 4. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01303-8>.
17. Handforth A., DeGiorgio C.M., Schachter S.C., et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*. 1998; 51 (1): 48–55. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.1.48>.
18. Amar A.P., Heck C.N., Levy M.L., et al. An institutional experience with cervical vagus nerve trunk stimulation for medically refractory epilepsy: rationale, technique, and outcome. *Neurosurgery*. 1998; 43 (6): 1265–76. <https://doi.org/10.1097/00006123-199812000-00001>.
19. 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 (4): 443–8. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2011.07.002>.

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. <https://doi.org/10.3171/2011.7.JNS11977>.
21. DeGiorgio C., Heck C., Bunch S., et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy: randomized comparison of three stimulation paradigms. *Neurology.* 2005; 65 (2): 317–9. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000168899.11598.00>.
22. Englot D.J., Rolston J.D., Wright C.W., et al. Rates and predictors of seizure freedom with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Neurosurgery.* 2016; 79 (3): 345–53. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001165>.
23. Behr C., Goltzene M.A., Kosmalski G., et al. Epidemiology of epilepsy. *Rev Neurol (Paris).* 2016; 172 (1): 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.11.003>.
24. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04305.x>.
25. Scherrmann J., Hoppe C., Kral T., et al. Vagus nerve stimulation: clinical experience in a large patient series. *J Clin Neurophysiol.* 2001; 18 (5): 408–14. <https://doi.org/10.1097/00004691-200109000-00004>.
26. Elliott R.E., Morsi A., Kalhorn S.P. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav.* 2011; 20 (1): 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.10.017>.
27. 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. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.09.031>.
28. 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. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.02.010>.
29. 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. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2004.01.009>.
30. Panebianco M., Rigby A., Weston J., Marson A.G. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015 (4): CD002896. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002896.pub2>.
31. George M.S., Aston-Jones G. Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology.* 2010; 35 (1): 301–16. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.87>.
32. Revesz D., Rydenhag B., Ben-Menachem E. Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25 years of experience at a single center. *J Neurosurg Pediatr.* 2016; 18 (1): 97–104. <https://doi.org/10.3171/2016.1.PEDS15534>.
33. Iriarte J., Urrestarazu E., Alegre M., et al. Late-onset periodic asystolia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia.* 2009; 50 (4): 928–32. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01918.x>.
34. Marzec M., Edwards J., Sagher O., et al. Effects of vagus nerve stimulation on sleep-related breathing in epilepsy patients. *Epilepsia.* 2003; 44 (7): 930–5. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.56202.x>.
35. Morris G.L., Gloss D., Buchhalter J., et al. 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. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a393d1>.
36. 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. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.1.27-36>.

