

Ассоциация нейрохирургов России
Межрегиональная общественная организация
«Общество по детской нейрохирургии»
Общество детских неврологов
при Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга
и Ленинградской области
ФГБУ «Российский научно-исследовательский
нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
НЕЙРОХИРУРГИЯ И НЕВРОЛОГИЯ
ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Pediatric Neurosurgery and Neurology

№ 2–3 (32–33) 2012

Издается с 2002 г.
Выходит 4 раза в год
ISSN 1680-6786

Издатель

Издательство «Десятка»
191144, Санкт-Петербург, ул. Моисеенко, д. 15–17, лит. А
Тел: (812) 271-46-05
Факс: (812) 271-47-29
E-mail: 10.95@mail.ru
www.neurobaby.ru

Ответственный за номер проф. Ю.А. Гармашов и проф. Н.В. Скрипченко.

При оформлении обложки использован рисунок
Ивановой Елены, 10 лет, предоставленный Домом детского творчества «Олимп».

Перепечатка материалов допускается только
с письменного разрешения редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах.

Тираж 1000 экз.

Редакционная коллегия

Хачатрян В.А., проф. (Санкт-Петербург) — главный редактор

Гармашов Ю.А., проф. (Санкт-Петербург) — зам. главного редактора

Гузева В.И., проф. (Санкт-Петербург) — зам. главного редактора

Артарян А.А., проф. (Москва)

Берснев В.П., проф. (Санкт-Петербург)

Гайдар Б.В., д.м.н., проф., акад. РАМН (Санкт-Петербург)

Горбунова В.Н., проф. (Санкт-Петербург)

Горельшев С.К., проф. (Москва)

Кондаков Е.Н., проф. (Санкт-Петербург)

Кондратьев А.Н., проф. (Санкт-Петербург)

Мацко Д.Е., проф. (Санкт-Петербург)

Меликян А.Г., д.м.н. (Москва)

Орлов Ю.А., проф. (Киев)

Симерницкий Б.П., проф. (Москва)

Скрипченко Н.В., проф. (Санкт-Петербург)

Трофимова Т.Н., проф. (Санкт-Петербург)

Щербук Ю.А., проф. (Санкт-Петербург)

Arnold H., проф. (Lübeck)

Choi J.U., проф. (Seoul)

Jurkiewicz J., проф. (Warszawa)

Kato Y., проф. (Toyoake)

Marchac D., проф. (Paris)

Samii M., проф. (Hannover)

Tomita T., проф. (Chicago)

Редакционный совет

Акшулаков С.К., проф. (Астана)

Балязин В.А., проф. (Ростов-на-Дону)

Белогурова М.Б., проф. (Санкт-Петербург)

Белопасов В.В., проф. (Астрахань)

Иова А.С., проф. (Санкт-Петербург)

Ковтун О.П., проф. (Екатеринбург)

Лазебник Т.А., к.м.н. (Санкт-Петербург)

Ларионов С.Н., д.м.н. (Омск)

Мирсадыков Д.А., д.м.н. (Ташкент)

Музлаев Г.Г., проф. (Краснодар)

Мытников А.М., проф. (Москва)

Отеллин В.А., проф. (Санкт-Петербург)

Саввина И.А., д.м.н. (Санкт-Петербург)

Семенова Ж.Б., д.м.н. (Москва)

Скоромец А.П., д.м.н. (Санкт-Петербург)

Стариков А.С., проф. (Рязань)

Талабаев М.В., к.м.н. (Минск)

Чмутин Г.Е., д.м.н. (Москва)

Секретариат

Самочерных К.А., к.м.н. (Санкт-Петербург) — ответственный секретарь

Пирская Т.Н., к.м.н. (Санкт-Петербург)

Лившиц П.Б. (Санкт-Петербург) — директор проекта

Журнал включен Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук».

Журнал включен в научную электронную библиотеку eLIBRARY.RU.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

Подписку на журнал можно оформить по Каталогу российской прессы «Почта России» в региональном указателе «Санкт-Петербург и Ленинградская область», индекс 16346.

© В.А. Хачатрян, М.Р. Маматханов, К.Э. Лебедев, 2012

ВАГОСТИМУЛЯЦИЯ В СИСТЕМЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.А. Хачатрян, М.Р. Маматханов, К.Э. Лебедев

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова, Санкт-Петербург, Россия

