

УДК 616.831/.832-004-06:616.853-008.6-07(048.8)

DOI: 10.22141/2224-0713.5.99.2018.142969

Толстых Н.В., Королева Н.Ю., Шкильнюк Г.Г., Катаева Г.В., Столяров И.Д.  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека  
им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, Россия

## Симптоматическая эпилепсия у больных рассеянным склерозом (обзор литературы и разбор собственных клинических случаев)

**Резюме.** Несмотря на то, что накоплено значительное количество данных о сопутствующих рассеянному склерозу заболеваниях, проблема симптоматической эпилепсии при данном заболевании анализируется крайне редко. Это приводит к трудностям верификации эпилептического синдрома при рассеянном склерозе в практической деятельности неврологов. Сделана попытка описать более подробно нейрофизиологические и нейровизуализационные характеристики эпилептического синдрома при рассеянном склерозе с применением современных методов диагностики: высокопольной МРТ с контрастированием, ЭЭГ и в перспективе — использование видео-ЭЭГ-мониторинга. Также авторами проведен анализ клинической картины эпилептического заболевания при рассеянном склерозе с учетом последних данных по семиологии приступов и классификации эпилепсии. В статье описаны возможные теории патогенеза эпилептического синдрома при рассеянном склерозе.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; симптоматическая эпилепсия; ЭЭГ

### Введение

Существует мнение, что эпилептические приступы относятся к редким и даже атипичным проявлениям рассеянного склероза (РС) [1]. Вероятно, вышеупомянутое представление о нехарактерности эпилепсии для РС явилось основной причиной того, что данная проблема в течение длительного периода не привлекала пристального внимания исследователей и большинство ее аспектов изучены недостаточно [2].

### Эпидемиология

Существующие данные о частоте эпилепсии при рассеянном склерозе весьма противоречивы. Впервые судороги при рассеянном склерозе были описаны в середине XIX века. Вильгельм Леубе описал пациента с одним эпизодом ночного затруднения дыхания и потерей сознания в 1871 году и наличием двусторонних демиелинизирующих очагов в базальных ганглиях [3].

Проанализировав 32 исследования, с 1935 по 2012 годы, Ruth Ann Maggie [4] и соавторы сообщили о том, что распространенность эпилепсии составляет от 0,65 до 5,97 % у взрослых после дебюта рассеянного склероза. У детей после дебюта рассеянного склероза частота эпилепсии составляла 5,98 %.

С одной стороны, ряд авторов указывают, что частота эпилепсии при РС составляет менее 1 %, то есть значительно не отличается от таковой в общей популяции [5]. С другой стороны, существует достаточно много исследований, в которых отмечена существенно более высокая частота эпилепсии при РС — до 7,5–8,6 % [6, 7] и даже до 14,5 % [8]. По данным метаанализа популяционных исследований, частота судорожных расстройств при РС составила 3,09 % [9]. В целом совокупность существующих данных позволяет определить более высокий риск эпилепсии при РС, превышающий популяционный в 3–6 раз [10, 11]. Также вызывают

интерес сообщения о возможном повышении частоты эпилепсии при РС в последние десятилетия. В частности, в Норвегии частота эпилепсии среди пациентов с РС составила 7,4 % в 2003 г. по сравнению с 2,9 % в 1963 г., и за 40 лет риск развития эпилепсии при РС по сравнению с общей популяцией возрос в 4 раза, что, по мнению авторов, отражает увеличение выживаемости больных с РС [12].

## Атипичные формы рассеянного склероза

Помимо классического варианта течения РС, выделяют редкие злокачественные атипичные формы заболевания: диффузный периаксиальный энцефалит Шильдера (миелинокластический диффузный склероз), концентрический склероз Балло (периаксиальная концентрическая лейкоэнцефалопатия), болезнь Марбурга (тяжелый острый монофазный энцефаломиелит) и псевдотуморозную форму РС, характеризующуюся собственными нейровизуализационными, клиническими и патоморфологическими признаками, отличными от классического варианта РС и другой патологии ЦНС [13]. При вышеперечисленных формах рассеянного склероза эпилепсия встречается чаще.

Распространенность псевдотуморозной формы составляет 1–2 на 1000 случаев РС. Клиническая картина заболевания полностью зависит от локализации и размеров очага. В большинстве своем очаг располагается супратенториально в полушариях головного мозга, причем чаще в лобной и теменной долях. Патологический процесс нередко захватывает серое вещество — кору и подкорковые ядра. Поэтому в клинической картине заболевания могут встречаться нетипичные симптомы: расстройство высших мозговых функций и эпилептические приступы. Псевдотуморозная форма РС характеризуется развитием острой очаговой демиелинизации, проявляющейся формированием на МРТ крупного очага повышенного МР-сигнала с периферическим отеком. Появление псевдотуморозного очага демиелинизации возможно как в дебюте РС (в форме одиночного образования), так и на фоне текущего заболевания (с клиническими проявлениями или субклинического) при наличии в головном мозге других очагов демиелинизации, характерных для РС и расположенных в белом веществе обоих полушарий. Отличительной чертой этого очага является его размер — как известно, для классического РС характерно образование очагов преимущественно от 3 до 16 мм в диаметре (максимум 30 мм). При псевдотуморозном течении РС очаг превышает в своих размерах 20 мм (до 120 мм) [14].

