

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРВОГО ОПЫТА НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

Мещерякова А. В.¹, Семкин К. В.², Насибул্লাев И. Д.¹, Сеид-Абла Э. Р.², Коростелёва Т. В.¹

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница скорой медицинской помощи №6», 295026, улица Гагарина, 15, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Мещерякова Алёна Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: meshcheryakova_a_v@mail.ru

For correspondence: Alena V. Meshcheryakova, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: meshcheryakova_a_v@mail.ru

Information about author:

Meshcheryakova A. V., <https://orcid.org/0000-0003-2591-7934>

Semkin K. V., <https://orcid.org/0000-0003-1694-4949>

Nasibullaev I. D., <https://orcid.org/0009-0000-0796-5073>

Seid-Abla E. R., <https://orcid.org/0000-0003-4015-148X>

Korosteleva T. V., <https://orcid.org/0009-0006-7683-4089>

РЕЗЮМЕ

Комплексная терапия эпилепсии – это одна из важных как медицинских, так и социально-экономических проблем научного сообщества. При этом важно отметить, что наряду с хорошей курябельностью данной патологии встречаются прогностически и диагностически сложные случаи, такие как фармакорезистентная (ФР) эпилепсия. Особенности манифестации симптомов, вариатбельность течения и нейровизуализационных показателей делают ФР эпилепсию сложной для медикаментозной коррекции. Так, терапия ФР эпилепсии в ряде случаев требует не только терапевтической медикаментозной коррекции, но и применения инновационных методов нейрохирургического лечения. Анализ международных и отечественных научных исследований показывает, что одним из наиболее перспективных направлений терапии фармакорезистентной эпилепсии можно считать (уровень доказательности С) имплантацию стимулятора блуждающего нерва. В связи с этим, целью данной работы является проведение ретроспективного комплексного анализа первого опыта нейрохирургического лечения ФР эпилепсии в Республике Крым с применением инновационной методики имплантации стимулятора блуждающего нерва у пациентки Б., с диагнозом: Билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом, нарушением сознания, речевыми и моторными автоматизмами. Фармакорезистентность (G40.0). Мы ретроспективно проанализировали динамику субъективных и объективных критериев эффективности данной методики с учетом изменения неврологического статуса, данных нейровизуализации и оценки качества жизни пациентки в течение нескольких лет после перенесенного оперативного вмешательства. Полученные данные могут свидетельствовать о намеченной положительной тенденции в динамике развития как самого заболевания, так и контролируемой эффективности стандартизированной фармакотерапии эпилепсии у данной больной и, как следствие, улучшении качества жизни и социализации пациентки.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептический припадок, фокальная идиопатическая эпилепсия, хирургическое лечение, фармакорезистентность, качество жизни, прогноз лечения, эффективность терапии, стимуляция блуждающего нерва.

COMPREHENSIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF THE FIRST EXPERIENCE OF NEUROSURGICAL TREATMENT OF PHARMACORESISTIVE EPILEPSY IN YOUNG PEOPLE IN THE REPUBLIC OF CRIMEA

Meshcheryakova A. V.¹, Semkin K.V.², Nasibullaev I. D.¹, Seid-Abla E. R.², Korosteleva T. V.¹

¹Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Simferopol Clinical Emergency Hospital No. 6, Simferopol, Russia

SUMMARY

Complex therapy of epilepsy is one of the important medical and socio-economic problems of the scientific community. It is important to note that along with good curability of this pathology, there are prognostically and diagnostically complex cases, such as drug-resistant (DR) epilepsy. Features of the manifestation of symptoms,

variability of the course and neuroimaging indicators make DR epilepsy difficult for drug correction. Thus, therapy of DR epilepsy in some cases requires not only therapeutic drug correction, but also the use of innovative methods of neurosurgical treatment. Analysis of international and domestic scientific studies shows that one of the most promising areas of therapy for drug-resistant epilepsy can be considered (level of evidence C) implantation of a vagus nerve stimulator. Therefore, the aim of our work is to conduct a retrospective comprehensive analysis of the first experience of neurosurgical treatment of DR epilepsy in the Republic of Crimea using an innovative technique of implantation of a vagus nerve stimulator in patient B., with a diagnosis of: Bilateral tonic-clonic seizures with focal onset, impaired consciousness, speech and motor automatisms. Drug resistance (G40.0). We retrospectively analyzed the dynamics of subjective and objective criteria for the effectiveness of this technique, taking into account changes in the neurological status, neuroimaging data and assessment of the patient's quality of life over several years after surgery. The data obtained may indicate an intended positive trend in the dynamics of the development of both the disease itself and the controlled effectiveness of standardized pharmacotherapy for epilepsy in this patient and, as a consequence, an improvement in the quality of life and socialization of the patient.