Проанализированы данные обзора публикаций по применению стимуляции блуждающего нерва в хирургическом лечении медикаментозно-резистентной эпилепсии. Частота приступов уменьшилась более чем на 50 % и составляет в среднем 42,8 % (18,4–67 %). Полное прекращение приступов в процентах описывается только в 4 сообщениях с частотой от 6,9 до 27 % (в среднем 14 %) в течение 1 года. Эффективность вагостимуляции со временем улучшается, в отличие от длительной медикаментозной терапии. Показатели сокращения частоты приступов на 50% и более у взрослых возрастают с течением времени от 23% через 3 мес, достигая 43–72 % через 3–7 лет наблюдения. Результаты вагостимуляции у детей сопоставимы с данными у взрослых и подтверждают безопасность и эффективность его клинического применения. После 3 мес стимуляции, уменьшение частоты приступов более чем на 50 % отмечено у 23 % больных. При последующем наблюдении этот показатель улучшается до 31 % через 6 мес и до 44% через 18 мес. Факторами, предсказывавшими положительные результаты, являлись наличие билатеральной интериктальной эпилептиформной активности и кортикальные мальформации. Вагостимуляция — безопасная, эффективная и полезная дополнительная терапия МРЭ у взрослых и у детей с различными типами парциальных и генерализованных припадков, которые не являются кандидатами на резекционные методы лечения, включая катастрофическую детскую эпилепсию — синдром Леннокса — Гасто. Эффективность этого метода лечения возрастает при длительном лечении с дальнейшим сокращением частоты припадков, по сравнению с антиконвульсивной терапией.

Ключевые слова: вагостимуляция, эпилепсия, хирургическое лечение.

Published data on the use of vagus stimulation in the surgical treatment of drug-resistant epilepsy are reviewed. A decrease in seizure attack incidence by more than 50 % occurs in 42,8 % of cases on average (range: 18,4 % –67,0 %). Only four reports describe the complete cessation of seizures during one year in 6,9 % to 27 % of cases (15 % on average). At difference from drug therapy, the efficiency of vagus stimulation increases over time. A decrease in the incidence of seizure attack by more than 50 % in adults occurs in 23 % cases in 3 months and in 43–72 % after 3–7 years of follow-up. The results of vagus stimulation in children are similar to those in adults and confirm the safety and efficacy of its clinical uses. Seizure attack incidence decreases by more than 50 % in 23 %, 31 % and 44 % of cases after 3, 6 and 18 months of stimulation, respectively. Predictive factors of positive results include bilateral interictal epileptiform activity and cortical malformations. Vagus stimulation is a safe, potent and useful adjunct therapy for drug-resistant epilepsy in adults and children suffering from different type of partial and generalised seizures who are not elected to resection, including patients with catastrophic children epilepsy, the Lennox-Gastaut syndrome. The efficiency of this therapeutic approach increases upon its long-term use and, compared with drug therapy, further reduces the incidence of seizure attacks.

Key words: vagus stimulation, surgical therapy for epilepsy.

Введение

За последние два десятилетия вагостимуляция становится одним из основных паллиативных методов хирургического лечения пациентов с медикаментозно-резистентной эпилепсией (МРЭ), которые не являются кандидатами для резекционных методов операций [5, 8, 10, 11, 13–20, 22–45]. На основе эксперименталь-

ных работ [12, 21, 48], выявивших ингибирующее влияние стимуляции блуждающего нерва на двигательную активность и выраженные изменения электроэнцефалограммы, на модели собак и приматов доказали, что повторяющаяся электрическая стимуляция афферентных волокон блуждающего нерва способна прекращать судороги, десинхронизируя деятель-

ность коры головного мозга [31, 46, 47]. Клинический опыт вагостимуляции начинается с 1988 г., когда впервые был имплантирован вагостимулятор фирмы «Cyberonics» у пациента с МРЭ. Американская комиссия в сфере надзора за лекарственными препаратами и продуктами питания (FDA) одобрила клиническое применение вагостимулятора фирмы «Cyberonics, Inc.» (Houston, TX) в 1997 г. С тех пор, по обобщенным опубликованным данным на конец 2011 г., у более чем 60 000 пациентов в мире имплантирован вагостимулятор для лечения эпилепсии. В РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в 2004 г. В.П. Берсневим и соавт. (2004, 2005) был разработан и внедрен в практику новый метод радиочастотной периодической электростимуляции нервов синокаротидной рефлексогенной зоны в лечении фармакорезистентных форм эпилепсии [1–3].

Электростимуляция блуждающего нерва одобрена также во многих странах, включая страны Евросоюза, как вспомогательная терапия для снижения частоты эпилептических припадков у детей, подростков и взрослых. Кроме того доказано, что вагостимуляция благоприятно влияет на эмоциональное состояние пациента и успешно применяется для лечения психических расстройств, таких как депрессивные, обсессивно-компульсивные и тревожные расстройства.

Материалы и методы

Проанализированы опубликованные данные различных клиник по клиническому применению вагостимуляции для хирургического лечения МРЭ.

Для анализа взяты статьи по стимуляции блуждающего нерва в лечении МРЭ, опубликованные в 1990–2011 гг. Для сравнительной оценки результатов лечения мы брали только те статьи, в которых сообщается о результатах операции у более чем 10 пациентов с катамнезом не менее 12 мес и исключали отдельные сообщения. Оценены результаты вагостимуляции как у взрослых, так и у детей, описанных в статьях.

По опубликованным данным, вагостимуляция в США и странах Евросоюза показана как

дополнительная терапия в качестве вспомогательного средства для сокращения частоты припадков у пациентов с преобладанием парциальных эпилептических припадков (со вторичной генерализацией или без таковой) или генерализованными припадками, устойчивыми к лечению противосудорожными препаратами [8]. Противопоказаниями к вагостимуляции являются ранее выполненная ваготомия слева, прогрессирующие неврологические или системные заболевания, беременность и лактация, сердечная аритмия, бронхиальная астма, хронические обструктивные заболевания легких, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, вагальная синкопия и сахарный диабет 1-го типа.