## REFERENCES:

1. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000; 342 (5): 314–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503>.
2. Chen Z., Brodie M.J., Liew D., Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol.* 2018; 75 (3): 279–86. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>.
3. Englot D.J., Chang E.F. Rates and predictors of seizure freedom in resective epilepsy surgery: an update. *Neurosurg Rev.* 2014; 37 (3): 389–404. <https://doi.org/10.1007/s10143-014-0527-9>.
4. Englot D.J., Raygor K.P., Molinaro A.M., et al. Factors associated with failed focal neocortical epilepsy surgery. *Neurosurgery.* 2014; 75 (6): 648–56. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000530>.
5. Ayvazyan S.O., Shiryaev Yu.S. Modern treatment of drug-resistant epilepsy, available in Russian. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2016; 8 (1): 22–8 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.1.022-028>.
6. Englot D.J. A modern epilepsy surgery treatment algorithm: incorporating traditional and emerging technologies. *Epilepsy Behav.* 2018; 80: 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.12.041>.
7. Lipatova L.V., Skoromets T.A., Gromov S.A., et al. Experience of using vagus nerve stimulation to treat drug resistant epilepsy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014; 6 (1S): 18–21 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1S-18-21>.
8. Odintsova G.V., Mamatkhanov M.R., Lebedev K.E., et al. Vagus nerve stimulation in the treatment of pharmacoresistant epilepsy in children. *Russian Neurosurgical Journal Named After Professor Polenov.* 2016; 8 (S): 192 (in Russ.).
9. Pylaeva O.A., Chadaev V.A., Bobylova M.Yu., Mukhin K.Yu. Efficiency of vagus nerve stimulation in epilepsy (literature review and case report). *Russian Journal of Child Neurology.* 2019; 14 (2): 7–17 (in Russ.). <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2019-14-2-7-17>.
10. Klochkov M.N., Katyshev S.A., Vtorov A.V., et al. Vagus Nerve Stimulator implantation in a pregnant woman with drug resistant epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2019; 11 (4): 388–94 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.4.388-394>.
11. McHugh J.C., Singh H.W., Phillips J., et al. Outcome measurement after vagal nerve stimulation therapy: proposal of a new classification. *Epilepsia.* 2007; 48 (2): 375–8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00931.x>.
12. O'Donoghue M.F., Duncan J.S., Sander J.W. The National Hospital Seizure Severity Scale: a further development of the Chalfont Seizure Severity Scale. *Epilepsia.* 1996; 37 (6): 563–71. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb00610.x>.
13. Engel J., Van Ness P., Rasmussen T., Ojemann L. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J. (Ed.) *Surgical treatment of the epilepsies.* 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press; 1993: 609–21.
14. 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. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2018.12.005>.
15. Tsai J.D., Fan P.C., Lee W.T., et al. Vagus nerve stimulation in pediatric patients with failed epilepsy surgery. *Acta Neurol Belg.* 2020 Mar 4. Epub 2020 Mar 4. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01303-8>.
16. Ben-Menachem E., Manon-Espaillet R., Ristanovic R., et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia.* 1994; 35 (3): 616–26. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02482.x>.
17. Handforth A., DeGiorgio C.M., Schachter S.C., et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology.* 1998; 51 (1): 48–55. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.1.48>.
18. Amar A.P., Heck C.N., Levy M.L., et al. An institutional experience with cervical vagus nerve trunk stimulation for medically refractory epilepsy: rationale, technique, and outcome. *Neurosurgery.* 1998; 43 (6): 1265–76. <https://doi.org/10.1097/00006123-199812000-00001>.
19. 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 (4): 443–8. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2011.07.002>.
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. <https://doi.org/10.3171/2011.7.JNS11977>.
  21. DeGiorgio C., Heck C., Bunch S., et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy: randomized comparison of three stimulation paradigms. *Neurology.* 2005; 65 (2): 317–9. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000168899.11598.00>.
  22. Englot D.J., Rolston J.D., Wright C.W., et al. Rates and predictors of seizure freedom with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Neurosurgery.* 2016; 79 (3): 345–53. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001165>.
  23. Behr C., Goltzene M.A., Kosmalski G., et al. Epidemiology of epilepsy. *Rev Neurol (Paris).* 2016; 172 (1): 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.11.003>.
  24. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04305.x>.
  25. Scherrmann J., Hoppe C., Kral T., et al. Vagus nerve stimulation: clinical experience in a large patient series. *J Clin Neurophysiol.* 2001; 18 (5): 408–14. <https://doi.org/10.1097/00004691-200109000-00004>.
  26. Elliott R.E., Morsi A., Kalthorn S.P. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav.* 2011; 20 (1): 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.10.017>.
  27. 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. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.09.031>.
  28. 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. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.02.010>.
  29. 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. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2004.01.009>.
  30. Panebianco M., Rigby A., Weston J., Marson A.G. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015 (4): CD002896. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002896.pub2>.
  31. George M.S., Aston-Jones G. Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology.* 2010; 35 (1): 301–16. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.87>.
  32. Revesz D., Rydenhag B., Ben-Menachem E. Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25 years of experience at a single center. *J Neurosurg Pediatr.* 2016; 18 (1): 97–104. <https://doi.org/10.3171/2016.1.PEDS15534>.
  33. Iriarte J., Urrestarazu E., Alegre M., et al. Late-onset periodic asystolia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia.* 2009; 50 (4): 928–32. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01918.x>.
  34. Marzec M., Edwards J., Sagher O., et al. Effects of vagus nerve stimulation on sleep-related breathing in epilepsy patients. *Epilepsia.* 2003; 44 (7): 930–5. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.56202.x>.
  35. Morris G.L., Gloss D., Buchhalter J., et al. 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. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a393d1>.
  36. Areshkina I.G., Dmitrenko D.V., Shnyder N.A., Narodova E.A. Efficacy and safety of vagal nerve stimulation in patients with pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2019; 11 (1): 27–36 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.1.27-36>.

