Карагандинский медицинский университет имени Петра Поспелова

УДК 616.853-085.839:612.015.11 На правах рукописи

АБЗАЛОВА ВЕРОНИКА ФАРИТОВНА

Влияние управляемой нейромодуляции на уровень биомаркеров у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией

8D10100 – «Медицина»

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научный руководитель
доктор медицинских наук
Тулеубаев Берик Еркебуланович
Заведующий кафедрой травматологии и нейрохирургии
НАО "КМУ им. П. Поспелова"

Зарубежный консультант
Кандидат медицинских наук
Дмитриев Александр Борисович
Врач-нейрохирург,
Центр Новых Медицинских Технологий
г. Новосибирск. Россия

Республика Казахстан
Караганда, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ..... 3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ 4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ 7
ВВЕДЕНИЕ..... 8
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 14
1.1 Распространённость заболевания..... 14
1.2 Специфика эпидемиологии эпилепсии в Республике Казахстан..... 15
1.3 Концепция медикаментозной резистентности и ограничения традиционной резективной хирургии..... 16
1.4 Сравнительный анализ методов нейромодуляции при фармакорезистентной эпилепсии..... 20
1.5 Доказательная база методов нейромодуляции..... 22
1.6 Инновационные подходы к нейровизуализации и инвазивному мониторингу 27
1.7 Клинический опыт и прорывные технологии в Республике Казахстан.... 29
1.8 Институциональное признание и развитие нейромодуляции в Центральной Азии 33
1.9 Вариабельная эффективность VNS 33
1.9.1 Оценка эффективности VNS-терапии в настоящее время……34
1.9.2 Интеграция молекулярных биомаркеров……36
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 42
2.1 Объект клинического исследования 42
2.2 Сбор данных и индивидуальная регистрационная карта..... 46
2.3 Методы исследования..... 46
2.4 Методы лечения. Техника оперативного вмешательства……50
2.5 Методы лабораторного исследования 51
2.6 Протокол программирования и титрования параметров VNS-терапии….56
2.7 Методы статистической обработки материала исследования..... 57
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ..... 58
ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... 84
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ 86
ПРИЛОЖЕНИЯ……...99

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 7.32-2001. (Межгосударственный стандарт). Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

Кодекс Республики Казахстан. О здоровье народа и системе здравоохранения (с актуальными изменениями и дополнениями).

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении Положения о деятельности медицинских организаций, оказывающих нейрохирургическую помощь.

Международный стандарт этических норм и качества научных исследований «Good Clinical Practice» (Надлежащая клиническая практика).

Хельсинкская декларация прав пациентов, утвержденная Всемирной Медицинской Ассоциацией.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Биомаркер - объективно измеряемая характеристика, которая оценивается как индикатор нормальных биологических процессов, патогенных процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство.

Вторичная генерализация (билатеральная тонико-клоническая трансформация) - процесс быстрого двустороннего распространения патологической эпилептической активности из первичного фокуса на оба полушария головного мозга, сопровождающийся утратой сознания и тонико-клоническими судорогами.

Вторичный эпилептогенез - процесс формирования новых, независимых эпилептических очагов вследствие хронического раздражения интактных областей мозга патологическими разрядами из первичного фокуса.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) - физиологический барьер между кровеносной системой и центральной нервной системой, нарушение проницаемости которого при эпилепсии приводит к пассивному выходу нейроспецифических белков (например, UCH-L1) в системный кровоток.

Глубокая стимуляция мозга (DBS) - хирургический метод нейромодуляции, заключающийся в имплантации электродов в глубокие структуры головного мозга (например, ядра таламуса) с подключением к подкожному генератору импульсов.

Контур (круг) Пейпеза - макроструктурная нейроанатомическая сеть лимбической системы (включающая гиппокамп, передние ядра таламуса, поясную извилину), которая при тяжелых формах эпилепсии выступает магистралью для быстрого распространения патологической гиперсинхронизации.

Лонгитюдное исследование - метод научного исследования, при котором одна и та же группа пациентов наблюдается на протяжении длительного времени (в данном исследовании - 12 месяцев) с многократной стандартизированной фиксацией изучаемых клинических и лабораторных параметров.

Молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMP-молекулы, «алармины») - эндогенные внутриклеточные молекулы (включая белок HMGB1), которые высвобождаются во внеклеточное пространство при клеточном стрессе или повреждении, запуская каскад стерильного нейровоспаления через активацию рецепторов микроглии.

Мультифокальная эпилепсия - форма заболевания, при которой в головном мозге существуют две и более независимые зоны начала приступов (эпилептогенные фокусы), что является прямым противопоказанием для традиционной изолированной резективной хирургии.

Нейровоспаление - реакция иммунной системы центральной нервной системы, характеризующаяся активацией микроглии и астроцитов, выработкой цитокинов, хемокинов, вторичных мессенджеров и активных форм кислорода.

Нейромодуляция - обратимое терапевтическое изменение активности центральной или периферической нервной системы посредством направленного электрического или химического воздействия.

Нон-респондер - пациент, не демонстрирующий клинически значимого ответа на проводимую терапию (процент снижения частоты приступов составляет менее 50% от исходного уровня).

Респондер - пациент, демонстрирующий клинически значимый положительный ответ на проводимую терапию (снижение частоты эпилептических приступов на 50% и более от исходного уровня).

Стереоэлектроэнцефалография (SEEG) - минимально инвазивный метод регистрации электрической активности структур головного мозга через интрацеребральные электроды, имплантированные по стереотаксическим координатам.

Стерильное воспаление - воспалительная реакция в ткани головного мозга, развивающаяся в отсутствие инфекционного агента в ответ на эксайтотоксичность и выброс молекул повреждения, приводящая к перманентному снижению порога судорожной готовности.

Стимуляция блуждающего нерва (VNS) - метод периферической нейромодуляции, заключающийся в дозированном электрическом воздействии на шейный ствол блуждающего нерва с целью подавления эпилептической активности и системной иммуномодуляции.

Убиквитин-протеасомная система (UPS) - внутриклеточный АТФ-зависимый механизм деградации поврежденных или неправильно свернутых белков, регулятором которого выступает фермент UCH-L1, обеспечивающий защиту нейронов от накопления нейротоксичных агрегатов.

Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) - неспособность достичь устойчивого контроля над приступами после применения как минимум двух адекватно подобранных, правильно используемых и переносимых схем противоэпилептических препаратов в виде монотерапии или комбинации.

Холинергический противовоспалительный путь - физиологический механизм, посредством которого стимуляция блуждающего нерва (VNS) ингибирует системное воспаление и подавляет синтез провоспалительных цитокинов (через активацию α7-никотиновых рецепторов макрофагов и микроглии).

Эксайтотоксичность - патологический процесс повреждения и гибели нервных клеток, возникающий в результате их гиперактивации (гипервозбудимости) во время эпилептических приступов и приводящий к выбросу маркеров нейродегенерации.

Элоквентные зоны коры - функционально значимые области коры головного мозга, отвечающие за моторные, речевые, зрительные или мнестические функции, хирургическое повреждение которых неизбежно ведет к тяжелому неврологическому дефициту.

Эпилептогенная зона - участок или сеть структур головного мозга, являющиеся первичным источником генерации эпилептических приступов, точная локализация которых необходима для успешного хирургического или нейромодулирующего вмешательства.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВЭЭГ - видео-электроэнцефалографический мониторинг
ГЭБ - гематоэнцефалический барьер
КТ - компьютерная томография
МРТ - магнитно-резонансная томография
ПЭП - противоэпилептические препараты
ПЭТ-КТ - позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
ФРЭ - фармакорезистентная эпилепсия
ЭЭГ - электроэнцефалограмма
ANT - передние ядра таламуса (Anterior Nucleus of the Thalamus)
DAMP - молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (Damage-Associated Molecular Pattern)
DBS - глубокая стимуляция мозга (Deep Brain Stimulation)
ELISA - твердофазный иммуноферментный анализ (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
FCD - фокальная корковая дисплазия (Focal Cortical Dysplasia)
HMGB1 - белок группы высокой мобильности 1 (High Mobility Group Box 1)
ILAE - Международная противоэпилептическая лига (International League Against Epilepsy)
NSE - нейрон-специфическая енолаза (Neuron-Specific Enolase)
RNS - реактивная нейростимуляция (Responsive Neurostimulation)
SEEG / СЭЭГ - стереоэлектроэнцефалография (Stereoelectroencephalography)
TLR4 - Toll-подобный рецептор 4 (Toll-like receptor 4)
UCH-L1 - убиквитин С-концевая гидролаза L1 (Ubiquitin C-terminal Hydrolase L1)
UPS - убиквитин-протеасомная система (Ubiquitin-Proteasome System)
VNS - стимуляция блуждающего нерва (Vagus Nerve Stimulation)

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственно-устойчивая эпилепсия, от которой страдает до 30% пациентов с установленным диагнозом эпилепсия [1], представляет собой серьезную клиническую и социально-экономическую проблему современного здравоохранения. Особенно уязвимой группой являются дети, у которых длительно персистирующие, частые приступы неминуемо приводят к тяжелым нарушениям когнитивного и физического развития, проблемам с приобретением новых навыков, обучаемостью и глубокой социальной дезадаптации [2]. Для пациентов, которые не являются кандидатами на традиционную резективную хирургию по причине мультифокальности эпилептогенных очагов, их глубокого расположения в функционально значимых (элоквентных) зонах головного мозга, или ввиду чрезвычайной сложности эпилептогенной сети, методы управляемой нейромодуляции выступают в качестве основного и часто единственного эффективного инструмента лечения.

Лекарственно-устойчивая эпилепсия представляет собой тяжелое социально значимое заболевание, требующее комплексного мультидисциплинарного подхода. В Республике Казахстан данная проблема стоит особенно остро в педиатрической практике: согласно официальным данным Министерства здравоохранения на 1 января 2022 года, в Электронном регистре диспансерных больных состояло 76 678 пациентов с эпилепсией, из которых 27 545 человек (35,9%) составляли пациенты в возрасте до 18 лет [3]. Многие формы фармакорезистентной эпилепсии в детском возрасте отличаются сложной клинической картиной, стремительным развитием когнитивных нарушений и атипичным паттерном распространения патологической активности, что диктует острую необходимость максимально высокоточной прехирургической диагностики и применения передовых методов лечения [4,5].

«Золотым стандартом» диагностики в сложных клинических ситуациях в мировой практике выступает стереоэлектроэнцефалография (СЭЭГ) [6]. Благодаря минимальной инвазивности и возможности точного трехмерного картирования эпилептогенных сетей, в передовых зарубежных клиниках метод активно и повсеместно применяется для лечения педиатрического населения [6]. Аналогичным образом, при невозможности проведения резекционных вмешательств, передовой альтернативой выступает глубокая стимуляция мозга (DBS), в частности нейромодуляция передних ядер таламуса (ANT DBS) [7,8].

В Республике Казахстан официальное внедрение СЭЭГ в клиническую практику состоялось в 2024 году [9]. В феврале 2024 года, в Карагандинской области была успешно проведена первая операция по имплантации стимулятора передних ядер таламуса. В соответствии с фундаментальными биоэтическими принципами и стандартами трансляционной медицины, имплементация данных высокотехнологичных инвазивных нейронавигационных методик закономерно осуществляется в рамках стратегии

поэтапной интеграции. Первичная клиническая апробация, отработка хирургических протоколов и настройка оборудования были проведены на взрослом контингенте пациентов (первым реципиентом системы ANT DBS стал пациент 2000 года рождения с верифицированным в 14-летнем возрасте диагнозом фармакорезистентной эпилепсии) [10].

Успешная валидация протоколов СЭЭГ и доказанная безопасность методов нейромодуляции у взрослых пациентов формируют надежный методологический фундамент для их последующей экстраполяции на педиатрическую практику. Учитывая колоссальную долю детей в структуре заболеваемости, приоритетной задачей развития национальной программы хирургии эпилепсии в настоящее время является целенаправленная адаптация навыков проведения стерео-ЭЭГ под анатомо-физиологические особенности растущего детского черепа, а также узкопрофильная подготовка специалистов для безопасного и эффективного внедрения данных технологий в лечение детей со сложными формами заболевания. Исторически терапевтическая эффективность нейромодуляции (в частности, стимуляции блуждающего нерва - VNS, и глубокой стимуляции мозга - DBS) оценивалась ретроспективно, с опорой на субъективные клинические наблюдения, ведение дневников приступов, а также данные ЭЭГ [11]. Однако эти подходы обладают существенными ограничениями: клиническое улучшение, особенно при VNS-терапии, наступает медленно, демонстрируя так называемый «накопительный эффект», а транзиторные изменения на поверхностной ЭЭГ не всегда напрямую отражают истинный клинический ответ [12].

В последние десятилетия парадигма патофизиологии эпилепсии претерпела значительный сдвиг. Научным сообществом признана критическая роль стерильного нейровоспаления в эпилептогенезе [13,14]. Этот процесс характеризуется нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), выбросом молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMP-молекул), массивной выработкой провоспалительных цитокинов, что в совокупности замыкает порочный круг нейрональной гипервозбудимости [15]. Существует гипотеза, подтвержденная экспериментальными данными, что VNS-терапия оказывает свой противосудорожный эффект не только путем ретроградной десинхронизации коры, но и за счет активации холинергического противовоспалительного пути, ингибирующего системное воспаление. Ввиду объективных анатомо-физиологических и инфраструктурных барьеров, ограничивающих применение высокоинвазивных таргетных вмешательств (SEEG, DBS) у детского населения, страдающего от заболевания, VNS-терапия выступает приоритетным методом нейромодуляционного хирургического лечения на настоящий момент. Выявление и валидация надежных, высокоспецифичных молекулярных биомаркеров нейровоспаления и повреждения ткани в системном кровотоке позволит объективизировать этот накопительный эффект, прогнозировать клинический исход и в последующем персонализировать параметры нейромодуляции до того, как изменения станут очевидны клинически.

Цель исследования.

Оценить патогенетическую значимость и продольную динамику периферических биомаркеров нейровоспаления и нейродегенерации (NSE, UCH-L1, HMGB1) у пациентов детского возраста с фармакорезистентной эпилепсией на фоне VNS-терапии в сопоставлении с группой консервативного лечения.

Задачи исследования:

1. На основе анализа характера структурных изменений головного мозга (по данным МРТ) и нарушений биоэлектрической активности (по данным ЭЭГ) определить клинические критерии нецелесообразности радикальной хирургии у детей исследуемой когорты и, с учетом ограничений интракраниальных вмешательств (SEEG, ANT-DBS) в отечественной педиатрической практике, оценить клинико-электрофизиологическую эффективность VNS-терапии.

2. Определить исходные (базовые - на момент включения в исследование) уровни специфических биомаркеров нейровоспаления и нейродегенерации (HMGB1, NSE, UCH-L1) в плазме крови у пациентов детского возраста с ФРЭ в основной группе (до имплантации системы VNS) и в группе сравнения (продолжающей исходную, противоэпилептическую терапию).

3. Изучить лонгитюдную динамику концентраций указанных биомаркеров на протяжении 12-месячного периода после имплантации системы VNS (в контрольных точках: 3, 6 и 12 месяцев) в сопоставлении с показателями группы сравнения, продолжающей исключительно консервативную терапию в аналогичные временные интервалы.

4. Оценить наличие, направление и силу корреляционной связи между изменениями уровней биомаркеров и клинической эффективностью VNS-терапии (степенью редукции частоты судорожных приступов) для патогенетического обоснования роли системной нейроиммуномодуляции.

Научная новизна.

Впервые в рамках проспективного контролируемого клинического исследования проведена лонгитюдная (12-месячная) оценка специфической панели биомаркеров, отражающих уровень нейровоспаления и нейродегенерации у детей с фармакорезистентной эпилепсией на фоне стимуляции блуждающего нерва (VNS).

Впервые проведен комплексный корреляционный анализ, демонстрирующий, что накопительный клинический эффект VNS-терапии сопряжен с объективно измеряемой системной иммуномодуляцией: ранним снижением UCH-L1 и отсроченным подавлением DAMP-сигнализации (редукцией уровня HMGB1).

Разработан и внедрен в клиническую практику способ оценки биологического ответа и лабораторного мониторинга эффективности стимуляции блуждающего нерва (VNS) у детей с фармакорезистентной эпилепсией (свидетельство о внесении сведений в Государственный реестр

прав на объекты, охраняемые авторским правом Республики Казахстан № 78900), позволяющий объективизировать наступление терапевтического ответа на молекулярном уровне (Приложение П).

Практическая значимость.

1. Верификация скрытого биологического ответа на терапию.

Доказанная прямая корреляция между клиническим улучшением и снижением концентрации HMGB1 и UCH-L1 позволяет использовать эти белки в качестве дополнительных объективных лабораторных индикаторов эффективности VNS-терапии, доказывающих, что противосудорожный эффект VNS реализуется, в том числе за счет купирования хронического нейровоспаления и восстановления барьерных функций.

2. Объективизация болезнь-модифицирующего эффекта.

В условиях, когда VNS-терапия является основным доступным нейромодуляционным методом хирургической курации пациентов младшего возраста (<18 лет) в РК, ожидание клинического эффекта терапии требует объективного обоснования. В ситуациях амбивалентной клинико-электрофизиологической картины (когда дневники приступов неинформативны, а паттерны ЭЭГ нестабильны), разработанный профиль биомаркеров позволяет количественно верифицировать нейропротекторное и противовоспалительное действие стимуляции. Регистрация снижения воспалительных маркеров дает клиницисту доказательную базу того, что терапия реализует свой болезнь-модифицирующий эффект.

3. Формирование базы для предиктивной аналитики.

На основе впервые полученных лонгитюдных данных динамики нейродегенеративных, нейровоспалительных белков заложен методологический фундамент для дальнейших исследований. Это предоставляет клинической практике патогенетически обоснованную панель для будущей разработки алгоритмов ранней стратификации пациентов (респондер/нон-респондер) и персонализации параметров нейростимуляции.

4. Разработанные научно-практические положения *(Приложение П)* внедрены в практическое здравоохранение и образовательную деятельность:

Акт внедрения в клиническую практику КГП на ПХВ «Многопрофильная областная детская больница» (г. Караганда);

Акт внедрения в клиническую практику КГП на ПХВ «Многопрофильная больница им. проф. Х.Ж. Макажанова» (г. Караганда) — метод ANT-DBS;

Акт внедрения в клиническую практику КГП на ПХВ «Многопрофильная больница им. проф. Х.Ж. Макажанова» (г. Караганда) — метод SEEG;

Акт внедрения в учебный процесс НАО «Карагандинский медицинский университет».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Длительная стимуляция блуждающего нерва (VNS) у детей с фармакорезистентной эпилепсией обладает нейроиммуномодулирующим эффектом, проявляющимся в статистически значимом снижении в системном кровотоке уровней биомаркера нейродегенерации и проницаемости ГЭБ (UCH-

L1) на 29,5% уже к 6-му месяцу с двукратной редукцией к 12-му месяцу терапии (на 49,7%; $p < 0,001$), а также отсроченном снижении ключевого индуктора стерильного нейровоспаления (алармина HMGB1) на 31,2% ($p < 0,001$) к концу года наблюдения. Отсутствие аналогичной динамики в группе консервативной терапии подтверждает специфическое болезнь-модифицирующее влияние VNS на восстановление функциональной состоятельности гематоэнцефалического барьера и подавление нейровоспалительного каскада.

2. Лонгитюдная динамика снижения концентраций молекулярных биомаркеров HMGB1 и UCH-L1 продемонстрировала статистически значимую прямую корреляционную связь с клинической эффективностью VNS-терапии (степенью редукции частоты судорожных приступов), сильную прямую связь для UCH-L1 ($r= 0,79$; $p <0,05$) и умеренную связь для провоспалительного алармина HMGB1 ($r = 0,63$; $p <0,05$). Полученные закономерности выступают объективным лабораторным индикатором патогенетического ответа на проводимую нейромодуляцию. Сохранение концентраций указанных биомаркеров без статистически значимой динамики к снижению в группе консервативной терапии ($p> 0,05$) подтверждает патогенетическую специфичность действия VNS терапии.

3. Системный маркер острого повреждения (нейрон-специфическая енолаза, NSE) характеризуется высокой транзиторной дисперсией и не отражает кумулятивного болезнь-модифицирующего эффекта VNS-терапии. Отсутствие статистически значимого снижения уровня маркера в течение 12 месяцев наблюдения (критерий Фридмана, $\chi2= 5,34$; $p = 0,149$) и отсутствие корреляции с редукцией частоты судорог ($r = -0,04$; $p> 0,05$) доказывают, что NSE в долгосрочной перспективе является малоинформативным маркером для мониторинга результатов лечения.

Апробация и публикации.

По теме диссертационного исследования опубликовано 3 научные статьи в международном рецензируемом журнале Frontiers in Human Neuroscience, входящем в первый квартиль (Q1) баз данных Scopus и Web of Science.

Материалы и результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на международных научных форумах:

4-е Промежуточное заседание Международного общества нейромодуляции (INS 4th Interim Meeting, г. Алматы, Казахстан, 2–4 октября 2025 г.);

4-17-й Всемирный конгресс Международного общества нейромодуляции (17th World Congress of the International Neuromodulation Society - INS 2026, г. Лиссабон, Португалия, 9–14 мая 2026 г.).

Работа представлена на расширенном заседании кафедры хирургических болезней 26.05.2026.

Объем и структура диссертации:

Диссертация изложена на 98 страницах основного текста компьютерного набора текстового редактора Microsoft Word, состоит из введения, 3 разделов основной части, заключения и списка использованных источников. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 8 рисунками. Список литературы включает 178 источников на русском и английском языках. Диссертация дополнена 13 приложениями.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространённость заболевания

Эпилепсия представляет собой одно из наиболее распространенных, гетерогенных и социально дезадаптирующих хронических заболеваний центральной нервной системы, поражающее представителей всех возрастных, этнических и социальных групп [16,17]. По современным оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в глобальном масштабе эпилепсией страдают порядка 50 миллионов человек, что делает эту патологию одним из самых частых неврологических расстройств в мире [18]. Динамика заболеваемости демонстрирует тревожные тенденции: в период с 1990 по 2016 год глобальная распространенность идиопатической (с неустановленной причиной) эпилепсии возросла на 6%. Показатель глобального бремени заболевания, измеряемый в годах жизни, скорректированных по нетрудоспособности (Disability-Adjusted Life Years, DALY), увеличился на 13.8% в период с 1990 по 2017 год, при этом наибольшее негативное влияние данной патологии регистрируется среди пациентов мужского пола и в странах с развивающейся экономикой [19,20].

Анализ эпидемиологических данных выявляет колоссальную диспропорцию в распределении бремени эпилепсии в зависимости от уровня экономического развития регионов. В странах с высоким уровнем дохода ежегодная заболеваемость оценивается примерно в 49 новых случаев на 100 000 населения. В то же время, в странах с низким и средним уровнем дохода этот показатель достигает 139 случаев на 100 000 человек [18]. Столь существенная географическая и экономическая разница обусловлена комплексом факторов. К ним относятся более высокая распространенность эндемичных инфекционных и паразитарных заболеваний (таких как нейроцистицеркоз и малярия), повышенный уровень дорожно-транспортного травматизма, высокая частота перинатальных повреждений центральной нервной системы, а также развитие медицинской инфраструктуры, доступность профилактических программ и квалифицированной неврологической помощи [16,18]. Статистика 2021 года подчеркивает масштаб проблемы: в мире насчитывалось почти 52 миллиона человек, страдающих данным заболеванием, из которых 24 миллиона имели идиопатическую эпилепсию, а 28 миллионов - симптоматические формы [21]. Прогностические модели до 2044 года указывают на вероятность лишь незначительного снижения общего числа DALY с 6.00 миллионов (95% доверительный интервал: 5.87–6.12) в 2022 году до 5.68 миллионов (95% ДИ: 4.15–7.22) к 2044 году. Соответственно, ожидается и умеренное снижение стандартизованного по возрасту коэффициента смертности с 1.61 до 1.38 на 100 000 населения. Ожидается снижение абсолютного числа смертей, связанных с эпилепсией, с 48 913 случаев в 2022 году до 44 915 случаев в 2044 году [20].

Экономические и психосоциальные последствия заболевания наносят тяжелейший урон как самим пациентам, так и системам здравоохранения.

Прямые и косвенные медицинские расходы, связанные с лечением эпилепсии и купированием судорожных состояний, например, в 2019 году только в США эти затраты составили 24.5 миллиарда долларов [22]. Заболевание неразрывно связано с высокими индивидуальными затратами на лечение, потерей заработной платы из-за временной или стойкой нетрудоспособности, а также с повышенным риском травматизма (переломы, ушибы) вследствие падений во время приступов. Кроме того, пациенты с эпилепсией демонстрируют высокую коморбидность с психиатрическими расстройствами, будучи значительно более подверженными тревоге и клинической депрессии [23]. Около 50% детей с эпилепсией испытывают трудности в обучении. Глобально, люди с эпилепсией подвергаются стигматизации и дискриминации, а риск преждевременной смерти в этой популяции до трех раз превышает аналогичный показатель в общей популяции [24]. Около трех четвертей пациентов в странах с низким уровнем дохода не получают лечения, в котором они остро нуждаются, несмотря на то, что при адекватном лечении до 70% людей с эпилепсией могли бы жить без приступов или значительно сократить количество приступов [18].

1.2 Специфика эпидемиологии эпилепсии в Республике Казахстан

В Республике Казахстан эпидемиологическая картина заболевания коррелирует с общемировыми тенденциями. По официальным данным Министерства здравоохранения РК на 1 января 2022 года, в Электронном регистре диспансерных больных числилось 76 678 пациентов с установленным диагнозом эпилепсия. Другие открытые источники приводят несколько иные цифры, оценивая популяцию пациентов более чем в 45 000 человек. Независимо от различий в методологии статистического учета, все данные сходятся в том, что заболевание крайне распространено среди детского и подросткового населения: от 35.9% до 40% всех зарегистрированных пациентов (около 27 545 человек) составляют пациенты в возрасте до 18 лет [3, 25].

Система здравоохранения Республики Казахстан уделяет особое внимание обеспечению доступности терапии, однако статистические закономерности остаются непреклонными: в то время как 70% пациентов успешно контролируют судорожную активность с помощью фармакотерапии, оставшиеся 30% формируют когорту лиц с фармакорезистентной эпилепсией [16]. В абсолютных цифрах для Казахстана это означает, что более 23 000 граждан страдают некупируемыми формами заболевания, испытывая тяжелые судороги, прогрессирующий когнитивный дефицит и постоянную угрозу для жизни. Именно эта категория пациентов представляет собой наиболее сложную клиническую задачу, требующую внедрения передовых методов прехирургической диагностики и высокотехнологичных нейрохирургических вмешательств, включая методы нейромодуляции.

1.3 Концепция медикаментозной резистентности и ограничения традиционной резективной хирургии

Фундаментом для определения тактики ведения тяжелых форм эпилепсии является консенсусное определение Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE). Согласно этому определению, фармакорезистентная эпилепсия классифицируется как невозможность достижения устойчивого контроля над приступами после применения как минимум двух адекватно подобранных, правильно используемых и переносимых противоэпилептических препаратов (ПЭП), применявшихся в виде монотерапии или в комбинации [2,26,27].

Пациенты с диагнозом ФРЭ представляют собой крайне гетерогенную клиническую группу [28]. Индивидуальные особенности этиологического фактора, морфологического субстрата заболевания, возраста дебюта, эпилептического бремени и истории медикаментозного лечения делают невозможным применение универсального алгоритма [1]. Дальнейшие попытки подавления приступов путем эмпирического увеличения дозировок или создания сложных комбинаций из трех и более антиконвульсантов, как правило, не приводят к желаемому терапевтическому ответу [2]. Напротив, полипрагмазия экспоненциально увеличивает риск развития тяжелых токсико-аллергических реакций, угнетения когнитивных функций и системных побочных эффектов [1].

Непрерывное развитие нейрофизиологии нейровизуализации и нейрохирургических техник породило несколько вариантов хирургического лечения эпилепсии. На сегодняшний день существуют такие методы, как резективная хирургия, гемисферотомия, мозолотомия, множественная субпиальная трансекция, нейростимуляция, стереотаксическая деструкция эпилептогенных очагов [29,30,31,32].

Показания к хирургическому лечению эпилепсии выставляются согласно рекомендациям Международной противоэпилептической лиги, а также в случаях, когда приступы или выраженные побочные эффекты от приема противосудорожных препаратов оказывают пагубное влияние на качество жизни и существенно ограничивают повседневную активность пациента [33].

Единственным радикальным решением для пациентов с ФРЭ является нейрохирургическое вмешательство, направленное на физическое удаление (иссечение) эпилептогенного очага [34]. Долгосрочные результаты применения резективных методик подтверждают их высокую эффективность, однако их применение строго лимитировано рядом анатомических и нейрофизиологических факторов [35,36].

Хирургическая резекция считается противопоказанной или сопряженной с неприемлемыми рисками инвалидизации в следующих клинических сценариях:

1. Эпилептогенный фокус локализуется в элоквентных (функционально значимых) зонах коры головного мозга, отвечающих за моторные, речевые, зрительные или мнестические функции, повреждение которых приведет к

развитию или утяжелению уже имеющегося неврологического дефицита [36,37,38,39,40].

2. Заболевание носит мультифокальный характер, то есть в головном мозге существуют две и более независимые зоны начала приступов (Seizure Onset Zones, SOZ), изолированное удаление которых не приведет к значимому улучшению контроля над судорогами [37,38].

3. Данные неинвазивной диагностики (скальповой ЭЭГ, МРТ) демонстрируют амбивалентные результаты, не позволяя с достаточной степенью уверенности латерализовать или локализовать очаг патологической активности [41,42].

4. Наблюдается быстрое билатеральное распространение патологической активности через комиссуральные пути, либо вовлечены глубокие медиальные структуры (например, поясная извилина), характеризующиеся обширными связями как со структурами ипсилатерального полушария, так и с контралатеральным полушарием [43,44].

5. Выявляется диффузное поражение головного мозга в исходе перинатальной гипоксии-ишемии (лейкомаляция, кистозный глиоз), при котором эпилептогенная зона не имеет четких границ и выходит за пределы видимого дефекта, исключая возможность резекции без тяжелого неврологического дефицита [4].

Особую проблему в нейрохирургии эпилепсии представляет феномен вторичного эпилептогенеза. Ключевые структуры лимбической системы обладая разветвленной сетью проекционных и комиссуральных связей, способны выступать в роли мощных генераторов патологической активности [10,45]. Хроническая трансляция эпилептиформных разрядов из первичного фокуса по анатомическим путям инициирует процесс эпилептогенной трансформации интактных функционально связанных структур, что приводит к формированию вторичных эпилептогенных очагов. На начальных этапах патогенеза данная активность носит строго зависимый характер и способна регрессировать после радикальной хирургической резекции первичного источника. Однако при многолетнем персистирующем течении фармакорезистентной эпилепсии хроническое возбуждение запускает механизмы аберрантной синаптической пластичности. В результате вторично вовлеченные зоны претерпевают необратимую структурно-функциональную реорганизацию и приобретают абсолютную автономию, становясь независимыми генераторами судорожных приступов [45]. Именно консолидация таких автономных фокусов нивелирует эффективность локальных резекционных вмешательств и выступает ведущей причиной сохранения приступов в отдаленном послеоперационном периоде [36].

В ситуациях, когда предшествующие резективные вмешательства оказались неэффективными, когда удаление ткани анатомически невозможно или, когда диагностирована мультифокальность, единственной научно обоснованной альтернативой становится нейромодуляция [36]. В отличие от резективных и деструктивных методов, нейромодуляция не подразумевает

необратимого структурного или морфологического разрушения ткани мозга. Ее фундаментом является обратимое электрофизиологическое воздействие, направленное на подавление гиперактивности зоны начала приступов, модуляцию возбудимости коры и предотвращение дальнейшего каскадного распространения судорожной активности по нейронным сетям [46].

Для понимания механизмов эффективности глубинной стимуляции мозга при эпилепсии необходимо детально рассмотреть архитектонику лимбической системы, в частности, нейроанатомического круга Пейпеза. Эта макроструктурная сеть исторически рассматривается как субстрат для генерации эмоций, консолидации определенных категорий обучения и пространственной памяти, однако при эпилепсии она превращается в высокоэффективную магистраль для распространения патологической гиперсинхронизации [47]. Центральным узлом этой сети выступают передние ядра таламуса (Anterior Thalamic Nuclei, ANT), представляющие собой сложный комплекс субъядер (переднемедиальное, передневентральное и переднедорсальное), расположенных в ростродорсальной области таламуса [48]. ANT являются критически важным ретранслятором гиппокампального вывода к коре головного мозга [49]. Анатомические проекции этой сети представляют собой замкнутый цикл: гиппокампальная формация формирует массивный эфферентный пучок - свод (fornix), волокна которого проецируются к сосочковым телам гипоталамуса (mammillary bodies) [50]. От сосочковых тел информация по маммиллоталамическому тракту (МТТ) поступает в передние ядра таламуса. Далее, нейроны ANT транслируют сигналы в поясную извилину коры (cingulate gyrus) через таламоцингулярный тракт, а также к другим зонам неокортекса. Поясная извилина, в свою очередь, через специфический тракт белого вещества - цингулум (cingulum), образующий почти полное кольцо под корой поясной извилины от глазнично-лобной коры спереди до височного полюса сзади, направляет проекции обратно в парагиппокампальную извилину и энторинальную кору, замыкая таким образом круг [47].

Высокая плотность прямых и непрямых гиппокампально-переднеталамических связей, а также присутствие тета-модулированных нейронов в обеих структурах свидетельствуют о том, что они образуют единую функциональную нейронную сеть, критически важную как оказалось не только для когнитивных процессов [49,51]. Эта мощная синаптическая связность играет роковую роль при эпилептогенезе [52]. Судорожная активность, возникающая в гиппокампе или глубоко в поясной извилине, мгновенно распространяется на таламические ядра. ANT выступают в качестве амплификатора и распределителя эпилептических разрядов по всей коре, вызывая вторичную генерализацию приступов [50].

Концепция стимуляции ANT базируется на идее, что эти ядра могут играть центральную роль в удаленном контроле судорожной активности [53,54]. Воздействуя на это звено лимбической системы высокочастотным электрическим током, можно вызвать деполяризационный блок, активировать тормозные ГАМК-ергические интернейроны и нарушить патологическую

ритмику, тем самым прерывая распространение судорожной волны между первичным фокусом и подкорковыми структурами [55]. Доклинические исследования на моделях грызунов, приматов и овец с мезиальной височной эпилепсией подтвердили, что модуляция ANT снижает частоту судорог примерно на 50% [56].

В отличие от глубокой стимуляции передних ядер таламуса (ANT DBS), которая модулирует эпилептическую активность посредством прямого воздействия на структуры лимбической системы в рамках круга Пейпеза, стимуляция блуждающего нерва (VNS) реализует свой противосудорожный эффект опосредованно, через восходящие проекции, формируя так называемую нейромодуляцию «снизу-вверх» [12]. Афферентные волокна блуждающего нерва передают электрические импульсы в ядро одиночного пути (nucleus tractus solitarii, NTS) продолговатого мозга. Оттуда проекции направляются к ключевым стволовым центрам, в первую очередь к голубому пятну (locus coeruleus) и ядрам шва (nuclei raphes), которые выступают важнейшими ретрансляторами. Именно через эти структуры VNS диффузно модулирует активность лимбической системы (включая миндалевидное тело и гиппокамп), таламуса и коры больших полушарий, индуцируя высвобождение тормозных и стабилизирующих нейромедиаторов - норадреналина, серотонина и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [12].