В изучаемых статьях перед операцией проводилось всесторонне и полное комплексное обследование пациентов, включая нейровизуализацию, функциональные и нейрофизиологические исследования, при необходимости и инвазивный мониторинг для принятия решения о выборе вагостимуляции и исключения резекционных методов хирургического лечения.

Методики выполненных операций были стандартными. Производили разрез кожи в области груди слева, поперечный или боковой, в углублении *m. deltoideopectoralis*, для образования подкожного кармана, куда имплантировали вагостимулятор. Затем выполняли второй продольный разрез длиной 5 см вдоль передней границы *m. sternocleidomastoideus*, центрированный по его середине или поперечный разрез кожи длиной 2–3 см на уровне позвонков C_{V-VI} по кожной складке, или на уровне середины *m. sternocleidomastoideus* на $1/3$ латеральнее и $2/3$ медиальнее медиального края мышцы. Подкожную мышцу шеи рассекали вертикально, и обнажался слой глубокой фасции шеи вдоль передней границы *m. sternocleidomastoideus*. Пальпаторно определяли пульсацию сонной артерии, идентифицировали сосудисто-нервный пучок и осторожно рассекали его влагалище, обнажая блуждающий нерв, внутреннюю яремную вену и сонную артерию. Создавали подкожный туннель между двумя разрезами для проведения кабеля в области шеи и груди. После фиксации электрода

на блуждающем нерве выполняли 1-минутный тест с частотой 20 Гц и длительностью импульса 500 мс. Ток подавали начиная с 0,25 мА с постепенным увеличением до 1 мА. Во время этой испытательной стимуляции проверяли: ответ пациента, основные показатели жизнедеятельности и электрокардиограмму. После этого генератор оставляли в режиме выключения в течение 1–2 нед после операции. За это время разрешался послеоперационный отек и достигалась надлежащая фиксация электродов к нерву.

По опубликованным данным изучена роль вагостимуляции в системе хирургического лечения эпилепсии и ее эффективность в виде сокращения частоты приступов более чем на 50 % и менее 50 % или их полного прекращения.

Результаты

Первые рандомизированные проспективные клинические исследования по применению вагостимуляции в лечении МРЭ приведены в работах, которые установили рекомендуемые терапевтические параметры стимуляции блуждающего нерва [14, 26]. Оба исследования доказали потенциальную эффективность, переносимость вагостимуляции и показали что начало лечения с высоких параметров стимуляции, намного эффективнее для сокращения частоты приступов, чем малым током. Последующие публикации с катамнезом от 1 до 6 лет, привели убедительные доказательства эффективности вагостимуляции в лечении МРЭ. Исследования подтвердили полезность высоких параметров стимуляции для улучшения контроля за приступами [15, 24, 39, 41, 43]. Ven-Menachem и соавт. [14] в дальнейшем расширили предполагаемое применение вагостимулятора пациентам с генерализованными приступами и синдромом Леннокса-Гасто. Ardesch и соавт. [10] привели убедительные данные, свидетельствующие о том, что вагостимуляция не только сокращает частоту приступов, но снижает их тяжесть, продолжительность, и время постиктального периода.

Ретроспективные исследования показали, как быстро достигается клинически значимый

эффект [13, 19–20, 22–23, 25, 27, 32, 34–35, 40]. Эти публикации последовательно демонстрируют положительные результаты при длительном применении вагостимуляции. Фокальные эпилептические очаги и наличие кортикальных мальформаций, по данным многих работ [22–23, 25, 27], были факторами, предсказывавшими хорошие результаты, но вопрос о предпочтительном возрасте пациентов для вагостимуляции остается дискуссионным. Выявлено, что младший возраст является более достоверным предсказателем хороших результатов [25], тогда как есть указания на отсутствие статистически достоверной корреляции между младшим возрастом и положительными результатами [22–23, 34–35]. Обобщенные результаты вагостимуляции по данным указанных выше авторов представлены в таблице.

Как видно из табл. 1, многие авторы результаты лечения оценивают как сокращение частоты приступов на 50 % и более, не указывая числа пациентов с прекращением припадков. Сокращение частоты приступов, по данным обзора публикаций, более чем на 50 % составляло 42,8 % (варьируя от 18,4 до 67 %). Полное прекращение приступов в процентах описывается только в 4 сообщениях с частотой от 6,9 до 27 % (в среднем 14 %) в течение 1 года. Факторами, предсказывавшими положительные результаты, являлись наличие билатеральной интериктальной эпилептиформной активности и кортикальные мальформации.