Keywords: epilepsy, epileptic seizure, focal idiopathic epilepsy, surgical treatment, drug resistance, quality of life, treatment prognosis, treatment effectiveness, vagus nerve stimulation.

Эпилепсия является одним из важнейших социально значимых нейродегенеративных заболеваний головного мозга как в международном масштабе, так и в нашей стране. Так, Международная лига по борьбе с эпилепсией и Международное бюро по эпилепсии в 2017 году обозначили определение эпилепсии как заболевания головного мозга, которое подпадает под следующие критерии: 1 – диагностированный эпилептический синдром; 2 – один неспровоцированный приступ и вероятность приступа близкая к общему риску рецидива (более или равно 60 процентов) после двух спонтанных приступов в последующие 10 лет; 3 – не менее двух неспровоцированных эпилептических приступов с интервалом более 24 часов [1].

Важно отметить, что по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), на момент нашего исследования эпилепсией страдают около 50 миллионов человек по всему миру. Данная патология встречается среди всех возрастных групп, особенно детей и взрослых старше 60 лет. Ежегодно количество впервые зарегистрированных случаев эпилепсии превышает 5 миллионов, и данный показатель продолжает увеличиваться. Эпилепсия составляет около 0,5% совокупного глобального бремени болезней [2].

В одном из российских крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследований, которое проводилось в 2010 году, была проанализирована структура эпидемиологии заболеваемости эпилепсии в зависимости от региона проживания больных. По итогу изучения 517 624 историй болезни пациентов в возрасте от 14 лет и выше, проживающих в 14 субъектах Российской Федерации (РФ), было выведено стандартизированное по возрасту значение распространенности эпилепсии, равное 34 случаям на 100 000 [3]. К примеру, в областях восточнее Урала в сравнении с западом РФ замечена более высокая распространенность

заболевания. Также высокая распространенность данного заболевания отмечена в сельской местности по сравнению с городской. Что касается структурно-эпидемиологической характеристики заболеваемости эпилепсией в Республике Крым (РК), то согласно данным Крымстата, в 2023 г. на диспансерном учете зарегистрировано 1279 пациентов с различными нозологическими формами эпилепсии. Однако единого реестра, который бы позволил провести комплексный структурно-эпидемиологический анализ заболеваемости фармакорезистентной (ФР) эпилепсией как в Республике Крым, так и в Российской Федерации в целом, на данный момент в открытом доступе нет.

Несмотря на высокую распространенность, хорошо изученные этиологические и патогенетические причины развития эпилепсии различного генеза, четко выверенные стандарты многоцелевой диагностики и утвержденные клинические рекомендации по курации пациентов с эпилепсией различного генеза, эпилепсия в ряде случаев является труднокурабельным и фармакорезистентным заболеванием [2].

Фармакорезистентная эпилепсия

Принято считать, что фармакорезистентная эпилепсия – это патологическое состояние, при котором исчезает или значительно понижается эффективность применения противоэпилептических препаратов (ПЭП). ФР эпилепсия является одной из наиболее труднокурабельных форм заболевания, при которой часто возникают значительные нейропсихиатрические ухудшения, резко снижается качество жизни и повышается риск внезапной смерти [5].

ФР эпилепсия является неблагоприятным исходом терапии двумя или более оптимально подобранными и примененными схемами лечения противоэпилептическими препаратами. Понятие устойчивой ремиссии определяет отсутствие приступов за отрезок времени в три раза больше, чем

наибольший интервал между приступами до начала лечения, либо больше одного года. ФР эпилепсию необходимо считать динамическим явлением, для которого возможна ремиссия в долгосрочной перспективе [6].