Современная парадигма нейронаук свидетельствует о том, что патогенез фармакорезистентных форм эпилепсии не ограничивается исключительно структурными аномалиями и дисбалансом нейромедиаторов [57,58]. Важнейшим фактором поддержания судорожной активности и формирования лекарственной устойчивости признано хроническое стерильное нейровоспаление [59]. Активация микроглии, реактивный астроглиоз и гиперпродукция провоспалительных цитокинов в эпилептогенном очаге способствуют критическому повышению возбудимости нейронов и перманентному снижению порога судорожной готовности [60,61]. В этом контексте нейромодулирующие методики рассматриваются не только как инструмент электрофизиологического контроля, но и как механизм иммунологической коррекции. Влияние стимуляции блуждающего нерва на воспалительные процессы осуществляется преимущественно посредством активации холинергического противовоспалительного пути (cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP) [62,63]. VNS-индуцированная передача сигналов приводит к высвобождению ацетилхолина, который специфически связывается с α7-никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами (α7nAChR), обильно экспрессируемыми на мембранах клеток микроглии и макрофагов [64,65]. Данное рецепторное взаимодействие ингибирует внутриклеточные воспалительные сигнальные каскады что приводит к существенному подавлению синтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов в центральной нервной системе [62,64]. Таким образом, VNS-терапия оказывает выраженное нейропротекторное и таргетное противовоспалительное действие, прерывая патологический цикл между нейровоспалением и

гипервозбудимостью нейронных сетей, что в конечном итоге вносит значительный вклад в снижение частоты и тяжести эпилептических приступов [66].

1.4 Сравнительный анализ методов нейромодуляции при фармакорезистентной эпилепсии

Современная функциональная нейрохирургия располагает несколькими модальностями нейромодуляции для пациентов с ФРЭ. Как показано в таблице 1 к методам, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), относятся стимуляция блуждающего нерва, глубокая стимуляция мозга (DBS) и система реактивной корковой стимуляции (RNS) [67,68,69]. Следует отметить, что в Казахстане система RNS пока не доступна для лечения эпилепсии, тогда как VNS широко применяется, а DBS ANT доступна в Караганде [10]. Также активно исследуются неинвазивные методы, такие как чрескожная стимуляция блуждающего нерва (tVNS) и транскраниальная магнитная стимуляция (TMS) [16].

Таблица 1 — Сравнительная характеристика эффективности и рисков методов нейромодуляции при эпилепсии

Метод терапии	Механизм и особенности воздействия	Эффективность (снижение частоты приступов)	Специфические риски и недостатки
1	2	3	4
RNS (Реактивная нейростимуляция)	Стимуляция мозга по требованию (замкнутый цикл). Электроды имплантируются непосредственно в эпилептогенный фокус. Система детектирует аномальную активность и подает импульс для ее подавления.	50–70% (n = 191; P <0.01). Доказана долгосрочная эффективность.	Риск инфекции (4%). Высокая стоимость устройства. Локальный контроль ограниченного числа эпилептогенных очагов.

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
DBS (Глубокая стимуляция мозга)	Воздействие на ANT. Непрерывная или циклическая модуляция широких нейронных сетей.	40–60% (n = 109; P < 0.05).	Депрессия (10%), субъективные нарушения памяти (8%). Риск аппаратных осложнений.
VNS (Стимуляция блуждающего нерва)	Стимуляция периферической нервной системы (блуждающего нерва) через регулярные интервалы.	20–40% (n = 76; P = 0.06).	Временные побочные эффекты во время импульса: охриплость голоса, кашель, диспноэ.
tVNS (Чрескожная стимуляция VNS)	Неинвазивная модуляция блуждающего нерва (чаще через ушную раковину).	20–40%.	Низкая комплаентность, ограниченная доступность.
TMS (Транскраниальная магнитная стимуляция)	Неинвазивная модуляция возбудимости коры головного мозга.	20–30% (n = 60; P = 0.04).	Наиболее низкая эффективность, кратковременный эффект.

Каждый из хирургических методов обладает своим профилем применения. Мета-анализы показывают, что все три инвазивные нейромодуляционные терапии (DBS, RNS, VNS) эффективны для снижения частоты приступов при сложных синдромах, таких как синдром Леннокса-Гасто (LGS), при этом DBS и RNS демонстрируют потенциально более высокую эффективность по сравнению с VNS [67,70]. Система RNS имеет неоспоримое преимущество в виде отсутствия побочных эффектов постоянной стимуляции (таких как охриплость голоса при VNS) и способности осуществлять мониторинг электрокортикограммы в реальном времени, обеспечивая более быстрое и выраженное снижение приступов [67,69]. Однако RNS применима лишь в случаях, когда можно четко выделить 1 или 2 корковых фокуса.

Глубокая стимуляция мозга (DBS), в отличие от RNS, воздействует не на изолированный очаг, а на узловые станции нейронных сетей [71]. Это делает DBS оптимальным выбором для пациентов с диффузными сетями, неясной локализацией фокуса или мультифокальностью. Изучение влияния различных мишеней (ANT, CM, pulvinar) на исход терапии продолжается: ретроспективные данные показывают, что выбор таламической мишени не оказывает достоверно значимого влияния на общее снижение частоты

приступов ($p > 0.05$), однако требует персонализации в зависимости от типа приступов [72].

При этом необходимо учитывать специфические аппаратные осложнения, присущие инвазивной нейромодуляции. В то время как VNS чаще связана с временными побочными эффектами самой стимуляции, DBS и RNS имеют более высокие показатели серьезных проблем, связанных с устройством. Одним из редких, но критических осложнений DBS является синдром Твиддлера (Twiddler's syndrome) [73]. Эта патология возникает вследствие непреднамеренной часто компульсивной ротации имплантированного генератора импульсов самим пациентом в подкожном кармане. Постоянное вращение приводит к скручиванию, сильному натяжению, смещению или полному перелому тонких коннекторов и электродов, что вызывает отказ стимуляции и внезапный рецидив тяжелых симптомов. Описаны клинические случаи синдрома Твиддлера у пациентов с DBS у которых после многих лет эффективного контроля симптомов развивалось резкое ухудшение клинического состояния. Диагностика базируется на выявлении аномальных показателей импеданса устройства и рентгенологическом подтверждении скручивания проводов; лечение требует экстренной хирургической ревизии с заменой электродов и жесткой фиксацией генератора импульсов под фасцией грудной мышцы для предотвращения рецидивов [73].

1.5 Доказательная база методов нейромодуляции

Ключевыми научными платформами, доказавшими эффективность и безопасность глубинной стимуляции переднего ядра таламуса в рутинной клинической практике, выступают фундаментальное рандомизированное контролируемое исследование SANTE (Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for Epilepsy) и международный открытый наблюдательный регистр MORE (Medtronic Registry for Epilepsy) [68, 74].

Клиническое испытание SANTE является краеугольным камнем функциональной нейрохирургии эпилепсии, предоставляющим уровень клинических доказательств 1 (Level 1 Clinical Evidence) [68]. Исследование было проведено в 17 высокоспециализированных центрах США. В него были включены 157 пациентов с медикаментозно-резистентной фокальной эпилепсией, из которых 110 пациентам были успешно имплантированы устройства DBS от компании Medtronic. Дизайн исследования включал 3-месячную слепую фазу, за которой последовала 9-месячная открытая фаза, а затем - период долгосрочного наблюдения и фаза постоянного доступа к терапии, направленная на тщательную регистрацию побочных эффектов и оценку риска внезапной неожиданной смерти (SUDEP) [7,75].

Результаты десятилетнего наблюдения (опубликованные в 2021 году) убедительно продемонстрировали долгосрочную эффективность и стабильность терапии. Снижение частоты приступов имело прогрессирующий характер: терапевтический ответ улучшался с течением времени [75]. Уровень респондеров (responder rate - процент субъектов со снижением частоты

приступов на 50% и более) составил 43% (n=99) через один год после имплантации и значительно возрос до 74% (n=50) к седьмому году терапии. Более того, в течение семи лет после имплантации 20 пациентов (18% когорты) достигли важнейшей клинической цели - периода свободы от приступов (seizure-free interval) продолжительностью не менее шести месяцев [75].

Наиболее поразительным эффектом стимуляции ANT стало ее влияние на самые тяжелые формы приступов: частота фокальных приступов с переходом в билатеральные тонико-клонические судороги снизилась на 71% ($p<0.001$) [75]. Интересно, что исследователи не выявили статистически значимых различий в исходах у пациентов, ранее проходивших стимуляцию блуждающего нерва (VNS) или резективную хирургию, по сравнению с пациентами без предшествующих вмешательств. Добавление новых противосудорожных препаратов в ходе длительного наблюдения не оказывало существенного влияния на общий паттерн снижения частоты судорог с течением времени, что подтверждает истинный эффект модуляции нейронных сетей [7]. Не было зарегистрировано непредвиденных серьезных нежелательных явлений.

Критически важным результатом десятилетнего наблюдения в рамках исследования SANTE стала оценка безопасности и выживаемости пациентов. За весь период многолетнего мониторинга частота случаев внезапной смерти при эпилепсии (SUDEP) оставалась стабильно низкой и составила в среднем лишь 2 случая в год в расчете на 1000 наблюдаемых пациентов [7]. Что значительно ниже опубликованных показателей риска у тяжелых кандидатов на хирургическое лечение эпилепсии (составляющих не менее 6.2 на 1000 наблюдаемых пациентов по данным масштабного исследования Devinsky et al., 2016), и полностью сопоставим с рисками при использовании других методов нейромодуляции (VNS, RNS) [76]. Очевидно, что радикальное снижение частоты тяжелых билатеральных тонико-клонических приступов посредством DBS напрямую конвертируется в снижение риска жизнеугрожающих состояний и SUDEP [24].

Несмотря на эти успехи, научное сообщество признает, что итерации клинических испытаний имеют ограниченную ценность без параллельного расширения знаний об основных патофизиологических механизмах воздействия стимуляции [77,78]. Сохраняется острая необходимость в объективных биомаркерах для точного картирования мишеней, так как таламическая анатомия и связи, ответственные за эффект нейромодуляции, все еще недостаточно изучены. Врачи должны консультировать пациентов со здоровой долей неопределенности, учитывая различия между когортами рандомизированных клинических испытаний и данными реальной практики [78].

Для оценки клинической эффективности ANT-DBS в условиях реальной повседневной практики был инициирован многоцентровой европейский регистр MORE (Medtronic Registry for Epilepsy) [74]. Это обсервационное международное исследование включало сбор как проспективных, так и ретроспективных данных пациентов (старше 18 лет) с фокальной

фармакорезистентной эпилепсией в 25 клиниках из 13 стран мира. В регистр вошли 170 подходящих пациентов. Наблюдение продолжалось не менее двух лет, а в ряде случаев было завершено пятилетнее наблюдение (104 пациента завершили 3-летний период, 62 пациента - 4-летний, и 49 пациентов - 5-летний). Прекращение участия в исследовании у большинства пациентов (68%) было связано исключительно с плановым закрытием самого регистра [74].

Данные реестра (предоставляющие Класс доказательств IV) подтвердили способность ANT-DBS снижать частоту приступов у пациентов с лекарственно-устойчивой фокальной эпилепсией (96% когорты имели фокальные приступы). Медиана ежемесячной частоты приступов снизилась на 33.1% после двух лет лечения. При этом терапевтический эффект демонстрировал зависимость от локализации фокуса: так, медиана изменения частоты при височных приступах варьировала от -27.9% через 1 год до -32.6% через 2 года, в то время как при лобных приступах снижение достигало от -18.4% до -34.7% [74].

Аналогичные позитивные тенденции прослеживаются в ретроспективных когортных исследованиях. Так, Ситников и соавторы (2018) представили данные группы из 12 пациентов, перенесших стимуляцию передних ядер таламуса, у которых медианное снижение частоты приступов достигло впечатляющих 80.3% уже через один год (в группе преобладали пациенты с полифокальной формой эпилепсии) [46]. Авторы подчеркнули высокую эффективность метода именно для подавления вторично генерализованных приступов, в то время как простые парциальные приступы в меньшей степени поддавались лечению [46]. Анализ ретроспективного опыта канадского центра, охватившего период с 2013 по 2020 год (6 имплантированных пациентов), также подтвердил профиль безопасности и эффективности ANT-DBS [53]. Из 6 пациентов у трех (50%) была мультифокальная эпилепсия, и двое из них достигли снижения приступов более чем на 50% в долгосрочном периоде. Пациенты с сочетанной (генерализованной и фокальной) эпилепсией не продемонстрировали улучшения. Хирургических побочных эффектов зафиксировано не было, у двух пациентов отмечались преходящие легкие головные боли, связанные со стимуляцией. Исследователи пришли к выводу, что наибольшую пользу от ANT-DBS извлекают пациенты с мультифокальной патологией, вызванной региональными поражениями [53]. Японский опыт использования ANT-DBS при тяжелой двусторонней височной эпилепсии, развившейся после синдрома NORSE (New-Onset Refractory Status Epilepticus), также подтвердил статистически значимое улучшение клинической картины по данным видео-ЭЭГ мониторинга [55]. Недавно опубликованный ретроспективный анализ данных 40 пациентов (средний возраст 28.6 ± 11.1 лет), проведенный на базе трех эпилептологических центров с 2019 по 2022 год, еще раз подтвердил стабильную долгосрочную эффективность метода в снижении частоты судорог [54].

Помимо физиологического купирования судорог, регистр MORE акцентировал внимание на критически важной проблеме психосоциальной адаптации пациентов [74]. Нарушения настроения и когнитивный дефицит

широко распространены и крайне пагубны для пациентов с ФРЭ. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем, продемонстрировала, что ANT-DBS достоверно улучшает состояние настроения пациентов (что согласуется с данными SANTE), облегчает тяжелое психологическое бремя и способствует восстановлению ранее утраченных социальных функций, предоставляя комплексные и многогранные клинические преимущества, выходящие за рамки простого контроля над судорогами [79].

Несмотря на то, что классические многоцентровые исследования как SANTE и MORE были сфокусированы преимущественно на взрослых пациентах, современные международные систематические обзоры подтверждают обоснованность применения DBS у детей. В частности, согласно данным фундаментального систематического обзора, посвященного лечению фармакорезистентной эпилепсии в детском возрасте (*«A systematic review of deep brain stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy in childhood»*), DBS рассматривается как эффективная альтернативная или адъювантная терапия [80]. Анализ мировых педиатрических когорт демонстрирует, что уровень клинического ответа (снижение частоты приступов) у детей достигает 85%, при этом 12,5% пациентов достигают полной свободы от приступов (Engel Class I). Авторы убедительно доказывают, что таргетная нейростимуляция приводит к статистически значимому улучшению не только моторных функций и контроля над приступами, но и показателей качества жизни как самих детей, так и их опекунов. Важным преимуществом метода в педиатрии зарубежные авторы называют его обратимость и возможность гибкой настройки параметров по мере роста и развития нервной системы ребенка, что выгодно отличает DBS от необратимых резекционных вмешательств [80].

Тем не менее, международное научное сообщество признает наличие определенных ограничений. В современных публикациях, посвященных роли таламуса в эпилептогенезе подчеркивается, что, хотя таламус и его передние ядра (ANT) являются ключевыми узлами в распространении судорожной активности, функциональный вклад отдельных ядер у детей изучен значительно меньше, чем у взрослых [52]. В настоящее время передовые мировые центры проводят активное картирование структурных таламокортикальных связей и волюметрических профилей у детей, чтобы повысить точность и безопасность таргетного воздействия. Исследователи констатируют, что применение DBS у специфических субпопуляций педиатрических пациентов обладает колоссальным терапевтическим потенциалом, однако текущая доказательная база все еще опирается на когорты с ограниченной статистической мощностью в сравнении со взрослыми регистрами [52].

Ключевым отличием VNS является кумулятивный клинический эффект, реализуемый через системную афферентную стимуляцию стволовых и таламокортикальных сетей с ключевым вовлечением холинергических механизмов: эффективность стимуляции нарастает с течением времени за счет механизмов нейропластичности и долгосрочной модуляции мозговых сетей

[58]. В современной академической литературе эталоном оценки отдаленных результатов VNS-терапии признан масштабный метаанализ Englot et al. (2011), объединивший данные тысяч пациентов. Согласно его результатам, показатель «responder rate» (доля пациентов со снижением частоты приступов более чем на 50%) увеличивается в динамике: с 36–40% в первый год терапии до 50–60% к третьему-пятому году наблюдения [26].

В исследовании Si Chen и соавт. (2025), посвященном долгосрочным результатам применения стимуляции блуждающего нерва (VNS) при фармакорезистентной эпилепсии, общая выборка составила 65 пациентов (40 мужчин и 25 женщин) [81]. Медиана возраста на момент имплантации стимулятора равнялась 9,8 годам (межквартильный размах [IQR]: от 6,0 до 19,0 лет), причем 70,8% от общего числа участников составляли дети. Исходная частота судорог до начала терапии характеризовалась медианой на уровне 30,0 эпизодов в месяц с выраженным межквартильным размахом (IQR: от 6,0 до 112,5 в месяц), что отражает естественную клиническую гетерогенность и высокую дисперсию показателей в специализированных когортах пациентов с тяжелыми структурированными формами эпилепсии [81].

В современной эпилептологии обоснование применения методов управляемой нейромодуляции у детей базируется на данных масштабных многоцентровых инициатив, формирующих высший уровень клинической доказательности. Эволюция взглядов на терапию стимуляцией блуждающего нерва (VNS) характеризуется концептуальным сдвигом от оценки противосудорожного эффекта у взрослых к глубинному анализу долгосрочных клинических, системных исходов в уязвимых педиатрических когортах [82,83]. Фундаментальным отражением этого тренда выступает крупнейший на сегодняшний день международный проспективный наблюдательный регистр CORE-VNS, объединяющий клинико-статистические данные пациентов из более чем 60 ведущих эпилептологических центров мира [84]. Критически важной особенностью данного реестра является беспрецедентная репрезентативность педиатрической выборки, охватывающей пациентов раннего возраста, базовая частота приступов описана как median 12 (IQR 4–32). Промежуточные результаты CORE-VNS за 36 месяцев наблюдения неопровержимо доказывают высокую кумулятивную эффективность метода: в подгруппе детей (до 18 лет) медианное снижение частоты фокальных моторных приступов достигает 77%, а при билатеральных тонико-клонических трансформациях - вплоть до полного купирования (100%) [84]. Эти данные постулируют, что раннее нейромодулирующее вмешательство позволяет не только достичь стойкого контроля над пароксизмальной активностью, но и предотвратить формирование необратимого эпилептического энцефалопатического каскада у развивающегося мозга. Параллельно с накоплением данных наблюдательных реестров, мировое научное сообщество инициировало строгую верификацию долгосрочной рентабельности и эффективности VNS-терапии в рамках беспрецедентного по масштабу семилетнего рандомизированного контролируемого исследования VNS-ALERT

(Assessment of Longer term clinical and cost Effectiveness in a Randomised controlled Trial), Важнейшей методологической инновацией данного протокола является фокусное включение детей (начиная с 5-летнего возраста), что окончательно легитимизирует VNS-терапию как преференциальный метод выбора у пациентов детского возраста с невозможностью проведения резекционных вмешательств [85]. Таким образом, современные флагманские исследования формируют неоспоримый клинический фундамент эффективности и безопасности стимуляции блуждающего нерва в педиатрической практике. Тем не менее, несмотря на убедительные феноменологические данные об улучшении контроля над приступами и повышении качества жизни, молекулярно-биологический и иммунологический субстрат данного клинического успеха остается недостаточно изученным. В частности, существует критический дефицит данных о том, как именно VNS-индуцированная активация холинергического противовоспалительного пути купирует хроническое нейровоспаление, оказывающее влияние на развитие фармакорезистентности [84].

1.6 Инновационные подходы к нейровизуализации и инвазивному мониторингу

Успешный исход любого хирургического вмешательства направленного на лечение эпилепсии критически зависит от качества прехирургического планирования [86]. Как показано в таблице 2, при сопоставлении различных диагностических подходов, глубокое расположение очага (в частности в поясной извилине или гиппокампе) накладывает существенные ограничения на использование скальповой ЭЭГ, которая ввиду физических факторов (артефакты мышечной активности, затухание сигнала тканями черепа) часто дает амбивалентную информацию [87,88,89]. Ситуация усугубляется склонностью таких очагов к быстрому распространению патологического сигнала в контралатеральное полушарие и формированию паттерна вторичной билатеральной синхронности [90,91].

Таблица 2 — Сравнительный анализ методов прехирургической диагностики при эпилепсии

Диагностический метод	Принцип действия	Клиническая ценность	Ограничения
1	2	3	4
Скальповая видео-ЭЭГ	Неинвазивная регистрация электрической активности с поверхности скальпа.	Первичная диагностика, классификация типа приступов.	Низкое пространственное разрешение, неспособность детектировать глубокие очаги, искажение сигнала.

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
МР-морфометрия (3.0 Тл)	Структурная оценка объема мозгового вещества, толщины коры.	Выявление микроскопических дисплазий (FCD), склероза, гетеротопии.	Не показывает функциональную активность, не выявляет "невидимые" на МРТ эпилептогенные сети.
ПЭТ-КТ (с 18F-ФДГ)	Измерение уровня регионального метаболизма глюкозы в тканях мозга.	Картирование зон межприступного гипометаболизма, отражающих пути распространения патологии.	Высокая стоимость, дозовая нагрузка, низкое временное разрешение.
СтереоЭЭГ (SEEG)	Инвазивная регистрация активности через интрацеребральные электроды.	Трехмерное картирование сети, точная локализация SOZ, картирование элоквентных зон.	Инвазивность, риск внутримозговых кровоизлияний или инфекций (около 1%), высокая сложность планирования.

Для преодоления этих ограничений применяется мультимодальный нейровизуализационный протокол. Оптимальная магнитно-резонансная томография (3.0 Тл) с использованием морфометрии позволяет с высокой точностью определять локализацию и объем (в кубических сантиметрах) структурных аномалий, таких как фокальные корковые дисплазии или склероз гиппокампа [86,92]. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) играет незаменимую роль в функциональном картировании [93,94]. Она выявляет обширные зоны гипометаболизма глюкозы, которые не всегда ограничены структурным очагом, а захватывают отдаленные таламические ядра и участки лобной коры, тем самым очерчивая патологические пути распространения судорожной активности [93,94].

Тем не менее, когда комплекс неинвазивных методов не позволяет сформировать четкую гипотезу об эпилептогенной зоне, золотым стандартом в современной эпилептологии становится применение стереоэлектроэнцефалографии (Stereoelectroencephalography, SEEG)

[95,96,97,91,98]. В отличие от исторически применявшейся субдуральной имплантации (grid-электродов), требующей обширной краниотомии, SEEG предполагает минимально инвазивное введение множества тончайших глубинных электродов через микроотверстия в черепе [95,99,100]. Введение осуществляется под контролем стереотаксической навигации по заранее рассчитанным трехмерным траекториям, проходящим как через корковые, так и через глубинные подкорковые структуры [6]. SEEG-мониторинг позволяет осуществлять длительную запись электрической активности мозга с беспрецедентным пространственным и временным разрешением, точно дифференцируя первичный эпилептогенный фокус от зон быстрого распространения [35,101,102].

1.7 Клинический опыт и прорывные технологии в Республике Казахстан

Внедрение сложнейших функциональных нейрохирургических методов в странах Азии долгое время сдерживалось рядом барьеров: дефицитом финансовой поддержки со стороны государственных и промышленных источников, нехваткой узкоспециализированного персонала и отсутствием признания функциональной нейрохирургии как самостоятельного направления [103]. Опубликованное в 2020 году исследование аналитического центра DBS Think Tank East показало, что в 77% (38) азиатских стран полностью отсутствовали публикации по применению DBS, в то время как, например, из Канады было опубликовано 402 работы [103,104]. Наиболее активными в регионе исторически являлись Япония, Корея, Израиль и Австралия. Тем не менее, последние годы ознаменовались кардинальным прорывом в системе здравоохранения Республики Казахстан, где консолидированные усилия нейрохирургов, неврологов и эпилептологов привели к успешной имплементации передовых технологий нейромодуляции и инвазивного мониторинга для пациентов с ФРЭ.

Первый случай имплантации DBS ANT в Казахстане

Исторической вехой для отечественной медицины стала первая операция по стимуляции передних ядер таламуса (DBS ANT) при фармакорезистентной эпилепсии, проведенная в феврале 2024 года специалистами Многопрофильной больницы имени профессора Х.Ж. Макажанова и Медицинского университета Караганды [10]. Этот клинический случай, опубликованный Abzalova et al. в международном рецензируемом журнале, подробно иллюстрирует сложность принятия клинических решений в современной эпилептологии.

Пациент 2000 года рождения страдал эпилепсией с 2014 года. Заболевание дебютировало эпизодом тонико-клонических судорог с потерей сознания. Несмотря на интенсивную консервативную терапию, частота судорог с годами неуклонно возрастала, достигнув 4–5 приступов в день (длительностью до 10 минут) в 2023 году.

Прехирургическое обследование выявило сложнейший анатомический ландшафт. МР-морфометрия головного мозга (выполненная в 2021 году)

диагностировала фокальное утолщение коры в левой поясной извилине с формированием тонкой линейной полосы, ориентированной к переднему рогу бокового желудочка. Объем фокальной корковой дисплазии (FCD) 2 типа составил 3.5 см³. Повторная МРТ в 2023 году выявила признаки билатерального склероза гиппокампа. ПЭТ-КТ продемонстрировала выраженный гипометаболизм глюкозы в левом и правом таламусах, а также в левой верхней лобной коре. Однако, видео-ЭЭГ мониторинг показал наличие эпилептиформной активности в сагиттальных, центральных и лобных отведениях преимущественно с правой стороны.

Глубокое и медиальное расположение поясной извилины, разнообразие клинических проявлений судорог и выраженное противоречие между левосторонним морфологическим субстратом и правосторонней ЭЭГ-картиной поставили под сомнение целесообразность и безопасность проведения открытой резективной операции или гемисферического разобщения. Выявленные ПЭТ-КТ обширные зоны гипометаболизма и билатеральный склероз гиппокампа были расценены нейрохирургами как свидетельство развития мощных вторичных эпилептических фокусов и вовлечения широких лимбических путей [93,45]. Опираясь на данные исследований SANTE и MORE, консилиум принял решение о проведении нейромодуляции передних ядер таламуса.

Хирургическое вмешательство (имплантация электродов модели 3389 от Medtronic Inc.) проводилось под общей анестезией. Предоперационное планирование базировалось на совмещении КТ и 3.0 Тл МРТ (T1/T2 3D, FLAIR) на базе нейронавигационной системы Brainlab S8 и Medtronic Stealth Station S8 с 3D-атласом таламуса. Правильность установки электродов была подтверждена послеоперационной компьютерной томографией с наложением снимков в Brainlab [10, 105,106].

Данный случай является критически важным, так как обосновывает острую необходимость ранней инвазивной диагностики в педиатрии. Манифестация судорожного синдрома произошла в раннем детском возрасте. Однако на протяжении почти десятилетия (с 2014 по 2023 год) пациент оставался без верифицированного топического диагноза ввиду абсолютного диагностического недостатка рутинных неинвазивных методов.

Важно подчеркнуть, что отягощающим фактором многолетней задержки явилось несовершенство алгоритмов маршрутизации и недостаточная осведомленность специалистов неврологического профиля о диагностической ценности функциональной нейровизуализации.

Ретроспективный анализ данного клинического случая позволяет утверждать, что своевременное применение стереоэлектроэнцефалографии (СЭЭГ) еще на педиатрическом этапе развития заболевания позволило бы нивелировать ограничения скальповой ЭЭГ, прецизионно локализовать функциональную эпилептогенную сеть до формирования грубого структурного дефекта и своевременно направить пациента на таргетное хирургическое или нейромодулирующее лечение, предотвратив многолетние отрицательное

воздействие судорожной активности [9]. Клинический результат оказался выдающимся: если до вмешательства судороги развивались с частотой до двух раз в сутки, то после активации нейромодулятора был достигнут двухмесячный период полного отсутствия приступов. В последующем, закономерная манифестация единичных пароксизмов потребовала плановой оптимизации параметров стимуляции, что позволило оперативно купировать судорожную активность и вновь вернуть пациента в состояние стойкой клинической ремиссии (Engel Class I) [10].

В отношении глубокой стимуляции мозга (DBS) парадигма также уверенно сместилась в сторону педиатрии. Фундаментальный систематический обзор Yan et al. (2019), обобщивший мировой опыт применения DBS у детей от 4 до 18 лет, подтверждает, что метод является высокоэффективной альтернативой для пациентов с фармакорезистентными формами [80]. В частности, стимуляция передних ядер таламуса (ANT DBS) демонстрирует выдающиеся результаты: у подавляющего большинства детей (до 85%) достигается клинически значимое снижение частоты приступов, а 12,5% достигают полной свободы от судорог (Engel Class I) [80].

Безопасность и целесообразность применения ANT-DBS у детей с фокальной эпилепсией дополнительно подтверждается в самых современных академических обзорах (Ghosh & Nagarajan, 2025), что окончательно переводит данный метод из разряда «взрослых» технологий в перспективный стандарт педиатрической практики [107].

Внедрение стереоэлектроэнцефалографии (SEEG) в Республике Казахстан

Настоящим прорывом в диагностике эпилепсии в Казахстане стала интеграция метода стереоэлектроэнцефалографии, внедренная в отечественную клиническую практику. Ранний клинический опыт применения SEEG подробно изложен в публикации 2025 года, описывающей пациента с длительным анамнезом ФРЭ и тяжелыми, изнурительными судорогами (от 4 до 6 раз в неделю, часто сериями по 3-4 эпизода в день) [9]. На протяжении многих лет МРТ пациента не показывала никаких патологических изменений, хотя позже был выявлен билатеральный склероз гиппокампа.

Диагностическая трудность заключалась в неоднозначности результатов ЭЭГ-мониторинга. Скальповая ЭЭГ зафиксировала два типа судорог: первые начинались в правых лобно-височных отведениях с диффузным распространением вправо; вторые зарождались в левых височных отведениях и завершались билатеральной синхронизацией. Финансовые ограничения пациента не позволили провести ПЭТ-КТ. В связи с этим была проведена инвазивная процедура SEEG, которая дала однозначный, но неутешительный результат: мониторинг выявил наличие трех независимых эпилептогенных фокусов - в правом гиппокампе, левом гиппокампе и в левой орбитофронтальной области [9,108].

Наличие столь широкой мультифокальной патологии, охватывающей оба полушария мозга, полностью исключало вероятность успешной резекции.

Опираясь на данные прецизионного SEEG-картирования, пациенту была проведена операция по имплантации ANT-DBS. В результате вмешательства пациент остается полностью свободным от приступов на протяжении 7 месяцев после процедуры, в дальнейшем после коррекции параметров стимуляции приступы судорог не возобновлялись.

Данный клинический прецедент убедительно доказывает, что синергия передовой диагностики (SEEG) и высокотехнологичной нейромодуляции способна возвращать к полноценной жизни пациентов с тяжелейшими мультифокальными формами эпилепсии, которые в недавнем прошлом считались бы неоперабельными.

В современной мировой эпилептологии стереоэлектроэнцефалография (SEEG) стремительно завоевывает позиции как безопасный и высокоэффективный метод локализации эпилептогенной зоны (ЭЗ), особенно у детей с фармакорезистентной эпилепсией. В отличие от взрослых пациентов, у детей ЭЗ значительно чаще имеет экстратемпоральную или мультилобарную локализацию, что делает традиционные неинвазивные методы диагностики (такие как скальповая ЭЭГ) менее информативными. SEEG обладает неоспоримым преимуществом перед классическими инвазивными субдуральными сетками, так как позволяет проводить точное 3D-картирование глубоких корковых и субкортикальных структур без необходимости выполнения обширной травматичной краниотомии [97].

Результативность и целесообразность метода доказана даже для пациентов самого раннего возраста. Фундаментальное исследование Cossu et al., проведенное на когорте младенцев и детей раннего возраста (средний возраст 34,1 месяца), показало, что SEEG-направляемая резективная хирургия приводит к выдающимся исходам [43]. В данной сложной группе 80% прооперированных детей продемонстрировали существенное клиническое улучшение, при этом 60% достигли полной свободы от приступов (Engel Class Ia). Авторы делают вывод, что SEEG играет важнейшую роль в прехирургической оценке в первые годы жизни и предоставляет хирургический шанс в самых сложных случаях, когда консервативное лечение бессильно [95,43].

С развитием нейронавигационных технологий профиль безопасности SEEG в педиатрии продолжает неуклонно улучшаться. Исследование Agashe S et al. подтверждает, что частота серьезных осложнений (инфекции, внутричерепные кровоизлияния) при SEEG значительно ниже по сравнению с имплантацией субдуральных электродов [109]. Интеграция роботизированных систем сделала процедуру еще более адаптированной для растущего организма. Безрамная робот-ассистированная SEEG у детей не только абсолютно сопоставима по безопасности и эффективности с традиционными (рамочными) методами, но и статистически значимо сокращает время оперативного вмешательства. Кроме того, роботизированная ассистенция расширяет возможности для планирования сложных электродных траекторий, что улучшает картирование эпилептических сетей [97].

Несмотря на убедительную международную доказательную базу, подтверждающую статус SEEG как передового инструмента в детской нейрохирургии, в Республике Казахстан данный метод находится лишь на этапе первичной институциональной интеграции.

Описанные в настоящей работе первые успешные имплантации глубинных электродов, проведенные в стране исключительно на взрослых пациентах, следует рассматривать как научно обоснованный трансляционный этап. Внедрение и отработка сложнейших хирургических алгоритмов и методов нейронавигации на сформированных костных структурах взрослых пациентов создает необходимый, безопасный технологический фундамент для последующей экстраполяции методов SEEG и ANT DBS на педиатрическое население, которое нуждается в этой прецизионной диагностике наиболее остро [9, 10, 80, 102,107].

1.8 Институциональное признание и развитие нейромодуляции в Центральной Азии

Академические и практические успехи казахстанских нейрохирургов и эпилептологов вызвали мощный резонанс в международном научном сообществе. Достижения последних лет стали катализатором институционального развития данного направления в масштабах всего региона. Важнейшим показателем доверия к отечественной медицине стало решение Совета директоров Международного общества нейромодуляции (International Neuromodulation Society, INS) о проведении Четвертого промежуточного заседания INS (4th Interim Meeting) в городе Алматы в период с 2 по 4 октября 2025 года. Международное общество нейромодуляции, учреждая промежуточные встречи с 2016 года (проходившие в разные годы в Китае, Бразилии и Индии), преследует цель распространения передовых образовательных программ и технологий среди врачей развивающихся регионов мира, которые испытывают сложности с посещением глобальных конгрессов [110]. Конгресс в Алматы, организованный совместно с активно формирующимся Казахским обществом нейромодуляции (First Congress of Kazakh Neuromodulation состоялся в ноябре 2024 года), стал беспрецедентной платформой для обмена опытом.