В США осуществлен метаанализ результатов лечения 454 пациентов зарегистрированных в одном из пяти управляемых, мультицентрических клинических исследованиях [33]. Пациенты, у которых отмечалось сокращение частоты приступов на 50 % и более, составляли приблизительно 23 % через 3 мес, достигая 37 %, 43 %, и 43 % через 1, 2, и 3 года наблюдения, соответственно. Важное наблюдение заключалось в том, что ответ на вагостимуляцию со временем улучшался, в отличие от длительной медикаментозной терапии. Такие результаты отмечались у пациентов, у которых, как правило, было в среднем 1,7 приступов за сутки, несмотря на прием более чем 2 антиконвульсантов [33]. Среднее сокращение частоты

Обобщенные результаты вагостимуляции по данным указанных авторов

№ п/п	Авторы, годы опубликования	Число пациентов	Минимальный период наблюдения, мес	Полное прекращение приступов	Более 50 % сокращение
1	Ben-Menachem и соавт., 1994	67	3,5	—*	38,7 %
3	George и соавт., 1994	67	16,0	—	—
4	Salinsky и соавт., 1996	100	24,0	—	18,4 %
5	Handforth и соавт., 1998	196	3,0	—	—
6	Ben-Menachem и соавт., 1999	64	3,0	—	40,4 %
7	Vonck и соавт., 1999	15	12,0	27 %	67,0 %
8	Murphy, 1999	60	3,0	—	—
9	Sirven и соавт., 2000	45	3,0	—	67,0 %
10	Chavel и соавт., 2003	29	24,0	—	61,0
11	Murphy и соавт., 2003	96	6,0	—	45,0
12	Janszky et al., 2005	47	12,0	13 %	—
13	Benifla и соавт., 2006	41	6,0	—	3,8 %
14	Saneto и соавт., 2006	43	9,0	—	51,0 %
15	Ardesch и соавт., 2007	19	12,0	—	36,8 %
16	De Herdt и соавт., 2007	138	12,0	9 %	59,0 %
17	Montavont и соавт., 2007	50	21,6	—	—
18	Ghaemi и соавт., 2010	144	24,0	6,9 %	61,8 %
19	Elliott и соавт., 2011	436	3,0	—	63,7 %
20	Elliott и соавт., 2011	141	3,0	—	64,8 %
Итого				14,0 %	42,8 %

* Прочерк — о результатах автор не сообщает.

приступов через 3 мес составляла 45 % и через 12 мес 58 % [30]. В другом исследовании среднее сокращение частоты приступов в течение 1–6 лет было, соответственно, 14 %, 25 %, 29 %, 29 %, 43 %, и 50 % [10]. В еще одной серии показатели сокращения частоты приступов улучшились от 28 % через 12 мес до 72 % в течение 5–7 лет. Некоторые пациенты у которых частота приступов не менялась в течение первых 12 мес отмечали значительное сокращение частоты в отдаленном периоде [42]. Сокращение частоты припадков на 50 % произошло почти у

60 %, и показатели прекращения приступов до 10 % в сообщении [20].

При оценке ближайших результатов лечения у пациентов от 10 до 16 мес после имплантации системы стимуляции синокаротидной рефлексогенной зоны в 36,4 % наблюдений приступы прекратились [1, 2]. В 63 % наблюдений частота пароксизмов уменьшилась на 50–70 %, а на ЭЭГ отмечено уменьшение судорожной активности.

Анализ применения вагостимуляции (вне зарегистрированных показаний) для лечения

эпилепсии у детей и подростков показал, что сокращение частоты приступов более чем на 50 % отмечается в такой же пропорции как у взрослых. В общей сложности в этих исследованиях рассмотрены 60 детей, у которых после 3 мес стимуляции сокращение частоты приступов более чем на 50 % отмечено у 23 %. При последующем наблюдении этот показатель улучшился до 31 % через 6 мес, 37 % через 12 мес и 44 % через 18 мес. Эти результаты показывают их сопоставимость с данными у взрослых и подтверждают безопасность и эффективность клинического применения вагостимуляции у детей [34].

Есть указания на еще более благотворное влияние вагостимуляции у детей, чем у взрослых [6]. Грудным детям также были успешно имплантированы вагостимуляторы [17]. По данным исследований [37], 50 % сокращение частоты приступов отмечено у 39 % пациентов через 3 мес, 38 % через 6 мес, 49 % через 12 мес, 61 % через 24 мес и 71 % через 36 мес [38]; 56 % через 3 мес, 50 % через 6, 63 % через 12, 83 % через 24, и 74 % через 36 мес [5]. Почти у 40 % детей отмечается сокращение приступов на 90 % [13, 40], и до 10 % — полное их прекращение [5]. Как и у взрослых, улучшение показателей качества жизни, таких как память, настроение, поведение, реактивность, словесные навыки были зарегистрированы и у детей [28, 44]. Результаты операций у детей не зависели от этиологии заболевания, и пациенты с симптоматической или идиопатической эпилепсией давали одинаковый ответ [34, 35]. В целом атонические приступы хорошо реагировали на вагостимуляцию [17], тогда как миоклонические приступы — хуже [8]. При первично генерализованных приступах и синдроме Леннокса — Гасто также получены хорошие результаты [6]. В некоторых исследованиях, вагостимуляция оказалась еще более эффективной при идиопатической генерализованной эпилепсии, чем для парциальной [36]. Отмечены хорошие результаты вагостимуляции даже у пациентов с сохраняющимися приступами после интракраниального вмешательства [7].