Причиной ФР эпилепсии может быть множество факторов, включая генетическую предрасположенность (повышенная скорость метаболизма ПЭП) [5], изменение чувствительности рецепторов коры головного мозга к ПЭП, киндлинг – провоцирование приступами эпилептогенеза абберантной нейрональной пластичности [7]. Факторами риска ФР эпилепсии также являются полифокальный характер активности головного мозга, черепно-мозговые травмы, вторичный эпилептогенез и развитие очагов эпилептиформной активности вне первичного [8]. Повышение опасности летального исхода при ФР эпилепсии объясняется большим риском развития синдрома внезапной смерти при эпилепсии (sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) и наличием заболеваний, которые могут быть причиной ФР эпилепсии (новообразования головного мозга, нейродегенеративные заболевания) [10].

ФР эпилепсия – комплексная проблема, которая требует как коррективной медикаментозной терапии, так и зачастую нейрохирургического вмешательства. Одним из самых современных и инновационных подходов к хирургическому лечению ФР эпилепсии во всем мире на данный момент принято считать метод стимуляции блуждающего нерва [11].

Стимуляция блуждающего нерва

Стимуляция блуждающего нерва (Vagus Nerve Stimulation (VNS) – нейромодулирующий метод лечения, используемый в качестве off-label (за пределами инструкции) для людей с ФР эпилепсией. Церебральная резективная хирургия (процедура, во время которой ткань головного мозга резецируется для удаления очага приступа) в некоторых случаях является альтернативой фармакотерапии при ФР, но не все пациенты с фокальными приступами при ФР эпилепсии подходят под «критерии включения» для внутричерепной хирургии [11].

Для выполнения VNS осуществляется имплантация устройства, напоминающего по конструкции кардиостимулятор (the Neuro-Cybernetic Prosthesis (NCP)). Стимулирующие электроды NCP передают электрические сигналы от генератора к блуждающему нерву. Для каждого пациента индивидуально настраивается частота, интенсивность и продолжительность стимуляции (парадигма стимуляции) [12]. Для дальнейшего прерывания приступов, пациент может активировать NCP самостоятельно, поместив магнит

над электродом, когда приступ произошел или вот-вот произойдет [11].

Важно отметить, что по результатам одного из крупнейших российских ретроспективных мультицентровых наблюдательных исследований, было определено, что через два года после проведения стимуляции блуждающего нерва, частота эпилептических приступов снизилась более чем на 50% у 67% всех пациентов [13].

Клинический случай

Пациентка Б., 30 лет, была госпитализирована в декабре 2022 г. в отделение нейрохирургии «ГБУЗ РК СКБ СМП №6» г. Симферополь с диагнозом: Билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом, с нарушением сознания, речевыми и моторными автоматизмами. Фармакорезистентность (G40.0). Предъявляла жалобы на частые (до 5 раз в день, до 7 дней в месяц) эпилептические припадки и неэффективность проводимой противосудорожной терапии. Со слов родственников установлено, что приступы носят типичный характер и клинически соответствуют картине тонико-клонических генерализованных припадков с речевым и моторным автоматизмами. В истории болезни отмечалось присутствие ауры, которая стала наблюдаться перед приступами с конца 2019 г. Характерно, со слов медицинского персонала и родственников, что после ауры, пациентка в момент приступа озирается, садится, ее сознание изменяется, глаза направлены в сторону, затем она кричит, наблюдается сильная дрожь в теле, совершает автоматические движения, после чего замолкает или односложно повторяет: «Надо, мне надо». По окончании пароксизма у пациентки обычно короткий сон до 15-30 мин. Приступы наблюдаются в дневные и ночные часы, но чаще ночью. Наследственность отягощена по линии отца: у сестры отца криптогенная эпилепсия с подросткового возраста. На момент первичного осмотра по анамнезу принимает ламотриджин в суточной дозе 500 мг, перампанел в суточной дозе 8 мг.