В отличие от классической формы рассеянного склероза основу патогенеза варианта Балло, вероятно, составляют другие процессы, которые обуславливают формирование патогномичной для концентрического склероза кольцевой демиелинизации. Некоторые исследователи пришли к выводу о ведущей роли гипоксических механизмов, хотя их генез пока остается неизвестным. Морфологически участки демиелинизации при склерозе Балло представляют собой кольцевидное

чередование зон демиелинизации и церебральной ткани с сохраненным или восстановленным благодаря ремиелинизации миелином. Микроскопически определяется глубокая дегенерация олигодендроцитов, приводящая к их апоптозу. Для концентрического склероза Балло характерна особая МРТ-картина очагов, отличающаяся специфичной слоистой структурой, которую сравнивают с годичными кольцами на спиле дерева; участки демиелинизации имеют гиперинтенсивный сигнал на T2-ВИ, а прослойки частично сохраненной ткани изоинтенсивны белому веществу головного мозга. Важным моментом являются незначительная выраженность масс-эффекта при достаточно большом объеме поражения и особенности локализации очагов, присущие демиелинизации [15].

## Патогенез эпилепсии при рассеянном склерозе

Особый интерес у пациентов с РС представляет природа эпилептических приступов, появление которых традиционно ассоциируется с корковым эпилептогенным очагом. При РС в нейродегенеративный процесс включается не только белое вещество мозга, в котором преобладают процессы демиелинизации, но и серое вещество мозга, где выражено нейрональное поражение [16].

Одна из последних классификаций демиелинизирующих очагов в сером веществе (по Вё L.) разделяет смешанные очаги, пересекающие границу серого и белого вещества (очаги I типа), и очаги, расположенные в толще серого вещества коры (очаги II–IV типа). К очагам II типа относятся мелкие внутрикоровые очаги; очаги III типа (самые распространенные) — более крупные, начинаются непосредственно под мягкой мозговой оболочкой и простираются вглубь серого вещества, не достигая субкортикального белого вещества (субпиальные очаги); а очаги IV типа поражают всю толщу серого вещества коры, от субпиальной области до субкортикального белого вещества [17]. Коровая демиелинизация протекает с поражением аксонов, дендритов и нейронов. Степень повреждения нейронов в очагах первого типа в сером веществе в 3–4 раза ниже, чем в белом. Так как корковые очаги плохо визуализируются при МРТ, их чаще всего выявляют на аутопсийном и биопсийном материале [18, 19].

Причинно-следственные связи между эпилепсией и РС дискуссионны. Эпилепсия может быть следствием РС. Согласно этой точке зрения, предполагаемый анатомический субстрат судорог — области воспаления, отека, демиелинизации церебральной коры и околокортикального белого вещества [20].

В таких случаях фокусом эпиактивности становится очаг демиелинизации и/или отека, что на клеточном уровне может отражать, например, аномальную экспрессию ионных каналов, задержку или блокирование потенциала действия с гиперсинхронизацией кластеров нейронов и др. В качестве альтернативного механизма предполагается активация латентного фокуса эпилептической активности вследствие со-

путствующих хроническому воспалительному процессу метаболических нарушений и изменений церебрального микроокружения (например, ирритация нейронов и их повышенная возбудимость вследствие деполяризации из-за повышения проницаемости клеточной мембраны антителами, цитокинами и другими иммунными факторами) [21].

Возникновение эпилептических приступов связывают как с поражением коры головного мозга, так и с лабильностью церебральных регуляторных механизмов, сопровождающих обострения РС. При этом возникающие пароксизмальные эпизоды могут быть проявлением как острых симптоматических приступов (ОСП), связанных с текущим иммунным повреждением, так и симптоматической эпилепсии [22]. Как известно, возникновение ОСП находится в тесной временной и нейробиологической связи с острым структурным повреждением головного мозга и не соответствует основной дефиниции эпилепсии о неспровоцированном характере приступов (ILAE Commission on Epidemiology; Subcommission on Definitions of Acute Symptomatic Seizures, 2010).

По наблюдениям Ю.А. Беловой и соавт. [23], более половины случаев возникновения судорог у больных РС связаны с обострениями заболевания, что соответствует дефиниции ОСП. После купирования обострения РС приступы могут не повторяться. Однако отмечено, что у 50 % от общего числа больных РС, перенесших судорожные приступы, симптоматическая эпилепсия развивается как самостоятельное заболевание и протекает активно независимо от наличия обострений РС. У 60 % пациентов эпилептические приступы сопровождаются вторичной генерализацией, у трети пациентов регистрируются эпизоды серийного и статусного течения [24].