Удовлетворенность пациентов результатами вагостимуляции довольно высокая. В слу-

чайных контрольных исследованиях, улучшение качества жизни отмечали большинство пациентов [33]. Некоторые пациенты, у которых не отмечалось сокращения частоты приступов, также сообщали об улучшении их состояния. Однако причины улучшения качества жизни, внимания, особенно среди пациентов, у которых не отмечалось сокращения частоты приступов, непонятны. Вместе с тем следует подчеркнуть, что показатели улучшения качества жизни приведены на основе аналоговой визуальной шкалы, а не всестороннего нейропсихологического тестирования.

Осложнения вагостимуляции включают в себя осложнения, связанные с самой операцией и с электростимуляцией. В метаанализе из пяти клинических испытаний по одобрению устройства вагостимулятора в США самым частым хирургическим осложнением была местная инфекция [18]. Общая частота инфицирования составляла 2,86 %, но больше чем половина этих пациентов были успешно вылечены только антибактериальной терапией, в то время как приблизительно у 1,1 % требовалось удаление устройства. Во многих случаях устройство было заменено успешно после санации раны. Преходящий паралич голосовых мышц — второе наиболее распространенное хирургическое осложнение вагостимуляции, что составляет 0,7 % [18]. Дисфункция голосовых мышц должна быть минимизирована осторожной манипуляцией на *n. vagus*, с сохранением его питающих сосудов и предотвращением чрезмерной тяги нерва. Преходящая гипестезия в нижней части лица или паралич мимической мускулатуры лица отмечены еще у 0,7 % пациентов [18]. В единичном случае отмечен синдром Горнера. Повреждение кабеля и электропровода обычно происходило с ранними версиями системы вагостимуляции, и редко описаны с модифицированными вагостимуляторами. Данные от изготовителя указывают на то, что в общей сложности было 6 таких случаев из 5000 операций. Среди первых 10000 имплантаций вагостимулятора отмечены только 9 случаев интраоперационной брадикардии или асистолии во время тестирования, что составляет менее 0,1 %. Причиной

такого осложнения, может быть случайное раздражение током сердечных ветвей нерва, что можно минимизировать изоляцией их пленкой от среднешейного отдела ствола блуждающего нерва во время тестирования [11]. Кроме того, следует тщательно осушать рану, и поток подаваемого электрического тока во время тестирования устройства должен увеличиваться постепенно, начиная с 0,25 мА.

Неблагоприятные побочные эффекты у детей такие же, как у взрослых [34, 35]. Аспирационная пневмония и некроз кожи над местом имплантации генератора отмечались в одном случае. Внезапная центральная или обструктивная остановка дыхания во время сна отмечена редко [29, 37, 45].

Побочные эффекты вагостимуляции обычно транзиторные, умеренные и непосредственно связаны с периодом времени, когда проводится стимуляция блуждающего нерва. На начальных этапах пациенты могут испытывать охриплость голоса (20–30 %), парестезии (10 %) или кашель (6 %) а также возможны боль в горле или в шее, диспноэ и головная боль. Однако отмечается значительное уменьшение таких побочных действий через 12 мес и в дальнейшем. Снижение интенсивности или частоты стимуляции может минимизировать эти побочные действия. **Через 3 мес после имплантации вагостимулятора охриплость голоса отмечалась у 62 %, парестезии в горле у 25 %, кашель у 21 %, головные боли у 21 %, боли в горле у 17 %, диспноэ у 16 %, фарингит у 9 %, депрессия у 3 % [33].** Однако через 5 лет все эти проявления регрессировали и оставалась охриплость голоса у 18,7 %. Показатели всех побочных эффектов через 5 лет составляли менее 5 % и только в редких случаях требовали изменения параметров стимуляции [16].

Обсуждение

Точные механизмы, лежащие в основе эффекта вагостимуляции и мишень его действия в центральной нервной системе (ЦНС) для лечения эпилепсии и других неврологических расстройств, несмотря на проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ), функциональной нейровизуализации, анализ нейротрансмиттеров,

и применение других методов исследования, остаются достоверно неизвестными [8]. Большинство авторов предполагают, что антиэпилептический механизм действия вагостимуляции основан на активации восходящей ретикулярной формации ствола головного мозга, которая затем оказывает действие на структуры переднего мозга [8, 47].

Доказано, что возбуждение кожных центростремительных волокон и других сенсорных путей, включая прямую стимуляцию п. vagus на шее, может влиять на синхронизацию ЭЭГ и циклы сна. Поскольку высокочастотные синхронизированные ЭЭГ-паттерны характерны для электроэнцефалографических проявлений приступов, повременная ритмическая стимуляция блуждающего нерва может предотвратить или прервать судорожную эпилептическую активность.

