

Л.В. Липатова, Т.А. Скоромец, С.А. Громов, С.Д. Табулина, А.В. Второв, М.М. Бондарева,  
А.Г. Нарышкин, И.В. Галанин, С.А. Коровина, Н.А. Сивакова, Ю.Е. Мироненко  
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт  
им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Опыт использования стимуляции блуждающего нерва в лечении фармакорезистентной эпилепсии

**Цель исследования** — определение переносимости и эффективности постоянной стимуляции блуждающего нерва (*vagus nerve stimulation* — VNS) у больных фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ).

**Пациенты и методы.** 9 больным ФРЭ в возрасте от 14 до 38 лет была осуществлена имплантация системы VNS. Длительность катамнеза составила 8–12 мес.

**Результаты исследования.** В первые 2–3 мес после установки стимулятора у половины больных наблюдалось сокращение частоты припадков более чем на 50%, у остальных пациентов такой же положительный эффект был достигнут через 8–12 мес посредством коррекции параметров VNS. У всех больных отмечено снижение частоты, продолжительности и тяжести припадков, укорочение постприпадочного периода. Побочные эффекты в виде дисфонии и першения в горле наблюдались у 12,5% пациентов. Эти нежелательные явления регрессировали при изменении параметров магнитной стимуляции. Положительная динамика по данным электроэнцефалографии в виде уменьшения пароксизмальных эпилептиформных нарушений отмечена в 62,5% наблюдений.

**Выводы.** VNS-терапия является безопасным и эффективным дополнительным методом лечения ФРЭ, позволяющим уменьшить частоту и тяжесть эпилептических припадков.

**Ключевые слова:** эпилепсия; фармакорезистентность; стимуляция вагусного нерва.

**Контакты:** Людмила Валентиновна Липатова; [epilepsy-net@ya.ru](mailto:epilepsy-net@ya.ru)

**Для ссылки:** Липатова ЛВ, Скоромец ТА, Громов СА и др. Опыт использования стимуляции блуждающего нерва в лечении фармакорезистентной эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(спецвыпуск 1):18–21.

### *Experience of Using Vagus Nerve Stimulation to Treat Drug Resistant Epilepsy*

L.V. Lipatova, T.A. Skoromets, S.A. Gromov, S.D. Tabulina, A.V. Vtorov, M.M. Bondareva, A.G. Naryshkin, I.V. Galanin, S.A. Korovina, N.A. Sivakova, Yu.E. Mironenko

V.M. Bekhterev St. Petersburg Psychoneurological Research Institute, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

**Objective.** To determine tolerability and effectiveness of continuous vagus nerve stimulation (VNS) in patients with drug resistance epilepsy (DRE).

**Patients and Methods.** A VNS system was implanted to 9 adults (aged 14–38) with DRE. The duration of catamnesis was 8–12 months.

**Results.** During the first 2–3 months after the VNS system had been implanted, seizure frequency reduced by over 50% in half of the patients with DRE. The remaining patients showed a similar positive effect 8–12 months after the VNS parameters had been adjusted. A decrease in seizure frequency, duration and severity, as well as shortening of the post-seizure period were observed in 12.5% of patients. Negative side effects, such as dysphonia and throat discomfort, were found in 12.5% of patients. These undesirable effects were eliminated by adjusting magnetic stimulation parameters. Significant positive EEG dynamics, such as regression of paroxysmal epileptic activity, were obtained in 62.5% the cases.

**Conclusions.** VNS therapy is a safe and effective treatment method for reducing the frequency and severity of seizures in patients with DRE.

**Keywords:** epilepsy; drug resistance; vagus nerve stimulation.

**Contacts:** Lyudmila Lipatova; [epilepsy-net@ya.ru](mailto:epilepsy-net@ya.ru)

**Reference:** Lipatova LV, Skoromets TA, Gromov SA, et al. Experience of Using Vagus Nerve Stimulation to Treat Drug Resistant Epilepsy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(1S):18–21.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1S-18-21>

Несмотря на совершенствование фармакотерапии эпилепсии и появление новейших антиэпилептических препаратов (АЭП), количество больных ФРЭ остается практически неизменным и достигает, по данным разных авторов, 30–40% [1]. У больных эпилепсией чрезвычайно высок риск возникновения различных медико-социальных проблем и ухудшения качества жизни [2]. Больные моносимптомной локально-обусловленной эпилепсией с конкордантностью клинических, электро-

физиологических, нейровизуализационных и нейропсихологических данных могут быть реальными кандидатами на хирургическое лечение, однако многие пациенты не дают согласия на такое лечение. В то же время существуют абсолютные и относительные противопоказания к открытому нейрохирургическому вмешательству у больных эпилепсией.