## Клиническая характеристика

Первично- и вторично-генерализованные приступы составляют 2/3 от всех приступов, что сходно с показателями в общей популяции. Однако среди парциальных приступов простые парциальные встречаются в два раза чаще, чем сложнопарциальные, а в общей популяции — наоборот. Также у больных рассеянным склерозом может быть эпилептический статус, который является причиной смерти. В ряде сообщений о случаях заболевания описаны больные РС с необычными формами эпилепсии, такими как дисфазный эпилептический статус и музыкальная эпилепсия [3].

Самый частый тип приступов — вторично-генерализованные, нередко наблюдают простые или сложные парциальные [25, 26]. Часть авторов отмечают, что эпилептические приступы наиболее часто развиваются при ремиттирующем течении рассеянного склероза. Так, по данным С. Lebrun [27], эпилептические приступы при РС начинаются в возрасте 25–40 лет, обычно через 4–7 лет после постановки диагноза РС, а количество приступов обычно коррелирует с частотой обострений и по мере прогрессирования заболевания снижается. Другие исследователи, напротив, отмечают ассоциацию эпи-

лептических приступов с прогрессирующим течением. По данным Р. Striano (2003), эпилепсия при РС началась при прогрессирующем течении, обычно через много лет от начала РС, что отличало ее от ассоциированных с обострениями острых симптоматических судорог [28].

Начиная с Bronisch в 1948 году (Bronisch & Raych, 1948) патанатомические исследования сообщили о связи демиелинизирующего заболевания и коры больших полушарий и обнаружили подкорковые или корковые поражения у больных с генерализованным (Bronisch & Raych, 1948) и парциальным (Quandt, 1957) эпилептическим статусом, а также у пациентов с первично- (Kufs & Braunmühl, 1951) или вторично-генерализованными (Drake & Macrae, 1961) приступами [29].

Truyen и его коллеги провели исследование с участием 13 пациентов и обнаружили значительно большее количество корковых и подкорковых очагов у больных с приступами, в то время как тотальное поражение не отличалось между двумя группами [30].

Sokic и коллеги пытались соотнести расположение очагов на МРТ с симптомами во время приступа у 20 пациентов с корковым/подкорковым поражением или очаговой атрофией коры головного мозга и обнаружили связь в 10 случаях (Sokic и соавт., 2001).

Müller (1949) отмечает в своей диссертации, что прогноз эпилепсии у больных рассеянным склерозом лучше, чем при изолированной эпилепсии, и только 7 пациентам из 13 требовалось назначение специфической противоэпилептической терапии.

Два современных эпидемиологических исследования, в которых изучался прогноз судорог при рассеянном склерозе, приходят к противоположным выводам. Kinnunen & Wikström (1986) отмечают, что приступы спонтанно исчезали у 10 из 21 (48 %) больного с эпилепсией в популяции, охватывающей 599 пациентов с рассеянным склерозом. Engelsen и Gronning отмечают наличие эпилептического статуса у 4 из 17 (24 %) больных с эпилепсией в популяции, охватывающей 423 пациента с рассеянным склерозом, и это их главная причина подозревать, что прогноз судорожного синдрома при рассеянном склерозе может быть хуже, чем сообщалось ранее [31].

Приступы наблюдаются при рецидивирующе-ремиттирующем течении рассеянного склероза, так же как и при первично- и вторично-прогрессирующем.

Существуют данные о том, что эпилептические приступы при РС чаще развиваются у мужчин [32], хотя в большинстве популяционных исследований соотношение мужчин и женщин не отличалось от ожидаемого при РС [33].

В некоторых исследованиях треть приступов приходилась на рецидив РС, иногда говорилось о статусе фокальных приступов, обычно с моторным компонентом. Эти острые симптоматические судороги обычно прекращались при ремиссии и не требовали длительного лечения. На МРТ было видно острое воспаление, согласующееся с локализацией судорог или ЭЭГ-паттернами [34].

Самый частый вид приступов — короткие тонические спазмы, у 4 % пациентов с РС они происходили по нескольку раз в день, кластерами, и далее прекращались спонтанно через несколько недель или месяцев. Другими проявлениями были транзиторные соматосенсорные феномены, временная атаксия или афазия, связанные с эфаптической передачей между демиелинизированными нервами, которые обычно прекращались после низких доз мембраностабилизирующих препаратов, таких как карбамазепин, которые наиболее эффективны при фокальных приступах [35].

Эпилептический статус при РС характеризуется рефрактерностью к традиционной терапии ПЭП, и происходит улучшение течения при лечении обострения РС. Приступы часто встречаются при обострении РС и могут быть единственным симптомом обострения. Оценка ЭЭГ имеет прогностическое значение для приступов. Для лечения необходимо использовать комбинацию ПЭП, в том числе нового поколения [36].