Как известно, блуждающий нерв содержит 20 % эфферентных волокон, которые иннервируют мышцы гортани и осуществляет парасимпатический контроль сердца, легких, и желудочно-кишечного тракта. Более чем 80 % его волокон — афферентные висцеральные и соматические волокна, идущие к головному мозгу. Афферентные волокна блуждающего нерва диффузно проецируются в различные отделы ЦНС, многие из которых являются потенциальными местами эпилептогенеза. Они включают мозжечок, промежуточный мозг, миндалину, гиппокамп, островковую кору и множество центров ствола головного мозга. Большая часть этих волокон идут через чувствительное ядро одиночного пути (nucleus tractus solitarius), в то время как меньшая пропорция формирует прямые, моносинаптические связи с медиальной ретикулярной формацией продолговатого мозга, задним вегетативным ядром блуждающего нерва (nucleus posterior nervi vagi), **постремальной областью (region postrema)** и клиновидным ядром (nucleus cuneatus). **Хотя остается неясным, какой из путей лежит в основе механизма действия вагостимуляции, считается что голубоватое место (locus ceruleus) и заднее ядро шва (nucleus raphe posterior) являются ключевыми посредниками в этом процессе.** Доказано, что двустороннее химическое повреждение этих

центров прекращает подавляющий эффект вагостимуляции на приступы на модели животных. Норэпинефрин и серотонин, которые диффузно выделяются в голубоватом месте и заднем ядре шва, соответственно, могут дать антиконвульсивный эффект, индуцируя интернейроны к высвобождению γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), что приводит к диффузному подавлению нейрональной возбудимости. Однако, уровни ГАМК и метаболитов серотонина в спинномозговой жидкости пациентов, подвергающихся вагостимуляции, обратно пропорционально коррелировали с эффективностью лечения, и нейротрансмиттерные системы, которые участвуют в антиэпилептических эффектах вагостимуляции, остаются неопределенными [8].

Доказано, что унилатеральные центростремительные импульсы блуждающего нерва генерируют билатеральные симметричные ответы в коре головного мозга и подкорковых структурах. Напротив, эфферентная иннервация n. vagus асимметрична. Правый n. vagus иннервирует преимущественно синоатриальный узел, в то время как левый — преимущественно атриовентрикулярный узел, и исследования на собаках показали, что стимуляция правого n. vagus вызывает более выраженную брадикардию, чем стимуляция левого. По этим причинам вагостимулятор рекомендуется имплантировать с левой стороны [8].

Начальные предварительные исследования клинического применения вагостимуляции были посвящены установлению эффективности и безопасности этого метода лечения для сокращения частоты приступов с минимальными побочными эффектами [14, 26]. Установлены рекомендуемые терапевтические параметры [16, 26]. Они выявили, что начало лечения с больших параметров стимуляции намного вероятнее достигнет цели сокращения частоты приступов, чем стимуляция с меньшими показателями. Эти исследования положительно повлияли на одобрение американской комиссией в сфере надзора за лекарственными препаратами и продуктами питания в 1997 вагостимуляции в качестве дополнительного паллиативного лечения МРЭ. При исследова-

нии долгосрочного эффекта стимуляции блуждающего нерва в лечении МРЭ с катамнезом от 1 до 6 лет получены убедительные доказательства его эффективности при многих синдромах эпилепсии. Большой проспективный материал представлен зарубежными исследователями, которые подтвердили полезность стимуляции высокими параметрами для лучшего контроля над приступами [24,39], расширили предполагаемое применение вагостимуляции у пациентов с генерализованными приступами и синдромом Леннокса — Гасто и привели убедительные данные о том, что вагостимуляция не только сокращает частоту приступов, но также уменьшает продолжительность, тяжесть приступов и продолжительность постиктального периода [15, 10].

Хотя стимуляция блуждающего нерва показана у пациентов с преимущественно парциальными или вторично генерализованными приступами, при первично-генерализованных приступах и синдроме Леннокса — Гасто также получены хорошие результаты [6, 8]. В некоторых исследованиях, вагостимуляция оказалась еще более эффективной при идиопатической генерализованной эпилепсии, чем при парциальной [36]. Отмечены хорошие результаты вагостимуляции даже у пациентов с сохраняющимися приступами после интракраниального вмешательства [7]. Однако следует заметить, что в большинстве статей сообщается о проценте сокращения частоты приступов, выраженная как среднее число для всех пациентов без указания на то, у какого числа пациентов отмечено прекращение или сокращение частоты приступов более чем на 50 %, что несколько затрудняет оценку и сравнение результатов разных авторов. Хотя полное прекращение приступов всегда остается целью любого метода лечения, даже 50 % сокращение частоты могут резко улучшить качество жизни пациентов. В дополнение к контролю за приступами, качество жизни пациента зависит также от побочных эффектов и токсичности лечения. Улучшение познавательной функции и настроения, не связанное с частотой приступа, по сути, также отмечена в исследованиях по клиническому применению вагостимуляции.

По обобщенным опубликованным данным хорошие результаты вагостимуляции достигнуты у 56,8 % оперированных (42,8 % — сокращение припадков более чем на 50 % и 14 % — полное прекращение).

Фокальные эпилептические очаги и наличие кортикальных мальформаций, как показали многие исследователи [22, 23, 25, 27], были достоверными факторами прогнозирования хороших результатов при вагостимуляции, но проблема подходящего возраста для этого метода лечения остается дискуссионной. Доказано, что младший возраст к моменту имплантации вагостимулятора, является убедительным показателем прогнозирования хороших результатов [25], тогда как другие исследователи не нашли статистически достоверной корреляции между младшим возрастом и положительными результатами [23, 35].