Учитывая актуальность проблемы ФРЭ, большое внимание уделяется поиску альтернативных малоинва-

живных методов лечения эпилепсии, одним из которых является метод соматической интервенции — стимуляция блуждающего нерва (вагусная стимуляция, *vagus nerve stimulation* — VNS). Механизм вагусной стимуляции до конца не ясен [3] и частично объясняется анатомо-физиологическими особенностями блуждающего нерва, который является парасимпатическим эфферентным нервом, контролирующим вегетативные функции. Эфферентные двигательные волокна берут начало в дорсальном ядре блуждающего нерва. Одновременно вагус является смешанным нервом, и 80% его афферентных волокон несут информацию в мозг от головы, шеи, груди и органов брюшной полости. Афферентные двигательные волокна достигают двойного ядра (*nucleus ambiguus*), заканчиваясь в ядре одиночного пути, имеющего связи со срединным швом и голубоватым местом. Эти связи, скорее всего, обуславливают противосудорожный и другие нейропсихиатрические эффекты VNS.

В клинической практике отработана и с успехом применяется технология стимуляции шейной части левого блуждающего нерва. VNS как метод лечения ФРЭ широко применяется в Европе с 1994 г., а в США с 1997 г. [4, 5]. За это время генераторы частотных импульсов были имплантированы более чем 65 тыс. пациентов с ФРЭ во всем мире. VNS проводится с помощью мультипрограммного импульсного генератора, имплантируемого в стенку грудной клетки слева. Генератор посылает электрические сигналы левому блуждающему нерву через биполярный проводник. Электрод прикрепляется к блуждающему нерву в области шеи, рядом с сонной артерией, через отдельный разрез и подводится к генератору подкожно. Современные системы VNS снабжены пультом управления, программным обеспечением. С помощью персонального компьютера возможна телеметрическая (дистанционная) связь с импульсным генератором, в результате чего осуществляется неинвазивное программирование с диагностикой, тестированием устройства и получением необходимой информации. Существует устройство, благодаря которому и сам пациент способен менять режимы стимуляции, поддерживать ту или иную терапевтическую программу.

Эффективность и безопасность VNS у больных эпилепсией была подтверждена в 2 двойных слепых исследованиях у 313 больных ФРЭ [6, 7]. Отмечено снижение частоты судорожных припадков в среднем на 25–30% по сравнению с исходными показателями. С течением времени контроль над судорожными припадками сохранялся или даже улучшался, вопреки известному эффекту привыкания [8]. В ходе лечения не зарегистрировано серьезных неблагоприятных эффектов, вероятно связанных с VNS [7]. Экспертами Американской неврологической академии (*American Academy of Neurology*) был сделан вывод, что использование VNS при эпилепсии одновременно «эффективно и безопасно» [5].

**Целью** настоящего исследования являлась оценка переносимости и эффективности постоянной VNS у больных ФРЭ.

**Пациенты и методы.** В течение 3 лет (с 2011 по 2013 г.) система постоянной VNS (производитель — *Cyberonics*, США) была установлена 9 больным ФРЭ (3 женщинам и 6 мужчинам) в возрасте от 14 до 38 лет с длительностью заболевания >10 лет.

Для уточнения диагноза применяли ряд методов обследования: клинико-anamnestический, неврологический осмотр и психологическое тестирование, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, электроэнцефалографию (ЭЭГ). Для VNS-терапии были отобраны следующие кандидаты: 1 (11,1%) пациент с синдромом Драве с частыми серийными миоклоническими и первично-генерализованными судорожными припадками, неоднократными эпилептическими статусами в анамнезе, выраженным снижением интеллектуально-мнестических функций и 8 (88,9%) пациентов с симптоматической локализационно-обусловленной формой эпилепсии (ЛОЭ) с частыми простыми, сложными парциальными и вторично-генерализованными судорожными припадками.

Очаговая неврологическая симптоматика, представленная гиперкинетическим и атактическим синдромами, имела у 3 (33,3%) пациентов.

При МРТ головного мозга у 2 пациенток обнаружены грубые органические очаги (кавернозная ангиома правой височной области — у одной и туберсы — у второй), у 7 — диффузный атрофический процесс с формированием наружной и внутренней гидроцефалии. ЭЭГ-картина у пациента с синдромом Драве была представлена наличием генерализованной эпилептиформной активности, у остальных выявлялась пароксизмальная активность (ПА) эпилептического типа с формированием зеркальных очагов и вторичным вовлечением в патологический процесс диэнцефальных отделов ствола мозга.

Психологическое обследование выявило значительное снижение когнитивных функций у 3 (33,3 %) больных, у остальных пациентов имели место ухудшение зрительной и речевой памяти, неустойчивость внимания, астенические проявления. Повышение уровня тревожности определялось в 4 (44,4%) наблюдениях, депрессия легкой и умеренной степени — в 2 (22,2%).