Учитывая редкость судорог при рассеянном склерозе, трудно исследовать, являются ли судороги фактором риска для более быстрого наступления инвалидности или более быстрого вступления во вторичную прогрессирующую фазу. Такие исследования в настоящее время отсутствуют.

## Нейрофизиологические и нейровизуализационные исследования

Большинство авторов отмечают сравнительно невысокую значимость рутинной ЭЭГ. Так, по данным P.A. Nyquist (2001), эпилептиформная активность отмечена только в трети случаев (односторонние или двусторонние спайки — в 20,9 %, генерализованный пик-волновой разряд или мультифокальные эпилептиформные нарушения — у 14,0 %), в остальных случаях на ЭЭГ обнаруживались неспецифические изменения (диффузное или локальное замедление — в 44,2 %) либо ЭЭГ была нормальной (25,6 %) [37]. Близкие данные приводят и другие исследователи: частота обнаружения эпилептиформной активности обычно составляет от 12,5 до 50 % [38, 39].

Какие-либо специфические изменения, характерные для пациентов с РС и эпилептическими приступами, на МРТ-исследовании, как правило, отсутствуют. Существуют данные об относительно более высокой очаговой нагрузке, особенно в лобной и/или височной доле или в области ствола, а также о большей выраженности атрофических изменений у пациентов с РС и эпилепсией [40]. У пациентов с эпилепсией отмечается более выраженное поражение коры и частота обнаружения и количество чистых интракортикальных очагов (90 % и 7) оказались существенно выше, чем у больных без эпилепсии (48 % и 1,5), а их объем — в 6 раз выше. Помимо более высокой нагрузки кортикальными очагами и их большего количества, у пациентов с РС и эпилепсией также обнаруживают более выраженную атрофию коры головного мозга, а также большую скорость ее прогрессирования. В этом кон-

тексте случаи РС с эпилепсией можно рассматривать как одно из потенциальных фенотипических проявлений кортикальной формы РС, характеризующейся преимущественным и выраженным поражением серого вещества при относительно невысокой очаговой нагрузке в белом веществе [8].

По данным Ф.А. Хабирова и соавт. от 2015 г., у относительно небольшой части пациентов (8 человек, 19 %) эпилептические приступы возникали до появления более типичных симптомов РС и в дальнейшем какой-либо определенной связи с течением РС не отмечалось. В этой группе вполне возможно случайное сочетание РС и эпилепсии иной этиологии. У 12 пациентов (28,6 %) эпилептические приступы возникали во время первого или очередного обострения, а в дальнейшем прослеживалась кластеризация приступов при обострениях, хотя у 3 больных приступы явно возникали и вне обострений (у оставшихся приступы можно интерпретировать как острые симптоматические судороги). Возникновение через длительное время после начала РС (часто при переходе во вторично-прогрессирующее течение) отмечено у 22 пациентов (52,4 %). Явная ассоциация приступов с обострениями у этих пациентов не прослеживалась. Что касается феноменологии эпилептических приступов, то доминировали парциальные и вторично-генерализованные (33,3 и 71,2 %). Из необычных паттернов можно отметить 1 случай феномена *epilepsia partialis continua* и 3 случая эпилептического кортикального миоклонуса (в сочетании с генерализованными тонико-клоническими приступами). Последние случаи, возможно, не были этиологически связаны с РС, а отражали случайное сочетание с идиопатическими миоклоническими эпилепсиями. Эпилептиформная активность при рутинной ЭЭГ была обнаружена у 22 пациентов: у 18 (42,8 %) она была региональной, у 4 (9,5 %) — генерализованной. Клинико-ЭЭГ-МРТ-корреляция (то есть соответствие паттерна приступа локализации эпилептиформной активности на ЭЭГ и структурных изменений на рутинной МРТ) наблюдалась существенно реже — только у 10 пациентов (23,8 %). Эффективность терапии антиэпилептическими препаратами была относительно невысокой. Клинически удовлетворительный контроль приступов был достигнут у 34 пациентов (81 %), в том числе у 22 (51 %) — с помощью монотерапии (использовались вальпроевая кислота, карбамазепин, топирамат), у 12 (29 %) была необходима политерапия [2].

## Лечение и прогноз

Существуют сведения о том, что у пациентов с РС некоторые антиэпилептические препараты переносятся плохо и чаще вызывают побочные эффекты [3]. Кроме того, установлено, что ряд препаратов, широко применяемых для лечения РС, может провоцировать эпилептические приступы. К ним относятся, в частности, интерфероны бета, которые в настоящее время являются препаратами первой линии патогенетической терапии, производные аминопиридина, баклофен (в том числе при интратекальном введении) [25, 41].