Анамнез заболевания: пациентка Б. болеет с 2004 г. (с 12 лет), когда появились приступы коротких замираний (по типу абсансов). 2 года не лечилась, затем присоединились генерализованные тонико-клонические приступы 3-4 мин. с частотой один-два раза в неделю. Принимала в разное время карбамазепин, вальпроовую кислоту – без значимого клинического эффекта. С мая 2019 г. приступы стали чаще (до 4 раз в неделю), амбулаторно был назначен ламотриджин 400 мг/сут. В связи с неэффективностью терапии лечащим неврологом по месту жительства с августа 2020 г. была увеличена доза ламотриджина до 500 мг/сут, и в схему терапии добавлен леветирacetам с титрацией дозы до 1000 мг 2 раза в день. В

конце 4 квартала 2020 г. наблюдалось некоторое улучшение состояния женщины – приступы стали реже (до 3 раз в месяц). Однако, уже весной 2021 г. пациентка отметила резкое ухудшение состояния, увеличение частоты и интенсивности приступов: они стали носить полиморфный характер и клинически проявляться до 13 раз в месяц. С мая 2021 г. была увеличена доза ламотриджина до 550 мг/сут, леветирацетама до 25000 мг/сут. В связи с неэффективностью коррекции суточной дозы используемых ПЭП лечащим неврологом с осени 2021 г. была предложена схема, по которой предполагалась постепенная замена леветирацетама на перампанел, а доза ламотриджина была снижена до 500 мг/сут. Весной 2022 г. у пациентки в среднем наблюдалось 9 приступов в месяц, летом число приступов возросло до 12 в месяц, в сентябре 13 приступов, в октябре, соответственно, 16.

Стоит отметить, что на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) от ноября 2020 г. наблюдаются очаги эпиактивности то в левой, то в правой височно-теменно-затылочной областях. А при обследовании в августе 2021 г. выявлена отрицательная динамика: так в записи сна регистрируются эпиплептоформные изменения низкого индекса, представленные спайками по левой височной области с периодическим распространением на теменную область с амплитудой до 90-100 мкВ. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) (эпипротокol HARNES) от мая 2020 г. и контрольного исследования в сентябре 2022 г. органических и очаговых изменений обнаружено не было.

В связи с неэффективностью консервативной терапии, отрицательной динамики течения заболевания консилиумом профильных специалистов было принято решение о необходимости проведения альтернативного метода лечения в виде установки стимулятора блуждающего нерва. В ходе нейрохирургического вмешательства в условиях общей анестезии с искусственной вентиляцией легких произведен поперечный разрез кожи и подкожной клетчатки на 4 см выше ключицы слева. Последовательно, послойно вскрыты фасции шеи и обнажена сонная артерия и яремная вена слева. Из окружающих тканей выделен левый блуждающий нерв, идущий единым стволом, диаметром около 2 мм. Произведен разрез в области грудной клетки слева в районе подмышечной впадины длиной 5 см. Сформирован «карман» для нейростимулятора. Проводником выполнена туннелизация. В «карман» помещен электрод для стимуляции блуждающего нерва. Под микроскопом выполнена имплантация пружинистой части якоря и двух электродов на протяжении 3 см левого блуждающего нерва. Достигнуто плотное соприкосновение с нервом. Подсоединен нейростимулятор.

Помещен в подкожный карман. Измерен импеданс – 1500 Ом.

Послеоперационный период прошел без особенностей, за время наблюдения приступов выявлено не было. 09.12.2022 г. пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение у невропатолога, эпилептолога по месту жительства. Контроль ЭЭГ в динамике назначен на декабрь 2023 г. Суточная доза назначенных препаратов: ламотриджин 500 мг, перампанел 8 мг.

Оценка эффективности терапии

В ходе ретроспективного динамического наблюдения (пациентка Б. проходит ежемесячную плановую госпитализацию в течение текущего года после оперативного лечения) с целью оценки состояния и коррекции парадигмы стимуляции, нами анализировались следующие ключевые параметры: динамика неврологического и психического статуса, частота и полиморфизм приступов, изменения на ЭЭГ, МРТ. Одним из значимых результатов медицинской помощи можно считать восприятие пациентом своего функционирования и благополучия (качества жизни). Для систематизации и наиболее полной оценки профильным специалистом субъективных ощущений пациента, больного эпилепсией, целесообразно использовать опросник QOLIE-31. Данный опросник способствует определению уровня тревожности и затруднений, ассоциированных с эпилепсией [14].