Несмотря на постоянный прием различных комбинаций АЭП, у пациентов сохранялись частые (от одного в неделю до нескольких в день) полиморфные эпилептические припадки. Показаний к интракраниальному нейрохирургическому вмешательству у больных данной группы не было, что и послужило основанием для лечения VNS.

Под эндотрахеальным наркозом пациентам была проведена имплантация системы для стимуляции левого блуждающего нерва. Из разреза на шее обнажали левый сосудисто-нервный пучок, выделяли левый блуждающий нерв, на котором устанавливали биполярные электроды. На передней поверхности грудной клетки слева формировали подкожную полость, в которую через подкожный туннель выводили дистальный конец кабеля, имеющий соединительный штекер. Затем в образованную полость имплантировали стимулятор. Штекер кабеля вставляли в специальный разъем стимулятора, после чего проводили две пробные контрольные стимуляции нерва. В послеоперационном периоде осложнений не отмечалось. Стимулятор не включали до момента снятия швов. После снятия швов проводили программирование работы стимулятора в течение 14 нед, в ходе которого подбирали оптимальные параметры стимуляции. Коррекция медикаментозной противосудорожной терапии не проводилась.

В дальнейшем осуществляли клинический и нейрофизиологический контроль изменений. Для достижения наилучших результатов параметры стимуляции изменяли индивидуально, в зависимости от переносимости VNS и особенностей клинического течения заболевания.

**Результаты исследования.** Уже в течение первых 2–3 мес наблюдалось существенное сокращение частоты припадков (более чем на 50%) у 4 (44,4%) больных, у остальных пациентов положительный эффект был получен через 8–12 мес после имплантации системы VNS. Наряду с изменением частоты приступов все пациенты отмечали снижение продолжительности и тяжести припадков, укорочение постприступного периода.

Для иллюстрации приводим клиническое наблюдение.

**Больная А., 23 лет,** поступила в клинику лечения эпилепсии с жалобами на частые, до ежедневных, приступы без утраты сознания в виде «раскидывания» рук, сопровождающиеся сердцебиением, дрожью во всем теле, длительно до нескольких минут, иногда трансформирующиеся в генерализованные судорожные тонико-клонические припадки с прикусом языка; редкие головные боли; снижение памяти и внимания.

Из анамнеза известно, что пациентка больна с детства. Родилась от первых родов, от первой беременности, протекавшей на фоне сильного токсикоза первой половины, гестоза второй половины, постоянной угрозы прерывания беременности с 28-й недели. Роды произошли на 32-й неделе беременности после стимуляции, проведенной по экстренным показаниям в связи с появлением признаков нарушения жизнедеятельности плода и длительным безводным периодом (25 ч). Масса новорожденной составила 1320 г, длина тела — 41 см. Оценка по шкале Апгар — 7 баллов. В первые месяцы жизни девочка наблюдалась педиатром по поводу недоношенности.

В возрасте 11 мес развился фебрильный судорожный приступ. В 1,5 года появились слабость в левых конечностях, ежедневные, до нескольких раз в сутки, припадки (напряжение конечностей, вытягивание ног в течение нескольких секунд). Была назначена противоэпилептическая терапия: люминал, который вскоре был отменен в связи с неэффективностью, затем — финлепсин, на фоне приема которого отмечалась длительная ремиссия припадков. Левосторонний гемипарез регрессировал к 3 годам. В 7-летнем возрасте финлепсин был постепенно отменен.

В 3 года больная перенесла серозный менингит, в 12 лет — закрытую черепно-мозговую травму (ЗЧМТ), сотрясение головного мозга. В 2002 г., после ЗЧМТ, на фоне стрессовой ситуации и менархе, эпилептические приступы возобновились: сначала появились парциальные приступы, затем — вторично генерализованные тонико-клонические судорожные припадки. При обследовании был установлен диагноз: симптоматическая эпилепсия, туберозный склероз. С июля 2004 г. принимала депакин-хроно в дозе 1500 мг/сут. Контроля приступов достичь не удалось. Кроме того, на фоне приема АЭП появились нежелательные явления (увеличение массы тела, выпадение волос), в связи с чем вальпроаты были отменены. Начата терапия топамаксом, достигнута доза 20 мг/кг/сут. В связи с плохой переносимостью (сонливость, снижение внимания) препарат был отменен. В течение многих лет проводилось лечение различными комбинациями АЭП (вальпроаты, карбамазепин, левитирацетам, ламотриджин), но достичь контроля припадков не удавалось.

**Анамнез жизни:** наследственность эпилепсией неотягощена. Образование — неполное среднее (закончила 6 классов коррекционной школы), инвалид II группы.

**Соматический статус:** правильного телосложения, пониженного питания. Масса тела — 40 кг, рост — 150 см. Кожные покровы сухие, на коже имеются множественные гипопигментированные пятна, ангиофибромы лица, участки «шагреновой кожи» в поясничной области, фибромы ногтевого ложа на руках и ногах, фибромы туловища. ЧСС 70 в минуту, АД 100/60 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Край печени — у реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Дизурических нарушений нет.