Относительно прогноза эпилепсии при РС сообщалось о вполне удовлетворительных результатах лечения с достижением полной ремиссии [37], а также об отсутствии какой-либо корреляции между наличием эпилептических приступов и тяжестью течения РС [26]. Тем не менее большое число исследований свидетельствует как о частой резистентности эпилепсии при РС к терапии [33], так и об ассоциации с неблагоприятным прогнозом РС. Так, эпилептические приступы часто ассоциируются с нарушением когнитивных функций [42], более высокой частотой обострений, быстрым нарастанием EDSS (шкала степени инвалидизации у больных РС), ранней утратой способности к передвижению и летальным исходом [8, 43].

Нам представилось целесообразным описать собственные клинические наблюдения пациентов с сочетанной патологией: рассеянным склерозом и симптоматической эпилепсией.

### Клинические наблюдения

Авторами наблюдались 2 пациента: мужчина в возрасте 28 лет и 36-летняя на момент написания статьи женщина.

У первого пациента, 28 лет, дебют рассеянного склероза состоялся в 11 лет. С 15 лет стали отмечаться эпилептические приступы одного типа: вторично-генерализованные тонико-клонические длительностью 2–3 минуты, аур или других предчувствий приступов пациент не отмечал. Приступы сопровождалась мочеиспусканием, в постприступном периоде наблюдалось оглушение, спутанность в течение 20 минут. После приступа в течение 2–3 дней отмечалось усугубление неврологических симптомов рассеянного склероза — нарушение ходьбы из-за слабости, дискоординации. Приступы происходили исключительно в состоянии бодрствования.

У второй пациентки, 36 лет, с 27 лет наблюдались первые проявления РС в виде преходящего тетрапареза, однако диагноз РС был верифицирован лишь в 31 год. Дебют эпилептических приступов возник в возрасте 21 года, после родов, до появления первых симптомов РС. Наблюдались несколько типов приступов: сложнопарциальные, по типу замираний, без автоматизмов, длительностью до 1 минуты, вторично-генерализованные с тонико-клоническими судорогами длительностью до 4 минут и тонические длительностью до 2 минут. Дебют приступов — с 21 года, после родов. Перед приступами отмечала ауру в виде тревоги, ожидания худшего длительностью до нескольких минут. Приступы проходили исключительно в состоянии бодрствования. Вторично-генерализованные приступы сопровождалась мочеиспусканием, в постприступном периоде отмечалось оглушение. После приступов не отмечалось усугубления неврологических симптомов рассеянного склероза.

Частота приступов в двух клинических случаях варьировала. У первого пациента частота приступов в начале заболевания составляла 1–2 раза в год. После подбора противосудорожной терапии (вальпроа-

ты 1000 мг/сутки) — 1 раз в два года, только на фоне пропуска приема препарата. Последний приступ наблюдался в 2015 году. У второй пациентки приступы, начинающиеся с простого парциального в виде ощущения надвигающейся тревоги с последующим переходом в сложнопарциальный по типу замираний, протекали сериями по 2–3 в день с частотой серий от 1 до 4 раз в неделю. В последний год частота серий уменьшилась до 1 раза в 2 недели. Вторично-генерализованные тонико-клонические и тонические приступы протекали с частотой 1 раз в 3–4 месяца. Данная частота сохраняется по настоящее время; несмотря на проводимую терапию, полностью купировать приступы не удалось, но их серийность ушла.

У первого пациента приступы появились через 4 года после верифицированного рассеянного склероза в возрасте 11 лет. Во втором клиническом случае — за 6 лет до выполнения МРТ и установления диагноза рассеянного склероза.

Неврологические расстройства неэпилептического генеза наблюдались у обоих пациентов, были представлены головокружением, шаткостью походки, нарушением речи по типу «каши во рту», неловкостью в руках, слабостью в конечностях, снижением памяти, затруднением мочеиспускания. Во втором клиническом случае наблюдался энкопрез.

МРТ-исследование пациентам проводилось несколько раз. Первому пациенту — до развития первых эпилептических приступов.

В возрасте 15 лет в белом веществе с обеих сторон, перивентрикулярно и субкортикально, определяются множественные очаговые включения (гиперинтенсивные по T2 и гипоинтенсивные по T1) с отчетливыми округлыми ровными контурами, различные по размеру (3–5–10 мм). Отмечаются также участки с измененной интенсивностью сигнала больших размеров (35 × 40 мм) и неправильно очерченными контурами без зон перифокального отека. После введения контрастного вещества отмечается периферическое накопление в единичных очагах.