Сравнение суммарных результатов опроса, категоризованных по различным аспектам, составляющим качество жизни, представлено на рисунках 1 и 2. Первичный опрос был осуществлен до операции 02.12.2022 г., контрольный опрос проведен через год после операции 12.01.2024 г.

На рис. 1 и рис. 2 видно изменение результатов опроса в каждой отдельной категории. Наибольшее снижение уровня тревожности наблюдается в оценке общей активности и обеспокоенности.

За время проведения мониторинга ретроспективно через год после комплексного лечения прослеживается положительная динамика. На ЭЭГ контроле от 24.12.2023 г. были зафиксированы единичные спайки низкой амплитуды в правой височной области.

При динамической (более 2-х лет) объективной и субъективной оценке неврологического статуса (отсутствие грубой очаговой неврологической симптоматики), динамики частоты, характера и интенсивности самих эпилептических припадков (так, в декабре 2023 г., по словам родственников, наблюдалось 5 приступов, в отличие от октября 2022 г., когда наблюдалось 16 приступов), а также положительных нейровизуализационных изменений по данным ЭЭГ (24.12.2023 г.) и изменения качества жизни в послеоперацион-

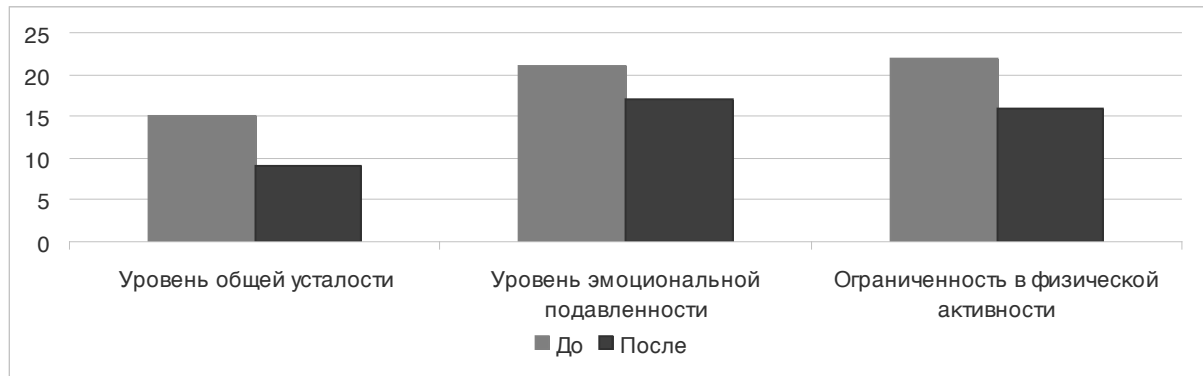


Рис. 1. Сравнение субъективной оценки качества жизни пациентки до и после VNS.
Fig.1. Comparison of the patient's subjective assessment of quality of life before and after VNS.