Программа мероприятия фокусировалась на обсуждении сложнейших междисциплинарных проблем: внедрения искусственного интеллекта в алгоритмы программирования терапии, долгосрочных исходов нейромодуляции структур центральной нервной системы.

1.9 Вариабельная эффективность VNS

Вариабельная эффективность VNS создает острую необходимость в поиске объективных методов для прогнозирования и оценки терапевтического ответа.

В последние годы растет понимание роли нейровоспаления в патогенезе эпилепсии [111,112]. Этот процесс, характеризующийся активацией глиальных

клеток, нарушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и продукцией провоспалительных молекул, способствует поддержанию судорожной активности [59]. Одной из ведущих гипотез является то, что VNS оказывает свое терапевтическое действие, по крайней мере частично, через подавление воспаления посредством активации холинергического противовоспалительного пути [113,58,114]. В рамках этого механизма стимуляция блуждающего нерва ингибирует синтез воспалительных белков. Эта гипотеза открывает возможность использования биомаркеров воспаления для мониторинга биологического эффекта VNS [115].

1.9.1 Оценка эффективности VNS-терапии в настоящее время

На сегодняшний день оценка эффективности VNS-терапии опирается на клинические (ведение дневника приступов) и электрофизиологические (анализ динамики ЭЭГ) методы.

Однако упомянутые подходы имеют свои ограничения: клиническое улучшение может наступать медленно, а изменения на ЭЭГ не всегда напрямую коррелируют с ответом. Хотя ЭЭГ остается важнейшим вспомогательным диагностическим инструментом при эпилепсии, играя решающую роль в диагностике, классификации и локализации эпилептогенных очагов, ее клиническое применение имеет несколько неотъемлемых ограничений [53,43, 12].

Во-первых, обычная ЭЭГ скальпа обладает относительно низким пространственным разрешением [116,117]. Этот метод оценивает электрическую активность только поверхностных структур коры (примерно одной трети площади поверхности коры головного мозга), что значительно снижает его чувствительность при обнаружении глубоко расположенных генераторов эпилептогенеза [116].

Во-вторых, интериктальная эпилептиформная активность часто проявляет спорадический и непредсказуемый характер. Исследования показывают, что частота обнаружения специфических паттернов во время стандартной рутинной ЭЭГ составляет всего 40-50% [53,117]. Даже длительный 24-часовой мониторинг ЭЭГ увеличивает частоту обнаружения всего лишь до 70-80%. Следовательно, отсутствие или присутствие эпилептиформной активности в течение определенного периода времени не позволяет провести надежную оценку истинной тяжести заболевания.

В-третьих, присущая визуальной интерпретации данных субъективность остается серьезной проблемой. Достоверность между экспертами, оценивающими записи ЭЭГ, не превышает 76% [17,53,118].

В современной литературе одной из ключевых проблем практической реализации VNS-терапии признается феномен терапевтической инерции и субоптимального программирования стимулятора. Согласно действующим международным клиническим руководствам, включая рекомендации Американской академии неврологии (AAN), целевой терапевтический диапазон выходного тока составляет 1,5–2,25 мА при длительности импульса 250 или 500

мкс, а процедуру титрации рекомендовано завершать в сжатые сроки - в течение первых трех месяцев, поскольку ускоренный подбор параметров доказанно сокращает время до наступления клинического ответа [119]. Данные требования имеют строгое нейрофизиологическое обоснование: как показывают биофизические и вычислительные модели (S. Helmers et al.), противосудорожный эффект стимуляции наступает лишь при достижении пороговой плотности тока, достаточной для деполяризации и устойчивой активации афферентных А-бета и В- волокон блуждающего нерва (не менее 1,5–1,625 мА), тогда как при заниженных параметрах эти проводящие пути попросту не вовлекаются [120].

Тем не менее, крупномасштабные анализы клинической практики (R. El Tahry et al.; D. T. Moore-Hill et al.) констатируют глубокий разрыв между доказательными стандартами и действиями врачей. Лишь 11% специалистов своевременно выводят параметры стимулятора на целевой терапевтический уровень (1,5–1,75 мА) [121,122]. В реальной практике процесс подбора дозы неоправданно затягивается до 20–40 недель либо преждевременно прекращается из-за опасений специалистов перед преходящими побочными эффектами. Более того, свыше 10% врачей вообще не корректируют межстимуляционные интервалы и не увеличивают рабочий цикл (Duty Cycle) более 25%. Длительные периоды «наблюдательного ожидания» на минимальных стартовых настройках откладывают проявление терапевтического эффекта и подвергают пациентов риску сохранения приступов. При этом доказано, что активные протоколы титрации (шаг 0,25 мА каждые 2 недели с выходом на целевой ток менее чем за 3 месяца) обеспечивают быстрое наступление ответа без увеличения частоты стойких нежелательных явлений [121]. Необходимость преодоления субоптимального программирования и целесообразность интенсификации стимуляции подтверждаются результатами долгосрочного исследования K. Tamura et al., охватившего 74 пациентов (59 взрослых и 15 детей) с катамнезом не менее 2 лет (медиана - 65–70,5 месяцев). При неэффективности стандартных настроек авторы применяли протокол эскалации с выходом за пределы базового диапазона: увеличение силы тока свыше 2,25 мА (вплоть до 3,5 мА) и наращивание рабочего цикла более 25% (вплоть до 51%). Переход на высокоинтенсивные параметры обеспечил дополнительное снижение частоты приступов на 20% и более примерно у 40% исходно не ответивших пациентов, а итоговая доля 50% респондеров к концу наблюдения составила 69,5% у взрослых и 26,7% у детей с тяжелыми формами энцефалопатий [123].

Таким образом, накопленный международный клинический опыт демонстрирует, что удержание пациентов на минимальных стартовых режимах (выходной ток менее 1,5 мА и Duty Cycle около 10%) часто оказывается недостаточным для контроля пароксизмальной активности, обосновывая необходимость планомерной и своевременной эскалации параметров стимуляции до достижения полноценного терапевтического диапазона.

1.9.2 Интеграция молекулярных биомаркеров

Интеграция молекулярных маркеров, аналогичная современным подходам в онкологии или кардиологии, позволила бы клиницистам выйти за рамки видимых клинических симптомов и объективизировать ответ на лечение.

VNS-терапия известна своим накопительным эффектом, когда максимальное улучшение достигается спустя многие месяцы [83]. Возможно, этот отсроченный клинический эффект как раз и отражает постепенное, долгосрочное изменение уровня биомаркеров, которое можно отследить [11,124,125,126]. Разработка таких маркеров для VNS-терапии могла бы стать прорывом, предоставив объективный инструмент как для прогнозирования ответа на терапию, так и для персонализированного подбора параметров стимуляции, позволяя оптимизировать лечение на основе биологического ответа пациента.

Патофизиология эпилепсии представляет собой многогранный процесс, и в литературе описан широкий спектр биомаркеров, отражающих его различные компоненты [127,128,129]. К ним относятся белки, свидетельствующие об активации глиальных клеток, такие как S100B и глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), которые указывают на реактивный астроглиоз [111,130,131,132]. Однако учитывая, что лекарственная устойчивость в основном обусловлена продолжающимся структурным повреждением нейронов и возникающим в результате стерильным нейровоспалением, наше исследование было намеренно сосредоточено на маркерах, которые количественно отражают именно эти два взаимосвязанных процесса: гибель нейронов и запуск последующего воспалительного каскада [60]. В качестве ключевых молекулярных мишеней были выбраны три белка с доказанной патогенетической значимостью в эпилептогенезе (UCH-L1, NSE, HMGB1). Несмотря на то, что алармин HMGB1 является убиквитарным белком, строгий дизайн исследования (с исключением пациентов с острыми инфекционными, аутоиммунными и тяжелыми соматическими патологиями) позволил нивелировать влияние экстрацеребральных источников воспаления. В данных условиях когортной изоляции, сочетанная оценка HMGB1 с высокоспецифичными нейрональными маркерами (UCH-L1) обеспечивает достоверную трансляцию динамики этих белков как отражение процессов именно в центральной нервной системе [134].

Убиквитин-С-терминальная гидролаза L1 (UCH-L1) является высокоспецифичным цитоплазматическим ферментом, представляющим собой один из наиболее обильно экспрессируемых белков в нейронах [135,136,137]. Его физиологическое значение выходит далеко за рамки пассивного структурного показателя. UCH-L1 служит ключевым регулятором АТФ-зависимой убиквитин-протеасомной системы (UPS), обеспечивая внутриклеточный белковый гомеостаз [59,136,137]. Обладая сложной ферментативной активностью - в первую очередь деубиквитинирующей (необходимой для рециркуляции пула свободного убиквитина), наряду с

функциями убиквитинлигазы фермент эффективно предотвращает внутриклеточное накопление нейротоксичных белковых агрегатов [136,138].

Повторяющиеся эпилептические припадки инициируют каскад патологических изменений, вызванных эксайтотоксичностью и постиктальным метаболическим стрессом. Локальная тканевая гипоксия вызывает неправильное свертывание белка и последующее накопление агрегатов. Одновременно, вызванные сопутствующим нейровоспалением и окислительным стрессом, фосфолипидные мембраны нейронов разрушаются, а эндотелиальные плотные соединения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) нарушаются [139,140]. В результате этих структурных повреждений UCH-L1 пассивно перемещается из цитоплазмы нейронов в системный кровоток. Из-за его высокой нейрональной специфичности и минимальной периферической экспрессии обнаружение UCH-L1 в крови достоверно указывает на повреждение ткани головного мозга и тесно связано с нейровоспалением, травмой и сниженной проницаемостью ГЭБ [136, 141].

Клеточный отток UCH-L1 и последующее истощение его внутриклеточного пула имеют решающее значение для жизнеспособности нейронов [139]. Потеря этой ферментативной активности приводит к функциональному отказу UPS [125,138,142]. В условиях постиктального стресса адекватное функционирование этой системы имеет решающее значение для усиления эндогенных нейропротекторных механизмов [66]. Неспособность очистить неправильно свернутые белки нарушает синаптическую передачу, делает нейрон очень восприимчивым к вторичному повреждению и поддержанию порочного круга необратимой нейродегенерации [125,138,143].

Клиническая полезность UCH-L1 в качестве трансляционного биомаркера была убедительно продемонстрирована в нескольких исследованиях [144]. Например, сравнительный анализ уровней UCH-L1 у 160 пациентов с эпилепсией и 100 здоровых добровольцев выявил значительное, более чем двукратное повышение уровня фермента в когорте больных эпилепсией (8,30 нг/мл против 3,90 нг/мл; $p < 0,001$) [145]. Что важно для понимания лежащего в основе патогенеза - уровни биомаркеров не зависели от недавней судорожной активности: статистически значимой разницы не наблюдалось между пациентами в иктальный (с недавними судорогами, 8,50 нг/мл) и межприступный периоды (8,10 нг/мл) ($p = 0,612$). Стабильно повышенные уровни маркера в течение межприступного периода оправдывают его полезность для оценки исходного структурного дефицита и мониторинга восстановления барьерной функции во время терапии [145]. Это открытие подтверждает, что повышенный уровень UCH-L1 отражает не просто временное высвобождение в ответ на острый приступ, а стойкое, хроническое нарушение проницаемости ГЭБ. Кроме того, устойчиво повышенные уровни UCH-L1, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, в значительной степени связаны с активными, повторяющимися судорогами [135]. Это дает веское обоснование для использования этого маркера для оценки исходного структурного дефицита, мониторинга тяжести заболевания и облегчения

раннего выявления пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией, которым требуются хирургические вмешательства, а также для объективного отслеживания восстановления барьерных функций во время терапии [135].

Выбор белка группы высокой мобильности (HMGB1) в качестве ключевого биомаркера продиктован его фундаментальной ролью в патогенезе лекарственно-устойчивой эпилепсии, где он действует как механистическое звено между эксайтотоксичностью и нейровоспалением [146,147,33]. В условиях чрезмерной активности нейронов HMGB1 либо активно секретируется, либо пассивно высвобождается во внеклеточное пространство, функционируя как молекулярный паттерн, связанный с повреждением (DAMP), или "алармин". Основной мишенью внеклеточного HMGB1 является микроглия, центральный эффектор иммунной системы мозга. Связываясь с Toll-подобным рецептором 4 (TLR4) на поверхности микроглии, HMGB1 запускает провоспалительный каскад, который хронизирует гипервозбудимость нейронов и увековечивает порочный круг эпилептогенеза [148,149,150,13].

Патофизиологическая значимость HMGB1 как системного биомаркера дополнительно подтверждается механизмами его внутриклеточного транспорта [151]. Согласно Питканену с соавторами, перемещение этого белка из ядра в цитозоль является энергозатратным процессом, который увеличивает потребность нейронов в кислороде, что напрямую коррелирует с измененными сигналами релаксации T2 при нейровизуализации. Таким образом, временная динамика HMGB1 в периферической крови служит надежным трансляционным показателем, отражающим не только величину нейровоспаления, но и степень метаболического истощения в эпилептогенных сетях [151].

Определяющей характеристикой полезности HMGB1 в качестве биомаркера является его корреляция с тяжестью заболевания и фармакорезистентностью, а не просто с возникновением острого приступа [152,153]. Авторы установили, что у пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией наблюдается значительно повышенный уровень белка по сравнению с пациентами с контролируемыми припадками [154].

Уровни HMGB1 в крови были значительно выше в группе пациентов со средним значением 6,047 мкг/л (4,65–11,05 нг/мл) по сравнению с 2,093 мкг/л (1,41–3,25 нг/мл) в контрольной группе здоровых. Кроме того, медианный уровень HMGB1 в крови был существенно выше в группе с лекарственной устойчивостью (14,26 мкг/л, межквартильный диапазон [IQR]: 9,30-14,26 нг/мл) по сравнению с группой, чувствительной к лекарственным средствам (4,88 мкг/л, IQR: 4,65–5,12 нг/мл) [156].

Критический аспект интерпретации данных касается изоформ белка. Хорошо установлено, что дисульфидная изоформа HMGB1 обладает специфической агонистической активностью по отношению к TLR4 [155]. В настоящем исследовании, в строгом соответствии со стандартной клинической практикой, общий пул HMGB1 определяли количественно с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) [156,157].

Поскольку дифференцирование изоформ является дорогостоящей процедурой, не интегрированной в рутинный лабораторный мониторинг, использование валидированных анализов на общий уровень HMGB1 остается международным стандартом, обеспечивающим высокую воспроизводимость. Учитывая, что патогенная фракция является основной движущей силой воспаления, статистически значимое снижение общего уровня HMGB1 по своей сути отражает подавление проэпилептогенного процесса [158].

Трансляционное значение оси HMGB1/TLR4 наиболее глубоко осознается в контексте нейромодуляции, поскольку микроглия играет центральную роль в холинергических противовоспалительных механизмах стимуляции блуждающего нерва (VNS) [77]. Было продемонстрировано, что вызванное VNS повышение уровня ацетилхолина в структурах головного мозга приводит к целенаправленной активации α7-никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (α7nAChR) на клетках микроглии [144]. Активация α7nAChR запускает внутриклеточный каскад, включающий стимуляцию аденилатциклазы 6, который индуцирует фенотипический сдвиг микроглии из агрессивного (амебоидного) состояния в состояние наблюдения [133]. Этот переход сопровождается ингибированием пути NF-κB и последующим снижением высвобождения цитокинов (IL-1β, IL-6) [124,159,160]. Кроме того, этот каскад способствует физической деградации рецепторного комплекса TLR4 [133,161]. В контексте эпилептогенеза этот механизм имеет первостепенное значение. Поскольку вредные эффекты HMGB1 опосредованы в первую очередь его взаимодействием с TLR4, вызванная VNS деградация этого рецептора по существу лишает "алармин" его первичной молекулярной мишени. Таким образом, холинергическая модуляция не просто снижает циркулирующие уровни воспалительного лиганда; она активно прерывает патологическую передачу сигналов DAMP на уровне рецепторов, тем самым обеспечивая выраженный нейропротекторный эффект [65,162].

Нейроспецифическая енолаза (NSE) является классическим высокоспецифичным маркером структурных повреждений центральной и периферической нервной систем, служащим надежным прогностическим индикатором при различных неврологических расстройствах, включая эпилепсию [63,163].

Уровни NSE в плазме строго коррелируют с тяжестью заболевания и частотой приступов, объективно отражая степень продолжающейся нейродегенерации. Клиническая полезность этого белка подтверждается многочисленными исследованиями; в частности, была продемонстрирована прямая корреляция между концентрациями NSE в сыворотке крови и клинической тяжестью, при этом пиковые уровни маркера наблюдались у пациентов, у которых наблюдалась наибольшая частота пароксизмов [163, 164,165]. Актуальность мониторинга NSE конкретно в педиатрической практике дополнительно подтверждается недавним метаанализом, в котором обобщены данные исследований детской эпилепсии и подтверждена

диагностическая ценность повышенных титров NSE в сыворотке крови как надежного индикатора нейронного дистресса [166,167].

В идеале, как отметил А. Питканен, молекулы, измеряемые в системном кровотоке, должны быть высокоспецифичными для ЦНС, чтобы гарантировать, что их анализ не будет искажен неспецифическим высвобождением из периферических источников [151]. Кроме того, согласно критериям, изложенным в экспертном обзоре WONOEP, идеальный периферический биомаркер должен обладать не только высокой специфичностью к тканям мозга, но и способностью к экстравазации при нарушении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [15].

Значение NSE как инструмента мониторинга дополнительно усиливается его чувствительностью к терапевтическим вмешательствам. Согласно контролируемым исследованиям, временная динамика сывороточного NSE во время консервативной противосудорожной терапии напрямую зависит от клинического ответа пациента [168]. В частности, было показано, что уровни NSE остаются устойчиво повышенными в группах, где консервативное лечение не дает результатов, что отражает продолжающееся разрушение тканей [169].

Рабочая гипотеза постулирует, что успешная терапия VNS модулирует нейровоспаление и ослабляет эксайтотоксичность, эффекты, которые количественно отражаются снижением уровней HMGB1, NSE и UCH-L1, коррелируя с клиническим снижением частоты приступов.

Выводы по 1 разделу

1. Клинико-эпидемиологическая потребность в нейромодуляции: Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ), составляющая до 30% всех случаев заболевания, представляет острую проблему для здравоохранения Республики Казахстан, особенно в педиатрической практике. Для пациентов с мультифокальными или функционально неоперабельными очагами методы управляемой нейромодуляции (VNS, DBS ANT) являются оптимальной хирургической научно обоснованной стратегией паллиативного лечения, предотвращающей необратимую инвалидизацию.

2. Сдвиг патофизиологической парадигмы и роль нейровоспаления: Развитие и поддержание фармакорезистентности неразрывно связано с процессами стерильного нейровоспаления, нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и выбросом DAMP-молекул. Противосудорожный потенциал VNS-терапии реализуется не только через десинхронизацию коры, но и за счет системной иммуномодуляции (активации холинергического противовоспалительного пути).

3. Инновационный подход к биологическому мониторингу терапии: Ввиду того, что клинический эффект VNS-терапии носит отсроченный (накопительный) характер, а рутинная ЭЭГ не всегда коррелирует с истинным биологическим ответом, лонгитюдный мониторинг высокоспецифичных периферических биомаркеров крови (HMGB1, UCH-L1, NSE) выступает новаторским инструментом. Данный подход позволяет объективно

демонстрировать эффективность нейростимуляции еще до манифестации явных клинических улучшений.

4. Имплементация инвазивного мониторинга и хирургии подкорковых структур: Официальное внедрение минимально инвазивной стереоэлектроэнцефалографии (SEEG) для прецизионного картирования и таламической модуляции (DBS ANT) формирует новый этап в эволюции казахстанской функциональной нейрохирургии. Успешная валидация этих протоколов на взрослых пациентах создает надежный методологический фундамент для их безопасной экстраполяции на педиатрическую практику.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования:

Данное исследование представляет собой проспективное, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование.

2.1 Объект клинического исследования

В исследование включены 40 пациентов детского возраста (от 4 до 9 лет) с верифицированным диагнозом фармакорезистентной эпилепсии, которые соответствуют критериям включения и были разделены на основную группу и группу сравнения для оценки эффективности VNS-терапии и стандартного консервативного лечения. Ввиду отсутствия в Республике Казахстан узкоспециализированного сегрегированного регистра, позволяющего в режиме реального времени оценивать точное количество педиатрических пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в разрезе отдельных регионов, для определения масштабов целевой популяции нами был применен метод эпидемиологической экстраполяции. Базовыми параметрами для расчета послужили официальные данные Министерства здравоохранения РК об общей численности диспансерных больных с эпилепсией и сведения Бюро национальной статистики, согласно которым население Карагандинской области стабильно составляет 1,13 млн человек, или 5,6% от республиканского показателя. Пропорциональный перенос данной демографической доли на общее число больных позволяет определить региональную когорту пациентов с эпилепсией в пределах 4 300 человек. Принимая во внимание статистические паттерны, согласно которым дети составляют порядка 40% от всех заболевших (около 1 700 пациентов в регионе), а критериям медикаментозной резистентности согласно общемировой статистике соответствуют 30% из них, расчетный пул детей с некупируемыми формами заболевания в Карагандинской области составляет порядка 500 пациентов. Несмотря на расчетный эпидемиологический пул детей, исходную базу для клинического скрининга составили 145 пациентов. Эта цифра отражает доступную выборку- активную обращаемость пациентов за ограниченный период проведения исследования. Разница между расчетной эпидемиологической пораженностью и фактическим числом кандидатов обусловлена комплексом объективных медико-социальных факторов: несовершенством маршрутизации на уровне первичного звена (где значительная часть пациентов длительно удерживается на неэффективной консервативной терапии без своевременного направления на прехирургический консилиум), медицинской миграцией сложных больных в национальные столичные центры или за рубеж, а также выраженными географическими барьерами. Обширная территория макрорегиона критически ограничивает физическую и финансовую возможность семей из отдаленных районов регулярно посещать областной центр для высокотехнологичного мониторинга. Таким образом, исходный пул из 145 человек представляет собой

верифицированную, клинически активную когорту пациентов, фактически достигших уровня специализированной помощи.

Для исключения систематической ошибки отбора и обеспечения строгой однородности к исходному пулу из 145 пациентов были применены строгие критерии включения и исключения. В результате многоступенчатой фильтрации была сформирована финальная гомогенная выборка из 53 кандидатов.

На этапе, предшествующем распределению, законные представители 13 из 53 отобранных пациентов воздержались от участия в протоколе рандомизации, отдав предпочтение продолжению текущего лечения и отказавшись от вероятности хирургического вмешательства.

Для подтверждения того, что фактически сформированная выборка (N = 40) обладает достаточной статистической мощностью для получения достоверных результатов, было проведено априорное математическое моделирование в среде G*Power (версия 3.1.9.7).

Методологической основой для математического моделирования послужил проспективный лонгитюдный дизайн работы, направленный на оценку внутригрупповой динамики ключевых клинико-лабораторных параметров (частоты судорожных приступов и концентраций нейроспецифических белков UCH-L1, HMGB1 и NSE) в четырех связанных временных точках: исходно, через 3, 6 и 12 месяцев после вмешательства. В связи с этим в среде G*Power была выбрана модель одномерного дисперсионного анализа повторных измерений (ANOVA: Repeated measures, within factors), выступающая прямым параметрическим аналогом непараметрического рангового критерия Фридмана.

Математическое моделирование строилось исходя из консервативных требований доказательной биостатистики:

- фиксации стандартного двустороннего уровня значимости (вероятности ошибки I рода) $\alpha = 0,05$;
- целевой статистической мощности критерия не менее 80% ($1 - \beta = 0,80$);
- умеренной внутрииндивидуальной корреляции повторных наблюдений у одного и того же пациента ($\rho = 0,5$) при коэффициенте сферичности $\varepsilon = 1,0$;
- числа контрольных точек мониторинга $k = 4$, что задает число степеней свободы межвременных сравнений $df = k - 1 = 3$.

Исходя из клинических предпосылок, в модель было заложено выявление умеренного (среднего) размера эффекта по классификации Дж. Коэна ($f = 0,30$). Дополнительно, опираясь на методологический принцип Э. Леманна — Д. Питмана об асимптотической относительной эффективности ранговых тестов, была учтена поправка на возможную потерю мощности (около 15%) при переходе от параметрического анализа к непараметрическому критерию Фридмана.

В результате проведенного моделирования минимально необходимый расчетный объем выборки составил 17 пациентов (а с учетом 15%-ной

поправки на асимптотическую потерю мощности при использовании непараметрических тестов — 20 пациентов в каждой группе), при параметрах нецентральности $\lambda = 12,24$; критическом значении $F = 2,80$; степенях свободы ошибки $df = 48$ и расчетной мощности $1 - \beta = 81,5\%$.

В результате выборка из 40 пациентов была распределена на две гомогенные группы в соотношении 1:1:

Основная группа (n=20): имплантация системы стимуляции блуждающего нерва (VNS) в сочетании с оптимизированной противосудорожной терапией;

Группа сравнения (n=20): продолжение оптимизированной противосудорожной терапии (исключительно медикаментозное лечение).

Сравниваемые группы были исходно гомогенны по полу, возрасту и частоте эпилептических приступов.

Исследование проводилось в период с 2023 по 2026 гг. начиная с клинико-инструментального скрининга пациентов на базе КГП на ПХВ «Многопрофильная областная детская больница» города Караганды**.** Лабораторная часть исследования проводилась совместно с лабораторией ТОО «КДЛ ОЛИМП» г. Караганды.

Критерии включения:

- Возраст: от 4 до 9 лет на момент скрининга;
- Тип эпилепсии: подтвержденный диагноз фармакорезистентной фокальной эпилепсии (в соответствии с классификацией ILAE 2017 года [170,171]);
- Семиология приступов: преобладание фокальных приступов с переходом в билатеральные тонико-клонические (с быстрой билатерализацией, ILAE 2017 г. [170,171]);
- Фармакорезистентность: документально подтвержденная неэффективность двух и более адекватно подобранных и применяемых схем противоэпилептических препаратов (в виде монотерапии или в комбинации), что соответствует консенсусному определению лекарственно-устойчивой эпилепсии ILAE [170,171];
- Стабильный терапевтический режим: сохранение стабильных дозировок противоэпилептических препаратов в течение как минимум 3 месяцев до момента включения в исследование;
- Невозможность резективного вмешательства: отсутствие четко очерченного эпилептогенного фокуса, доступного для резекции, наличие очагов в функционально значимых структурах головного мозга или наличие мультифокальных поражений;
- Информированное согласие: наличие письменного информированного согласия, полученного от законных представителей (опекунов) пациента.

Критерии исключения:

- Прогрессирующие заболевания ЦНС: диагностированные нейродегенеративные или метаболические расстройства, а также наличие внутричерепных объемных образований;

– Психогенные приступы: документально подтвержденный анамнез психогенных неэпилептических приступов (ПНЭП);

– Факторы, искажающие уровень биомаркеров: наличие острой инфекционной патологии, аутоиммунных заболеваний или хронических воспалительных процессов в стадии обострения (включая нейроинфекции и системные заболевания соединительной ткани), способных исказить системные уровни HMGB1, NSE или UCH-L1;

– Тяжелые соматические патологии: декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания (в частности, нарушения сердечного ритма или проводимости), а также тяжелая печеночная или почечная недостаточность;

– Хирургический анамнез: перенесенная ранее резективная операция по поводу эпилепсии или имплантация других систем нейростимуляции;

– Анатомические противопоказания: перенесенная ранее ваготомия или анатомические аномалии, препятствующие имплантации электродов на левый блуждающий нерв;

– Комплаентность: ожидаемая неспособность пациента или его законных представителей соблюдать протокол исследования и график контрольных визитов.

На проведение исследования получено одобрение Комиссии по биоэтике при НАО «Медицинский университет Караганды», протокол №3 от 27 февраля 2024 года.

Исследование выполнено в строгом соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, нормами надлежащей клинической практики (GCP) и требованиями Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения».

Обязательным условием включения являлось получение письменного добровольного информированного согласия от законных представителей (родителей или опекунов) всех пациентов до начала любых процедур, предусмотренных протоколом. При плановой госпитализации в стационар законные представители подписывали согласие на проведение лечебно-диагностических вмешательств и использование обезличенных клинических данных и биоматериала в научно-исследовательских целях.

Специализированная форма информированного согласия была разработана на государственном и русском языках и утверждена в составе пакета материалов исследования Локальной комиссией по биоэтике (от 27.02.2024 г.). Документ подписывался законными представителями после детального устного разъяснения целей и задач исследования, протокола терапии, графика контрольных визитов, возможных рисков, ожидаемой пользы и гарантий полной конфиденциальности персональных данных.

Законным представителям разъяснялось право отозвать согласие и прекратить участие ребенка в исследовании на любом этапе без каких-либо неблагоприятных последствий для дальнейшего медицинского обеспечения.

2.2 Сбор данных и индивидуальная регистрационная карта

Для каждого пациента была заполнена индивидуальная регистрационная карта (ИРК), которая включала следующие данные:

– Демографические и антропометрические показатели: индивидуальный идентификационный код пациента (ID), пол, возраст, масса тела;

– Анамнез заболевания и клинический статус: возраст дебюта эпилепсии, тип и частота приступов, этиология; оценивались неврологический статус и общее состояние, учитывались сопутствующие заболевания;

– Данные нейровизуализации: результаты МРТ головного мозга;

– Данные электрофизиологического обследования: результаты ЭЭГ-мониторинга;

– Протокол лечения: для основной группы - протокол операции по имплантации VNS и параметры стимуляции; для обеих групп - перечень и дозы принимаемых противоэпилептических препаратов;

– Данные лабораторных исследований: результаты определения уровней HMGB1, NSE и UCH-L1 в плазме крови на исходном уровне, а также через 3, 6 и 12 месяцев; дополнительно оценивались показатели общего и биохимического анализов крови;

– Оценка клинической эффективности: основным критерием эффективности

и базой для статистического анализа служила динамика ежемесячной частоты судорожных приступов. В качестве дополнительных клинических показателей оценивалась качественная трансформация пароксизмов: изменение длительности моторной фазы, наличие эпизодов десатурации, психомоторного возбуждения и продолжительность постиктального периода (данные параметры регистрировались законными представителями в стандартизированных дневниках учета и верифицировались врачом на контрольных визитах);

– Заключения осмотра нейрохирурга совместно с невропатологом и педиатром на контрольных визитах с оценкой общего состояния, объективного статуса, неврологического статуса.

2.3 Методы исследования

Неврологический осмотр всем пациентам проведен по общепринятой схеме с оценкой общемозговых симптомов, черепно-мозговой иннервации, двигательной, чувствительной сферы, высших корковых функций и вегетативной нервной системы.

Инструментальная диагностика включала базовые методы: МРТ головного мозга и ЭЭГ-исследование.

МРТ характеристика основной группы:

Анализ нейровизуализационного профиля пациентов основной интервенционной группы (n=20) выявил мультифокальность и сочетанный характер структурной патологии головного мозга, типичный для тяжелых форм фармакорезистентной эпилепсии детского возраста. Подробные

индивидуальные данные МРТ-архитектоники каждого клинического случая представлены в Приложении А.

На основании проведенного анализа зафиксированные структурные аномалии были сгруппированы по ведущим патогенетическим направлениям:

Последствия перинатального повреждения ЦНС - 9 пациентов (45%). В данную группу вошли дети с органическими поражениями гипоксически-ишемического генеза: постгипоксической энцефалопатией, перивентрикулярной лейкомаляцией, а также выраженными глиозно-атрофическими и рубцовыми изменениями паренхимы мозга.

Пороки развития коры головного мозга - 7 пациентов (35%). Группу составили пациенты с врожденными нарушениями нейрональной миграции и кортикального развития: фокальной кортикальной дисплазией (FCD), пахигирией, дисгенезией мозолистого тела и инверсией гиппокампа.

Комбинированные и другие структурные аномалии - 4 пациента (20%). В этот блок были включены случаи с формированием арахноидальных и порэнцефалических кист, склерозом гиппокампа (мезиальным темпоральным склерозом), с сопутствующими ликвородинамическими нарушениями в виде вентрикуломегалии и гидроцефалии.

Таким образом, у 100% обследованных детей выявлялись грубые, зачастую комбинированные органические повреждения вещества мозга. Наличие столь обширного структурного дефекта патогенетически обосновывало полную неэффективность стандартной консервативной противоэпилептической терапии и в сопоставлении с данными электрофизиологической картины служило прямым показанием к применению хирургических методов управляемой нейромодуляции.

МРТ характеристика контрольной группы

Анализ нейровизуализационного профиля пациентов контрольной группы (n=20) также выявил органические поражения головного мозга, что подтверждает клиническую и патогенетическую сопоставимость контрольной и основной когорт на этапе включения в исследование. Подробные индивидуальные данные МРТ каждого клинического случая контрольной группы вынесены в Приложение Б. Систематизация выявленных структурных дефектов позволила распределить пациентов контрольной группы по следующим ведущим патогенетическим категориям: Нарушения нейрональной миграции и кортикального слоя: верифицированы у 5 пациентов (25%). В данной подгруппе преобладали двусторонние формы полимикрогирии (n=3; 15%), а также были зафиксированы случаи пахигирии (n=1; 5%) и узловой гетеротопии серого вещества (n=1; 5%). Последствия перенесенного тяжелого перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС (кистозно-глиозные и атрофические изменения): составили самую многочисленную группу и определялись у 7 детей (35%). Нейровизуализационная картина характеризовалась наличием обширных зон лейкомаляции, порэнцефалических кист, диффузного кортикального глиоза и выраженной церебральной атрофии различной локализации. Врожденные пороки развития срединных структур

мозга, ликворной системы и арахноидальные кисты: выявлены у 5 пациентов (25%). В эту подгруппу вошли дети с комплексными аномалиями (включая синдром Денди-Уокера), гипогенезией мозолистого тела и агенезией прозрачной перегородки (n=3; 15%), а также с изолированными арахноидальными кистами и гидроцефалией. Патология гиппокампальной формации: обнаружена у 3 детей (15%). У пациентов данной группы диагностированы классические признаки мезиального темпорального склероза, фиброзно-атрофические изменения и аномалии развития (инверсия) гиппокампов.

ЭЭГ характеристика основной группы

Изучение продольных электрофизиологических данных позволило зафиксировать выраженную перестройку характера межприступной эпилептиформной активности и общей биоэлектрической активности головного мозга у пациентов основной группы через 12 месяцев после начала хронической нейромодуляции. Подробные индивидуальные траектории ЭЭГ-параметров каждого пациента представлены в Приложении В.

На момент включения в исследование (исходно, месяц 0) у пациентов интервенционной группы (n=20) регистрировались выраженные нарушения биоэлектрической активности головного мозга. Высокий и очень высокий индекс эпилептиформной активности определялся у 10 пациентов (50%), умеренный индекс - также у 10 пациентов (50%). Пациентов с низким индексом активности на исходном этапе не наблюдалось (0%). При этом клинические приступы, зарегистрированные непосредственно в течение периода проведения ЭЭГ, отмечались у 4 детей (20%), а наличие субклинических электрографических паттернов было зафиксировано у 16 пациентов (80%). Анализ пространственной организации эпилептогенной сети на исходном этапе показал, что феномен вторичной билатерализации (диффузного и билатерально-синхронного распространения разрядов) наблюдался у 17 пациентов (85%), в то время как наличие независимых асинхронных мультифокальных очагов в обоих полушариях регистрировалось у 3 детей (15%).