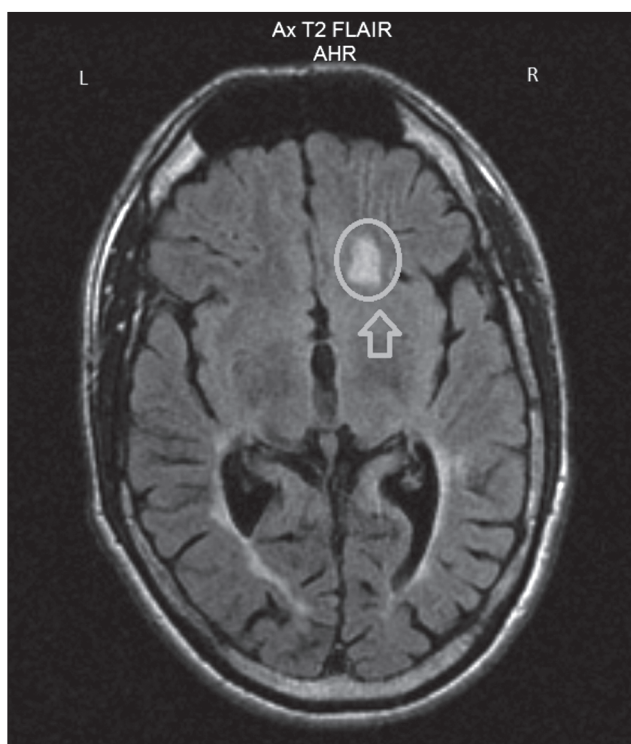
После развития первого эпилептического приступа при повторном МРТ-исследовании в возрасте 15 лет и на момент исследования отмечалось формирование свежих очагов в субкортикальных отделах правой лобной, правой затылочной и левой теменной долей (рис. 1).

Во втором клиническом случае первая МРТ была выполнена в возрасте 31 года, после появления неврологических симптомов РС в виде преломления зрения, шаткости походки и через 10 лет после начала эпилептического синдрома. На МРТ в структуре белого вещества преимущественно перивентрикулярно определяются участки повышенной интенсивности на T2 и FLAIR размером до 5 мм. Очаговых изменений в стволе мозга и мозжечке не выявлено. Заключение: очаговые изменения головного мозга, вероятно, демиелинизирующего генеза. В возрасте 34 лет была проведена повторная МРТ, где в динамике определяются множественные мелкие очаги демие-

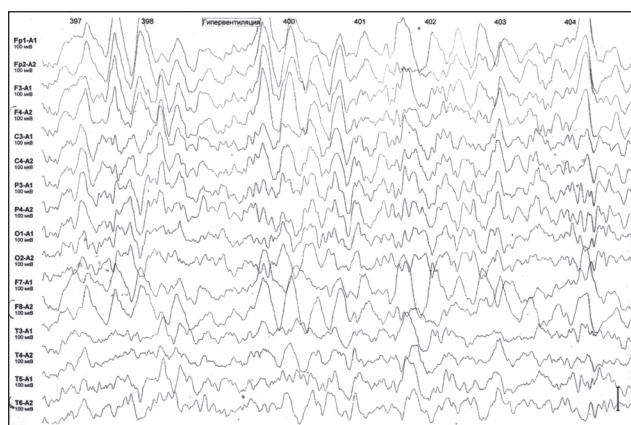
линизации овальной формы сливного характера у задних рогов обоих боковых желудочков. Заключение: картина демиелинизирующего заболевания супратенториальной локализации.

Для анализа биоэлектрической активности головного мозга в обоих случаях использовалась дневная рутинная ЭЭГ длительностью 15 минут с функциональными нагрузками (открытие-закрывание глаз, фотостимуляция, гипервентиляция). В первом случае были выявлены только диффузные изменения без специфической эпилептиформной активности (рис. 2).

Во втором случае определялся очаг эпилептиформной активности в левых височных отведениях.



**Рисунок 1. Пациент 1. МРТ 1,5 тесла, контраст омнискан, поперечный срез, импульсная последовательность T2-FLAIR. Стрелкой обозначен очаг демиелинизации в правой лобной доле**



**Рисунок 2. Пациент 1. ЭЭГ бодрствования**

Специфическая патогенетическая терапия рассеянного склероза проводилась только у первого пациента (глатирамера ацетат). У второй пациентки препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, не были назначены в связи с частыми эпилептическими приступами.

Оба пациента получали противоэпилептическую терапию, кратную двум приемам в день. В первом клиническом случае противоэпилептическую терапию начали после первого эпилептического приступа. В этом случае наблюдалась стойкая медикаментозная ремиссия продолжительностью 2 года 10 месяцев. Во втором случае на фоне противоэпилептической терапии частота сложнопарциальных приступов снизилась до 1 раза в 2 недели, вторично-генерализованных — до 1 раза в 3–4 месяца. В обоих случаях использовались вальпроаты (в дозировке 1000–1200 мг/сутки).

### Обсуждение

В обоих клинических случаях не было отмечено первично-генерализованных судорожных приступов, несмотря на данные в литературном обзоре. Нам представляется, что упоминание в литературе первично-генерализованных приступов при рассеянном склерозе с эпилептическим синдромом носит ошибочный характер.

Эпилептический синдром при рассеянном склерозе носит исключительно симптоматический характер и, как любая симптоматическая эпилепсия, не может быть первично-генерализованным согласно классификации 1981 г.