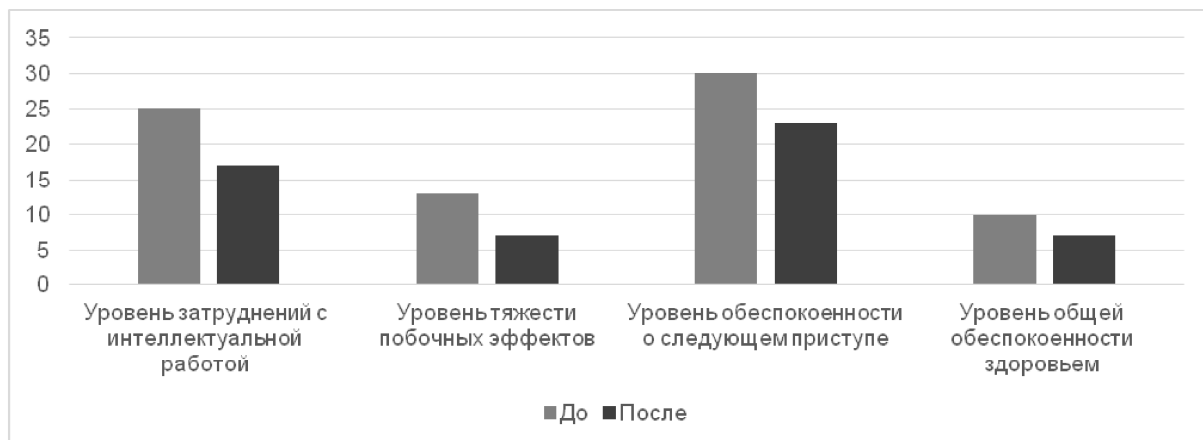


Рис.2. Сравнение субъективной оценки качества жизни пациентки до и после VNS (продолжение).
Fig. 2. Comparison of the patient's subjective assessment of quality of life before and after VNS (continued).

ном периоде, мы можем отметить положительную тенденцию в комплексной терапии ФР эпилепсии в данном клиническом случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия каждого пациента с ФР эпилепсией – это мультидисциплинарная проблема, которая всегда требует индивидуального подхода к определению оптимальной и безопасной терапевтической стратегии. Полученные данные комплексного анализа показывают положительную динамику оценки эффективности терапии. Также стоит отметить, что и контрольные исследования после оперативного вмешательства указывают на более благоприятную нейровизуализационную картину. Анализ полученных субъективных оценок пациентом собственного состояния показывает снижение уровня тревожности, повышение физической и интеллектуальной активности, снижение собственной оценки тяжести приступов. Исходя из этого, полученный опыт первой проведенной в Крыму VNS операции позволяет говорить о высокой перспективности метода для

лечения пациентов с ФР эпилепсией (снижение частоты приступов на 69 процентов).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. Всероссийское общество неврологов, Ассоциация нейрохирургов России, Ассоциация специалистов по клинической нейрофизиологии, Российская противоэпилептическая Лига, Союз реабилитологов России. 12.08.2022 г. URL: <https://ruans.org/Text/Guidelines/epilepsy-2022.pdf>. (Дата обращения: 12.07.2025).
2. Всемирная организация здравоохранения Исполнительный Комитет 146-я сессия EB146/12 Пункт 11 предварительной повестки дня 25 ноября 2019 г. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB146/B146_12-ru.pdf. (Дата обращения 12.07.2025).

3. Guekht A. et al. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res. Epilepsy Res.* 2010;92(2-3):209-218.
4. Pati S., Alexopoulos A. V. Pharmacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies. 2010;77(7):457-467. DOI: 10.3949/ccjm.77a.09061.
5. Шнайдер Наталья Алексеевна, Дмитренко Д. В., Говорина Ю. Б., Муравьева А. В., Котловский Ю. В., Бочанова Е. Н., Фатеева Е. А., Дедюк Н. А., Мустафаева А. В. Влияние полиморфизмов гена CYP2C9 на уровень вальпроевой кислоты в крови у женщин репродуктивного возраста с эпилепсией. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2015;(2). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-polimorfizmov-gena-cyp2c9-na-uroven-valproevoy-kisloty-v-krovi-u-zhenschin-reproduktivnogo-vozrasta-s-epilepsiey>. (Дата обращения 12.07.2025).
6. Schiller Y. Seizure relapse and development of drug resistance following long-term seizure remission. *Arch. Neurol.* 2009;66(10):1233-1239. doi:10.1001/archneurol.2009.211.
7. Bushra Sultana, Marie-Andrée Panzini, Ariane Veilleux Carpentier, Jacynthe Comtois, Bastien Rioux, Geneviève Gore, Prisca R. Bauer, Churl-Su Kwon, Nathalie Jetté, Colin B. Josephson, Mark R. Keezer. Residence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology.* Apr 2021;96(17):805-817. doi: 10.1212/WNL.0000000000011839.
8. 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. doi:10.1227/NEU.0000000000001165.
9. Sillanpää M., Shinnar S. SUDEP and other causes of mortality in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;28(2):249-255. doi:10.1016/j.yebeh.2013.04.016.
10. Panebianco M, Rigby A, Marson AG. Vagus nerve stimulation for focal seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Jul 14;7(7):CD002896. doi:10.1002/14651858.CD002896.pub3.
11. Kral SE, Clark KB. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a review of central mechanisms. *Surgical Neurology International* 2012;3(Suppl 4):S255-9. doi:10.4103/2152-7806.103015.
12. Воронкова К. В., Клочков М. Н., Королева Н. Ю., Иванов С. С., Дмитриев А. Б., Большакова Е. С., Фатыхова Е. Ф., Усольцева А. А., Дмитренко Д. В., Фейгина А. А., Кошеляевская Ю. Н. Эффективность и безопасность применения стимуляции блуждающего нерва у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в Российской Федерации: многоцентровая ретроспективная наблюдательная программа. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2021;13(2):106-122.
13. Amy Nicole Grudzinski, Zafar Hakim, Stephen Joel Coons, David M Labiner, Use of the QOLIE-31 in Routine Clinical Practice, *Journal of Epilepsy.* 1998;11:34-47. doi:10.1016/S0896-6974(97)00110-2.