Через 12 месяцев непрерывной VNS-терапии была отмечена значимая позитивная динамика электрофизиологического профиля:

1. Редукция индекса эпилептиформной активности: у большей части пациентов (n=11; 55%) было достигнуто существенное снижение электрической нагрузки с формированием низкого или от низкого до умеренного индекса эпилептиформной активности.

2. Сохранение высокой и умеренной активности: доля пациентов с высоким или очень высоким индексом сократилась вдвое и составила 5 человек (25%). Умеренный индекс был зафиксирован у 4 детей (20%).

3. Динамика приступов в ходе ЭЭГ-мониторинга: на фоне проводимой нейромодуляции отмечено существенное снижение частоты клинических приступов, зарегистрированных непосредственно в период записи ЭЭГ, до 1 случая (5%). При этом наличие субклинических электрографических паттернов

стало регистрироваться чаще и было отмечено у подавляющего большинства - 19 пациентов (95%).

Таким образом, терапия управляемой нейромодуляции оказывает значимое модулирующее влияние на центральные механизмы электрогенеза. Достигнутая у 55% пациентов редукция электрической нагрузки в сочетании с организацией корковой ритмики объективно подтверждает болезнь-модифицирующий эффект VNS-терапии, подавляющей магистрали патологической гиперсинхронизации, что клинически манифестирует снижением частоты судорожных приступов.

ЭЭГ характеристика контрольной группы

Анализ продольных электрофизиологических данных пациентов контрольной группы (n=20), находившихся исключительно на консервативной противоэпилептической терапии, выявил отсутствие позитивной динамики характеристик биоэлектрической активности мозга за 12-месячный период наблюдения. Подробные индивидуальные траектории ЭЭГ-параметров каждого пациента контрольной когорты вынесены в Приложение Г. На момент включения в исследование у 100% пациентов контрольной группы регистрировалась специфическая эпилептиформная активность различной степени выраженности. Высокий индекс представленности патологической активности изначально фиксировался у 5 пациентов (25%). У остальных 15 детей (75%) индекс варьировал от низкого до умеренного, преимущественно с фокальной локализацией в лобно-центрально-височных отделах. По характеру топической организации эпилептогенной сети исходная картина была полностью сопоставима с основной группой: паттерны вторичной билатерализации и диффузного распространения эпилептиформной активности фиксировались у 17 детей (85%), а независимые асинхронные очаги — у 3 пациентов (15%).

Контрольный ЭЭГ-мониторинг, проведенный через 12 месяцев, продемонстрировал персистирование структурно-функциональных нарушений электрогенеза: Стабильно-резистентный паттерн (отсутствие динамики): у большинства пациентов (n=15; 75%) характер, морфология и индекс представленности эпилептиформной активности (как высокой, так и умеренной) остались на исходном патологическом уровне. Сохранялись грубые диффузные изменения, региональное замедление и устойчивые комплексы «пик-волна». Отрицательная электрофизиологическая динамика: у 5 пациентов (25%) зафиксировано нарастание тяжести ЭЭГ-паттерна. Отмечено увеличение индекса представленности эпилептиформной активности (переход от низкого к умеренному или от умеренного к высокому), прогрессирование дезорганизации основного коркового ритма и учащение эпизодов билатерального распространения разрядов. Отсутствие ЭЭГ-респондеров: ни у одного пациента контрольной группы (0%) не было зафиксировано нормализации основного ритма, восстановления макроструктуры сна или клинически значимой редукции индекса эпилептиформной активности. Таким образом, изолированная медикаментозная терапия в контрольной группе не оказала

модифицирующего влияния на патологическую гиперсинхронизацию нейронных сетей. Сохранение персистирующей эпилептиформной активности и прогрессирующая дезорганизация корковой ритмики в группе сравнения резко контрастируют с выраженным улучшением ЭЭГ-профиля в основной группе. Данный факт объективно подтверждает, что позитивная перестройка электрогенеза у пациентов основной группы является прямым следствием системного нейромодулирующего воздействия VNS-терапии.

2.4 Методы лечения. Техника оперативного вмешательства

Во всех случаях (n=20) оперативное вмешательство - имплантация системы хронической стимуляции блуждающего нерва (VNS) - выполнялось в условиях операционной под комбинированной анестезией в положении пациента лежа на спине.

Шейный этап: Производился поперечный разрез мягких тканей шеи слева на уровне щитовидного хряща. После послойного доступа визуализировался сосудисто-нервный пучок. Ствол общей сонной артерии и внутренняя яремная вена выделялись на протяжении около 3,0 см, после чего между ними идентифицировался и мобилизовывался левый блуждающий нерв.

Установка электрода: Проксимальный конец стимулирующего электрода (три контакта) оборачивался вокруг выделенного ствола блуждающего нерва. Для профилактики тракционного повреждения и смещения контактов проксимальный конец электрода надежно фиксировался к мягким тканям шеи с помощью специализированных якорей.

Грудной этап и туннелирование: Вторым доступом производился разрез в левой подключичной области. В подапоневротическом пространстве формировался карман для имплантации генератора импульсов. С помощью специальной пластмассовой трубки-проводника формировался подкожный туннель между шейным и подключичным доступами, через который проводился дистальный конец электрода.

Интраоперационное тестирование: Дистальный конец электрода подключался к порту стимулятора и фиксировался крепежным винтом. Строго до этапа ушивания ран в обязательном порядке проводился интраоперационный телеметрический контроль цепи (проверка импеданса). Данная последовательность обеспечивала возможность визуальной ревизии контактов и всей системы в случае выявления высокого сопротивления. Во всех анализируемых случаях показатели импеданса находились в пределах физиологической нормы, что подтверждало корректную сборку устройства.

Завершение операции: После получения удовлетворительных параметров тестирования генератор погружался в сформированный подключичный карман. Хирургические раны на шее и в подключичной области ушивались поэтапно (послойно) с последующим наложением асептических повязок.

2.5 Методы лабораторного исследования

Использование плазмы периферической крови взамен спинномозговой жидкости (ликвора) обусловлено техническими сложностями пункции у детей. Согласно данным профильных исследований, главным фактором, искажающим уровень маркеров в ликворе, выступает случайная примесь «путевой» крови при травматичной пункции [172,173]. В педиатрической практике частота таких пункций с попаданием крови в образец составляет от 20% до 35% [174,175].

Количественное определение концентраций нейроспецифических биомаркеров в плазме крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА / ELISA). Исследуемая панель включала детекцию следующих целевых молекул:

- убиквитин-С-концевая гидролаза L1 (UCH-L1);
- белок группы высокой подвижности 1 (HMGB1);
- нейронспецифическая енолаза (NSE).

Все процедуры выполнялись в строгом соответствии с протоколами производителя тест-систем (Thermo Fisher Scientific, США).

Пробоподготовка и контроль качества: венозную кровь забирали в межприступный период (не ранее 48 часов после приступа согласно дневникам приступов, заполняемым родителями) и центрифугировали при 1000×g 15 минут (2–8 °C) не позднее 30 минут от забора. Плазму делили на аликвоты и хранили при –80 °C до анализа (без повторной дефростации). Исследование всех образцов выполнялось в дубликатах. Внутри- и межсерийный коэффициенты вариации (CV) составляли <10% и <15%.

Human High Mobility Group Protein B1

Пробоподготовка и преаналитический этап

Для получения плазмы забор венозной крови осуществлялся в пробирки с антикоагулянтом EDTA (EDTA-Na2). Согласно инструкции производителя, образцы центрифугировались в течение 15 минут при 1000 × g при температуре 2–8°C не позднее, чем через 30 минут после взятия крови. Полученная плазма аликвотировалась и хранилась в замороженном виде при температуре -80°C до проведения анализа.

Спецификация тест-системы (HMGB1) Для количественного определения уровня HMGB1 использовался набор для иммуноферментного анализа Human High Mobility Group Protein B1 ELISA Kit (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, кат. номер EEL047).

- Диапазон измерений: 31,25 – 2000 пг/мл.
- Аналитическая чувствительность: 18,75 пг/мл.

Протокол иммуноферментного анализа

Фаза I. Преаналитический этап и пробоподготовка

1. Забор биоматериала: Забор венозной крови производится в вакуумные пробирки, содержащие ЭДТА (EDTA-Na2) в качестве антикоагулянта.

2. Центрифугирование: Не позднее чем через 30 минут после забора образцы центрифугируются в течение 15 минут при 1000 × g в охлаждаемой центрифуге при температуре 2–8°C.

3. Хранение: Полученная плазма аккуратно отбирается, аликвотируется (чтобы избежать повторных циклов замораживания-оттаивания) и замораживается при температуре -80°C до дня постановки анализа.

4. Разведение образцов: в день анализа образцы размораживаются при комнатной температуре. Учитывая высокие ожидаемые концентрации маркера у пациентов с эпилепсией, плазма предварительно разводится с использованием специального буфера Standard & Sample Diluent для попадания в линейный диапазон калибровочной кривой.

Фаза II. Подготовка реагентов (непосредственно перед анализом)

1. Температурный режим: Все реагенты из набора предварительно доводятся до комнатной температуры.

2. Промывочный буфер (Wash Buffer): 30 мл концентрата промывочного раствора (25X) разводятся в 720 мл деионизированной воды для получения рабочего 1X Wash Buffer.

3. Рабочие растворы антител и фермента: Биотинилированные антитела (100X) и HRP-конъюгат (100X) разводятся в соотношении 1:100 соответствующими разбавителями (Biotinylated Detection Ab Diluent и HRP Conjugate Diluent).

4. Калибровочная кривая: Лиофилизированный стандарт HMGB1 растворяется в 1 мл буфера Standard & Sample Diluent (получается базовая концентрация 2000 пг/мл). Далее путем серии последовательных разведений готовятся 7 стандартов (от 2000 до 31,25 пг/мл) и 1 нулевой стандарт (бланк).

Фаза III. Процедура иммуноферментного анализа (ELISA) Общее время анализа составляет около 3,5 часов.

1. Связывание антигена: в лунки микропланшета, предварительно покрытые антителами к HMGB1, вносится по 100 мкл стандартов и разведенных образцов плазмы. Планшет заклеивается пленкой и инкубируется 90 минут при температуре 37°C. *По завершении жидкость удаляется без промывки лунок*.

2. Добавление детектирующих антител: в каждую лунку вносится 100 мкл рабочего раствора биотинилированных антител (Biotinylated Detection Antibody). Планшет инкубируется 60 минут при 37°C. После этого проводится 3-кратная промывка лунок буфером 1X Wash Buffer.

3. Добавление фермента: вносится 100 мкл рабочего раствора HRP-конъюгата (стрептавидин-пероксидаза хрена). Инкубация длится 30 минут при 37°C. Затем следует тщательная 5-кратная промывка лунок.

4. Цветовая реакция: в лунки добавляется 90 мкл субстратного раствора (TMB). Планшет инкубируется в защищенном от света месте около 15 минут при 37°C. В этот момент жидкость в лунках, где есть маркер, начинает окрашиваться в синий цвет.

5. Остановка реакции: вносится 50 мкл стоп-раствора (содержащего 1M H2SO4). Цвет жидкости мгновенно меняется с синего на желтый.

Фаза IV. Детекция и расчет результатов

1. Измерение: оптическая плотность (ОП) измеряется на микропланшетном ридере при длине волны 450 нм в течение 10 минут после добавления стоп-раствора.

2. Расчет концентрации: с помощью программного обеспечения строится стандартная калибровочная кривая с использованием четырехпараметрической (4PL) логистической модели аппроксимации. Концентрация HMGB1 в образцах пациентов рассчитывается компьютером автоматически на основе кривой, после чего полученное значение умножается на фактор предварительного разведения образца для получения итогового результата. Учитывая, что аналитический диапазон тест-системы и базовые результаты ридера выражаются в пикограммах на миллилитр (пг/мл), для унификации представления данных панели и удобства их сопоставления, итоговые концентрации HMGB1 конвертировались в нанограммы на миллилитр (из расчета 1 нг/мл = 1000 пг/мл).

Human Neuron Specific Enolase ELISA Kit (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, кат. номер EEL040).

- Диапазон измерений: 2,34 – 150 нг/мл.
- Аналитическая чувствительность: 1,4 нг/мл.

Анализ выполнялся в соответствии с инструкцией производителя:

Фаза I. Преаналитический этап и пробоподготовка

1. Забор биоматериала: забор венозной крови производится в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА.

2. Центрифугирование: в течение 30 минут после забора образцы центрифугируются 15 минут при 1000 × g в условиях охлаждения (2–8°C).

3. Хранение: Плазма аликвотируется для предотвращения повторных циклов замораживания-оттаивания и хранится при температуре -80°C до момента проведения анализа.

4. Разведение образцов: большинство значений NSE в плазме укладывается в стандартный диапазон (до 150 нг/мл). Образцы разводятся буфером Standard & Sample Diluent только в том случае, если предварительное тестирование или пиковые выбросы показывают выход за верхнюю границу калибровочной кривой.

Фаза II. Подготовка реагентов

1. Температурный режим: все компоненты набора предварительно доводятся до комнатной температуры.

2. Промывочный буфер (Wash Buffer): 30 мл 25-кратного концентрата разводятся в 720 мл деионизированной или дистиллированной воды.

3. Рабочие растворы: концентраты биотинилированных детектирующих антител (100X) и HRP-конъюгата (100X) центрифугируются 1 минуту при 800 × g (2–8°C), после чего разводятся до рабочей концентрации 1X соответствующими буферами-разбавителями из набора.

4. Калибровочная кривая: лиофилизированный стандарт NSE растворяется в 1 мл буфера Standard & Sample Diluent для получения базовой концентрации 150 нг/мл. Путем серии двукратных разведений готовятся 7 стандартов (150, 75, 37.5, 18.75, 9.38, 4.69, 2.34 нг/мл) и 1 нулевой стандарт.

Фаза III. Процедура иммуноферментного анализа (ELISA) Общее время проведения анализа составляет 3,5 часа.

1. Связывание антигена: в лунки микропланшета, покрытые антителами к NSE, вносится по 100 мкл стандартов и образцов плазмы пациентов. Планшет заклеивается пленкой и инкубируется 90 минут при 37°C. По завершении жидкость тщательно аспирируется без промывки лунок.

2. Добавление детектирующих антител: в каждую лунку вносится 100 мкл рабочего раствора биотинилированных антител. Инкубация - 60 минут при 37°C. По завершении проводится 3-кратная промывка лунок с замачиванием на 1 минуту буфером 1X Wash Buffer (по 350 мкл на лунку).

3. Добавление фермента: вносится 100 мкл рабочего раствора HRP-конъюгата. Планшет инкубируется 30 минут при 37°C. Затем следует тщательная 5-кратная промывка лунок аналогичным образом.

4. Цветовая реакция: добавляется 90 мкл субстратного раствора (TMB). Планшет инкубируется в темноте при 37°C около 15 минут (до развития синего окрашивания).

5. Остановка реакции: вносится 50 мкл стоп-раствора (1M H_2SO_4), при этом цвет жидкости в лунках меняется с синего на желтый.

Фаза IV. Детекция и расчет результатов

1. Измерение: оптическая плотность (ОП) измеряется на микропланшетном ридере при длине волны 450 нм в течение 10 минут после добавления стоп-раствора.

Расчет концентрации: построение стандартной калибровочной кривой и вычисление итоговых концентраций NSE в образцах производится автоматически с использованием программного обеспечения ридера и четырехпараметрической (4PL) логистической модели аппроксимации. Значения оптической плотности, оказавшиеся ниже минимального стандарта (2,34 нг/мл), но превышающие значения нулевого стандарта (бланка), программное обеспечение экстраполировало математически согласно 4PL-модели. Это позволило корректно зафиксировать сверхнизкие следовые концентрации маркера (до 0,08 нг/мл). При необходимости результат умножается на фактор предварительного разведения.

Для анализа использовалась плазма крови (EDTA), так как данный тип биоматериала позволяет минимизировать риск ложноположительных результатов, связанных с гемолизом in vitro и высвобождением NSE из форменных элементов крови, что соответствует рекомендациям по преаналитическому этапу для данного маркера. Повторные циклы замораживания-оттаивания и использование гемолизированной плазмы были строго исключены.

Human UCH-L1/PGP9.5 ELISA Kit (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, кат. номер EH475RB). Диапазон измерений: 0,82 – 200 нг/мл. Аналитическая чувствительность: 0,82 нг/мл.

Фаза I. Преаналитический этап и пробоподготовка

1. Забор биоматериала: производится забор венозной крови. Использование гемолизированной или липемичной плазмы строго не рекомендуется.

2. Хранение: если образцы не анализируются немедленно, плазма аликвотируется и замораживается при -80°C. Повторные циклы замораживания-оттаивания не допускаются. При размораживании образцы тщательно перемешиваются (без использования вортекса).

3. Разведение образцов: в соответствии с протоколом производителя, перед проведением анализа образцы плазмы подлежат обязательному предварительному разведению в соотношении 1:2 (2-кратное разведение) с использованием буфера Assay Diluent C, входящего в состав набора.

Фаза II. Подготовка реагентов

1. Температурный режим: все реагенты предварительно доводятся до комнатной температуры.

2. Промывочный буфер (Wash Buffer): 20 мл 20-кратного концентрата (Wash Buffer Concentrate) разводятся в 380 мл деионизированной воды для получения рабочего раствора 1X Wash Buffer.

3. Буфер для разведения (Assay Diluent B): 5-кратный концентрат Assay Diluent B разводится деионизированной водой в соотношении 1:5 для получения рабочего буфера 1X Assay Diluent B.

4. Рабочий раствор биотинилированных антител: концентрат Biotin Conjugate кратковременно центрифугируется. Затем к нему добавляется 100 мкл 1X Assay Diluent B. Полученный концентрат разводится в 80 раз буфером 1X Assay Diluent B непосредственно перед вторым этапом ИФА.

5. Рабочий раствор фермента (Streptavidin-HRP): концентрат центрифугируется и разводится в 200 раз буфером 1X Assay Diluent B строго не ранее чем за 15 минут до использования.

6. Калибровочная кривая: лиофилизированный стандарт UCH-L1 растворяется в 600 мкл буфера Assay Diluent C для получения базовой концентрации 200 нг/мл. Путем серии разведений (перенос по 200 мкл в 300 мкл буфера) готовятся 7 стандартов (200, 80, 32, 12.8, 5.12, 2.048, 0.819 нг/мл) и 1 нулевой стандарт (бланк).

Фаза III. Процедура иммуноферментного анализа (ELISA) Общее время анализа составляет 4 часа 45 минут. Все этапы инкубации проводятся при комнатной температуре на микропланшетном шейкере (при скорости 40 об/мин).

1. Связывание антигена: в лунки микропланшета вносится по 100 мкл стандартов и предварительно разведенных образцов плазмы. Планшет заклеивается пленкой и инкубируется на шейкере 2,5 часа.

2. Первая промывка: жидкость аспирируется, проводится 4-кратная промывка лунок раствором 1X Wash Buffer (по 300 мкл на лунку) с помощью автоматического вошера или многоканальной пипетки с задержкой буфера в лунках на 10-15 секунд.

3. Добавление детектирующих антител: вносится 100 мкл рабочего раствора биотинилированного конъюгата. Инкубация на шейкере - 1 час. После этого повторяется процедура 4-кратной промывки.

4. Добавление фермента: вносится 100 мкл рабочего раствора Streptavidin-HRP. Инкубация на шейкере - 45 минут. Снова повторяется 4-кратная промывка.

5. Цветовая реакция: в лунки добавляется 100 мкл субстратного раствора Тетраметилбензидина (TMB). Планшет инкубируется в темноте на шейкере в течение 30 минут.

6. Остановка реакции: вносится 50 мкл стоп-раствора. Цвет жидкости в лунках меняется с синего на желтый.

Фаза IV. Детекция и расчет результатов

1. Измерение: оптическая плотность (ОП) измеряется на микропланшетном ридере при длине волны 450 нм (в течение 30 минут после остановки реакции).

2. Расчет концентрации: программное обеспечение ридера строит стандартную калибровочную кривую, используя четырехпараметрическую (4PL) логистическую модель аппроксимации для оптимального соответствия данных. Полученная концентрация UCH-L1 в образцах умножается на фактор предварительного разведения (x2) для получения финального результата.

2.6 Протокол программирования и титрования параметров VNS-терапии

Протокол программирования и титрования параметров VNS-терапии реализовывался в виде стандартизированного поэтапного алгоритма.

На стартовом этапе инициации устанавливались базовые параметры стимуляции: частота 30 Гц и длительность импульса 500 мкс. Исходный рабочий цикл (Duty Cycle) составлял до 10% при времени включения (On-time) 30 секунд и времени выключения (Off-time) 5 минут, что сопровождалось началом постепенного титрования амплитуды тока. К третьему месяцу терапии (этап стабилизации) титрование силы тока завершалось по достижении целевых терапевтических значений в диапазоне 1,75–2,25 мА. На данном сроке происходила смена стратегии нейромодуляции с наращивания амплитуды на оптимизацию временных интервалов: время включения сокращалось до 14 секунд, а время выключения - до 1,8 мин (108 секунд). В дальнейшем проводилась планомерная интенсификация терапии. На сроке 6 месяцев время выключения дополнительно редуцировалось до 1,1 мин (66 секунд) при сохранении времени включения на уровне 14 секунд. Данный этап служил контрольной точкой для оценки первичного клинического ответа, поскольку, согласно данным литературы (Orosz I. et al., 2014), именно к этому моменту

формируется стабильный пул респондеров, достигающий 32,5% [11]. Заключительный этап оптимизации параметров осуществлялся к 12-му месяцу непрерывной стимуляции и заключался в переходе на максимально эффективный режим: время включения составляло 7 секунд, время выключения - 30 секунд (рабочий цикл 30%) [176]. Основной клинической целью данного этапа являлась оценка долгосрочного кумулятивного эффекта аппаратного лечения, а также контроль профиля безопасности и переносимости агрессивных параметров нейромодуляции.

2.7 Методы статистической обработки материала исследования

Статистический анализ данных проводили с использованием программного пакета Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США), G*Power и MS Excel.

Нормальность распределения количественных переменных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая небольшой размер выборки (n=20) в исследуемых группах и ненормальное распределение данных, описательная статистика представлена в виде медианы и межквартильного диапазона (Me [Q1; Q3]).

Для анализа продольной динамики концентраций нейроспецифических биомаркеров (UCH-L1, HMGB1, NSE) в течение четырех связанных временных точек (базовый уровень, 3, 6 и 12 месяцев) в каждой из групп использовался непараметрический тест Фридмана.

При обнаружении статистически значимых различий ($p < 0,05$) были проведены выборочные попарные сравнения с использованием критерия Данна с поправкой на множественные сравнения. Для оценки направления и силы взаимосвязи между изменениями уровней биомаркеров и степенью редукции судорожных приступов рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Перед оценкой эффективности проводимой терапии был проведен сравнительный анализ исходной однородности сформированных выборок (n=40). По основным клинико-демографическим параметрам основная группа и группа сравнения были полностью сопоставимы: статистически значимых различий по распределению пола (критерий хи-квадрат Пирсона = 0,10, p = 0,749), возрасту (U-критерий Манна-Уитни, p = 0,626) и исходной частоте судорожных приступов (U-критерий Манна-Уитни, p = 0,725) на момент включения (0 месяцев) выявлено не было.

Вместе с тем, при первичном межгрупповом анализе базовых концентраций специфических белков были зафиксированы статистически значимые различия исходных уровней биомаркеров UCH-L1, HMGB1 и NSE (p < 0,05 по U-критерию Манна-Уитни). Наличие стартовой межиндивидуальной вариабельности молекулярного фона сделало методологически некорректным прямое межгрупповое сравнение абсолютных значений в последующих контрольных точках. В связи с этим, вектор статистического анализа был научно обоснованно смещен на оценку продольной внутригрупповой динамики с использованием непараметрического анализа (критерий Фридмана). Данный методологический подход позволил нивелировать специфическую межиндивидуальную гетерогенность выборки по исходному уровню биомаркеров, используя каждого пациента в качестве собственного контроля для объективной оценки системного эффекта нейромодуляции.

Как показано в таблице 3 и рисунке 1 анализ динамики частоты клинических приступов на фоне терапии VNS выявил статистически значимые различия (критерий Фридмана, $\chi 2 = 42,85$, p <0,001). Исходная медиана частоты приступов составила 13,5 [10,75; 16,25] в месяц. К 6 месяцу терапии медиана снизилась до 9,0 [7,0; 16,0], а к 12 месяцу она достигла 7,5 [4,75; 11,0], что представляет собой снижение на 44,4% по сравнению с исходным уровнем (первичные данные пациентов на всех этапах приведены в Приложении Д).

Таблица 3 — Подробная описательная статистика частоты приступов (приступов в месяц) основной группы. Данные представлены в виде медианы, диапазона (Минимальный-Максимальный) и квартилей (Q1; Q3)

Статистический показатель	0 месяц	3 месяц	6 месяц	12 месяц
Median (Медиана)	13.5	13.5	9	7.5
Minimum (Минимум)	9	6	4	1

Продолжение таблицы 3

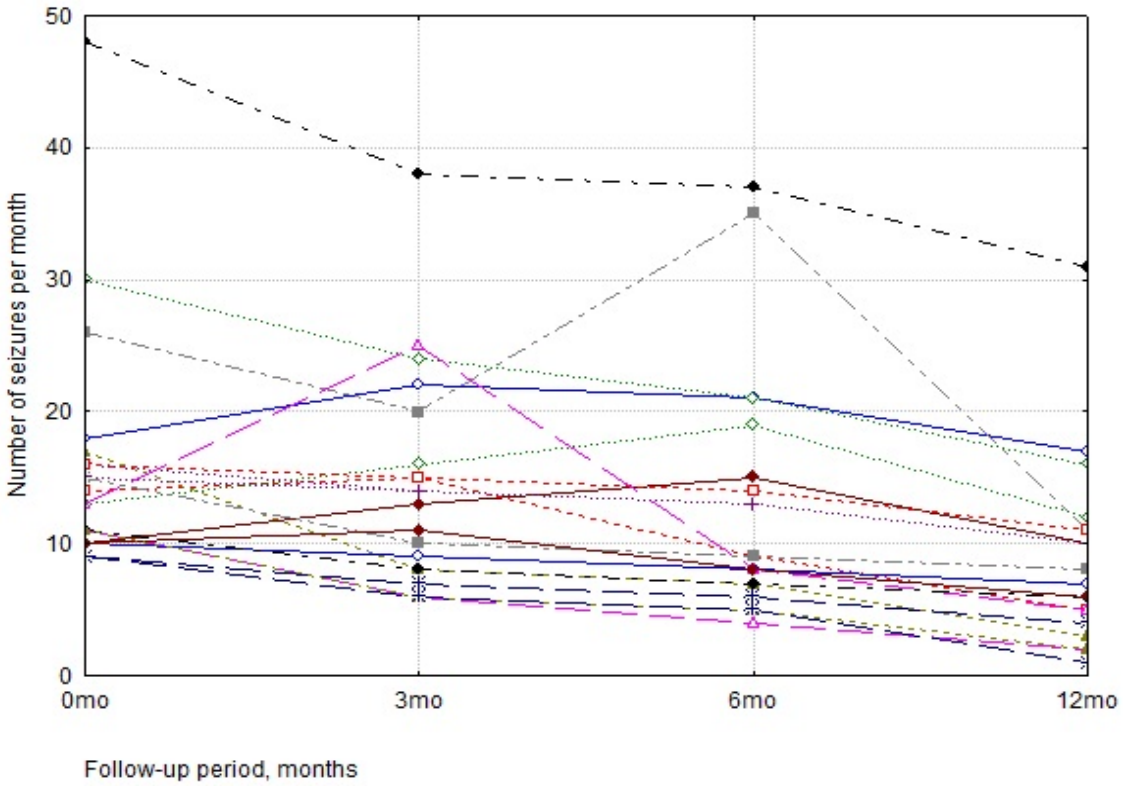
Статистический показатель	0 месяц	3 месяц	6 месяц	12 месяц
Maximum (Максимум)	48	38	37	31
Quartile 1 (1-й квартиль)	10.75	8	7	4.75
Quartile 3 (3-й квартиль)	16.25	17	16	11

Согласно данным таблицы 4 в группе сравнения в отличие от группы вмешательства с VNS, не наблюдалось продольной динамики частоты приступов в течение 12-месячного периода наблюдения (критерий Фридмана, $\chi 2 = 0,46$, $p = 0,927$).

Медианная частота приступов оставалась стабильной на протяжении всего периода исследования, варьируясь от 13,0 до 13,5 в месяц (первичные данные пациентов на всех этапах приведены в Приложении Е).

Таблица 4 — Подробная описательная статистика частоты судорог (приступов в месяц) в группе сравнения, обобщающая продольные изменения. Данные представлены в виде медианы, диапазона (минимальный-максимальный) и квартилей (Q1; Q3)

Статистический показатель	0 месяц	3 месяц	6 месяц	12 месяц
Median (Медиана)	13	13.5	13	13
Minimum (Минимум)	5	5	4	5
Maximum (Максимум)	25	25	26	25
Quartile 1 (1-й квартиль)	9.75	9.75	9.75	10
Quartile 3 (3-й квартиль)	17.25	17.5	18.25	17.25



Линейная диаграмма отображает внутрииндивидуальную динамику для каждого пациента в группе активного вмешательства (n=20). График демонстрирует как прогрессирующее снижение абсолютного количества приступов, так и заметное сужение межиндивидуальной вариабельности к концу периода наблюдения.

Рисунок 1 — Индивидуальные траектории ежемесячной частоты приступов основной группы в течение 12-месячного наблюдения за терапией VNS

Для определения конкретных временных интервалов, связанных с наиболее значительным сокращением, был проведен тест Данна с поправкой Бонферрони. Анализ дал следующие результаты: Первые 3 месяца: статистически значимых различий по сравнению с исходным уровнем не наблюдалось (скорр. p = 1.000). Через 6 месяцев: было зарегистрировано статистически значимое снижение частоты приступов относительно исходного уровня (0 месяцев по сравнению с 6 месяцами: скорр. p = 0,023). Хотя наблюдалась тенденция к снижению по сравнению с третьим месяцем, она не достигла порога статистической значимости (скорр. p = 0,200). Через 12 месяцев: наблюдался наиболее выраженный клинический эффект. Снижение частоты приступов на 12-м месяце было весьма значительным по сравнению с исходным уровнем (Скорр. p <0,001), а также по сравнению с результатами на 3-м месяце (Скорр. p <0,001) и 6-м месяце (Скорр. p= 0,005).

В таблице 5 приведены дополнительные данные к клиническому снижению частоты приступов, терапия VNS привела к значительному улучшению электроэнцефалографических параметров. Исходно у 100% пациентов интервенционной группы (n=20) наблюдался высокий или

умеренный индекс межприступной эпилептиформной активности. После 12 месяцев нейромодуляции наблюдалось значительное снижение электрической нагрузки: более половины пациентов (55%, n=11) продемонстрировали снижение индекса эпилептиформной активности до "низкого" или "от низкого до умеренного" уровней.

Таблица 5 — Анализ продольных электрофизиологических данных выявил выраженную перестройку эпилептической активности после 12 месяцев терапии VNS

Параметры ЭЭГ	Исходно (Месяц 0)	Наблюдение (Месяц 12)
Высокий/очень высокий индекс эпилептиформной активности	10 (50%)	5 (25%)
Умеренный индекс эпилептиформной активности	10 (50%)	4 (20%)
Низкий/от низкого до умеренного индекс эпилептиформной активности	0 (0%)	11 (55%)
Клинические приступы, зарегистрированные в течение периода ЭЭГ	4 (20%)	1 (5%)
Наличие субклинических электрографических паттернов	16 (80%)	19 (95%)

Наряду с количественной редукцией ежемесячной частоты пароксизмов на 44,4%, анализ стандартизированных дневников учета приступов, которые регулярно заполнялись родителями (законными представителями) пациентов и оценивались на контрольных визитах через 3, 6 и 12 месяцев, выявил выраженную трансформацию клинической семиотики и снижение тяжести самих приступов в основной группе. У подавляющего большинства детей отмечено значимое сокращение продолжительности активной фазы моторных пароксизмов: типичные приступы длительностью 1,5–4 минуты к концу года наблюдения редуцировались до 30–60 секунд, приобретая более легкое, абортивное течение со снижением склонности к быстрой вторичной билатерализации. Особую клиническую значимость имело купирование затяжных и жизнеугрожающих состояний: сверхдлительные эпизоды продолжительностью от 5 до 15 минут, исходно сопровождавшиеся выраженными вегетативными нарушениями, падением сатурации крови и последующим психомоторным возбуждением, на фоне хронической VNS-терапии сократились до 1–3 минут без развития критической гипоксии. Кроме того, по систематическим отметкам родителей в дневниках наблюдения, существенно изменился характер постиктального периода: изнуряющий многочасовой постиктальный сон и длительное оглушение после приступов

сменились быстрым (в течение 10–15 минут) восстановлением ясного сознания, эмоционального тонуса и продуктивного контакта с ребенком.

В группе сравнения, по данным родительских дневников, качественные характеристики пароксизмов, их длительность и тяжесть постиктальной депрессии на протяжении 12 месяцев наблюдения оставались без положительной динамики.

В таблице 6 и на рисунке 2 представлена динамика уровней UCH-L1, продемонстрировавшая прогрессирующее снижение в течение 12-месячного периода наблюдения на фоне терапии VNS (тест Фридмана, $\chi 2 = 41{,}34$, $df = 3$, $p < 0{,}001$; индивидуальные данные пациентов по биомаркеру UCH-L1 приведены в Приложении Ж). На исходном уровне (0 месяц) медианная концентрация составляла 5,29 нг/мл (IQR [5,09; 5,72]). Впоследствии медианные уровни снизились до 4,61 [3,53; 5,48] нг/мл через 3 месяца, 3,73 [3,26; 4,91] нг/мл через 6 месяцев и достигли минимума 2,66 [2,18; 3,95] нг/мл на заключительном этапе через 12 месяцев.

Таблица 6 — Описательные характеристики уровней UCH-L1 (нг/мл) в плазме крови пациентов основной группы. Данные представлены в виде медианы, диапазона (Минимальный-Максимальный) и квартилей (Q1; Q3)

Статистический показатель	0 месяц	3 месяц	6 месяц	12 месяц
Median (Медиана)	5.29	4.61	3.73	2.66
Minimum (Минимум)	4.5	2.06	1.95	1.09
Maximum (Максимум)	7.1	7.33	7.03	5.8
Quartile 1 (1-й квартиль)	5.09	3.53	3.26	2.18
Quartile 3 (3-й квартиль)	5.72	5.48	4.91	3.95

Последующие попарные сравнения (тест Данна-Бонферрони) выявили конкретные этапы этого значительного снижения. Значительное снижение по сравнению с исходным уровнем впервые наблюдалось к 6 месяцу (Скорр. $p = 0{,}009$). Наиболее выраженный эффект наблюдался на 12-м месяце, который достоверно отличался как от исходного уровня (Скорр. $p < 0{,}001$), так и от значения на 6-м месяце (Скорр. $p = 0{,}019$). Кроме того, разница между 3-м и 12-м месяцами была высокозначимой (скорр. $p < 0{,}001$), тогда как изменение

между 3-м и 6-м месяцами не достигло порога статистической значимости после коррекции Бонферрони (скорр. p = 0,11).