#### Классификация эпилептических приступов Международной противоэпилептической лиги (1981 г.)

1. Парциальные (фокальные, локальные) приступы.

А. Простые парциальные приступы (без нарушения сознания).

1. Моторные приступы:

- а) фокальные моторные без марша;
- б) фокальные моторные с маршем (джексоновские);
- в) адверсивные;
- г) постуральные;
- д) фонаторные (вокализация или остановка речи).

2. Соматосенсорные приступы, или приступы со специальными сенсорными симптомами (простые галлюцинации, например вспышки пламени, звон):

- а) соматосенсорные;
- б) зрительные;
- в) слуховые;
- г) обонятельные;
- д) вкусовые;
- е) с головокружением.

3. Приступы с вегетативно-висцеральными проявлениями (сопровождаются эпигастральными проявлениями, потливостью, покраснением лица, сужением и расширением зрачков).

4. Приступы с нарушением психических функций (изменения высшей нервной деятельности); редко бы-

вают без нарушения сознания, чаще проявляются как сложные парциальные приступы:

- а) дисфазические;
- б) дисмнестические (например, ощущение уже виденного);
- в) с нарушением мышления (например, мечтательные состояния, нарушение чувства времени);
- г) аффективные (страх, злоба и др.);
- д) иллюзорные (например, макроспия);
- е) сложные галлюцинаторные (например, музыка, сцены).

Б. Сложные парциальные приступы (с нарушением сознания, могут иногда начинаться с простой симптоматики).

1. Простой парциальный приступ с последующим нарушением сознания:

- а) начинается с простого парциального приступа (A1–A4) с последующим нарушением сознания;
- б) с автоматизмами.

2. Начинается с нарушения сознания:

- а) только с нарушением сознания;
- б) с двигательными автоматизмами.

В. Парциальные приступы с вторичной генерализацией (могут быть генерализованными тонико-клоническими, тоническими, клоническими).

1. Простые парциальные приступы (А), переходящие в генерализованные.

2. Сложные парциальные приступы (Б), переходящие в генерализованные.

3. Простые парциальные приступы, переходящие в сложные, а затем в генерализованные.

II. Генерализованные приступы (судорожные и бессудорожные).

А. Абсансы.

1. Типичные абсансы:

- а) только с нарушением сознания;
- б) со слабо выраженным клоническим компонентом;

- в) с атоническим компонентом;

- г) с тоническим компонентом;

- д) с автоматизмами;

- е) с вегетативным компонентом.

2. Атипичные абсансы:

- а) изменения тонуса более выражены, чем при типичных абсансах;

- б) начало и/или прекращение приступов происходит не внезапно, а постепенно.

Б. Миоклонические приступы (единичные или множественные миоклонические судороги).

В. Клонические приступы.

Г. Тонические приступы.

Д. Тонико-клонические приступы.

Е. Атонические (атаксические) приступы.

III. Неклассифицированные эпилептические приступы (приступы, которые нельзя включить ни в одну из вышеописанных групп из-за отсутствия необходимой информации, а также некоторые неонатальные приступы, например ритмические движения глаз, жевательные, плавательные движения).

В первом случае удалось связать появление новых очагов на МРТ с эпилептическим приступом однократно. Данный случай может подтверждать описанную в литературном обзоре иммунную теорию патогенеза эпилепсии при рассеянном склерозе.

## Выводы

Поскольку ЭЭГ-исследование является малоинформативным методом в эпилептологии, в настоящее время используется длительное видео-ЭЭГ-мониторирование, которое является стандартом диагностики патологической биоэлектрической активности. На наш взгляд, это объясняет то, что при проведении рутинных ЭЭГ специфическая эпилептиформная активность регистрировалась не во всех клинических случаях, что совпадает с данными литературного обзора.

Учитывая это, нам представляется целесообразным изучение эпилептического процесса при рассеянном склерозе с использованием видео-ЭЭГ-мониторинга.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## Список литературы