REFERENCES

1. Clinical recommendations. Epilepsy and status epilepticus in adults and children. All-Russian Society of Neurologists, Association of Neurosurgeons of Russia, Association of Specialists in Clinical Neurophysiology, Russian Antiepileptic League, Union of Rehabilitologists of Russia. 08/12/2022 URL: <https://ruans.org/Text/Guidelines/epilepsy-2022.pdf>. (Accessed 12.07.2025). (in Russ.).
2. Executive Board of the World Health Organization 146th session EB146/12 Item 11 of the preliminary preparations for the day 25 November 2019. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB146/B146_12-ru.pdf. (Accessed 12.07.2025). (in Russ.).
3. Guekht A., et al. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res. Epilepsy Res.* 2010;92(2-3):209-218.
4. Pati S., Alexopoulos A.V. Drug-resistant epilepsy: from pathogenesis to modern and new treatment methods. 2010;77(7):457-467. doi:10.3949/ccjm.77a.09061.
5. Schneider Natalya Alekseevna, Dmitrenko D. V., Govorina Yu. B., Muravyova A. V., Kotlovsky Yu. V., Bochanova E. N., Fateeva E. A., Dedyuk N.A., Mustafaeva A.V. Study of polymorphisms of the CYP2C9 gene at the level of valproic acid in the blood of women of reproductive age with epilepsy. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics.* 2015;(2). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-polimorfizmov-gena-cyp2c9-na-uroven-valproevoy-kisloty-v-krovi-u-zhenschin-reproduktivnogo-vozrasta-s-epilepsiey>. (Accessed 12.07.2025). (In Russ.).
6. Schiller Y. Seizure relapse and development of drug resistance following long-term seizure remission. *Arch. Neurol.* 2009;66(10):1233-1239. doi:10.1001/archneurol.2009.211.
7. Bushra Sultana, Marie-Andrée Panzini, Ariane Veilleux Carpentier, Jacynthe Comtois, Bastien Rioux, Geneviève Gore, Prisca R. Bauer, Churl-Su Kwon, Nathalie Jetté, Colin B. Josephson, Mark R. Keezer. Residence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology.* Apr 2021;96(17):805-817. doi: 10.1212/WNL.0000000000011839.
8. 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. doi:10.1227/NEU.0000000000001165.

9. Sillanpää M., Shinnar S. SUDEP and other causes of mortality in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28(2):249-255. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.04.016.

10. Panebianco M, Rigby A, Marson AG. Vagus nerve stimulation for focal seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jul 14;7(7):CD002896. doi:10.1002/14651858.CD002896.pub3.

11. Krah SE, Clark KB. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a review of central mechanisms. *Surgical Neurology International* 2012;3(Suppl 4):S255-9. doi:10.4103/2152-7806.103015.

12. 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 Y.N. Efficacy and safety of using vagus nerve stimulation in patients with pharmacoresistant epilepsy in the Russian Federation: a multi-center retrospective observational program. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2021;13(2):106-122. (In Russ.).

13. Amy Nicole Grudzinski, Zafar Hakim, Stephen Joel Coons, David M Labiner, Use of the QOLIE-31 in Routine Clinical Practice, *Journal of Epilepsy*. 1998;11:34-47. doi:10.1016/S0896-6974(97)00110-2.