## Сведения об авторах

**Воронкова Кира Владимировна** – д.м.н., профессор факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). РИНЦ SPIN-код: 1636-7627.

**Клочков Михаил Николаевич** – врач-невролог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6751-4629>.

**Королева Надежда Юрьевна** – к.м.н., заведующая центром эпилептологии, неврологии и видео-ЭЭГ-мониторинга ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7046-704X>; РИНЦ SPIN-код: 7016-9057.

**Иванов Станислав Сергеевич** – врач-нейрохирург ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» (Уфа, Республика Башкортостан, Россия).

**Дмитриев Александр Борисович** – к.м.н., заведующий отделением функциональной нейрохирургии ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (Новосибирск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3578-6915>; РИНЦ SPIN-код: 2075-4940.

**Большакова Екатерина Сергеевна** – врач-невролог ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия).

**Фатыхова Эльза Фагиловна** – к.м.н., врач-нейрохирург ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан (Казань, Республика Татарстан, Россия).

**Усольцева Анна Александровна** – лаборант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9678-6719>; WoS ResearcherID: AAM-9334-2021; Scopus Author ID: 57210425243; РИНЦ SPIN-код: 9163-0862.

**Дмитренко Диана Викторовна** – д.м.н., заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники, заведующая лабораторией медицинской генетики ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>; WoS ResearcherID: H-7787-2016; Scopus Author ID: 55413907300; РИНЦ SPIN-код: 9180-6623.

*Фейгина Анна Александровна* – к.м.н., клинический менеджер направления нейромодуляции по России и Беларуси ООО «Сорин Груп Рус» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9599-5770>. E-mail: [Anna.Feygina@livanova.com](mailto:Anna.Feygina@livanova.com).

*Кошеляевская Яна Николаевна* – биостатистик ООО «Региональная объединенная система медицинской информатизации» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9599-5770>; Scopus Author ID: 57189088749; РИНЦ SPIN-код: 8660-0502.

#### About the authors

*Kira V. Voronkova* – Dr. Med. Sc., Professor, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). RSCI SPIN-code: 1636-7627.

*Mikhail N. Klochkov* – Neurologist, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6751-4629>.

*Nadezhda Yu. Koroleva* – MD, PhD, Head of Center for Epileptology, Neurology and video-EEG monitoring, Bekhtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7046-704X>; RSCI SPIN-code: 7016-9057.

*Stanislav S. Ivanov* – Neurosurgeon, Republican Children's Clinical Hospital (Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia).

*Aleksandr B. Dmitriev* – MD, PhD, Head of Department of Functional Neurosurgery, Federal Neurosurgical Center (Novosibirsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3578-6915>; RSCI SPIN-code: 2075-4940.

*Ekaterina S. Bolshakova* – Neurologist, Voyno-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children (Moscow, Russia).

*Elza F. Fatykhova* – MD, PhD, Neurosurgeon, Republican Clinical Hospital (Kazan, Republic of Tatarstan, Russia).

*Anna A. Usoltseva* – Laboratory Assistant, Chair of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9678-6719>; WoS ResearcherID: AAM-9334-2021; Scopus Author ID: 57210425243; RSCI SPIN-code: 9163-0862.

*Diana V. Dmitrenko* – Dr. Med. Sc., Chief of Chair of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education; Head of Neurological Center for Epileptology, Neurogenetics and Brain Research, University Clinic; Head of Laboratory of Medical Genetics, Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>; WoS ResearcherID: H-7787-2016; Scopus Author ID: 55413907300; RSCI SPIN-code: 9180-6623.

*Anna A. Feygina* – MD, PhD, Clinical Manager for Neuromodulation in Russia and Belarus, Sorin Group Rus, LLC (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9599-5770>. E-mail: [Anna.Feygina@livanova.com](mailto:Anna.Feygina@livanova.com).

*Yana N. Koshelyaevskaya* – Biostatistician, Regional United System of Medical Informatization, LLC (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9599-5770>; Scopus Author ID: 57189088749; RSCI SPIN-code: 8660-0502.