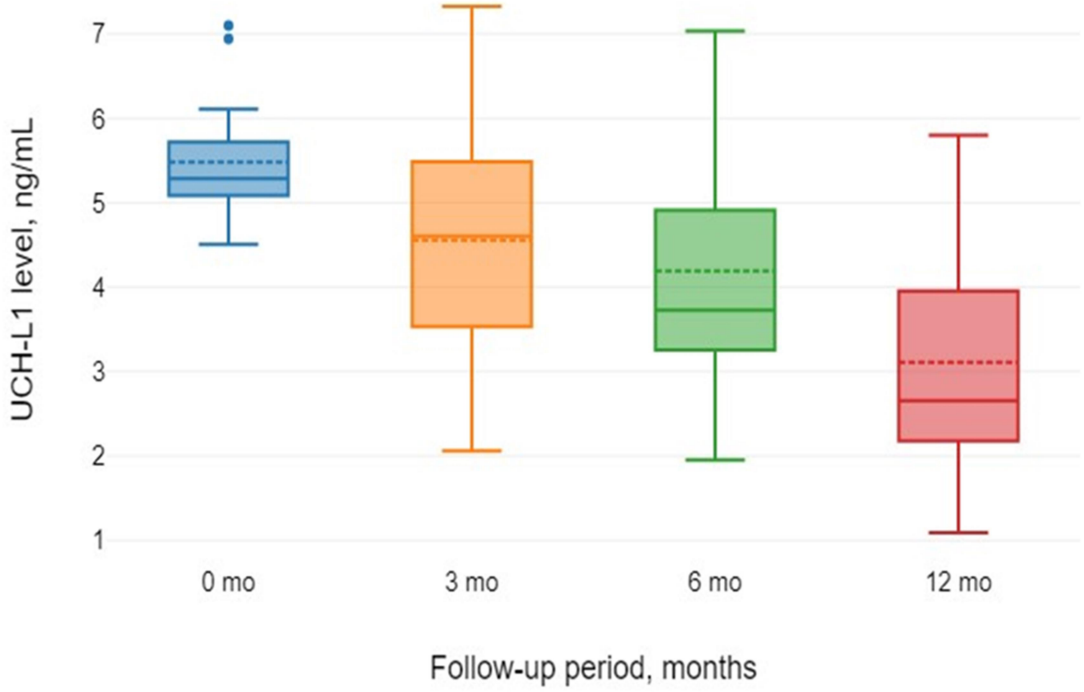


Рисунок 2 — Прогрессирующее сужение межквартильного диапазона и снижение медианных уровней UCH-L1 в условиях терапии VNS

Напротив, как показано в таблице 7, анализ уровней UCH-L1 в контрольной группе (n=20) не выявил статистически значимых изменений за 12-месячный период наблюдения (критерий Фридмана, $\chi 2 = 2,4$; df = 3; p = 0,494). Медианная концентрация биомаркера оставалась стабильной на протяжении всех периодов исследования: 7,79 [6,94; 8,61] нг/мл на исходном этапе, 7,89 [7,02; 8,93] нг/мл через 3 месяца, 7,85 [7,22; 8,66] нг/мл через 6 месяцев и 8,07 [7,31; 8,73] нг/мл через 12 месяцев наблюдения (индивидуальные данные пациентов по биомаркеру UCH-L1 приведены в Приложении И).

Таблица 7 — Описательная характеристика и статистический анализ уровней UCH-L1 (нг/мл) у пациентов контрольной группы. Данные представлены в виде медианы, диапазона (Минимальный-Максимальный) и квартилей (Q1; Q3)

Статистический показатель	0 месяц	3 месяц	6 месяц	12 месяц
Median (Медиана)	7.79	7.89	7.85	8.07

Продолжение таблицы 7

Статистический показатель	0 месяц	3 месяц	6 месяц	12 месяц
Minimum (Минимум)	5.55	5.82	6.07	6.05
Maximum (Максимум)	9.93	9.83	10.47	10.03
Quartile 1 (1-й квартиль)	6.94	7.02	7.22	7.31
Quartile 3 (3-й квартиль)	8.61	8.93	8.66	8.73

Для углубленной оценки взаимосвязи между биомаркерами и клиническими исходами интервенционная когорта была стратифицирована на пациентов, ответивших на лечение (снижение частоты приступов ≥ 50%, n = 8), и тех, кто не ответил (<50%, n = 12). Стратификация пациентов интервенционной когорты на респондеров (снижение частоты приступов ≥ 50%) и нон-респондеров (<50%) базируется на международном стандарте Responder Rate 50 (RR50). Этот порог закреплен в руководствах Европейского агентства лекарственных средств (EMA) и консенсусных документах Международной противоэпилептической лиги (ILAE) как первичная/конечная точка эффективности для оценки паллиативных методов лечения фармакорезистентной эпилепсии [2,177]. Однако необходимо подчеркнуть, что фиксация статуса «нон-респондер» к 12-му месяцу терапии носит строго промежуточный результат на конкретном этапе мониторинга, поскольку клинический ответ на VNS обладает доказанным кумулятивным эффектом. Согласно фундаментальному метаанализу D.J. Englot и соавт., объединившему данные 3321 пациента, эффективность нейромодуляции прогрессивно нарастает с течением времени за счет механизмов нейропластичности и постепенной реорганизации эпилептогенных сетей [26]. Этот феномен отсроченного терапевтического ответа, при котором значительная часть пациентов переходит из группы нон-респондеров первого года в когорту так называемых «поздних респондеров», убедительно подтвержден проспективными лонгитюдными исследованиями. В частности, в крупнейшем европейском педиатрическом когортном исследовании (n = 347, I. Orosz et al.) доказано, что доля респондеров непрерывно увеличивается: с 37% на 12-м месяце до 43,8% к 24-му месяцу непрерывной стимуляции [11]. Аналогичная лонгитюдная динамика продемонстрирована в пятилетнем наблюдении R. Kuba и соавт., где процент пациентов с ответом ≥ 50% последовательно нарастал с 44,4% на первом году терапии до 58,7% на втором и достигал 64,4% к пятому году [178].

В таблице 8 отображается распределение клинических исходов по классификации Макхью спустя 12 месяцев стимуляции блуждающего нерва VNS: положительный клинический ответ различной степени выраженности (классы I–III) был достигнут у подавляющего большинства пациентов основной группы. При этом значительное улучшение контроля над приступами, соответствующее I и II классам, зарегистрировано у 40% детей.

Таблица 8 — Распределение клинических исходов по классификации Макхью у пациентов основной группы через 12 месяцев VNS-терапии

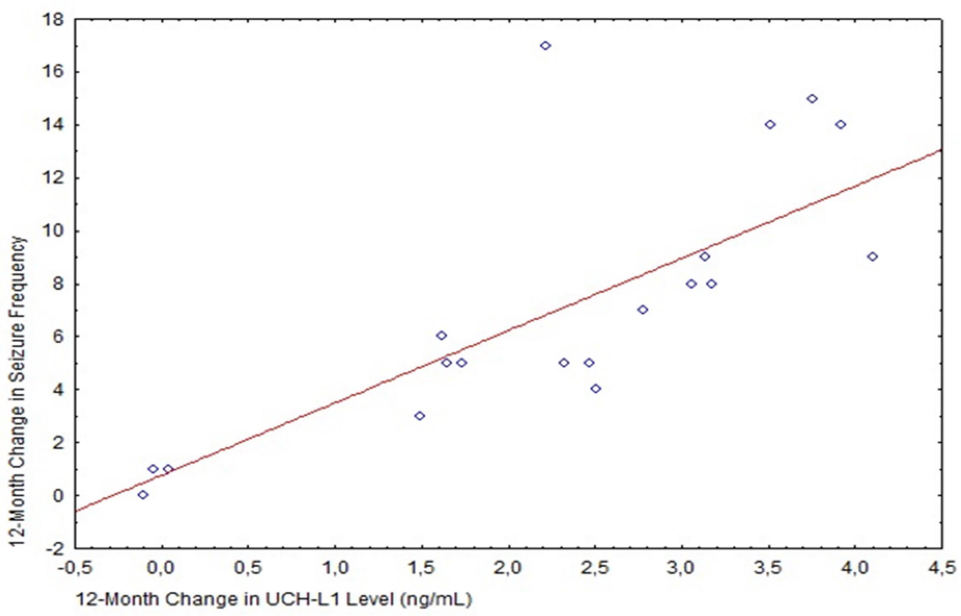
Клинический исход (класс по Макхью)	Количество пациентов, n (%)
Класс I	4 (20%)
Класс II	4 (20%)
Класс III (частичный клинический ответ)	11 (55%)
Класс IV	1 (5%)
Итого	20 (100%)

Сравнительный анализ между подгруппами респондеров и нон-респондеров проводился с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни, где U представляет первичную тестовую статистику, полученную на основе ранговых сумм независимых выборок, а Z обозначает стандартизированное нормальное отклонение (Z-score), используемое для приблизительного определения точного уровня значимости. Эта методология позволила оценить диагностическую значимость абсолютных концентраций маркеров в фиксированных временных конечных точках.

Анализ не выявил статистически значимых различий в исходных концентрациях UCH-L1 (0 месяц) между двумя подгруппами ($U = 38,0$; $Z = 0,77$; $p = 0,440$), что подтверждает сопоставимость исходных данных между подгруппами до начала терапии. Однако к 12-месячному периоду наблюдения уровни UCH-L1 были значительно ниже в субкогорте пациентов, ответивших на лечение по сравнению с лицами, не ответившими на лечение ($U = 0,00$; $Z = 3,70$; $p = 0,0002$).

Ключевым открытием стало установление надежной взаимосвязи между биохимическими и клиническими параметрами. Как показано на рисунке 3 корреляционный анализ Спирмена выявил сильную положительную связь между снижением уровней нейроспецифических маркеров и снижением частоты приступов (корреляция Спирмена, $r = 0,79$; $p < 0,05$). Полученный коэффициент корреляции свидетельствует о том, что благоприятные

биохимические изменения в крови происходят синхронно с клиническим улучшением.



На графике показана взаимосвязь между изменением уровней маркера нейродегенерации UCH-L1 в основной группе за 12 месяцев (ось x) и сопутствующим изменением частоты приступов (ось y). Красная линия указывает на линейный тренд ($r = 0,79$, $p < 0,05$).

Рисунок 3 — Диаграмма рассеяния, иллюстрирующая корреляцию между биохимическим (UCH-L1) и клиническим ответом (частота приступов) в основной группе

Корреляционный анализ по Спирмену в группе сравнения подтвердил отсутствие статистически значимой связи между динамикой концентрации UCH-L1 и частотой судорожных приступов на протяжении всего периода наблюдения ($p > 0,05$). Коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил $r = 0,012$ ($p > 0,05$).

Согласно данным таблицы 9 и рисунка 4 динамика уровней HMGB1 в плазме пациентов основной группы характеризовалась длительным периодом стабильности: в течение первых 6 месяцев терапии не было зарегистрировано существенных отклонений от исходных значений ($p > 0,05$). Однако, как показано на рисунке 4 к 12 месяцу наблюдения наблюдалось заметное статистически значимое снижение концентрации маркера (первичные данные пациентов на всех этапах приведены в Приложении К). Установленная умеренная корреляция между этим снижением и снижением частоты приступов ($r = 0,63$) позволяет считать HMGB1 отсроченным биомаркером эффективности терапии VNS, отражающим долгосрочную нейромодуляцию.

Таблица 9 — Описательная характеристика уровней HMGB1 (нг/мл) в плазме крови у пациентов основной группы (n=20) за 12-месячный период наблюдения. Данные представлены в виде медианы, диапазона (минимальный-максимальный) и квартилей (Q1; Q3)

Статистический показатель	0 месяц	3 месяц	6 месяц	12 месяц
Median (Медиана)	7.65	7.72	7.65	5.26
Minimum (Минимум)	6.13	6.11	6.05	4.52
Maximum (Максимум)	11	11.12	10.98	8.99
Quartile 1 (1-й квартиль)	6.88	6.88	6.86	4.99
Quartile 3 (3-й квартиль)	8.36	8.39	8.41	5.86

Анализ динамики HMGB1 в плазме крови выявил стабильность уровней маркеров в течение первых 6 месяцев терапии. Медианные концентрации через 0, 3 и 6 месяцев показали незначительные различия, варьируя в узком диапазоне 7,65–7,72 нг/мл. Однако к 12 месяцу наблюдалось заметное снижение уровня HMGB1, достигшее медианы 5,26 [4,99; 5,86] нг/мл. Сужение межквартильного диапазона в конечный момент времени (с 6,88–8,36 на исходном этапе до 4,99–5,86 на 12-м месяце) подтверждает высокую согласованность данных и достоверность снижения маркера на поздних этапах терапии.

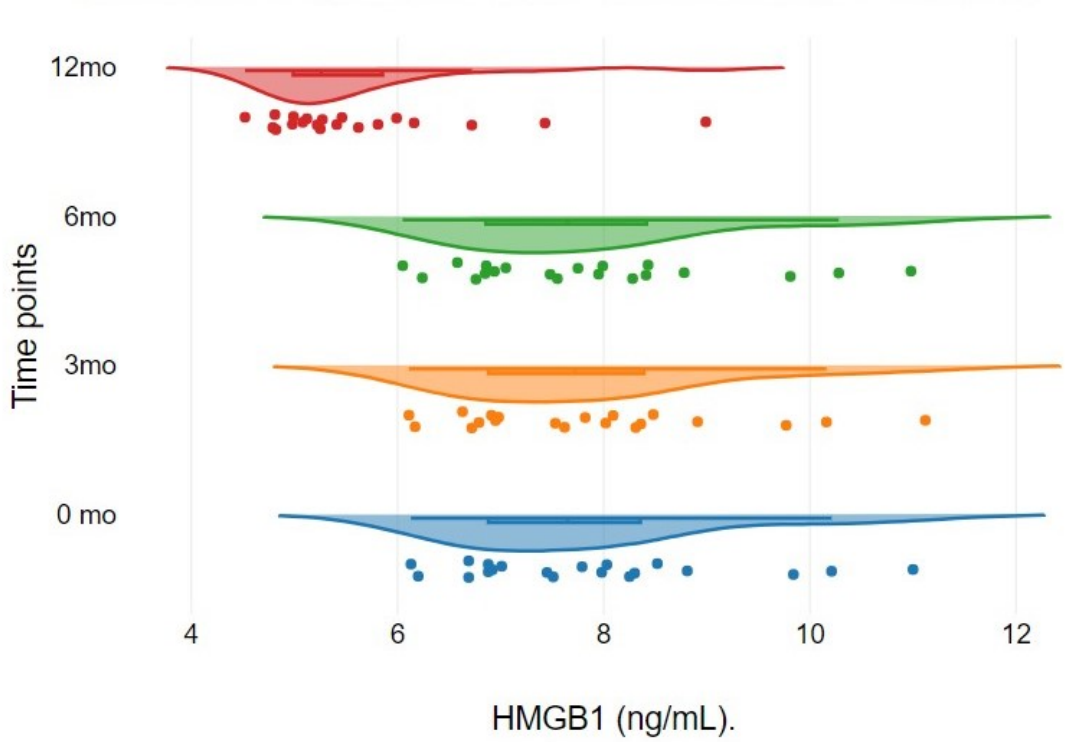


График плотности распределения иллюстрирует продольное распределение уровней биомаркеров (нг/мл) на исходном уровне, через 3, 6 и 12 месяцев. Визуализация подчеркивает длительную фазу стабильности в течение первых 6 месяцев, за которой следует значительное снижение как абсолютной концентрации, так и межиндивидуальной вариабельности в течение 12 месяцев наблюдения.

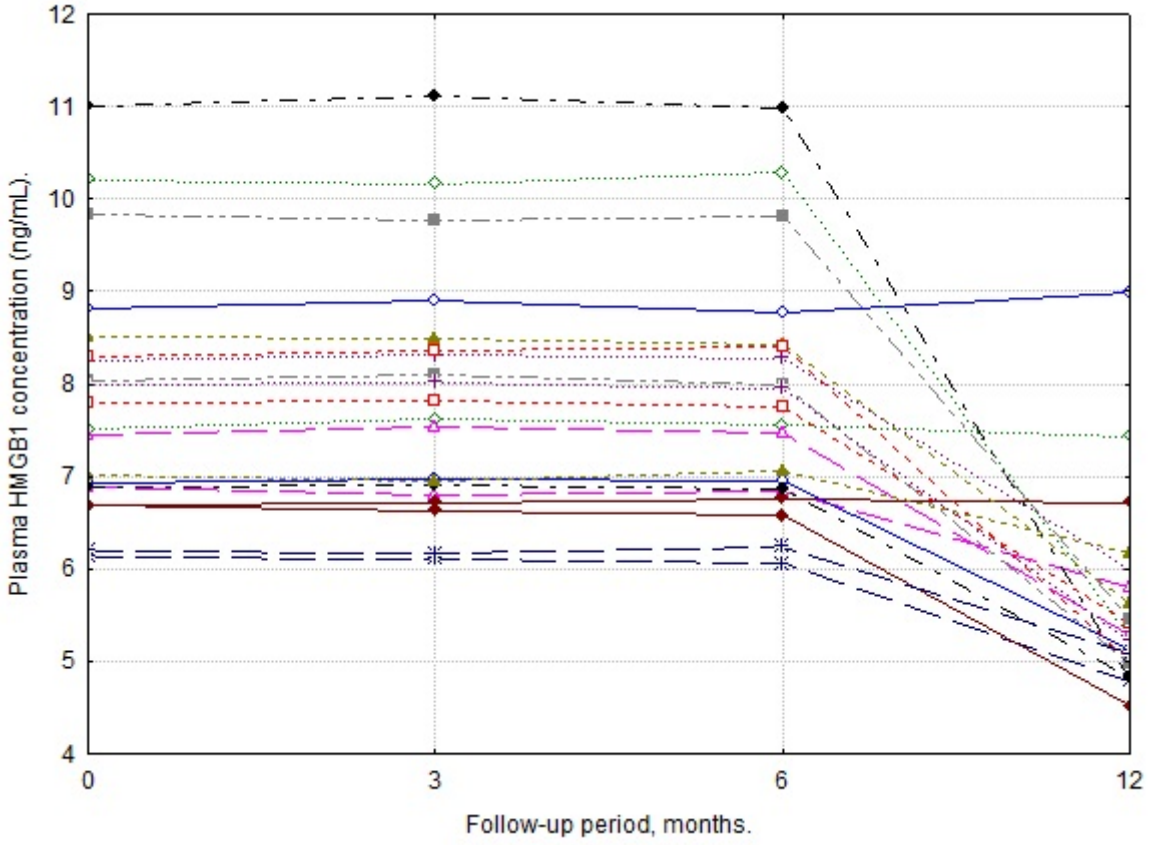
Рисунок 4 — Временной профиль уровней HMGB1 в плазме крови при долгосрочной терапии VNS у пациентов основной группы

Анализ биохимических показателей установил статистически значимое изменение концентрации HMGB1 в плазме крови во время терапии VNS (тест Фридмана, хи-квадрат = 27,19; df = 3; $p < 0{,}001$).

В таблице 10 приведена детальная оценка динамики биомаркеров на каждом этапе терапии, для чего был проведен апостериорный (post-hoc) анализ с использованием поправки Бонферрони для множественных сравнений. При попарных сравнениях с использованием поправки Бонферрони было установлено, что концентрация HMGB1 на 12-м месяце была значительно ниже значений на всех предыдущих этапах наблюдения (скорр. $p \leq 0{,}001$), тогда как различия между 0, 3 и 6 месяцами отсутствовали, как показано на рисунке 5 (скорр. $p = 1$). В то же время статистическая значимость различий была подтверждена для конечной точки наблюдения по сравнению с исходным уровнем и промежуточными этапами (скорр. $p \leq 0{,}001$ с поправкой Бонферрони).

Таблица 10 — Результаты попарных сравнений динамики HMGB1 (тест Данна с поправкой Бонферрони: SE — стандартная ошибка, Z — стандартизированная статистика, p — уровень значимости, скорр. p — скорректированный уровень значимости)

Сравниваемые интервалы времени	Статистика критерия	(SE)	(Z)	(p)	скорр. p
0 – 3 месяц	-0.32	0.41	-0.8	0.426	1
0 – 6 месяц	0.1	0.41	0.24	0.806	1
0 – 12 месяц	1.63	0.41	3.98	<0.001	<0.001
3 – 6 месяц	0.42	0.41	1.04	0.298	1
3 – 12 месяц	1.95	0.41	4.78	<0.001	<0.001
6 – 12 месяц	1.53	0.41	3.74	<0.001	0.001



Линейный график иллюстрирует внутрииндивидуальный временной профиль уровней HMGB1 (нг/мл) для каждого пациента в когорте активных VNS на протяжении 12-месячного наблюдения. Данные демонстрируют длительный период стабильности биомаркеров в течение первых 6 месяцев терапии, за которым следует последовательное и выраженное снижение концентрации к 12 месяцу. Каждая строка представляет непрерывное измерение у одного пациента.

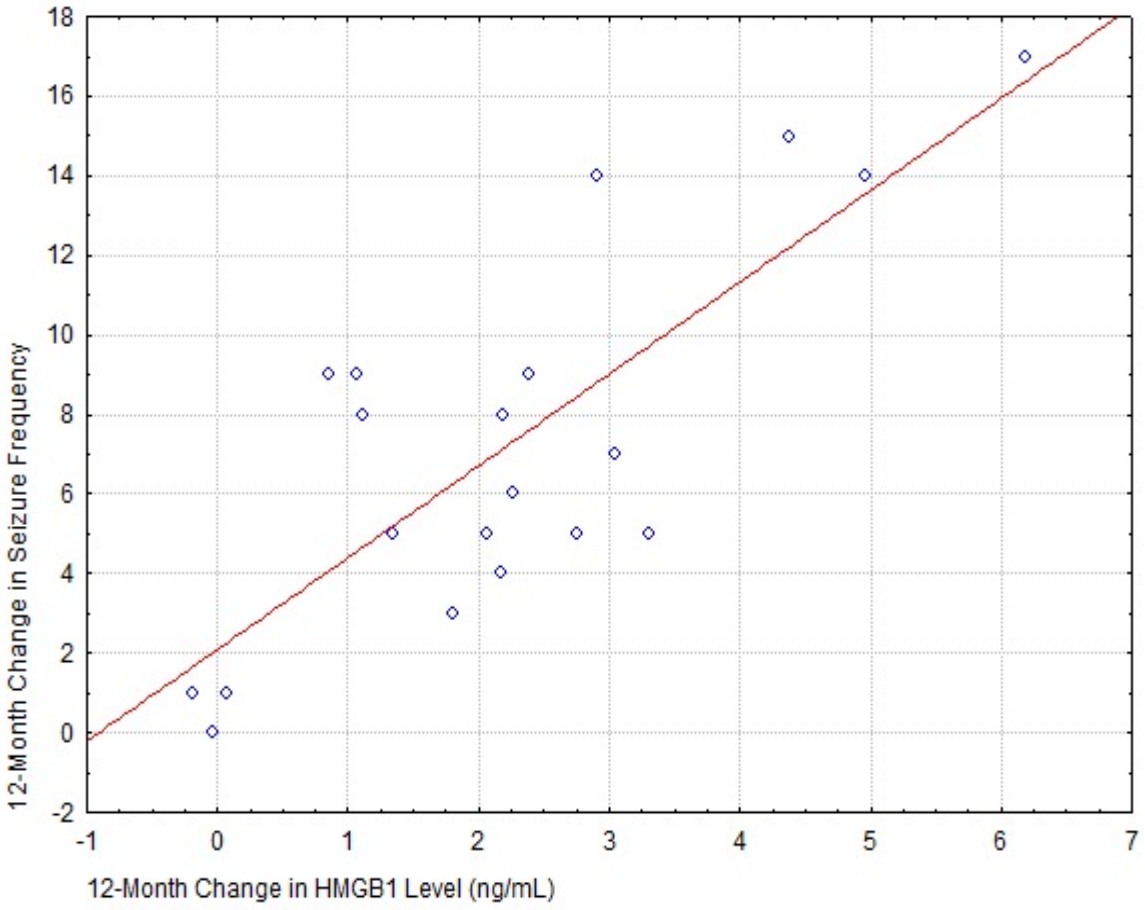
Рисунок 5 — Индивидуальные продольные траектории концентрации HMGB1 в плазме во время терапии VNS у пациентов основной группы

В группе вмешательства VNS оценка уровней HMGB1 выявила межиндивидуальную вариабельность исходных значений (медиана 7,65 нг/мл, IQR [6,88; 8,36], диапазон: 6,13–11,0 нг/мл). В частности, пациенты с исходно высокими значениями демонстрировали значительное снижение уровня HMGB1 на фоне терапии, однако их конечные абсолютные концентрации порой оставались выше исходных показателей пациентов с изначально низким уровнем воспалительного пула.

Из-за высокой стартовой дисперсии методология стандартного межгруппового сравнения оказалась ограничена. Дихотомизация когорты на «респондеров» и «нон-респондеров» по клиническому порогу ≥50% скрадывает эту индивидуальную динамику, в связи с чем критерий Манна-Уитни не выявляет значимых межгрупповых различий ($p > 0,05$). Учитывая, что противовоспалительный эффект VNS-терапии представляет собой непрерывный градиент, для объективного подтверждения терапевтической

тенденции был применен ранговый корреляционный анализ по Спирмену. Он выявил статистически значимую прямую связь (r = 0,63, p <0,05) между индивидуальной величиной снижения уровня HMGB1 и величиной редукции клинических приступов. Таким образом, оценка непрерывных переменных доказывает: чем глубже системное подавление воспалительного пула, тем выше клиническая эффективность нейромодуляции.

Как показано на рисунке 6 построенная диаграмма рассеяния демонстрирует умеренно сильную положительную корреляцию. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил r = 0,63 (p <0,05).



Линия регрессии подтверждает общую тенденцию: чем сильнее снижается уровень HMGB1 в плазме крови пациента, тем более выражен клинический ответ в плане снижения частоты приступов. Наличие нескольких точек данных, близких к нулевым значениям по обеим осям, указывает на подгруппу пациентов с минимальным биохимическим и клиническим ответом на терапию.

Рисунок 6 — Корреляция динамики уровней HMGB1 и частоты судорожных приступов у пациентов основной группы на фоне терапии VNS

Анализ уровней HMGB1 в контрольной группе (n=20) не выявил статистически значимых изменений за 12-месячный период наблюдения

(критерий Фридмана, $\chi 2 = 3,05$; $df = 3$; $p = 0,385$; первичные данные пациентов приведены в Приложении Л).

Как демонстрирует таблица 11 медианное значение биомаркера оставалось стабильным на протяжении всех периодов исследования: 9,75 [9,27; 10,80] нг/мл исходно, 10,05 [9,27; 10,94] нг/мл через 3 месяца, 9,78 [9,32; 10,77] нг/мл через 6 месяцев и 10,15 [9,55; 10,93] нг/мл через 12 месяцев наблюдения (первичные данные пациентов приведены в Приложении Л).

Корреляционный анализ по Спирмену в группе сравнения подтвердил отсутствие статистически значимой связи между динамикой концентрации HMGB1 и частотой судорожных приступов на протяжении всего периода наблюдения ($p > 0,05$). Коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил $r = 0,136$ ($p > 0,05$).

Таблица 11 — Динамика концентрации HMGB1 (нг/мл) в плазме крови пациентов группы сравнения в течение 12 месяцев наблюдения. Данные представлены в виде медианных значений, минимально-максимального диапазона и межквартильного диапазона (Q1–Q3)

Статистический показатель	0 месяц	3 месяц	6 месяц	12 месяц
Median (Медиана)	9.75	10.05	9.78	10.15
Minimum (Минимум)	8.51	8.28	8.43	8.52
Maximum (Максимум)	11.52	12.06	11.88	11.81
Quartile 1 (1-й квартиль)	9.27	9.27	9.32	9.55
Quartile 3 (3-й квартиль)	10.8	10.94	10.77	10.93

Согласно данным таблицы 12 уровни NSE характеризовались выраженной неоднородностью (первичные данные пациентов приведены в Приложении М). К 12 месяцу наблюдения медианный уровень составил 1,56 [1,11; 4,78] нг/мл. Сохранялся значительный разброс данных, при этом отдельные пиковые значения регистрировались у нескольких пациентов.

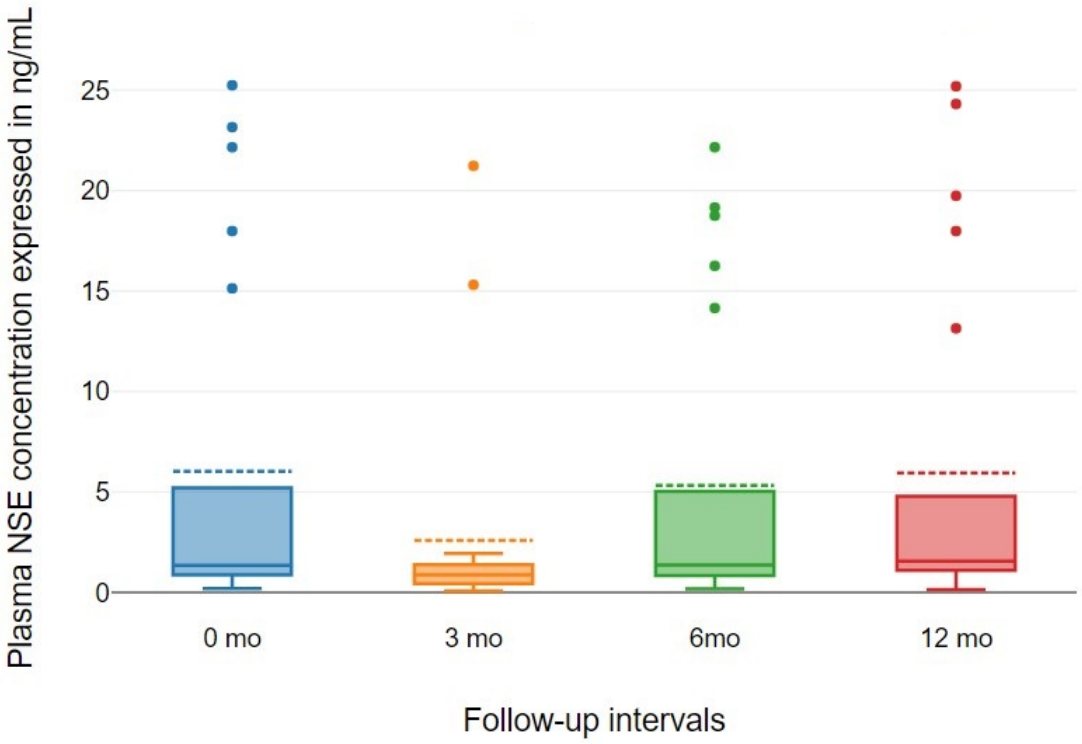
Наличие таких экстремальных выбросов наряду со стабильно низкой медианой подтверждает отсутствие системного эффекта нейростимуляции на этот параметр.

Таблица 12 — Изменение уровней NSE (нг/мл) у пациентов основной группы на фоне терапии VNS. Данные представлены в виде медианных значений, минимально-максимального диапазона и межквартильного диапазона (Q1–Q3)

Статистический показатель	0 месяц	3 месяц	6 месяц	12 месяц
Median (Медиана)	1.34	0.88	1.37	1.56
Minimum (Минимум)	0.19	0.08	0.18	0.15
Maximum (Максимум)	25.24	21.23	22.16	25.19
Quartile 1 (1-й квартиль)	0.88	0.43	0.85	1.11
Quartile 3 (3-й квартиль)	5.2	1.38	5.03	4.78

Анализ продольной динамики нейронспецифической енолазы (NSE) во время терапии VNS не выявил статистически значимых изменений (тест Фридмана: $\chi 2 = 5{,}34$; $df = 3$; $p = 0{,}149$).

Исходная медиана концентрации NSE составила 1,34 [0,88; 5,20] нг/мл. К 12 месяцу наблюдения уровень оставался стабильным на уровне 1,56 [1,11; 4,78] нг/мл. Как показано на рисунке 7 уровни NSE характеризовались чрезвычайно высокой межиндивидуальной вариабельностью (минимум 0,08 нг/мл, максимум 25,24 нг/мл), что не позволяло выявить устойчивую тенденцию в ответе на лечение. Были ретроспективно проанализированы выбросы с экстремальным повышением NSE; острых неврологических событий (инсульт, черепно-мозговая травма) выявлено не было, что позволяет предположить, что эти значения отражают скрытую иктальную активность.



Визуальный анализ распределения NSE с использованием графиков размаха (box plots), подтверждающий отсутствие направленного тренда. На графике четко виден выраженный разброс данных, при этом у подгруппы пациентов уровни NSE многократно превышали медианный показатель по группе, достигая значений до 25,24 нг/мл.

Рисунок 7 — Динамика концентрации NSE в плазме крови пациентов основной группы на фоне терапии VNS

Стабильно низкие медианные значения через 0, 3, 6 и 12 месяцев в сочетании с такими аномальными выбросами предполагают, что уровни NSE отражают отдельные эпизоды повреждения нейрональной ткани, а не системный кумулятивный эффект терапии VNS.

Детальные попарные сравнения (тест Данна-Бонферрони) также не смогли подтвердить значимую динамику: скорректированное значение p (скорр. p) для большинства пар составило 1,0. Примечательно, что даже для интервала 3 месяца по сравнению с 12 месяцами, когда нескорректированное значение указывало на тенденцию к дифференциации ($p = 0,027$), результат не достиг статистической значимости после строгой коррекции Бонферрони (скорр. $p = 0,11$). Одновременно наблюдалась чрезвычайная межиндивидуальная вариабельность, характеризующаяся изолированными выбросами, достигающими 25,24 нг/мл, что отражает спорадический характер повышения маркера у конкретных пациентов.

Диаграмма рассеяния на рисунке 8 демонстрирует отсутствие статистически значимой связи между изменением уровней нейронспецифической енолазы и снижением частоты приступов к 12 месяцу наблюдения. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил r = -0,04 (p>0,05), что указывает на отсутствие клинически значимой взаимосвязи.

