

Л.В. Липатова, Т.А. Скородец, 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

Для ссылки: Липатова ЛВ, Скородец 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

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 противоэпилептической 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.

Л И Т Е Р А Т У Р А

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>.