Заключение

Вагостимуляция — безопасный, эффективный и полезный дополнительный метод лечения МРЭ у взрослых и детей, которые не являются кандидатами на резекционные методы лечения. Хотя вагостимуляция у детей до 12 лет является «применением вне зарегистрированных показаний», доказано, что оно также эффективно у детей с различными типами парциальных и генерализованных приступов, включая катастрофическую детскую эпилепсию как синдром Леннокса — Гасто. Вагостимуляция — потенциально обратимая операция, в отличие от деструктивного хирургического вмешательства, и его эффективность при длительном применении растет с дальнейшим сокращением частоты припадков, по сравнению с антиконвульсивной терапией. Улучшение качества жизни и познавательной способности пациентов является доказательством эффективности этого метода лечения с приемлемыми побочными эффектами. Кроме того, возможность самостоятельного начала стимуляции во время ауры восстанавливает элемент суверенитета в жизни пациентов, которые вынуждены находиться постоянно под опекой окружающих.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Берснев В.П., Карашуров С.Е., Дарвиш А.И. и др. Электростимуляция как метод лечения эпилепсии // *Мат. VI междунар. конф. Нейрох. и невропатол.* — Хабаровск, 2004. — С. 35–36.
2. Берснев В.П., Карашуров С.Е., Степанова Т.С. и др. Радиочастотная электростимуляция в лечении эпилепсии // *Поленовские чтения: Материалы Всероссийск. науч.-практ. конф.* — СПб., 2005. — С. 235–236.
3. Дарвиш А.А. Электростимуляция нервов синкаротидной рефлексогенной зоны в лечении эпилепсии: Дисс.... канд. мед. наук. — СПб., 2005. — 129 с.
4. Рябуха Н.П., Берснев В.П. Многоочаговая эпилепсия: (этиопатогенез, клиника, диагностика и хирургическое лечение). — СПб.: РНХИ, 2009. — 216 с.
5. Alexopoulos A.V., Kotagal P., Loddenkemper T. et al. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmaco-resistant epilepsy // *Seizure.* — 2006. — Vol. 15. — P. 491–503.
6. Amar A.P., Levy M.L., Mc Comb J.G., Apuzzo M.L.J. Vagus nerve stimulation for control of intractable seizures in childhood // *Pediatr. Neurosurg.* — 2001. — Vol. 34. — P. 218–223.
7. Amar A.P., Apuzzo M.L.J., Liu C.Y. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy after failed cranial surgery for intractable epilepsy: results from the VNS therapy patient outcome registry // *Neurosurgery.* — 2004. — Vol. 55. — P. 1086–1093.
8. 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. — P. 2801–2822.
9. Amark P., Stödberg T., Wallstedt L. Late onset bradyarrhythmia during vagus nerve stimulation // *Epilepsia.* — 2007. — Vol. 48. — P. 1023–1024.
10. Ardesch J.J., Buschman H.P.J., Wagener-Schimmel L.J.J.C. et al. Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy: a long-term follow-up study // *Seizure.* — 2007. — Vol. 16. — P. 579–585.
11. Asconape J.J., Moore D.D., Zipes D.P. et al. Bradycardia and asystole with the use of vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: a rare complication of intraoperative device testing // *Epilepsia.* — 1999. — Vol. 40. — P. 1452–1454.
12. Baily P., Bermer F. A sensory cortical representation of the vagus nerv. With a note on the effects low blood pressure on the cortical ekectrogramm // *J. Neurophysiol.* — 1938. — Vol. 1. — P. 405–412.
13. Benifla M., Rutka J.T., Logan W., Donner E.J. Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy in children: indications and experience at The Hospital for Sick Children // *Childs Nerv. Syst.* — 2006. — Vol. 22. — P. 1018–1026.