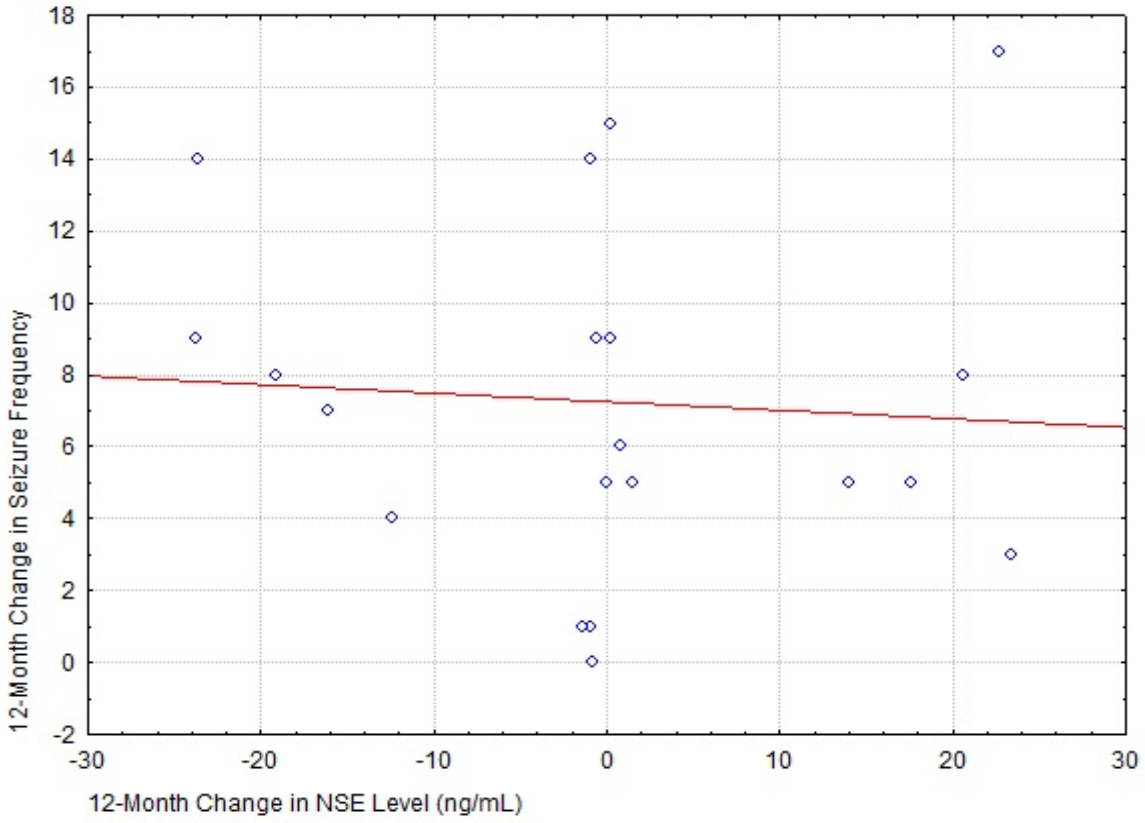


Рисунок 8 — Корреляция динамики уровней NSE и частоты судорожных приступов пациентов основной группы на фоне терапии VNS

Как показывает таблица 13 анализ уровней нейронспецифической енолазы в контрольной группе (n=20) не выявил статистически значимых изменений за 12-месячный период наблюдения (тест Фридмана, $\chi 2 = 0,77$; df = 3; p = 0,856). Медиана концентрации биомаркера оставалась стабильной во все контрольные моменты времени: 2,41 [1,88; 2,67] нг/мл на исходном уровне, 2,33 [1,83; 2,79] нг/мл через 3 месяца, 2,29 [1,99; 2,67] нг/мл через 6 месяцев и 2,36 [1,79; 2,71] нг/мл к концу года (первичные данные пациентов приведены в Приложении Н).

Таблица 13 — Описательная характеристика уровней NSE (нг/мл) в группе сравнения в динамике наблюдения. Данные представлены в виде медианных значений, минимально-максимального диапазона и межквартильного диапазона (Q1–Q3)

Статистический показатель	0 месяц	3 месяц	6 месяц	12 месяц
Median (Медиана)	2.41	2.33	2.29	2.36
Minimum (Минимум)	1.44	1.39	1.43	1.34
Maximum (Максимум)	2.88	20.26	23.08	2.95
Quartile 1 (1-й квартиль)	1.88	1.83	1.99	1.79
Quartile 3 (3-й квартиль)	2.67	2.79	2.67	2.71

Корреляционный анализ по Спирмену в группе сравнения подтвердил отсутствие статистически значимой связи между динамикой концентрации NSE и частотой судорожных приступов на протяжении всего периода наблюдения ($p > 0,05$). Коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил $r = 0,323$ ($p > 0,05$).

Обсуждение и обобщение результатов исследования

Настоящее исследование представляет собой проспективный лонгитюдный анализ системных биомаркеров, позволяющих оценить патогенетические механизмы эффективности стимуляции блуждающего нерва (VNS) у детей с лекарственно-устойчивой эпилепсией. Полученные данные подтверждают концепцию о том, что действие управляемой нейромодуляции выходит за рамки простой электрофизиологической десинхронизации: снижение частоты судорожных приступов достоверно коррелирует с развитием кумулятивного нейроиммуномодулирующего эффекта, подтвержденного посредством лабораторного мониторинга.

В контексте поиска оптимальной хирургической тактики клинический опыт первых отечественных интракраниальных вмешательств у взрослых пациентов подтвердил высокую диагностическую ценность SEEG при трехмерном картировании сложных эпилептогенных сетей (верификация трех независимых очагов с исключением резекции) и терапевтическую результативность глубокой стимуляции передних ядер таламуса (ANT-DBS) с достижением стойкой клинической ремиссии приступов (исход Engel Class I).

Однако установлено, что применение данных интракраниальных технологий у детей на современном этапе объективно ограничено комплексом анатомо-возрастных барьеров и институциональных факторов (включая отсутствие утвержденных педиатрических клинических протоколов МЗ РК и целевого квотирования ВТМП на внутричерепную нейростимуляцию в детском возрасте). На основании комплексного анализа данных МРТ высокого разрешения и ЭЭГ мониторинга доказана клиническая нецелесообразность выполнения радикальной хирургии у 100% пациентов исследуемой педиатрической когорты (n=40). Преобладание диффузных, многоочаговых органических поражений мозга или же очагов, расположенных в функционально значимых участках головного мозга, а также электрофизиологическая организация эпилептиформной активности определяли VNS-терапию на территории Казахстана как единственный доступный, законодательно регламентированный и патогенетически обоснованный метод нейромодуляции в настоящее время, что объективно обусловливает необходимость углубленного изучения молекулярных механизмов и биомаркеров ее эффективности.

Клинико-электрофизиологическая эффективность нейромодуляции оценивалась на основании продольного мониторинга частоты приступов, а также сравнительной оценки ЭЭГ-паттернов на исходном этапе и через 12 месяцев непрерывной терапии. В группе активной VNS-терапии было зарегистрировано статистически значимое прогрессирующее снижение частоты судорожных приступов ($\chi^2 = 42,85$; $p < 0,001$). Исходная медиана частоты приступов составила 13,5 [10,75; 16,25] в месяц. К 6-му месяцу терапии медиана снизилась до 9,0 [7,0; 16,0], а к 12-му месяцу она достигла 7,5 [4,75; 11,0], что представляет собой снижение на 44,4% по сравнению с исходным уровнем. Данный клинический эффект сопровождался позитивной

перестройкой коркового электрогенеза: если исходно у 100% детей регистрировалась высокая или умеренная электрическая нагрузка, то через 12 месяцев стимуляции более чем у половины пациентов (55%, n = 11) достигнута стойкая редукция эпилептиформной активности до низкого уровня, а доля лиц с высоким индексом сократилась вдвое (с 50% до 25%). Кроме того, отмечено четырехкратное сокращение зарегистрированных клинических пароксизмов в ходе записи (с 20% до 5%). У подавляющего большинства пациентов отмечено сокращение продолжительности моторных пароксизмов: приступы длительностью 1,5–4 минуты уменьшились до 30–60 секунд, а сверхдлительные эпизоды от 5 до 15 минут с падением сатурации и психомоторным возбуждением редуцировались до 1–3 минут. Кроме того, по регулярным отметкам родителей, тяжелый многочасовой сон после приступов сменился быстрым восстановлением ясного сознания и контакта с ребенком в течение 10–15 минут. Напротив, в группе сравнения, получавшей исключительно консервативную терапию, положительной клинико-электрофизиологической динамики не наблюдалось, а у 25% детей зафиксировано нарастание дезорганизации ритма.

Для раскрытия биологической основы наблюдаемого эффекта зафиксированные исходные показатели биомаркеров были приняты в качестве отправной точки отсчета для каждого пациента. Это позволило при последующем лонгитюдном мониторинге нивелировать влияние межиндивидуальной биологической вариабельности и доказательно оценивать именно внутригрупповые терапевтические сдвиги.

Профилирование периферических биомаркеров выявило последовательную и патогенетически обоснованную хронологию их изменений в плазме крови:

Редукция маркера структурного повреждения (UCH-L1): Зафиксировано статистически значимое снижение концентрации внутриклеточного нейронального фермента UCH-L1 (с базовых 5,29 [5,09; 5,72] до 3,73 [3,26; 4,91] нг/мл) уже к 6-му месяцу терапии ($p = 0,009$). Поскольку экстравазация данного высоконейронспецифичного белка в системный кровоток сопряжена с клеточным дистрессом и нарушением целостности ГЭБ, его достоверное снижение ассоциируется с ослаблением эксайтотоксического воздействия на ткань мозга. В контексте современных нейробиологических концепций такая динамика рассматривается как системный лабораторный признак стабилизации барьерных функций.

Динамика маркера стерильного нейровоспаления (HMGB1): Траектория провоспалительного DAMP-белка HMGB1 характеризовалась падением к 12-му месяцу (с 7,65 [6,88; 8,36] до 5,26 [4,99; 5,86] нг/мл, $p \leq 0,001$). Данное отсроченное снижение соотносится с известным клиническим накопительным эффектом VNS. Опираясь на литературные данные о роли оси HMGB1-TLR4 в поддержании эпилептогенеза, редукция этого циркулирующего алармина позволяет судить о системном угнетении проэпилептогенных воспалительных каскадов.

Завершающим подтверждением сопряженности клинических и лабораторных сдвигов стала выявленная статистически значимая прямая корреляционная связь (для UCH-L1: r = 0,79, p <0,05; для HMGB1: r = 0,63, p <0,05) между редукцией данных маркеров и снижением приступов.

Отсутствие значимой клинико-лабораторной динамики в группе консервативной терапии (p> 0,05) на фоне статистически значимого снижения частоты приступов, улучшения картины ЭЭГ и редукции циркулирующих концентраций UCH-L1 и HMGB1 в основной группе подтверждает специфический характер наблюдаемых изменений при VNS-терапии. Установленная сопряженность между снижением частоты приступов и падением уровней UCH-L1 и HMGB1 в плазме крови согласуется с данными о вовлечении нейроиммунных механизмов в реализацию эффектов стимуляции блуждающего нерва. Полученные результаты свидетельствуют о том, что терапевтический ответ сопровождается системным снижением маркеров проницаемости гематоэнцефалического барьера и стерильного нейровоспаления, что позволяет рассматривать исследованную панель периферических биомаркеров как доступный объективный инструмент для лабораторного мониторинга эффективности нейромодуляции у детей.

Оценка достоверности полученных результатов

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечиваются проспективным рандомизированным контролируемым дизайном клинического исследования с использованием группы сравнения, а также научно обоснованным объемом выборки (n=40), сформированной на основе многоступенчатого скрининга с применением строгих критериев включения и исключения.

Процедура рандомизации выполнена методом компьютерной генерации псевдослучайных чисел (в среде MS Excel) в соотношении 1:1. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, одобрено Комиссией по биоэтике при НАО «Медицинский университет Караганды» (протокол №3 от 27 февраля 2024 года) и сопровождалось обязательным получением письменного информированного согласия законных представителей пациентов.

Аналитическая надежность лабораторного этапа гарантирована выполнением исследований на базе аккредитованной лаборатории ТОО «КДЛ ОЛИМП» (г. Караганда) с использованием валидированных коммерческих тест-систем (Thermo Fisher Scientific, США), проведением анализа в дубликатах с соблюдением нормативных коэффициентов вариации (CV <10% и <15%) и исключением повторных циклов дефростации биообразцов.

Статистическая обработка выполнена с применением корректных непараметрических методов, строго соответствующих объему групп и характеру распределения данных (критерий Шапиро - Уилка, дисперсионный анализ Фридмана, апостериорный критерий Данна, ранговая корреляция

Спирмена), при этом уровень статистической значимости ключевых клинических и лабораторных сдвигов является высокодостоверным ($p < 0,001$).

Сравнение с аналогичными результатами отечественных и зарубежных работ

Полученные нами клинические результаты о накопительном терапевтическом эффекте VNS согласуются с данными крупнейших международных регистров (CORE-VNS) и метаанализов [84]. Обобщенный нами первый отечественный опыт применения DBS ANT в Казахстане сопоставим с исходами глобальных исследований SANTE и MORE, подтверждая высокую эффективность таламической стимуляции при мультифокальных формах эпилепсии [10,68,74,75].

Вместе с тем, оценка лонгитюдной динамики комплекса биомаркеров (UCH-L1 и HMGB1) у педиатрических пациентов на фоне VNS проведена впервые. Наши результаты подтверждают трансляционную значимость фундаментальных доклинических моделей зарубежных авторов, демонстрируя на клиническом уровне роль холинергического противовоспалительного пути в системном подавлении нейровоспаления и вторичной нейродеструкции.

Обоснование необходимости проведения дополнительных исследований и предложения по дальнейшим направлениям работ

Несмотря на полноту решения поставленных задач, для широкой трансляции результатов в рутинную практику существует обоснованная необходимость проведения дополнительных исследований:

1. Проведение многоцентровых проспективных исследований с расширением объема выборки. Это требуется для окончательной клинической валидации панели биомаркеров (HMGB1, UCH-L1) с целью ее интеграции в качестве инструмента объективного патогенетического мониторинга и стратификации пациентов (респондер/нон-респондер).

2. Оценка устойчивости достигнутого нейроиммуномодулирующего эффекта в отдаленном периоде. Поскольку текущее исследование ограничено 12-месячным периодом наблюдения, лонгитюдный мониторинг в течение 3–5 лет непрерывной терапии позволит подтвердить стойкие болезнь-модифицирующие свойства нейромодуляции и исключить феномен истощения терапевтического ответа.

Отрицательные результаты, приводящие к необходимости прекращения дальнейших исследований

В ходе продольного наблюдения был получен отрицательный результат в отношении оценки динамики системного уровня нейронспецифической енолазы (NSE). В отличие от маркеров UCH-L1 и HMGB1, маркер NSE не продемонстрировал статистически значимой продольной динамики на фоне терапии VNS ни в одной из групп. Значения отличались экстремальной межиндивидуальной вариабельностью со спорадическими выбросами (вплоть до 25,24 нг/мл), что, вероятно, отражает высокую чувствительность данного фермента к транзиторным клиническим факторам (таким как локализованная

субклиническая эпилептиформная активность или недавние судорожные микропароксизмы накануне забора крови).

Полученный отрицательный результат указывает на то, что маркер NSE отличается высокой лабильностью, не обладает достаточной прогностической ценностью и является неинформативным для мониторинга кумулятивных нейропротекторных и болезнь-модифицирующих эффектов VNS. В связи с этим дальнейшее рутинное использование NSE в качестве изолированного маркера долгосрочной эффективности у данной когорты пациентов представляется нецелесообразным. Для объективного патогенетического мониторинга наиболее перспективным является смещение исследовательского фокуса на таргетную панель биомаркеров UCH-L1 и HMGB1.

Оценка полноты решения поставленных задач

Задачи исследования были решены в полном объеме с учетом ряда объективных методологических ограничений. Объем интервенционной выборки (n=20 при общей выборке исследования n=40) был обусловлен не только регламентом выделения квот на оказание высокотехнологичной медицинской помощи, но, в первую очередь, применением максимально жестких критериев включения и исключения. Строгая селекция (узкий возрастной коридор 4–9 лет, верифицированная фармакорезистентность, исключение прогрессирующих заболеваний ЦНС и анатомических противопоказаний) позволила сформировать высокооднородную когорту из исходного пула кандидатов. Возможное влияние базовой этиологической гетерогенности было дополнительно нивелировано проспективным лонгитюдным дизайном, где каждый пациент выступал собственным контролем.

Особенности схемы инструментального мониторинга были концептуально заложены в дизайн исследования. Макроструктурная реорганизация эпилептогенных нейросетей на фоне стимуляции блуждающего нерва требует длительного времени, в связи с чем проведение промежуточного рутинного ЭЭГ-мониторинга в фазе активной титрации параметров стимуляции (3 и 6 месяцев) не обладает ранней прогностической информативностью. Отказ от промежуточных электрофизиологических записей при заборе крови является методологически обоснованным решением: панель специфических биомаркеров использовалась в качестве чувствительного инструмента динамического отслеживания развертывания системного иммуномодулирующего эффекта, тогда как видео-ЭЭГ мониторинг и дневники приступов применялись как итоговые методы для фиксации клинической и нейросетевой реорганизации по завершении годового цикла терапии.

Наконец, использование исключительно периферической венозной крови является не вынужденным ограничением, а целевой установкой данного исследования. Глобальная клиническая задача состоит в поиске и валидации именно периферических (циркулирующих) биомаркеров, способных объективно отражать процессы нейровоспаления. Успешная фиксация системного противовоспалительного смещения в плазме крови доказывает, что

предложенная панель является высокоинформативным, безопасным и рутинно доступным трансляционным инструментом.

Разработка рекомендаций и исходных данных по конкретному использованию результатов

Наблюдаемые траектории биомаркеров демонстрируют устойчивую клинико-патогенетическую сопряженность с эффектом нейромодуляции. Лонгитюдный мониторинг данной специфической нейроиммунной панели представляет собой многообещающий трансляционный инструмент.

Для клинической практики (нейрохирургов и детских неврологов-эпилептологов):

– Доказанный феномен снижения уровней UCH-L1 и HMGB1 на фоне VNS-терапии позволяет рекомендовать определение данной панели в качестве дополнительного объективного индикатора биологического ответа ткани головного мозга на проводимую нейромодуляцию;

– Исследование данной панели целесообразно использовать в сложных клинических ситуациях (при расхождении данных родительских дневников приступов и нестабильной картине ЭЭГ) для подтверждения наличия системного противовоспалительного и нейропротективного действия стимуляции независимо от текущего этапа подбора параметров;

– Подтвержденная высокая межиндивидуальная вариабельность циркулирующей NSE обосновывает практическую рекомендацию воздержаться от ее использования в качестве изолированного маркера для оценки эффектов VNS.

В качестве исходных данных для будущих разработок:

– Установленная способность биомаркеров к закономерной редукции служит исходной научной базой для последующих исследований, направленных на создание персонализированных алгоритмов программирования стимуляторов (титрования параметров VNS с обратной связью по молекулярному отклику).

Оценка технико-экономической эффективности внедрения

Внедрение методов управляемой нейромодуляции требует значительных государственных затрат в рамках системы строгого квотирования высокотехнологичной медицинской помощи в Республике Казахстан. В этих условиях предложенное профилирование доступной периферической крови предлагает экономически целесообразный подход. Объективный мониторинг системного нейропротекторного эффекта (снижение воспалительных маркеров свидетельствует о том, что VNS надежно защищает интактную паренхиму от генерализации эксайтотоксического стресса) полностью оправдывает высокие затраты на имплантацию. В клинической практике такое профилирование может в конечном итоге облегчить индивидуализированную оптимизацию настроек дорогостоящего оборудования, снижая риски неэффективного использования ресурсов.

Оценка научного уровня выполненной работы в сравнении с лучшими достижениями в данной области

Полученные результаты по клинической эффективности и накопительному характеру терапии VNS (прогрессирующая редукция частоты судорог и кумулятивный характер терапевтического ответа) полностью согласуются с данными крупномасштабных международных регистров [11,26,84]. Научный уровень работы усиливается внедрением трансляционного молекулярного подхода, впервые апробированного в педиатрической практике региона: в исследовании отражается процесс тканевой санации, синергетически поддерживающийся более широкими нейропротекторными механизмами. В частности, ранняя нормализация UCH-L1 предполагает потенциальное восстановление внутриклеточного белкового гомеостаза, тогда как отсроченное снижение циркулирующего алармина HMGB1 свидетельствует о системном подавлении проэпилептогенных воспалительных каскадов [136,156,162].

Резюме: Результаты работы подтверждают, что длительное наблюдение за специфическими маркерами крови позволяет получить объективную информацию о течении патологического процесса на фоне нейростимуляции. Предложенный подход к мониторингу способствует более глубокому пониманию процесса и будет использован для совершенствования помощи детям с лекарственно-устойчивыми формами заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Краткие выводы по результатам диссертационных исследований

1. По данным нейровизуализации и электрофизиологического мониторинга установлено, что 100% обследованных детей (n = 40) не являлись кандидатами на открытые хирургические вмешательства вследствие перинатальных поражений ЦНС (40%, n = 16), пороков развития коры (30%, n = 12), билатерального склероза гиппокампа и сочетанных дефектов (30%, n = 12), а также сложности эпилептогенной сети — в виде вторичной билатерализации у 85% (n = 34) и независимых асинхронных очагов у 15% (n = 6). Первый отечественный опыт интракраниальных вмешательств (SEEG; ANT-DBS) подтвердил их клиническую осуществимость у взрослых пациентов, однако выявил анатомические и институциональные барьеры для их трансляции в детскую практику. Это определило VNS-терапию как метод выбора у детей, обеспечивший редукцию приступов на 44,4%.
2. Исходные уровни биомаркеров в исследуемой когорте объективизируют персистирующее нейровоспаление и нарушение целостности гематоэнцефалического барьера: медиана UCH-L1 составила 5,29 [5,09; 5,72] нг/мл в основной группе и 7,79 [6,94; 8,61] нг/мл в группе сравнения, а HMGB1 — 7,65 [6,88; 8,36] нг/мл и 9,75 [9,27; 10,80] нг/мл, превышая пороговые значения нормы, характерные для здоровой популяции по данным литературы. Базовые значения нейрон-специфической енолазы (NSE) характеризовались выраженной межиндивидуальной вариабельностью при медиане 1,34 [0,88; 5,20] нг/мл в интервенционной группе и 2,41 [1,88; 2,67] нг/мл в группе сравнения.
3. На фоне VNS-терапии выявлено прогрессирующее снижение UCH-L1 с 5,29 до 3,73 нг/мл к 6 месяцам ($p = 0,009$) и до 2,66 нг/мл к 12 месяцам ($p < 0,001$; критерий Фридмана, $\chi2 = 41,34$), а также отсроченное снижение HMGB1 к 12 месяцам с 7,65 до 5,26 нг/мл ($\chi2 = 27,19$; $p < 0,001$). Динамика NSE незначима ($\chi2 = 5,34$; $p = 0,149$). В контрольной группе уровни маркеров оставались без статистически значимой динамики ($p > 0,05$).
4. Снижение частоты приступов на фоне VNS (на 44,4%) имеет прямую корреляционную связь с редукцией UCH-L1 ($r = 0,79$; $p < 0,05$) и HMGB1 ($r = 0,63$; $p < 0,05$), что свидетельствует о реализации противосудорожного эффекта через системную нейроиммуномодуляцию. При этом связь с NSE отсутствовала ($r = -0,04$; $p > 0,05$).

Практические рекомендации

Разработанный способ оценки биологического ответа на VNS-терапию на основе определения биомаркеров UCH-L1 и HMGB1 выступает объективным количественным инструментом для оценки нейропротекторного и противовоспалительного действия нейромодуляции. Методика позволяет регистрировать первые молекулярные сдвиги болезнь-модифицирующего эффекта (к 6-му месяцу наблюдения), выступая объективным маркером биологического ответа ткани мозга, и предоставляет дополнительную информацию в ситуациях, когда рутинная скальповая ЭЭГ и родительские дневники приступов не дают однозначной клинической картины.

Подход применим в практической деятельности отделений детской нейрохирургии, неврологии и эпилептологии, а также в научно-исследовательском и образовательном процессе. В настоящее время способ внедрен в лечебно-диагностический процесс КГП на ПХВ «Многопрофильная областная детская больница г. Караганды» и в учебный процесс кафедры травматологии и нейрохирургии НАО «Карагандинский медицинский университет». Определение показателей осуществляется методом стандартного иммуноферментного анализа (ИФА/ELISA) по образцам периферической венозной крови и доступно для выполнения на базе клинико-диагностических лабораторий.

Методики прехирургической инвазивной диагностики (стерео-ЭЭГ) и таргетной глубокой стимуляции передних ядер таламуса (ANT-DBS), внедренные в клиническую практику КГП на ПХВ «Многопрофильная больница им. проф. Х.Ж. Макажанова», рекомендованы к применению в специализированных нейрохирургических центрах Республики Казахстан при курации пациентов со сложными мультифокальными формами эпилепсии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1 Löscher W., Potschka H., Sisodiya S. M., Vezzani A. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options // Pharmacol. Rev. – 2020. – Vol. 72.

2 Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T., Brodie M. J., Allen Hauser W., Mathern G., Moshé S. L., Perucca E., Wiebe S., French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51, № 6.

3 Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan. Epilepsy: Clinical protocol of medical care. – Astana, 2022. – URL: https://crr.kz (accessed: 05.05.2026).

4 Koutsouras G. W., Hall W. A. Surgery for pediatric drug resistant epilepsy: a narrative review of its history, surgical implications, and treatment strategies // Translational Pediatrics. – 2023. – Vol. 12, № 2.

5 Richard F. M. Outcomes of childhood epilepsy at age 33 years: A population-based birth-cohort study // Epilepsia. – 2011. – Vol. 52, № 8.

6 Iida K., Otsubo H. Stereoelectroencephalography: indication and efficacy // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). – 2017. – Vol. 57.

7 Salanova V., Witt T., Worth R., Henry T., Gross R., Nazzaro J. [et al.] Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy // Neurology. – 2015. – Vol. 84.

8 Shon Y. M., Park H. R., Lee S. Deep Brain Stimulation Therapy for Drug-Resistant Epilepsy: Present and Future Perspectives // J. Epilepsy Res. – 2025. – Vol. 15, № 1. – P. 33–41.

9 Abzalova V., Kauynbekova S., Makhambaev G., Dmitriev A., Tuleubaev B. Case Report: Implementation of stereoelectroencephalography in Kazakhstan: early experience in surgical planning for drug-resistant epilepsy // Front. Hum. Neurosci. – 2025. – Vol. 19.

10 Abzalova V., Kauynbekova S., Makhambaev G., Dmitriev A., Tuleubaev B. Case report: first experience with stimulating anterior thalamic nuclei in pharmacoresistant epilepsy in Kazakhstan // Front. Hum. Neurosci. – 2024. – Vol. 18.

11 Orosz I., McCormick D., Zamponi N., Varadkar S., Feucht M., Parain D. [et al.] Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children // Epilepsia. – 2014. – Vol. 55.

12 Wang Y., Zhan G., Cai Z., Jiao B., Zhao Y., Li S. [et al.] Vagus nerve stimulation in brain diseases: therapeutic applications and biological mechanisms // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2021. – Vol. 127.

13 Costagliola G., Depietri G., Michev A., Riva A., Foiadelli T., Savasta S. [et al.] Targeting Inflammatory Mediators in Epilepsy: A Systematic Review of Its Molecular Basis and Clinical Applications // Front. Neurol. – 2022. – Vol. 13.

14 Aguilar-Castillo M. J., Cabezudo-García P., García-Martín G., Lopez-Moreno Y., Estivill-Torrús G., Ciano-Petersen N. L. [et al.] A Systematic Review of the Predictive and Diagnostic Uses of Neuroinflammation Biomarkers for Epileptogenesis // Int. J. Mol. Sci. – 2024. – Vol. 25, № 12.

15 Walker L. E., Janigro D., Heinemann U., Riikonen R., Bernard C., Patel M. WONOEP appraisal: molecular and cellular biomarkers for epilepsy // Epilepsia. – 2016. – Vol. 57.

16 Fattorusso A., Matricardi S., Mencaroni E., Dell'Isola G. B., Di Cara G. [et al.] The pharmacoresistant epilepsy: an overview on existent and new emerging therapies // Front. Neurol. – 2021. – Vol. 12.

17 Fiest K., Sauro K., Wiebe S. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies // Neurology. – 2017. – Vol. 88, № 3.

18 World Health Organization (WHO). Epilepsy: Fact sheet. – 2024. – URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy (accessed: 05.05.2026).

19 Hao J., Luo B. Neurology. – 9th ed. – Beijing: People’s Medical Publishing House, 2024.

20 Han Y., Hao G., Chu G., Yang D., Sun S. [et al.] Global, regional and national burdens of epilepsy in the adolescents and young adults from 1990 to 2021 and its predictions // BMC Neurol. – 2025. – Vol. 25, № 1.

21 GBD 2021 Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 // Lancet Neurol. – 2024. – Vol. 23, № 4.

22 SingleCare. Epilepsy statistics 2026. – 2026. – URL: https://www.singlecare.com/blog/news/epilepsy-statistics/ (accessed 05.05.2026).

23 Nickels K. C., Zaccariello M. J., Hamiwka L. D., Wirrell E. C. Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy // Nat. Rev. Neurol. – 2016. – Vol. 12.

24 O'Neal T. B., Shrestha S., Singh H., Osagie I., Ben-Okafor K., Cornett E. M., Kaye A. D. Sudden Unexpected Death in Epilepsy // Neurol Int. – 2022. – Vol. 14, № 3.

25 SOZmedia. В Казахстане эпилепсией страдают более 45 тысяч человек, 40% из них - дети. – 2023. – URL: https://sozmedia.kz (дата обращения: 05.05.2026).

26 Englot D. J., Chang E. F., Auguste K. I. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response // J. Neurosurg. – 2011. – Vol. 115.

27 Auvin S., Galanopoulou A. S., Moshé S. L., Potschka H., Rocha L., Walker M. C. Revisiting the concept of drug-resistant epilepsy: A TASK1 report of the ILAE/AES Joint Translational Task Force // Epilepsia. – 2023. – Vol. 64, № 11.

28 Kwan P., Brodie M. J. Early identification of refractory epilepsy // N Eng J Med. – 2000. – Vol. 342, № 5.

29 Kalinina D., Bekenova N., Muxunov A., Utebekov Z., Kyrgyzbay G. [et al.] Epilepsy Surgery in Kazakhstan: Outcomes and the Role of Advanced Imaging // J. Clin. Med. – 2025. – Vol. 14.

30 Consales A., Casciato S., Asioli S., Barba C., Caulo M., Colicchio G. [et al.] The surgical treatment of epilepsy // Neurol. Sci. – 2021. – Vol. 42, № 6.

31 Ali R., Connolly I. D., Feroze A. H., Awad A. J., Choudhri O. A., Grant G. A. A Disruptive Force in History. Epilepsy: World Neurosurgery // World Neurosurgery. – 2016. – Vol. 90.

32 Dwivedi R., Ramanujam B., Chandra P. S., Sapra S., Gulati S., Kalaivani M. [et al.] Surgery for Drug-Resistant Epilepsy in Children // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 377, № 17.

33 Paudel Y. N., Shaikh M. F., Chakraborti A., Kumari Y., Aledo-Serrano A., Aleksovska K. [et al.] HMGB1: a common biomarker and potential target for TBI, neuroinflammation, epilepsy, and cognitive dysfunction // Front. Neurosci. – 2018. – Vol. 12.

34 Culler G. W. 4th, Jobst B. C. Surgical Treatments for Epilepsy // Continuum (Minneap. Minn.). – 2022. – Vol. 28, № 2.

35 Vakharia V. N., Duncan J. S., Witt J. A., Elger C. E., Staba R., Engel J. Jr. Getting the best outcomes from epilepsy surgery // Ann. Neurol. – 2018. – Vol. 83, № 4.

36 Mansfield K., Kalakoti P., Sun H., Rekito A., Grassia F., Ojemann J., Burchiel K. J. Complications after epilepsy surgery // Complications in Neurosurgery. – Elsevier, 2018. – Vol. 1.

37 Colin R., Carli B. Vagal Nerve Stimulation: Indications, Implantation, and Outcomes // Functional Neurosurgery and Neuromodulation. – 2019. – Chapter 15.

38 Englot D. J., Birk H. F., Chang E. F. Seizure outcomes in nonresective epilepsy surgery: an update // Neurosurg. Rev. – 2017. – Vol. 40, № 2.

39 Busch R. M., Hogue O., Miller M., Ferguson L., McAndrews M. P., Hamberger M. [et al.] Nomograms to Predict Verbal Memory Decline After Temporal Lobe Resection in Adults with Epilepsy // Neurology. – 2021. – Vol. 97, № 3.

40 Burchiel K. J., Spencer C. D. Transcortical Selective Microsurgical Amygdalohippocampectomy for Medically Intractable Seizures Originating in the Mesial Temporal Lobe // Functional Neurosurgery and Neuromodulation. – 2018. – Vol. 18.

41 Aghakhani Y., Liu X., Jette N., Wiebe S. Epilepsy surgery in patients with bilateral temporal lobe seizures: a systematic review // Epilepsia. – 2014. – Vol. 55.

42 Gunnell S., Nath A., Karas P., Masel T. Lateralization discordance between stereo EEG and scalp EEG in temporal epilepsy: a case report // Epilepsy Behav. Rep. – 2025. – Vol. 31.

43 Cossu M., Cardinale F., Casaceli G., Castana L., Consales A., D'Orio P., Lo Russo G. Stereo-EEG-guided radiofrequency thermocoagulations // Epilepsia. – 2017. – Vol. 58, Suppl. 1. – DOI: 10.1111/epi.13687.

44 Pana R. M., Nguyen D. K. Anterior Cingulate Epilepsy: A Review // J. Clin. Neurophysiol. – 2023. – Vol. 40, № 6.

45 Kumar A., Harry T. The role of radionuclide imaging in epilepsy. Part 1: Sporadic temporal and extratemporal epilepsy // J. Nuclear Med. Technol. – 2017. – Vol. 45.

46 Sitnikov A. R., Grigoryan Y. A., Mishnyakova L. P. Bilateral stereotactic lesions and chronic stimulation of the anterior thalamic nuclei for treatment of pharmacoresistant epilepsy // Surg Neurol Int. – 2018. – Vol. 9.

47 Weininger J., Roman E., Tierney P., Barry D., Gallagher H., Murphy P. [et al.] Papez's forgotten tract: 80 years of unreconciled findings concerning the thalamocingulate tract // Front. Neuroanat. – 2019. – Vol. 13.

48 Kenzhebekova N. L., Tlemisova D. S., Bektas G., Erzhanova N. A., Abdrakhmanova S. Symptomatic temporal lobe epilepsy: clinical case of diagnosis and treatment of amygdalo-hippocampal form // Med. Ecol. – 2017. – Vol. 4.

49 Jankowski M., Ronnqvist K., Tsanov M., Vann S., Wright N. [et al.] The anterior thalamus provides a subcortical circuit supporting memory and spatial navigation // Front. Syst. Neurosci. – 2013. – Vol. 7.

50 Wang Y. C., Kremen V., Brinkmann B. H., Middlebrooks E. H., Lundstrom B. N. [et al.] Probing circuit of Papez with stimulation of anterior nucleus of the thalamus and hippocampal evoked potentials // Epilepsy Res. – 2020. – Vol. 159.

51 Danzer C. Neurogenesis in epilepsy: better to burn out or fade away? // Epilepsy Curr. – 2016. – Vol. 16.

52 Sakakura K., Oster J. Editorial: Advances in epilepsy research: exploring biomarkers, brain stimulation, and neurosurgical interventions // Front. Hum. Neurosci. – 2025. – Vol. 19.