**Психический статус:** сознание ясное, контактна, ориентирована правильно. Психопродуктивной симптоматики нет. Фон настроения снижен. Тревожна, фиксирована на своем заболевании. Суицидальных тенденций не выявлено.

**Неврологический статус:** черепно-мозговые нервы — зрачки D=S, реакция зрачков на свет живая, горизонтальный нистагм при взгляде в сторону, вертикальный при взгляде вверх. Симптомов орального автоматизма нет. Глубокие рефлексы живые, S>D, сила полная. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива. Менингеальные симптомы отрицательны.

МРТ головного мозга выявила наличие множественных очагов туберозного склероза, признаки сообщающейся гидроцефалии. На ЭЭГ — диффузные умеренные нарушения биоэлектрической активности головного мозга; локальные изменения по типу раздражения в затылочных долях, больше слева; локальные изменения по типу снижения функции в лобно-височных областях.

При УЗИ определялось полиорганное поражение: рабдомиома сердца, ангиолипома печени, ангиолипозитоз и поликистоз почек, узловое изменение щитовидной железы.

При осмотре психологом обнаружено выраженное ослабление когнитивных функций в виде неустойчивости и асимметрии внимания, ослабления кратковременной памяти, в большей степени — зрительной; замедление темпа умственной работоспособности, снижение уровня обобщенности мышления.

Установлен диагноз: туберозный склероз. Симптоматическая эпилепсия с частыми сложными парциальными, вторично-генерализованными судорожными припадками, склонными к серийному течению, интеллектуально-мнестическим снижением.

Во время пребывания в клинике, несмотря на попытки подобрать рациональные комбинации АЭП, наблюдались частые (до 2–5 в день) парциальные приступы. В связи с неэффективностью фармакотерапии больной проведена имплантация системы для постоянной стимуляции левого блуждающего нерва. Терапия АЭП после операции не менялась.

В течение 8 мес после операции у пациентки наблюдалась полная ремиссия припадков, что позволило ей продолжить обучение в вечерней школе, а через некоторое время выйти замуж.

Значительное сокращение числа приступов было достигнуто и у пациента с синдромом Драве: в течение последних полутора лет эпилептических статусов у данного пациента не было, регрессировал дефект в интеллектуально-

мнестической сфере (начал читать и писать), улучшились походка и навыки самообслуживания.

Нежелательные явления при VNS-терапии были редки: только у 1 (11,1%) пациентки развились дисфония и першение в горле, которые были устранены после изменения параметров магнитной стимуляции.

Контрольное ЭЭГ-исследование через 6 мес после имплантации системы для VNS-терапии показало наличие по-

ложительной динамики в виде регресса эпилептиформной пароксизмальной активности у 5 (55,6%) больных, что коррелировало с достигнутым клиническим эффектом.

Таким образом, VNS-терапия является безопасным и эффективным дополнительным методом немедикаментозного лечения ФРЭ, позволяющим сократить частоту и тяжесть эпилептических припадков у труднокурабельных больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зенков ЛР. Фармакорезистентная эпилепсия. Москва: МЕДпресс-информ; 2003. [Zenkov LR. Farmakorezistentnaya epilepsiya. Moscow: MEDpress-inform; 2003.]
2. Громов СА, Липатова ЛВ. Медико-социальные аспекты риска развития осложнений жизни больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001;101(7):22–26. [Gromov SA, Lipatova LV. Mediko-sotsial'nye aspekty riska razvitiya oslozhnenii zhizni bol'nykh epilepsiei. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2001;101(7):22–26.]
3. 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;35(3):616–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02482.x>.
4. Хачатрян ВА, Маматханов МР, Лебедев КЭ. Вагостимуляция в системе хирургического лечения эпилепсии (обзор литературы). *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2012;(2–3):152–61. [Khachatryan VA, Mamatkhanov MR, Lebedev KE. Vagostimulyatsiya v sisteme khirurgicheskogo lecheniya epilepsii (obzor literatury). *Neirokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*. 2012;(2–3):152–61.]
5. Amar AP, Elder JB, Apuzzo MLJ. Vagal nerve stimulation for seizures. Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR, editors. *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*. Heidelberg: Springer; 2009. P. 2801–22.
6. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*. 1998;51(1):48–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.51.1.48>.
7. Morris GL 3rd, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology*. 1999;53(8):1731–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.53.8.1731>.
8. Salinsky MC, Uthman BM, Ristanovic RK, et al. Vagus nerve stimulation for the treatment of medically intractable seizures. Results of a 1-year open extension trial. *Arch Neurol*. 1996;53(11):1176–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1996.00550110128021>.