14. 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 // *Epilepsia*. — 1994. — Vol. 35. — P. 616–626.
15. 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. — Vol. 52. — P. 1265–1267.
16. Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy // *Lancet neurol.* — 2002. — Vol. 1. — P. 477–482.
17. Blount J.P., Tubbs R.S., Kankirawatana P. et al. Vagus nerve stimulation in children less than 5 years old // *Childs Nerv. Syst.* — 2006. — Vol. 22. — P. 1167–1169.
18. Bruce D., Li M., Fraser R., Alksne J. The Neuro-Cybernetic prosthesis (NCP) system for the treatment of refractory partial seizures: surgical technique and outcomes // *Epilepsia*. — 1998. — Vol. 39. — P. 92–95.
19. Chavel S.M., Westerveld M., Spencer S. Long-term outcome of vagus nerve stimulation for refractory partial epilepsy // *Epilepsy Behav.* — 2003. — Vol. 4. — P. 302–309.
20. De Herdt V., Boon P., Ceulemans B. et al. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a Belgian multicenter study // *Eur. J. Paediatr Neurol.* — 2007. — Vol. 11. — P. 261–269.
21. Dell P., Olson R. Thalamic, cortical and cerebellar projections of vagal visceral afferents // *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.* — 1951. — Vol. 145. — P. 1084–1088.
22. Elliott R.E., Morsi A., Kalthorn S.P. et al. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response // *Epilepsy Behav.* — 2011. — Vol. 20. — P. 57–63.
23. Elliott R.E., Rodgers S.D., Bassani L. et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. Clinical article // *J. Neurosurg. Pediatr.* — 2011. — Vol. 7. — P. 491–500.
24. George R., Salinsky M., Kuzniecky R. et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: Long-term follow-up on first 67 patients exiting a controlled study // *Epilepsia*. — 1994. — Vol. 35. — P. 637–643.
25. Ghaemi K., Elsharkawy A.E., Schulz R. et al. Vagus nerve stimulation: outcome and predictors of seizure freedom in long-term follow-up // *Seizure*. — 2010. — Vol. 19. — P. 264–268.
26. 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. — Vol. 51. — P. 48–55.
27. Janszky J., Hoppe M., Behne F. et al. Vagus nerve stimulation: predictors of seizure freedom // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2005. — Vol. 76. — P. 384–389.
28. Kang H.C., Hwang Y.S., Kim D.S., Kim H.D. Vagus nerve stimulation in pediatric intractable epilepsy: a Korean bicentric study // *Acta Neurochir.* — 2006. — Vol. 99 (suppl). — P. 93–96.
29. Khurana D.S., Reumann M., Hobdell E.F. et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: unusual complications and relationship to sleep-disordered breathing // *Childs Nerv. Syst.* — 2007. — Vol. 11. — P. 1309–1312.
30. Labar D. Vagus nerve stimulation for 1 year in 269 patients on unchanged antiepileptic drugs // *Seizure*. — 2004. — Vol. 13. — P. 392–398.
31. Lockard J.S., Congdon W.C., DuCharme L.L. Feasibility and safety of vagal stimulation in monkey model // *Epilepsia*. — 1990. — Vol. 31. — P. 20–26.
32. Montavont A., Demarquay G., Ryolin P. et al. Long-term efficiency of vagus nerve stimulation (VNS) in non-surgical refractory epilepsies in adolescents and adults // *Rev. Neurol. (Paris)*. — 2007. — Vol. 163. — P. 1169–1177.
33. Morris G.L., Mueller W.M. E01-E05 VNS Study Group. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy // *Neurology*. — 1999. — Vol. 53. — P. 1731–1735.
34. Murphy J.V. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy // *J. Pediatr.* — 1999. — Vol. 134. — P. 563–566.
35. Murphy J.V., Torkelson R., Dowler I. et al. Vagal nerve stimulation in refractory epilepsy: the first 100 patients receiving vagal nerve stimulation at a pediatric epilepsy center // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2003. — Vol. 157. — P. 560–564.
36. Ng M., Devinsky O. Vagus nerve stimulation for refractory idiopathic generalised epilepsy // *Seizure*. — 2004. — Vol. 13. — P. 176–178.
37. Rychlicki F., Zamponi N., Cesaroni E. et al. Complications of vagal nerve stimulation for epilepsy in children // *Neurosurg. Rev.* — 2006. — Vol. 29. — P. 103–107.
38. Rychlicki F., Zamponi N., Trignani R. et al. Vagus nerve stimulation: clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients // *Seizure*. — 2006. — Vol. 15. — P. 483–490.
39. Salinsky M.C., Uthman B.M., Ristanovic R.K. et al. Vagus nerve stimulation for the treatment of medically intractable seizures. Results of a 1-year open extension trial // *Arch. Neurol.* — 1996. — Vol. 53. — P. 1176–1180.
40. Saneto R.P., Sotero de Menezes M.A., Ojemann J.G. et al. Vagus nerve stimulation for intractable seizures in children // *Pediatr. Neurol.* — 2006. — Vol. 35. — P. 323–326.
41. Sirven J.I., Sperling M., Naritoku D. et al. Vagus nerve stimulation therapy for epilepsy in older adults // *Neurology*. — 2000. — Vol. 54. — P. 1179–1182.

42. 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. — Vol. 13. — P. 587–590.

43. Vonck K., Boon P., De Have M. et al. Long-term results of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy // *Seizure*. — 1999. — Vol. 8. — P. 328–334.

44. You S.J., Kang H.C., Kim H.D. et al. Vagus nerve stimulation in intractable childhood epilepsy: a Korean multicenter experience // *J. Korean Med. Sci.* — 2007. — Vol. 22. — P. 442–445.

45. Zaaimi B., Grebe R., Berquin P., Wallois F. Vagus nerve stimulation therapy induces changes in heart rate

of children during sleep // *Epilepsia*. — 2007. — Vol. 48. — P. 923–930.

46. Zabara J. Peripheral control of hypersynchronous discharge in epilepsy // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* — 1985. — Vol. 61 (suppl). — P. 162.

47. Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation // *Epilepsia*. — 1992. — Vol. 33. — P. 1005–1012.

48. Zanchetty A., Wang S.C., Moruzzi G. The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat // *Electroencephalograph. clin. neurophysiol.* — 1952. — Vol. 4. — P. 357–361.