53 Herrera M., Suller-Marti A., Parrent A., MacDougall K., Burneo J. Stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for epilepsy: A Canadian experience // Can. J. Neurol. Sci. – 2021. – Vol. 48.

54 Hu T., Xie H., Shan M., Sang L., Yang B. [et al.] Long-term efficacy of anterior nucleus of the thalamus deep brain stimulation in drug-resistant epilepsy: a 5-year multicenter study // BMC Med. – 2025. – Vol. 23, № 1.

55 Sasaki R., Ohara H., Kinoshita M., Iizuka T., Tamura K., Nagata K., Nakagawa I. Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for seizures after new-onset refractory status epilepticus: a case report // Front. Hum. Neurosci. – 2025. – Vol. 19.

56 Acerbo E., Eggers T., Fernandez A. M., Gross R. E., Gutekunst C. A. Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus in animal models of mesial temporal lobe epilepsy: A literature review // Epilepsy Res. – 2025. – Vol. 218.

57 Selinfreund R. H., Barger S. W., Pledger W. J., Van Eldik L. J. Neurotrophic protein S100 beta stimulates glial cell proliferation // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1991. – Vol. 88, № 9.

58 Bowles S., Hickman J., Peng X., Williamson W. R., Huang R., Washington K. [et al.] Vagus nerve stimulation drives selective circuit modulation through cholinergic reinforcement // Neuron. – 2022. – Vol. 110, № 17.

59 Rasmussen M. K., Mestre H., Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders // Lancet Neurol. – 2018. – Vol. 17.

60 Giovannini G., Meletti S. Fluid biomarkers of neuro-glial injury in human status epilepticus: a systematic review // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24.

61 Hamed S. A., Eltayeb A. A., Mohamad H. O., Moussa E. M. Brain function in children with untreated epilepsy: relationship to biomarkers of brain damage // J Pediatr Epilepsy. – 2013. – Vol. 2, № 2.

62 Chen X., He X., Luo S., Feng Y., Liang F. [et al.] Vagus nerve stimulation attenuates cerebral microinfarct and colitis-induced cerebral microinfarct aggravation in mice // Front. Neurol. – 2018. – Vol. 9.

63 Tracey K. J. The inflammatory reflex insight review articles // Nature. – 2002. – Vol. 420.

64 Koopman F. A., Chavan S. S., Miljko S., Grazio S., Sokolovic S. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2016. – Vol. 113, № 29.

65 Koval L., Lykhmus O., Zhmak M., Khruschov A., Tsetlin V., Magrini E. [et al.] Differential involvement of α4β2, α7 and α9α10 nicotinic acetylcholine receptors in B lymphocyte activation in vitro // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2011. – Vol. 43.

66 Kaur S., Selden N., Aballay A. Anti-inflammatory effects of vagus nerve stimulation in pediatric patients with epilepsy // Front. Immunol. – 2023. – Vol. 14.

67 Patel T., Henna F., Ahmad A., Huda N. U. Breaking the resistance: a narrative review of the evolution from traditional drugs to precision therapies in epilepsy // Ann. Med. Surg. (Lond.). – 2025. – Vol. 88, № 1.

68 Fisher R., Salanova V., Witt T., Worth R., Henry T. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51.

69 NeuroPace, Inc. The RNS System: An Established and Effective Epilepsy Treatment. – 2024. – URL: https://www.neuropace.com/ (accessed: 05.05.2026).

70 Wirrell E. C., Nabbout R., Scheffer I. E., Alsaadi T., Bogacz A., French J. A. [et al.] Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions // Epilepsia. – 2022. – Vol. 63, № 6.

71 Li Q., Shan Y., Wei P., Zhao G. The comparison of DBS and RNS for adult drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis // Front. Hum. Neurosci. – 2024. – Vol. 18.

72 Togo M., Lyu D., Huang W., Pantis S., Fisher R. [et al.] Electrophysiological connections linking medial pulvinar, anterior nuclei of the thalamus and the hippocampus // Brain. – 2025. – Vol. 148, № 12.

73 Mammadinova I., Aidarov S., Nurakay N., Makhambetov Y., Nurimanov C. A Rare Hardware-related Complication after Deep Brain Stimulation: Two Cases of Twiddler's Syndrome // Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan. – 2025. – Vol. 22, № 2.

74 Peltola J., Colon A., Pimentel J., Coenen V., Gil-Nagel A., Gonçalves Ferreira A. [et al.] Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus in drug-resistant epilepsy in the MORE multicenter patient registry // Neurology. – 2023. – Vol. 100.

75 Salanova V., Sperling M., Gross R., Irwin C., Vollhaber J., Giftakis J. [et al.] The SANTÉ study at 10 years of follow-up: Effectiveness, safety, and sudden unexpected death in epilepsy // Epilepsia. – 2021. – Vol. 62.

76 Devinsky O., Hesdorffer D. C., Thurman D. J., Lhatoo S., Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention // Lancet Neurol. – 2016. – Vol. 15, № 10.

77 Namgung U., Kim K., Jo B., Park J. Vagus nerve stimulation modulates hippocampal inflammation caused by continuous stress in rats // J. Neuroinflammation. – 2022. – Vol. 19.

78 Wong J., Cascino T. S., Worrell G. A. [et al.] What should we expect for real-world outcomes of deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for epilepsy? // Epilepsia. – 2022. – Vol. 63, № 6.

79 Tröster A. I. Memory and mood outcomes after anterior thalamic stimulation for refractory partial epilepsy // Seizure. – 2017. – Vol. 45.

80 Yan H., Toyota E., Anderson M., Abel T. J., Donner E., Kalia S. K., Drake J., Rutka J. T., Ibrahim G. M. A systematic review of deep brain stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy in childhood // J Neurosurg Pediatr. – 2019. – Vol. 23, № 3.

81 Chen S., Yang X., Xu S., Li B., Li C., Yang N. [et al.] Long-term outcome of vagus nerve stimulation therapy in drug-resistant epilepsy: a retrospective single-center study // Front. Neurol. – 2025. – Vol. 16.

82 Samanta D., Jain P., Cunningham J., Arya R. Comparative efficacy of neuromodulation therapies in Lennox–Gastaut syndrome: A systematic review and meta-analysis of vagus nerve stimulation, deep brain stimulation, and responsive neurostimulation // Epilepsia. – 2025. – Vol. 66. – URL: https://doi.org/10.1111/epi.18544.

83 Tan B., Liu Y., Gong M., Meng F., Yang A., Zhang K. [et al.] Long-term efficacy and predictors of vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy: a multicenter cohort study // Acta Epileptol. – 2025. – Vol. 7, № 1.

84 Kwan P., Boffini M., Fahoum F., El Tahry R., O'Brien T. J., Keough K. [et al.] Baseline characteristics and predictors for early implantation of vagus nerve stimulation therapy in people with drug-resistant epilepsy: Observations from an

international prospective outcomes registry (CORE-VNS) // Epilepsia Open. – 2024. – Vol. 9, № 5.

85 Health Research Authority. Application summaries: VNS Alert. – 2023. – URL:https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/application-summaries/research-summaries/vns-alert/ (accessed: 05.05.2026).

86 Baumgartner C., Koren J. P., Britto-Arias M., Zoche L., Pirker S. Presurgical epilepsy evaluation and epilepsy surgery // F1000Res. – 2019. – Vol. 8.

87 Ferrand M., Baumann C., Aron O., Vignal J. P., Jonas J., Tyvaert L. [et al.] Intracerebral Correlates of Scalp EEG Ictal Discharges Based on Simultaneous Stereo-EEG Recordings // Neurology. – 2023. – Vol. 100, № 20.

88 Casale M. J., Marcuse L. V., Young J. J., Jette N., Panov F. E., Bender H. A. [et al.] The Sensitivity of Scalp EEG at Detecting Seizures-A Simultaneous Scalp and Stereo EEG Study // J. Clin. Neurophysiol. – 2022. – Vol. 39, № 1.

89 Talairach J., Bancaud J., Szikla G., Bonis A., Geier S., Vedrenne C. Approche nouvelle de la neurochirurgie de l'épilepsie. Méthodologie stéréotaxique et résultats thérapeutiques // Neurochirurgie. – 1974. – Vol. 20.

90 Jain P., Arya R. Vagus nerve stimulation and seizure outcomes in pediatric refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis // Neurology. – 2021. – Vol. 96, № 22.

91 Delgado-García G., Frauscher B. Future of Neurology & Technology: Stereoelectroencephalography in Presurgical Epilepsy Evaluation // Neurology. – 2022. – Vol. 98, № 4.

92 Gonzalez-Martinez J. A., Chauvel P. The Stereoelectroencephalography Methodology Applied to Epilepsies with a Visible Lesion // Neurosurg. Clin. N. Am. – 2020. – Vol. 31, № 3.

93 Juhász C., John F. Utility of MRI, PET, and ictal SPECT in presurgical evaluation of non-lesional pediatric epilepsy // Seizure. – 2020. – Vol. 77.

94 Pellinen J., Kuzniecky R., Doyle W., Devinsky O., Dugan P. MRI-negative PET-negative epilepsy long-term surgical outcomes: a single-institution retrospective review // Epilepsia Res. – 2020. – Vol. 167.

95 Dührsen L., Sauvigny T., Ricklefs F., Hamel W., Koeppen J. [et al.] Decision-making in temporal lobe epilepsy surgery based on invasive stereo-electroencephalography (SEEG) // Neurosurg. Rev. – 2020. – Vol. 43.

96 Paredes-Aragon E., AlKhaldi A., Ballesteros-Herrera D., Mirsattari M. Stereo-encephalographic presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy: an evolving science // Front. Neurol. – 2022. – Vol. 13.

97 Usman S. M., Khalid S., Akhtar R., Bortolotto Z., Bashir Z., Qiu H. Using scalp EEG and intracranial EEG signals for predicting epileptic seizures: Review of available methodologies // Seizure. – 2019. – Vol. 71.

98 Wang C., Yuan X., Jing W. Artificial intelligence in electroencephalography analysis for epilepsy diagnosis and management // Front. Neurol. – 2025. – Vol. 16.

99 Di Vito L., Mauguière F., Catenoix H., Rheims S., Bourdillon P. [et al.] Epileptic networks in patients with bitemporal epilepsy: the role of SEEG for the selection of good surgical candidates // Epilepsy Res. – 2016. – Vol. 128.

100 Bartolomei F., Lagarde S., Wendling F., McGonigal A., Jirsa V., Guye M., Bénar C. Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis // Epilepsia. – 2017. – Vol. 58, № 7.

101 Punia V. When considering supplemental SEEG, remember the die is cast before the first implantation // Epilepsy Curr. – 2024. – Vol. 24.

102 Fong M. W. K., Lim K. S., Fong S. [et al.] The development of stereo-electroencephalography (SEEG) in Southeast Asia and Oceania: challenges to equity across the region // Neurophysiol. Clin. – 2025. – Vol. 55.

103 Zhang C., Ramirez-Zamora A., Meng F., Lin Z., Lai Y. [et al.] An international survey of deep brain stimulation utilization in Asia and Oceania: The DBS think tank east // Front. Hum. Neurosci. – 2020. – Vol. 6.

104 Vedam-Mai V., Deisseroth K., Giordano J. [et al.] Proceedings of the Eighth Annual Deep Brain Stimulation Think Tank: Advances in Optogenetics, Ethical Issues Affecting DBS Research, Neuromodulatory Approaches for Depression, Adaptive Neurostimulation, and Emerging DBS Technologies // Front. Hum. Neurosci. – 2021. – Vol. 15.

105 Latam Medtronic Academy. Surgical overview. Medtronic DBS for epilepsy anterior nucleus of the thalamus (ANT). – Seoul: Latam Medtronic Academy, 2023.

106 Medtronic. Deep Brain Stimulation for Epilepsy - Clinical Outcomes. – 2024. – URL: https://www.medtronic.com/ (accessed: 05.05.2026).

107 Ghosh S., Nagarajan L. Neurostimulation in Childhood Epilepsy // Indian Pediatr. – 2025. – Vol. 62.

108 Steriade C., Martins W., Bulacio J., Morita-Sherman M. E., Nair D., Gupta A. [et al.] Localization yield and seizure outcome in patients undergoing bilateral SEEG exploration // Epilepsia. – 2019. – Vol. 60.

109 Agashe S., Brinkmann B. H., Cox B. C., Wong-Kisiel L., Van Gompel J. J. [et al.] Implications of intracranial hemorrhage associated with stereo-EEG // Clin. Neurophysiol. – 2023. – Vol. 155.

110 International Neuromodulation Society (INS). INS Interim Meeting: New Areas of Neuromodulation - Oct 2–4, 2025, Kazakhstan. – 2025. – URL: https://www.neuromodulation.com/ (accessed: 05.05.2026).

111 Rana A., Musto A. E. The role of inflammation in the development of epilepsy // J. Neuroinflammation. – 2018. – Vol. 15.

112 Krishna V., Sammartino F., King N. K. K., So R. Q. Y., Wennberg R. Neuromodulation for Epilepsy // Epilepsy. – 2015. – Vol. 3.

113 Jin Z., Dong J., Wang Y., Liu Y. Exploring the potential of vagus nerve stimulation in treating brain diseases: a review of immunologic benefits and neuroprotective efficacy // Eur. J. Med. Res. – 2023. – Vol. 28, № 1.

114 Yang Y., Orban L., Cuylear D., Thompson J. [et al.] Non-invasive vagus nerve stimulation reduces blood-brain barrier disruption in a rat model of ischemic stroke // Brain Stimul. – 2018. – Vol. 11, № 4.

115 Baro V., Bonavina M. V., Saettini F. Effect of Vagus Nerve Stimulation on Blood Inflammatory Markers in Children with Drug-Resistant Epilepsy: A Pilot Study // Children (Basel). – 2022. – Vol. 9, № 8.

116 Amin U., Benbadis S. R. The Role of EEG in the Erroneous Diagnosis of Epilepsy // J. Clin. Neurophysiol. – 2019. – Vol. 36, № 4.

117 Xiong B. EEG-based epilepsy prediction: evaluation metrics, data deficiency and limitation of current methods // Stud. Health Technol. Inform. – 2023. – Vol. 308.

118 Tatum W. O., Mani J., Jin K., Halford J. J., Gloss D., Fahoum F. [et al.] Minimum standards for inpatient long-term video-electroencephalographic monitoring: A clinical practice guideline of the International League Against Epilepsy and International Federation of Clinical Neurophysiology // Epilepsia. – 2022. – Vol. 63, № 2.

119 Morris G. L., Gloss D., Buchhalter J., Mack K. J., Nickels K., Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. – 2013. – Vol. 81, № 16.

120 Helmers S. L., Begnaud J., Cowley A., Corwin H. M., Edwards J. C., Holder D. L. [et al.] Application of a computational model of vagus nerve stimulation // Acta Neurol. Scand. – 2012. – Vol. 126, № 5.

121 El Tahry R., Dibue M., Szmalec A., Patel R., Verner R., Boffini M. [et al.] Practical Considerations for the rapid titration of VNS // Epilepsy Behav. Rep. – 2025. – Vol. 29.

122 Moore-Hill D. T., Butler M., Weiss D. L., Hill L. A. T., El Tahry R. Current best medical practices survey in vagus nerve stimulation programming // Epilepsy Behav. Rep. – 2025. – Vol. 29.

123 Tamura K., Sasaki R., Sakakibara T., Dahal R., Takeshima Y., Matsuda R. [et al.] Additional Effect of High-output Current and/or High-duty Cycle in Vagus Nerve Stimulation for Adolescent/Adult Intractable Epilepsy // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). – 2023. – Vol. 63, № 7.

124 Andersson U., Tracey K. J. Reflex principles of immunological homeostasis // Annu. Rev. Immunol. – 2012. – Vol. 30.

125 Bonaz B., Sinniger V., Pellissier S. The Vagus Nerve in the Neuro-Immune Axis: Implications in the Pathology of the Gastrointestinal Tract // Front Immunol. – 2017. – Vol. 8.

126 Fang Y. T., Lin W. L. Neuroimmunomodulation of vagus nerve stimulation and the therapeutic implications // Front. Aging Neurosci. – 2023. – Vol. 15.

127 Plog B. A., Nedergaard M. The glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present, and future // Annu. Rev. Pathol. – 2018. – Vol. 13.

128 Sarı D. F., Denizbaşı A., Onur Ö. E., Güneysel O., Akoğlu H. S100B protein levels in patients admitted to an emergency service due to seizures // Marmara Med J. – 2013. – Vol. 26.

129 Seçen A. E., Akçalı D. T. The S100B Protein in Epilepsy // Archives of Epilepsy. – 2023. – Vol. 29, № 2.

130 Duncan A. M., Higgins J., Dunn R. J., Allore R., Marks A. Refined sublocalization of the human gene encoding the beta subunit of the S100 protein (S100B) and confirmation of a subtle t (9;21) translocation using in situ hybridization // Cytogenet Cell Genet. – 1989. – Vol. 50, № 4.

131 Griffin W. S., Stanley L. C., Ling C. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1989. – Vol. 86, № 19.

132 Zheng X., Yang J., Hou Y. Prediction of clinical progression in nervous system diseases: plasma glial fibrillary acidic protein (GFAP) // Eur J Med Res. – 2024. – Vol. 29.

133 Zhu S., Huang S., Xia G., Wu J., Shen Y. [et al.] Anti-inflammatory effects of α7-nicotinic ACh receptors are exerted through interactions with adenylyl cyclase-6 // Br. J. Pharmacol. – 2021. – Vol. 178.

134 Tikhonova M. A., Shvaikovskaya A. A., Zhanaeva S. Y., Moysak G. I., Akopyan A. A., Rzaev J. A. [et al.] Concordance between the in vivo content of neurospecific proteins (BDNF, NSE, VILIP-1, S100B) in the hippocampus and blood in patients with epilepsy // Int. J. Mol. Sci. – 2024. – Vol. 25.

135 Elhady M., Youness E. R., AbuShady M. M., Nassar M. S., Elaziz A. A. [et al.] Correction to: Circulating glial fibrillary acidic protein and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 as markers of neuronal damage in children with epileptic seizures // Child Nerv. Syst. – 2021. – Vol. 37.

136 Bishop P., Rocca D., Henley J. M. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1): structure, distribution and roles in brain function and dysfunction // Biochem. J. – 2016. – Vol. 473.

137 Dong L., Chang Q., Ma J., Liu C., Guo D. [et al.] Associations of blood UCH-L1 and NfL levels with cognitive dysfunction in Parkinson's disease patients // Neurosci. Lett. – 2023. – Vol. 804.

138 Kravtsova Y., Ciechanover A. Non-canonical ubiquitin-based signals for proteasomal degradation // J. Cell Sci. – 2012. – Vol. 125, № 3.

139 Day I. N., Thompson R. J. UCHL1 (PGP 9.5): neuronal biomarker and ubiquitin system protein // Prog. Neurobiol. – 2010. – Vol. 90.

140 Liu H., Povysheva N., Rose M. E., Mi Z., Banton J. S. [et al.] Role of UCHL1 in axonal injury and functional recovery after cerebral ischemia // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2019. – Vol. 116.

141 Mondello S., Palmio J., Streeter J., Hayes R. L., Peltola J., Jeromin A. Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) is increased in cerebrospinal fluid and plasma of patients after epileptic seizure // BMC Neurol. – 2012. – Vol. 12.

142 Rakhimbaeva G. S., Rashidova N. S. Neuron-specific enolase in blood serum as a diagnostic marker of epilepsy // Int. neurological journal. – 2024. – Vol. 16, № 4.

143 Gong B., Cao Z., Zheng P., Vitolo O. V., Liu S. [et al.] Ubiquitin hydrolase Uch-L1 rescues beta-amyloid-induced decreases in synaptic function and contextual memory // Cell. – 2006. – Vol. 126.

144 Banote R. K., Akel S., Zelano J. Blood biomarkers in epilepsy // Acta Neurol Scand. – 2022. – Vol. 146, № 4.

145 Yasak I. H., Yilmaz M., Gönen M., Atescelik M., Gurger M. [et al.] Evaluation of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 enzyme levels in patients with epilepsy // Arq. Neuropsiquiatr. – 2020. – Vol. 78, № 7.

146 Choi J., Min H. J., Shin J. S. Increased levels of HMGB1 and pro-inflammatory cytokines in children with febrile seizures // J Neuroinflammation. – 2011. – Vol. 8.

147 Fu L., Nishibori M. The Role of High Mobility Group Box-1 in Epileptogenesis // Acta Med Okayama. – 2019. – Vol. 73, № 5.

148 Maroso M., Balosso S., Ravizza T., Liu J., Aronica E. [et al.] Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures // Nat. Med. – 2010. – Vol. 16.

149 Simani L., Sadeghi M., Ryan F., Dehghani M., Niknazar S. Elevated Blood-Based Brain Biomarker Levels in Patients with Epileptic Seizures: A Systematic Review and Meta-analysis // ACS Chem Neurosci. – 2020. – Vol. 11, № 24.

150 Ueda M., Suzuki M., Hatanaka M., Nakamura T. Serum neurofilament light chain in patients with epilepsy and cognitive impairment // Epileptic Disord. – 2023. – Vol. 25, № 2.

151 Pitkänen A., Löscher W., Vezzani A., Becker A. J., Simonato M., Lukasiuk K. [et al.] Advances in the development of biomarkers for epilepsy // Lancet Neurol. – 2016. – Vol. 15.

152 Ulfa R., Syafrita Y., Susanti L. Serum high mobility group box 1 (HMGB1) protein levels and cognitive function in epilepsy patients: a cross-sectional study // Biosc. Med. – 2024. – Vol. 9.

153 Walker L. E., Sills G. J., Jorgensen A., Alapirtti T., Peltola J., Brodie M. J. [et al.] High-mobility group box 1 as a predictive biomarker for drug-resistant epilepsy: a proof-of-concept study // Epilepsia. – 2022. – Vol. 63.

154 Nugrahanto A. P., Triono A., Iskandar K., Wijayanti V. W., Herini E. S. Increasing serum HMGB1 as a potential biomarker of treatment-resistant epilepsy in children: a case series and literature review // Neurosci. Res. Notes. – 2024. – Vol. 7.

155 Shi Y., Zhang L., Teng J., Miao W. HMGB1 mediates microglia activation via the TLR4/NF-kB pathway in coriaria lactone induced epilepsy // Mol. Med. Rep. – 2018. – Vol. 17.

156 Walker L. E., Frigerio F. Molecular isoforms of high-mobility group box 1 are mechanistic biomarkers for epilepsy // J Clin Invest. – 2017. – Vol. 127, № 6.

157 Sakhr H. M., Hassan M. H., Salah A. E., Bakri A. H. Clinical and biochemical assessments of circulating high mobility group box protein 1 in children with epilepsy: relation to cognitive function and drug responsiveness // Neurol. Sci. – 2025. – Vol. 46.

158 Yue Z., Tang J., Peng S., Cai X., Rong X., Yang L. Serum concentration of high-mobility group box 1, toll-like receptor 4 as biomarker in epileptic patients // Epilepsy Res. – 2023. – Vol. 192.

159 Kim S. J., Park J. H., Kim M. S., Lee J. M., Kim J. Y. Stimulation of the α7 nicotinic acetylcholine receptor protects against sepsis by inhibiting toll-like receptor via phosphoinositide 3-kinase activation // J. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 209.

160 Mizrachi T., Vaknin-Dembinsky A., Brenner T., Treinin M. Neuroinflammation modulation via α7 nicotinic acetylcholine receptor and its chaperone, RIC-3 // Molecules. – 2021. – Vol. 26.

161 Zhao J., Wang Y., Xu C., Liu K., Wang Y. Therapeutic potential of an anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody in epilepsy // Brain Behav Immun. – 2017. – Vol. 64.

162 Abzalova V., Kauynbekova S., Makhambayev G., Dmitriev A., Tuleubayev B. [et al.] Vagus nerve stimulation: anti-inflammatory effects in epilepsy // Front. Hum. Neurosci. – 2026. – Vol. 20.

163 Shaik A. J., Reddy K., Noorjahan M., Sarma G. R., Jabeen S. A. Neuron specific enolase as a marker of seizure related neuronal injury // Neurochem. Int. – 2019. – Vol. 131.

164 Kang C., You Y., Ahn H. J., Park J. S., Jeong W., Min J. H. [et al.] Blood-brain barrier disruption as a cause of various serum neuron-specific enolase cut-off values for neurological prognosis in cardiac arrest patients // Sci. Rep. – 2022. – Vol. 12, № 1.

165 Eriksson H., Banote R. K., Larsson D. Brain injury markers in new-onset seizures in adults: A pilot study // Seizure. – 2021. – Vol. 92.

166 Mu R., Liu S., Liang K., Jiang D., Huang Y. A meta-analysis of neuron-specific enolase levels in cerebrospinal fluid and serum in children with epilepsy // Front. Mol. Neurosci. – 2020. – Vol. 13.

167 Pugolovkin K. A., Dombrovskaya E. A. Serum neuron-specific enolase and S-100 protein levels in children with some forms of symptomatic epilepsy as reflection of disregulative pathology of central nervous system // Consilium Medicum. – 2017. – Vol. 19.

168 Chen M., Jiang Y., Ma L., Zhou X., Wang N. Comparison of the therapeutic effects of sodium valproate and levetiracetam on pediatric epilepsy and the effects of nerve growth factor and γ-aminobutyric acid // Iran. J. Public Health. – 2021. – Vol. 50.

169 Maiti R., Mishra B. R., Sanyal S., Mohapatra D., Parida S., Mishra A. Effect of carbamazepine and oxcarbazepine on serum neuron-specific enolase in focal seizures: a randomized controlled trial // Epilepsy Res. – 2017. – Vol. 138.

170 Epilepsy Foundation. 2017 revised classification of seizures. – Landover: Epilepsy Foundation of America, 2016.

171 Epilepsy Foundation Eastern Pennsylvania. Types of seizures. – Philadelphia: EFEPA, 2023.

172 Zetterberg H., Smith D. H., Blennow K. Biomarkers of mild traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood // Nat. Rev. Neurol. – 2013. – Vol. 9, № 4.

173 Kim H. J., Tsao J. W., Stanfill A. G. The current state of biomarkers of mild traumatic brain injury // JCI Insight. – 2018. – Vol. 3, № 1.

174 Ćwiek A., Kołodziej M. Ultrasound-Assisted Lumbar Punctures in Children: An Updated Systematic Review with Meta-Analysis // Hosp. Pediatr. – 2024. – Vol. 14, № 3.

175 Sievänen H., Palmu S., Kari J. [et al.] Incidence of Traumatic Lumbar Punctures in Neonates and Infants // Am. J. Perinatol. – 2024. – Vol. 41, Suppl. 1.

176 LivaNova USA, Inc. VNS therapy™ programming guide (demipulse, AspireSRM). – Houston: LivaNova USA, Inc., 2023.

177 European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. – Amsterdam: EMA, 2025.

178 Kuba R., Brázdil M., Kalina M., Procházka T., Hovorka J., Nezádal T. [et al.] Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years // Seizure. – 2009. – Vol. 18, № 4.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

МРТ характеристика основной группы

Таблица А.1 — МРТ характеристика основной группы

№ Кейса	Заключение МРТ
1	2
001	Мальротация левого гиппокампа, частичная инверсия правого гиппокампа, расширение полости прозрачной перегородки (полость Верге). Единично расширены перивентрикулярные пространства мозолистого тела.
002	Признаки диффузной перивентрикулярной лейкомаляции и кортико-субкортикальной атрофии.
003	Состояние после ВПШ; поликистозная энцефаломаляция; гипоплазия мозолистого тела и Варольего моста; внутренняя окклюзионная тривентрикулярная гидроцефалия.
004	Признаки фокальной кортикальной дисплазии в лобной доле правого полушария. Признаки нарушения нейронной миграции в лобной доле левого полушария.
005	Кистозно-глиозные изменения в височно-теменно-затылочной области справа. Асимметричная гидроцефалия, кистозное расширение четверохолмия и порэнцефалическая киста правой теменной доли.
006	Кольпоцефалия; структурные кистозно-глиозные изменения в белом веществе затылочных долей.
007	Кистозно-рубцово-атрофические изменения височно-теменно-затылочных отделов с 2-х сторон. Склероз гиппокампа справа и энцефалопатия смешанного генеза.
008	Арахноидальная киста сильвиевой щели слева. Глиозно-атрофические изменения полушарий как следствие энцефалопатии.
009	ПЭТ-КТ/МРТ: гипометаболизм в мосту, черве и полушариях мозжечка, правой зрительной коре. Диффузный атрофический процесс и рубцово-атрофические изменения лобно-теменных областей.
010	Постгипоксические изменения перивентрикулярных отделов лобных, теменных и затылочных долей с рубцово-атрофическими зонами. Дисгенезия мозолистого тела, асимметрия боковых желудочков и гиппокампов.
011	Перивентрикулярная лейкомаляция, расширение субарахноидальных пространств и энцефалопатия.
012	Признаки нарушения миграции нейронов: пахигирия в теменно-затылочных областях. Гипоплазия правой позвоночной артерии и расширение цистерн основания.

Продолжение таблицы А.1

1	2
013	Полимикрогирия правого полушария; дисгенезия мозолистого тела; склероз правого гиппокампа. Асимметричная вентрикуломегалия и гипоплазия правой позвоночной артерии.
014	Энцефалопатия смешанного генеза. Асимметрия гиппокампов со склерозом и уменьшением объема левого гиппокампа.
015	Смешанная гидроцефалия на фоне глиозно-атрофических изменений вещества мозга.
016	Обширные кистозно-глиозные изменения височно-лобно-теменно-затылочной области и базальных ганглиев слева (гемиатрофия), а также в лобной доле справа. Дисгенезия мозолистого тела, расширение желудочков и ретроцеребеллярная киста.
017	Кистозно-глиозные изменения в лобной области слева; дисгенезия мозолистого тела; агенезия прозрачной перегородки. Перивентрикулярный линейный лейкоареоз лобно-теменных областей обоих полушарий.
018	Признаки нарушения миграции нейронов: пахигирия в теменно-затылочных областях.
019	Кистозно-рубцово-атрофические изменения в затылочной доле справа. Пахигирия в теменно-затылочных областях и единичные сосудистые очаги. Снижение МР-сигнала от левой ПМА и правой позвоночной артерии.
020	Инверсия гиппокампа слева, перивентрикулярные глиозные изменения и ретроцеребеллярная киста.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

МРТ характеристика контрольной группы

Таблица Б.1 — МРТ характеристика контрольной группы

№ Кейса	Заключение МРТ
1	2
001	МР-признаки мальформации коры головного мозга в виде полимикрогирии в лобно-теменных областях обеих полушарий. Микроцефалия. Желудочковая система умеренно расширена.
002	МР-признаки полимикрогирии лобно-теменно-височных областей полушарий головного мозга. Арахноидальная киста левой височной области.
003	МР-признаки мезиального склероза правого гиппокампа. Инверсия левого гиппокампа. Отмечается уменьшение объема правого гиппокампа, повышение МР-сигнала в режиме Т2 и FLAIR от его структуры. Расширение правого нижнего рога бокового желудочка.
004	МРТ головного мозга: атрофические изменения в правой гемисфере головного мозга.
005	МРТ головного мозга: множественные мелкоочаговые изменения головного мозга, вероятно, перинатально-гипоксического генеза.
006	МРТ головного мозга: МР-признаки аномалии Денди-Уокера, гипогенезии мозолистого тела, ретроцеребеллярной арахноидальной кисты, вентрикуломегалии, кисты прозрачной перегородки, формирующегося "пустого турецкого седла", сужения правой позвоночной артерии.
007	МРТ головного мозга: МР-признаки нарушения развития коры: левосторонняя лобная пахигирия. Отмечается утолщение кортикального слоя и выраженная сглаженность рисунка борозд в лобно-центральных отделах слева.
008	МР-признаки асимметрии и склеротических изменений головки обоих гиппокампов. Ретроцеребеллярная киста ЗЧЯ.
009	МРТ головного мозга: МР-признаки порэнцефалической кисты в лобной доле левого полушария. Асимметричная нормотензивная внутренняя гидроцефалия. Единичные резидуальные очаги глиоза в лобных долях полушарий.
010	МРТ головного мозга: МР-признаки, характерные для фиброзно-атрофических изменений правого гиппокампа. Ретроцеребеллярная арахноидальная киста. Пристеночная гипертрофия слизистой клеток решетчатого лабиринта.

Продолжение таблицы Б.1

1	2
011	МРТ головного мозга: Двусторонняя полимикрогирия в теменных, височных и лобных долях. Умеренная открытая внутренняя гидроцефалия. Гипогенезия мозолистого тела.
012	МРТ головного мозга: МР-признаки арахноидальных кист медиобазальных отделов височной и теменной долей слева. Признаки умеренной внутренней гидроцефалии. Сглаженность борозд гиппокампов.
013	Данные МРТ МРТ головного мозга / 3,0 Тл- МРТ картина единичных очагов глиоза сосудистого или постишемического генеза в лобных долях обоих полушарий, асимметрия интракраниальных отделов позвоночных артерий справа.
014	МР-картина кистозно-глиозной трансформации в левой лобно-теменной области (вероятно, постгипоксического генеза). Отмечается локальная атрофия прилежащей коры, истончение белого вещества и компенсаторное расширение левого бокового желудочка.
015	Мр признаки характерные для: Гипогенезии мозолистого тела. Агенезия прозрачной перегородки.
016	МРТ головного мозга: Киста кармана Ратке. Микрокисты шишковидной железы.
017	МР-данные за последствия перенесенной тяжелой гипоксии: диффузный кортикальный глиоз, на фоне церебральной атрофии лобно-теменных отделов обеих гемисфер.
018	МРТ головного мозга: МР-признаки смешанной гидроцефалии. Кистозно-атрофические изменения лобно-теменно-височной области слева. Гигрома правого полушария головного мозга с атрофическими изменениями вещества головного мозга.
019	МРТ головного мозга: Выявлены МР-признаки смешанной гидроцефалии с преобладанием расширения внутренних ликворных пространств. Кистозная дегенерация шишковидной железы.
020	МРТ головного мозга: Выявлены признаки, наиболее характерные для узловой гетеротопии серого вещества в теменной доле правого полушария.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

ЭЭГ характеристика основной группы

Таблица В.1 — ЭЭГ характеристика основной группы

№ Кейса	ЭЭГ на момент поступления (до VNS)	ЭЭГ в динамике (через 12 месяцев)
1	2	3
001	Регистрируется эпилептиформная активность (спайк-волна) над передневисочными отведениями справа и слева	Биоэлектрическая активность головного мозга сохранена, соответствует возрастной норме. Типичной эпилептиформной активности не зарегистрировано.
002	Диффузная дезорганизация. Эпилептиформная активность регистрируется только во время сна регионально над левой и правой лобно-передневисочной областью.	Умеренная дезорганизация. Эпилептиформная активность регистрируется в бодрствовании и во сне с индексом от низкого до умеренно высокого.
003	Эпилептиформная активность над лобно-центрально-теменными отведениями справа, центрально- височными отведениями слева часто сгруппированные в кластеры. Индекс представленности эпилептиформной активности от умеренного к высокому.	Грубая дезорганизация, не соответствующая возрасту. Регистрируются региональное замедление справа и комплексы пик-медленная волна слева.
004	Дезорганизация корковой ритмики, индекс патологической активности во сне достигает 100% эпохи. Типичная эпилептиформная активность: регистрируется по лобно-центрально-передневисочным отведениям справа, а также независимые (асинхронные) эпилептиформные разряды в левой лобной области. Во сне преобладают диффузные разряды с формированием картины продолженной спайк-волновой активности Зафиксировано 12 фокальных приступов с вторичной билатерализацией	Организована, основной ритм в норме. Низкий индекс эпилептиформной активности во сне над переднесредневисочными и лобно-центральными отведениями слева.
005	Дезорганизована за счет регистрации стойкой эпиактивности дифузно, индекс выраженности (ИВ) высокий.	Умеренно дезорганизована, структура сна улучшилась. ИВ патологической активности снизился с высокого до умеренного.
006	Дезорганизована, замедлена. Регистрируются диффузные разряды спайк-волна, индекс представленности высокий.	Дезорганизована, основной ритм замедлен. Продолжает регистрироваться эпилептиформная активность с высоким индексом.
007	Организована, соответствует норме. На фоне сна - продолженная эпиактивность (справа и диффузно), индекс высокий .	Умеренно дезорганизована. Индекс выраженности в бодрствовании низкий, патологическая активность преимущественно справа.

Продолжение таблицы В.1

1	2	3
008	Соответствует возрасту. Высокий индекс представленности эпиактивности. Зарегистрирован клинический тонический приступ. комплексов спайк - волна над лобными и лобно-центрально-височными отведениями билатерально.	Соответствует возрасту. Индекс представленности остается высоким. Зарегистрирован клинический приступ длительностью до 3 минут.
009	Дезорганизована. Регистрируется региональная эпиактивность над центрально-темпоральными отведениями слева, индекс умеренный.	Легко дезорганизована, основной ритм в норме. Умеренный индекс региональной эпиактивности слева во сне.
010	Умеренно дезорганизована, замедлена, задержка электрогенеза. Мультифокальная активность, индекс высокий.	Умеренно дезорганизована, задержка электрогенеза. Мультифокальная эпиактивность сохраняется, индекс высокий.
011	Выраженно дезорганизована. Во сне резкое возрастание индекса (ПЭМС) до 70–95%. Эпилептиформная активность представлена короткими групповыми пробегами острых волн, с акцентом в левой лобной области, а также комплексами пик/острая волна-медленная волна мультирегионально:	Умеренно дезорганизована. Улучшение структуры сна. Индекс эпиактивности во сне достоверно снизился до 40–50%.
012	Грубо изменена, основной ритм замедлен. Мультифокальная активность, индекс высокий.	Изменена за счет замедления основной активности. Во сне выраженность эпилептиформной активности усиливается.
013	Диффузные изменения, замедление. Индекс очень высокий (80–90%), в структуре регионарного замедления по правым лобно-центральным отведениями, представленная в виде высокоамплитудных острых волн , комплексов острая-медленная волна над правыми лобными и лобно-центрально - передневисочными отведениями ,амплитудой до 209 мкВ,с частым билатеральным распространием в левые центрально-височные отведения	Диффузные изменения, замедление основного ритма. Индекс остается очень высоким (80–90%).
014	Активность, в виде комплексов спайкволна, острая-медленная волна над лобно-височными, центрально-теменно-височными отведениями слева амплитудой до 50-70 мкВ, с билатеральным распространием на правые центрально-височные отведения острые волны над лобными отведениями слева. Индекс представленности эпиактивности умеренный.	Индекс представленности эпилептиформной активности остается умеренным.

Продолжение таблицы В.1

1	2	3
015	Изменена за счет замедления ритма. На фоне сна зарегистрирована эпилептиформная активность, представленная комплексами спайк - волна, острая- медленная волна над центральными и центрально-теменными отведениями слева, справа над центрально-передневисочными отведениями амплитудой до 60 – 80 мкВ.; лобно центрально-передневисочными отведениями билатерально амплитудой до 80 мкВ. Индекс представленности эпилептиформной активности от низкого к умеренному	Организована, соответствует норме. Зарегистрирована эпиактивность во сне с индексом от низкого до умеренного.
016	Организована, замедлена. Высокий индекс эпиактивности (над правыми и левыми отведениями).	Организована, основной ритм замедлен. Индекс представленности эпилептиформной активности снизился до умеренного.
017	Организована, соответствует норме. Индекс умеренный, регистрируются кластеры (дуплеты, триплеты).	Организована. Индекс представленности снизился с умеренного до низкого, кластеры практически не регистрируются.
018	Умеренно дезорганизована. Регистрируется эпиактивность в виде комплексов пик- волна, острая-медленная волна над центрально-теменно-височными отведениями справа с билатеральным распространением, индекс умеренный.	Организована, соответствует норме. Индекс представленности эпилептиформной активности - от низкого к умеренному.
019	Сохранена, дезорганизована, регионально в левой височной, левой центральновисочно-теменной области; - реже в правой лобно-центрально-передневисочной областях; - в лобно-центрально-височно-теменных областях самплитудным акцентом чаще слева. Выраженность во сне варьирует от умеренной до высокой.	Организована, соответствует норме. Индекс представленности эпилептиформной активности высокий.
020	Грубо дезорганизована, высокий индекс (до 90–100% эпохи сна). региональными комплексами пик-, острая волна-медленная волна над височными и лобно-центрально-височными отделами, чаще справа, эпизодически диффузным билатеральным распространением	Грубо дезорганизована. Индекс выраженности остается от умеренного (бодрствование) до высокого (сон).

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

ЭЭГ характеристика контрольной группы

Таблица Г.1 — ЭЭГ характеристика контрольной группы

№ Кейса	ЭЭГ на момент поступления (до VNS)	ЭЭГ в динамике (через 12 месяцев)
1	2	3
001	Видеомониторинг: Биоэлектрическая активность организована, основной ритм замедлен. Зарегистрирована эпилептиформная активность в виде комплексов пик-волна, острая-медленная волна над лобными, лобно-центральными и лобно-центрально-височными отведениями справа; реже билатерально-синхронные и диффузные разряды. Индекс представленности - умеренный.	Дезорганизация основного ритма. Эпилептиформная активность в виде комплексов пик-волна над лобными и лобно-центральными отведениями справа. Индекс представленности патологической активности - умеренный.
002	Видеомониторинг: Биоэлектрическая активность организована, по частотным характеристикам основных корковых ритмов соответствует возрастной норме. Основной ритм слабо модулирован, реакция активации выражена. Сон дифференцирован на стадии, физиологические транзиты сна регистрируются умеренно. На фоне сна зарегистрирована эпилептиформная активность, представленная комплексами пик-волна, острая-медленная волна над лобно-центрально-передневисочными отведениями справа амплитудой до 38 мкВ; центральными отведениями справа; редкие диффузные разряды пик-волновой активности. Индекс представленности эпилептиформной активности низкий.	На фоне сна регистрируется эпилептиформная активность над лобно-центрально-передневисочными отведениями справа с эпизодами диффузных разрядов пик-волновой активности. Индекс представленности - умеренный.
003	ВЭЭГ: Умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга. Зарегистрирована эпилептиформная активность в виде комплексов пик-волна в лобно-центральных отделах. ЭЭГ в стационаре: Основной ритм сохранен. Регистрируется редкая эпилептиформная активность в виде комплексов острая-медленная волна в правой лобно-центральной области.	Диффузные изменения биоэлектрической активности. Регионарная эпилептиформная активность в виде комплексов пик-волна в правой лобно-центральной области. Индекс представленности разрядов - умеренный.

Продолжение таблицы Г.1

1	2	3
004	Видеомониторинг ЭЭГ: Биоэлектрическая активность головного мозга легко дезорганизована, основной ритм по частотным характеристикам замедлен. На фоне сна зарегистрирована эпилептиформная активность бисинхронно в виде разрядов пик-волновой активности над лобно-центральными отведениями; диффузные разряды комплексов пик-волна амплитудой до 85 мкВ в сочетании с высокоамплитудной дельта активностью до 240 мКв. Индекс представленности - умеренный.	Дезорганизация и замедление основного ритма. Во время сна фиксируются бисинхронные разряды пик-волновой активности над лобно-центральными отведениями в сочетании с высокоамплитудной дельта-активностью. Индекс представленности - умеренный.
005	ЭЭГ: Основная активность изменена за счет эпилептиформной активности (острые волны с максимумом в затылочно-теменных отведениях билатерально-синхронно). Возможна легкая дисфункция срединных неспецифических структур. ВЭЭГ: Во сне (1-2 стадии ФМС) регистрируется специфическая эпилептиформная активность латерализовано по правому полушарию в виде комплексов спайк-медленная волна, а также вторично билатерально-синхронизированные медленные комплексы спайк-медленная волна (2-2,5 Гц). Индекс эпилептиформной активности высокий.	Во сне регистрируется специфическая эпилептиформная активность латерализовано по правому полушарию с эпизодами вторичной билатеральной синхронизации комплексов спайк-медленная волна. Индекс представленности - высокий.
006	Видеомониторинг ЭЭГ: Биоэлектрическая активность организована, основной ритм соответствует возрастной норме. На фоне сна зарегистрирована эпилептиформная активность, представленная в виде комплексов пик-волна над лобно-центральными отведениями асинхронно и бисинхронно, билатерально-синхронные разряды пик-волновой активности над лобно-центрально-передневисочными отведениями частотой 3-4 Гц, а также диффузные разряды пик-волновой активности в сочетании с высокоамплитудной пароксизмальной дельта-активностью. Индекс представленности умеренный.	Билатерально-синхронные разряды пик-волновой активности над лобно-центрально-передневисочными отведениями на фоне сна. Индекс представленности диффузных разрядов - умеренный
007	Видеомониторинг ЭЭГ: Биоэлектрическая активность организована. На фоне сна зарегистрирована мультифокальная эпилептиформная активность (комплексы пик-волна) над передневисочными отведениями справа, центрально-передневисочными слева и лобными отведениями билатерально. Индекс эпилептиформной активности умеренный.	Мультифокальная эпилептиформная активность над передневисочными отведениями справа, центрально-передневисочными слева и лобными отведениями билатерально. Индекс представленности эпилептиформной активности - умеренный.

Продолжение таблицы Г.1

1	2	3
008	Зарегистрирована эпилептиформная активность, характерная для фокальной эпилепсии с тенденцией к вторичной генерализации. Индекс представленности патологической активности высокий, особенно в периоды сна.	Фокальная эпилептиформная активность с тенденцией к вторичной генерализации. Индекс представленности патологической активности - высокий (преимущественно в периоды сна).
009	ВЭЭГ ночного сна: Биоэлектрическая активность головного мозга сохранена, дезорганизована продолженным региональным замедлением в тета-дельта диапазоне волн над левой лобной областью. Зарегистрирована эпилептиформная активность в виде острых волн, комплексов острая-медленная волна амплитудой до 90-160 мкВ над левыми лобно-центральными отведениями с частой вторичной билатеральной синхронизацией и диффузным распространением на правое полушарие Индекс представленности: в бодрствовании - низкий, во время сна - умеренный (40–50% эпохи).	Продолженное региональное замедление и комплексы острая-медленная волна над левой лобной областью. Индекс представленности во время сна - умеренный (до 40-50% эпохи записи).
010	ВЭЭГ: Корковая ритмика организована, основной ритм соответствует возрастной норме. Сон модулирован по стадиям, физиологические паттерны выражены. На фоне сна зарегистрирована эпилептиформная активность в виде острых волн, комплексов пик/острая-медленная волна над лобными и лобно-центрально-передневисочными отведениями справа. Индекс представленности патологической активности низкий.	Эпилептиформная активность в виде комплексов пик-медленная волна над лобными и лобно-центрально-передневисочными отведениями справа на фоне сна. Индекс представленности - умеренный.
011	ЭЭГ: Эпилептоформная активность регистрируется над правой затылочной областью и изолированно над левой затылочно-теменной с распространением до левой центральной области.	Эпилептиформная активность над правой затылочной и левой затылочно-теменной областями с частым диффузным распространением. Индекс представленности - высокий.
012	ЭЭГ-мониторинг 12 часов: Эпиактивность зарегистрирована однократно в виде редуцированного комплекса пик-волна в лобно-центрально-височно-теменной области с амплитудным акцентом слева в периоде бодрствования после пробуждения.	Регионарная эпилептиформная активность в виде редуцированных комплексов пик-волна в лобно-центрально-височно-теменной области слева. Индекс представленности - умеренный.
013	Зарегистрирована эпилептиформная активность, характерная для фокальной эпилепсии. Рекомендован регулярный видео-ЭЭГ мониторинг сна (каждые 6 месяцев) для оценки индекса эпилептиформной активности.	Паттерн фокальной эпилептиформной активности с наличием субклинических разрядов во время сна. Индекс представленности - умеренный.

Продолжение таблицы Г.1

1	2	3
014	ЭЭГ-мониторинг дневного сна: Биоэлектрическая активность головного мозга сохранена, соответствует возрастной норме. Сон дифференцирован. Эпилептиформная активность: Регистрируется на фоне 2-й и 3-й фазы сна в виде устойчивой регионарной патологической активности (острые волны, комплексы острая-медленная волна) над лобно-центрально-теменными отведениями слева. Отмечаются регионарные комплексы пик-медленная волна над лобно-центральными отведениями слева (преимущественно над Cz) амплитудой до 90-100 мкВ. Эпизодически - диффузное распространение по лобно-теменным отведениям слева. Индекс представленности: От умеренного к высокому.	Устойчивая регионарная патологическая активность (комплексы острая-медленная волна, пик-волна) над лобно-центрально-теменными отведениями слева с эпизодами диффузного распространения. Индекс представленности - от умеренного до высокого.
015	Биоэлектрическая активность организована, основной ритм по частотным характеристикам соответствует возрастной норме. Сон модулирован по стадиям, физиологические паттерны сна выражены удовлетворительно. Зарегистрировано регионарное продолженное замедление по правым теменно-височным отведениям. Устойчивая, представлена изолированными и сгруппированными комплексами пик-волна и острая-медленная волна над теменно-средне и задневисочными отведениями справа (амплитуда до 55-80 мкВ). Билатеральные разряды пик-волновой активности над лобно-центрально-теменно-передневисочными отведениями. Индекс представленности: От умеренного к высокому.	Регионарное продолженное замедление и комплексы пик-волна над правыми теменно-височными отведениями. Индекс представленности билатеральных разрядов - от умеренного к высокому.
016	ЭЭГ-видеомониторинг: Биоэлектрическая активность головного мозга организована, соответствует возрастной норме. Сон дифференцирован на стадии. Эпилептиформная активность: Регистрируется часто в бодрствовании и во сне. Локализация: Пробеги пиков в лобно-центральных отделах билатерально. Вспышки медленноволновой активности тета-дельта диапазона с острыми волнами, максимально выраженные над левой центрально-теменно-височной областью. Комплексы пик-медленная волна в левой передне-височной области и над лобно-центрально-теменными отведениями с обеих сторон (с амплитудным преобладанием слева).	Вспышки медленноволновой активности с острыми волнами над левой центрально-теменно-височной областью. Комплексы пик-медленная волна регистрируются в бодрствовании и во сне. Индекс представленности - высокий.

Продолжение таблицы Г.1

1	2	3
017	Электроэнцефалография: Грубая дезорганизация корковой ритмики с раздражением мезо-диэнцефальных структур головного мозга. Регистрируются комплексы «острая-медленная волна» тета- и дельта-диапазона в затылочной области. Видеомониторинг ЭЭГ: Фоновая активность: Биоэлектрическая активность организована, соответствует возрастной норме. Эпилептиформная активность: Зарегистрирована на фоне бодрствования и сна. Паттерны: Представлена диффузными разрядами пик-волновой активности. Отмечаются периоды билатерально-синхронных разрядов пик-волновой активности над лобно-центрально-височными отведениями частотой 2–3 Гц и амплитудой до 120 мкВ. Индекс: Умеренный.	Дезорганизация корковой ритмики. Периоды билатерально-синхронных разрядов пик-волновой активности над лобно-центрально-височными отведениями на фоне сна. Индекс представленности - умеренный.
018	ВЭЭГ 3-часового дневного сна: Фоновая активность: Корковая ритмика организована. Структура сна: Сон модулирован на стадии. Эпилептиформная активность: Зарегистрирована на фоне сна в виде комплексов «пик-волна» над левыми лобно-центрально-височными отведениями слева. Индекс представленности: Умеренный.	Комплексы «пик-волна» над левыми лобно-центрально-височными отведениями. Индекс представленности - умеренно-высокий.
019	Видеомониторинг ЭЭГ: Фоновая активность: Биоэлектрическая активность головного мозга грубо изменена за счет диффузного замедления с низкой степенью межполушарной синхронии. Эпилептиформная активность: Включает высокоамплитудные острые волны, реже пики и комплексы «острая-медленная волна», «пик-волна». Локализация: Билатерально в лобно-центрально-передневисочных отведениях, а также асинхронно в правой центрально-теменно-височной области. Структура сна: Нарушена. Особенности: Выявлены участки модифицированной гипсаритмии. Индекс представленности: Высокий (периодически занимает до 80% эпохи записи).	Паттерн модифицированной гипсаритмии. Высокоамплитудные эпилептиформные комплексы билатерально в лобно-центрально-передневисочных отведениях. Индекс представленности - высокий (до 80% эпохи записи).

Продолжение таблицы Г.1

1	2	3
020	ЭЭГ: Умеренная дезорганизация корковой ритмики, раздражение мезо-диэнцефальных структур. Зарегистрированы единичные комплексы «острая-медленная волна» тета-диапазона в затылочной области. ЭЭГ-мониторинг: Бодрствование: Регистрируется эпилептиформная активность (низкий индекс). Паттерны: Комплексы пик-полипик-волна над лобно-центрально-передневисочными отведениями слева. Распространение: Периодическое билатеральное распространение на правые центрально-теменно-височные отведения. Индекс представленности: От низкого к умеренному.	Умеренная дезорганизация корковой ритмики. Билатеральное распространение комплексов пик-волна с левых лобно-центральных отведений на правые центрально-теменно-височные области. Индекс представленности - умеренный.

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Частота судорог. Основная группа

Таблица Д.1 — Частота судорог. Основная группа

Пациент	Приступы (0 мес)	Приступы (3 мес)	Приступы (6 мес)	Приступы (12 мес)
1	18	22	21	17
2	14	15	9	5
3	13	16	19	12
4	11	6	4	2
5	48	38	37	31
6	26	20	35	11
7	10	13	15	10
8	17	8	7	3
9	16	14	13	10
10	9	7	6	4
11	10	9	8	7
12	16	15	14	11
13	30	24	21	16
14	13	25	8	5
15	11	8	7	6
16	15	10	9	8
17	10	11	8	6
18	11	6	5	2
19	15	14	13	10
20	9	6	5	1

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Частота судорог. Группа сравнения

Таблица Е.1 — Частота судорог. Группа Сравнения

№ пациента	0 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1	12	12	14	11
2	6	5	7	6
3	15	13	16	15
4	8	7	9	8
5	22	20	23	22
6	11	12	10	11
7	18	16	19	17
8	5	6	4	5
9	14	15	13	14
10	9	11	8	10
11	25	24	26	25
12	10	9	11	10
13	17	19	16	18
14	7	8	6	7
15	16	15	18	16
16	20	22	19	21
17	11	10	12	11
18	23	25	22	24
19	22	24	21	23
20	12	15	11	13

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Показатели UCH-L1 нг/мл. Основная группа.

Таблица Ж.1 — Показатели UCH-L1 нг/мл. Основная группа.

UCH-L1 нг/мл	0 мес	3 мес	6 мес	12 мес
1	5.841	7.326	7.029	5.799
2	5.317	5.670	3.453	2.181
3	5.250	6.137	6.586	5.292
4	5.190	2.060	1.950	1.091
5	7.100	5.638	5.495	4.879
6	6.110	3.834	3.722	2.359
7	5.099	6.683	7.033	5.205
8	5.884	3.017	2.791	1.961
9	5.613	4.862	4.559	3.995
10	4.504	3.454	2.991	2.180
11	4.812	4.348	4.148	3.323
12	5.675	5.432	5.167	3.938
13	6.944	4.968	4.566	3.428
14	5.256	3.778	3.587	2.200
15	5.054	3.690	3.560	2.587
16	5.505	3.560	3.344	2.724
17	5.022	5.304	3.733	2.519
18	5.212	2.838	2.366	1.105
19	5.409	5.248	4.825	3.764
20	4.792	3.241	2.888	1.617

ПРИЛОЖЕНИЕ И

Уровни биомаркера UCH-L1 (Группа сравнения)

Таблица И.1 –Уровни биомаркера UCH-L1

№ пациента	0 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1	8.68	8.26	6.7	7.67
2	7.91	7.46	7.69	6.06
3	5.82	6.3	6.05	8.17
4	7.87	8.53	8.09	6.63
5	6.44	6.71	6.67	9.14
6	8.9	9.45	9.11	7.29
7	7.55	7.17	7.38	9.08
8	8.6	5.55	8.62	9.04
9	7.91	8.2	7.84	8.06
10	6.74	7.19	6.67	6.9
11	9.93	9.55	10.47	10.03
12	7.01	6.88	7.23	7.1
13	8.59	9.07	8.3	8.63
14	6.32	6.66	6.07	6.61
15	8.33	8.17	8.79	8.21
16	8.75	9.33	7.28	9.09
17	7.56	7.86	7.41	7.74
18	8.51	9.01	8.11	8.63
19	7.26	7.06	7.72	9.37
20	9.83	9.19	9.47	7.48

ПРИЛОЖЕНИЕ К

Показатели HMGB1. Основная группа

Таблица К.1 — Показатели HMGB1. Основная группа

HMGB1 нг/мл	0 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
1	8,81	8,91	8,78	8,99
2	7,79	7,82	7,75	5,41
3	7,51	7,62	7,55	7,43
4	6,88	6,79	6,85	5,81
5	11,00	11,12	10,98	4,81
6	9,84	9,77	9,81	5,46
7	6,69	6,72	6,76	6,72
8	8,52	8,48	8,43	5,62
9	8,25	8,31	8,28	5,99
10	6,13	6,11	6,05	4,79
11	6,92	6,98	6,94	5,12
12	8,30	8,36	8,41	4,99
13	10,21	10,16	10,28	5,25
14	7,45	7,53	7,48	5,27
15	6,88	6,91	6,86	4,82
16	8,03	8,09	7,99	4,98
17	6,69	6,63	6,58	4,52
18	7,01	6,95	7,05	6,16
19	7,98	8,02	7,95	5,22
20	6,20	6,17	6,24	5,08

ПРИЛОЖЕНИЕ Л

Уровни биомаркера HMGB1 (Группа сравнения)

Таблица Л.1 –Уровни биомаркера HMGB1

№ пациента	0 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1	9.45	10.77	8.82	10.41
2	8.52	8.28	9.35	8.65
3	10.01	9.7	10.07	10.01
4	8.91	8.73	9.56	9.24
5	11.11	10.94	11.83	11.39
6	9.35	10.35	9.22	9.91
7	11.26	10.22	8.55	10.34
8	8.51	8.63	10.24	8.52
9	9.74	10.06	9.64	9.97
10	11.14	10.04	8.61	9.49
11	11.52	10.94	11.88	11.75
12	9.75	9.34	9.75	9.57
13	10.69	11.29	8.43	11.22
14	9.02	9.39	11.66	9.19
15	10.42	9.69	11.83	10.81
16	11.18	11.67	10.84	11.39
17	9.74	8.97	10.43	10.04
18	10.18	11.11	9.48	10.25
19	9.65	9.07	9.8	10.83
20	8.77	12.06	10.74	11.81

ПРИЛОЖЕНИЕ М

Показатели NSE. Основная группа

Таблица М.1 — Показатели NSE. Основная группа

NSE нг/мл	0 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
1	0.925	0.473	1.439	1.882
2	1.257	0.264	18.751	1.026
3	0.193	1.762	0.854	1.579
4	1.203	0.315	1.317	1.734
5	23.158	1.521	1.693	0.422
6	1.532	21.231	0.518	1.325
7	0.623	0.825	1.421	1.431
8	1.121	0.874	16.257	1.993
9	1.895	15.312	0.926	1.031
10	1.088	1.931	19.158	1.134
11	25.243	1.095	0.178	1.832
12	17.987	0.426	0.999	0.326
13	0.725	0.887	14.156	24.312
14	0.689	0.079	1.127	19.743
15	15.134	1.139	1.987	1.145
16	1.879	0.526	0.693	17.987
17	0.719	0.432	1.792	13.143
18	1.429	0.387	0.321	25.193
19	1.602	0.989	22.157	0.148
20	22.157	1.331	0.821	1.541

ПРИЛОЖЕНИЕ Н

Уровни биомаркера- NSE (Группа сравнения)

Таблица Н.1 – Уровни биомаркера- NSE.

№ пациента	0 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1	2.884	2.907	23.08	2.954
2	2.772	20.261	2.671	2.751
3	2.715	20.052	2.675	2.754
4	2.836	18.595	2.471	2.802
5	2.671	2.794	17.365	2.723
6	2.664	2.678	2.673	2.708
7	2.644	2.789	2.675	2.703
8	2.609	2.662	2.477	2.703
9	2.505	2.556	2.373	2.593
10	2.359	2.348	2.34	2.441
11	2.354	2.302	2.248	2.286
12	2.204	2.269	2.238	2.23
13	2.457	2.155	2.225	2.122
14	2.033	1.859	2.05	2.018
15	1.873	1.855	2.035	1.798
16	1.8	1.757	1.844	1.776
17	1.731	1.522	1.609	1.772
18	1.657	1.5	1.534	1.386
19	1.52	1.386	1.458	1.342
20	1.44	1.5	1.431	1.757

ПРИЛОЖЕНИЕ П

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор КГП на ПХВ
«Многопрофильная областная детская больница»
г. Караганда
Елубаев Жанат Куандыкович
подпись
«01» сентября 2026 г.

Акт внедрения
результатов научно-исследовательских, научно-технических работ (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности

1. Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ и (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:

«Способ объективизации биологического ответа на терапию управляемой нейромодуляции (VNS) у детей с фармакорезистентной эпилепсией посредством мониторинга периферических биомаркеров в плазме крови».

2. Краткая аннотация:
В лечебно-диагностический процесс внедрен метод оценки эффективности стимуляции блуждающего нерва (VNS) на основе продольного профилирования биомаркеров плазмы крови. Учитывая, что стандартная процедура настройки VNS обладает отсроченным клиническим эффектом, внедрен алгоритм мониторинга белков UCH-L1 и HMGB1 в плазме крови. Динамика данных маркеров позволяет клиницистам объективно подтвердить наличие кумулятивного нейроиммуномодулирующего.

3. Эффект от внедрения (экономический, социальный, экологический), подчеркнуть область эффекта:
Социальный

4. Место и дата внедрения:
«Многопрофильная областная детская больница г. Караганда»

5. Форма внедрения:
В виде применения алгоритма лабораторного мониторинга для оценки эффективности VNS-терапии у детей

Представители заявителя, внедрившие результаты научно-исследовательских, научно-технических работ

Главный внештатный нейрохирург Карагандинской области _____ Махамбаев Г.Д.
(подпись)

Руководитель образовательной программы по специальности нейрохирургия взрослая, детская _____ Кауынбекова Ш.М.
(подпись)

Докторант _____ Абзалова В.Ф.
(подпись)

Представитель/представители организации в которую внедряются результаты научно-исследовательских, научно-технических работ:

Заместитель директора по стратегическому развитию _____ Жұмақаева Ә.Қ.
(подпись)

Заведующий нейрохирургическим отделением _____ Хаутиев Р.А.
(подпись)



«УТВЕРЖДАЮ»
КГП на ПХВ
«Многопрофильная больница
имени профессора Х.Ж. Макажанова»
г. Караганда
Мангалиев Е.Т
«01» февраля 2024.

Акт внедрения
результатов научно-исследовательских, научно-технических работ (или)
результатов научной и (или) научно-технической деятельности

1. Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ и (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:
«Способ хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии со сложной пространственной организацией эпилептогенной сети методом таргетной глубокой стимуляции передних ядер таламуса (ANT-DBS)».
2. Краткая аннотация:
В клиническую практику отделения плановой нейрохирургии внедрен метод глубокой стимуляции передних ядер таламуса (ANT-DBS). Методика позволяет осуществлять таргетное регуляторное воздействие на узловые станции лимбической системы (нейроанатомический круг Пейпеза), обеспечивая деполяризационный блок и прерывая магистрали распространения гиперсинхронизации и вторичной билатерализации приступов. Предоперационное планирование базируется на прецизионном совмещении КТ и высокопольной 3.0 Тл МРТ с 3D-атласом таламуса на станциях безрамной и рамной нейронавигации. Внедрение метода формирует органосохраняющую, высокотехнологичную альтернативу для категорий пациентов, которым резективная хирургия противопоказана ввиду: локализации эпилептогенных очагов в функционально значимых (элоквентных) зонах коры (угроза речевого или двигательного дефицита), глубокого медиального расположения очагов, мультифокального характера поражения либо чрезвычайной сложности и распространенности патологической эпилептической сети.
3. Эффект от внедрения (экономический, социальный, экологический), подчеркнуть область эффекта:
Социальный
4. Место и дата внедрения: КГП на ПХВ «Многопрофильная больница имени профессора Х.Ж. Макажанова»

5. Форма внедрения:
Внедрение в лечебный процесс в виде применения высокотехнологичного метода хирургической нейромодуляции при лечении пациентов с фармакорезистентной эпилепсией

Представители заявителя,
внедрившие результаты научно-
исследовательских, научно-технических работ

Руководитель образовательной программы по специальности нейрохирургия взрослая, детская _____ Каушнбекова Ш.М.
(подпись)

Докторант _____ Абзалова В.Ф.
(подпись)

Представитель/представители организации в которую внедряются результаты научно-
исследовательских, научно-технических работ:

Главный внештатный нейрохирург
Карагандинской области
_____ Махамбаев Г.Д.
(подпись)

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор КГП на ПХВ
«Многопрофильная больница
имени профессора Х.Ж. Макажанова»
г. Караганда
Кенгалиев Е.Т
подпись
«01» 10 2024.

Акт внедрения
результатов научно-исследовательских, научно-технических работ (или)
результатов научной и (или) научно-технической деятельности

1. Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ и (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:
«Внедрение в клиническую практику метода высокоточной инвазивной диагностики сложных эпилептогенных сетей ».
2. Краткая аннотация:
В клиническую практику отделения нейрохирургии внедрен метод высокоточной инвазивной диагностики сложных эпилептогенных сетей с применением стереоэлектроэнцефалографии (СЭЭГ). Технология базируется на минимально инвазивной имплантации глубинных интрацеребральных электродов по индивидуально рассчитанным траекториям под контролем нейронавигации. Внедрение методики позволяет преодолеть ограничения рутинных неинвазивных исследований (скальповой ЭЭГ, МРТ) при сложных анатомических ландшафтах, МРТ-негативных и мультифокальных формах заболевания. Метод обеспечивает прецизионное трехмерное картирование, достоверно дифференцируя первичную зону генерации приступов от зон быстрого распространения патологической гиперсинхронизации и элоквентных (функционально значимых) участков коры. Применение данного подхода формирует объективную доказательную базу для выбора оптимальной и безопасной хирургической тактики (персонализированная резекция или таргетная нейромодуляция), исключая риск ятрогенного неврологического дефицита.
3. Эффект от внедрения (экономический, социальный, экологический), подчеркнуть область эффекта:
Социальный
4. Место и дата внедрения: КГП на ПХВ «Многопрофильная больница имени профессора Х.Ж. Макажанова»
5. Форма внедрения:
Применение в клинической практике алгоритма высокоточной инвазивной диагностики сложных эпилептогенных сетей на этапе прехирургического планирования

Представители заявителя,
внедрившие результаты научно-
исследовательских, научно-технических работ

Руководитель образовательной программы по специальности нейрохирургия взрослая, детская_____ Кауынбекова Ш.М.
(подпись)

Докторант_____Абзалова В.Ф.
(подпись)

Представитель/представители организации в которую внедряются результаты научно-исследовательских, научно-технических работ:
Главный внештатный нейрохирург
Карагандинской области
_____ Махамбаев Г.Д.
(подпись)

Ф КМУ 6-03/01

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по академической и социальной работе
НАО "Карагандинский медицинский университет"
Даулеткалиева Жания Абаевна
подпись
«01» сентября 2016.

«ҚАРАҒАНДЫ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КОММЕРЦИЯЛЫҚ ЕМЕС АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ
Қолтаңбаның түпнұсқасын растайтын құжат
АДАМИ РЕСУРСТАРЫ БАСҚАРУ ДЕПАРТАМЕНТІ

Акт внедрения
результатов научно-исследовательских, научно-технических работ (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности

1. Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ и (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:

«Способ объективизации биологического ответа на терапию управляемой нейромодуляции (VNS) у детей с фармакорезитентной эпилепсией посредством мониторинга UCH-L1 и HMGB1».

2. Краткая аннотация:
Разработан и внедрен способ объективной верификации эффективности стимуляции блуждающего нерва (VNS) на основе продольного профилирования биомаркеров в плазме крови. Методика обеспечивает возможность регистрации накопительного нейропротекторного и иммуномодулирующего эффекта терапии до манифестации явного клинического ответа. Выявленная корреляционная связь между редукцией маркера структурного нейронального повреждения (UCH-L1) и алармина стерильного нейровоспаления (HMGB1) со снижением частоты судорог позволяет использовать данную панель в качестве предиктивного трансляционного инструмента. Применение данного подхода преодолевает ограничения субъективной клинической оценки и рутинной ЭЭГ, предотвращая преждевременную отмену или неадекватную настройку параметров нейростимуляции.

3. Эффект от внедрения (экономический, социальный, экологический), подчеркнуть область эффекта:
Социальный

4. Место и дата внедрения:
Кафедра Травматологии и нейрохирургии НАО "КМУ"

5. Форма внедрения:
внедрение в учебный процесс

Представители заявителя,
внедрившие результаты научно-исследовательских, научно-технических работ

Руководитель образовательной программы по специальности нейрохирургия взрослая, детская _____ Кауынбекова Ш.М.
(подпись)

Докторант _____ Абзалова В.Ф.
(подпись)

Представитель/представители организации в которую внедряются результаты научно-исследовательских, научно-технических работ:

заведующий кафедрой Травматологии и нейрохирургии НАО "КМУ"
_____ Тулеубаев Б.Е..

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 78900 от «25» сентября 2026 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
АБЗАЛОВА ВЕРОНИКА ФАРИТОВНА, Каунбекова Шолпан Мейрхановна, Махамбаев Габит Джандильдинович

Вид объекта авторского права: **произведение литературы**

Название объекта: **СПОСОБ ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА И ЛАБОРАТОРНОГО МОНИТОРИНГА ЭФФЕКТИВНОСТИ СТИМУЛЯЦИИ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА (VNS) У ДЕТЕЙ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ**

Дата создания объекта: **25.05.2026**

Құжат түпнұсқалығын http://www.kazpatent.kz/ru сайтының "Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады https://copyright.kazpatent.kz

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz в разделе «Авторское право» https://copyright.kazpatent.kz

Подписано ЭЦП С. Ахметов