1. Хабиров Ф.А. Клиническая картина, диагностика и лечение рассеянного склероза: руководство для врачей / Ф.А. Хабиров, А.Н. Бойко, Ф.И. Девликамова [и соавт.]; под ред. Ф.А. Хабирова, А.Н. Бойко. — Казань: Медицина, 2010. — 88 с.
2. Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В., Аверьянова Л.А., Бабичева Н.Н., Шакирзянова С.Р. Эпилепсия при рассеянном склерозе (обзор литературы и собственные данные) // *Практическая медицина*. — 2015. — № 5. — С. 119–124.
3. Marcus Koch, Maarten Uyttenboogaart, Susan Polman, Jacques De Keyser. Seizures in multiple sclerosis // *Journal Epilepsia*. — 6 June 2008. — Vol. 49. — P. 948–953. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01565.x.
4. Ruth Ann Marrie, Nadia Reider, Jeffrey Cohen et al. A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis Journal*. — 2015. — Vol. 21(3). — P. 342–349. DOI: 10.1177/1352458514564486.
5. Buttner T., Hornig C.R., Dorndorf W. Multiple sclerosis and epilepsy. An analysis of 14 case histories // *Nervenarzt*. — 1989. — Vol. 60(5). — P. 262–267. PMID: 2500609.
6. Sokic D.V., Stojavljevic N., Drulovic J. et al. Seizures in multiple sclerosis // *Epilepsia*. — 2001. — Vol. 42(1). — P. 72–79. PMID: 11207788.
7. Cheng M.Y., Wai Y.Y., Ro L.S. Wu T. Seizures and multiple sclerosis in Chinese patients: a clinical and magnetic resonance imaging study // *Epilepsy Res*. — 2012. — Vol. 101(1–2). — P. 166–173. PMID: 22503593 DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2012.03.018.
8. Nicholas R., Magliozzi R., Campbell G., Mahad D., Reynolds R. Temporal lobe cortical pathology and inhibitory GABA interneuron cell loss are associated with seizures in multiple sclerosis // *Mult. Scler*. — 2016 Jan. — 22(1). — P. 25–35. PMID: 25921040. PMID: PMC4702245. DOI: 10.1177/1352458515579445.
9. Marrie R.A., Cohen J., Stuve O. et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis:

- Overview // *Multiple Sclerosis Journal*. — 2015. — Vol. 21, № 3. — P. 263-281. PMID: 25623244. PMCID: PMC4361468. DOI: 10.1177/1352458514564491.
10. Olafsson E., Benedikz J., Hauser W.A. Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis: a population-based study in Iceland // *Epilepsia*. — 1999. — Vol. 40(6). — P. 745-747. PMID: 10368072.
11. Poser C.M., Brinar V.V. Epilepsy and multiple sclerosis // *Epilepsy Behav.* — 2003. — Vol. 4(1). — P. 6-12. PMID: 12609222.
12. Lund C., Nakken K.O., Edland A. Celius EG Multiple sclerosis and seizures: incidence and prevalence over 40 years // *Acta Neurol. Scand.* — 2014. — Vol. 130(6). — P. 368-373. PMID: 25209977. DOI: 10.1111/ane.12276.
13. Брюхов В.В., Куликова С.Н., Кротенкова И.А. и др. МРТ в диагностике рассеянного склероза // *Медицинская визуализация*. — 2014. — 2. — С. 10-21.
14. Гурьянова О.Е., Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Завалишин И.А. Псевдотуморозный вариант течения рассеянного склероза и острой очаговой демиелинизации. Клинический разбор Научного центра неврологии РАМН // *Нервные болезни*. — 2012. — 3. — С. 45-9.
15. Caracciolo J.T., Murtagh R.D., Rojiani A.M., Murtagh F.R. Pathognomonic MR imaging findings in Balo concentric sclerosis // *Am. J. Neuroradiol.* — 2001. — 22(2). — P. 292-3. PMID: 11156771.
16. Chard D., Miller D. Grey matter pathology in clinically early multiple sclerosis: evidence from magnetic resonance imaging // *J. Neurol. Sci.* — 2009. — 282(1-2). — P. 5-11. PMID: 19201002. DOI: 10.1016/j.jns.2009.01.012.
17. Geurts J.J., Stys P.K., Minagar A., Amor S., Zivadinov R. Gray matter pathology in chronic MS: modern views on an early observation // *J. Neurol. Sci.* — 2009. — 282(1-2). — P. 12-20. PMID: 19249061. DOI: 10.1016/j.jns.2009.01.018.
18. Давыдовская М.Ф., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Патология серого вещества головного мозга при рассеянном склерозе // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2010. — 110(2). — P. 78-83.
19. Feinstein A., Roy P., Lobaugh N., Feinstein K., O'Connor P., Black S. et al. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression // *Neurology*. — 2004. — 62(4). — P. 586-90. PMID: 14981175.
20. Allen A.N., Seminog O.O., Goldacre M.J. Association between multiple sclerosis and epilepsy: large population-based record linkage studies // *BMC Neurol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 189. PMID: 24304488. PMCID: PMC4235201. DOI: 10.1186/1471-2377-13-189.
21. Sponsler J.L., Kendrick-Adey A.C. Seizures as a manifestation of multiple sclerosis // *Epileptic Disord.* — 2011. — Vol. 13(4). — P. 401-410. PMID: 22258045. DOI: 10.1684/epd.2011.0468.
22. Липатова Л.В., Рудакова И.Г., Сивакова Н.А., Канустина Т.В. Остро возникшие эпилептические припадки и симптоматический эпилептический статус // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2015. — 115(4). — С. 24-9.
23. Белова Ю.А., Якушина Т.И., Рудакова И.Г. Псевдотуморозная форма рассеянного склероза с симптоматическими судорожными приступами (клиническое наблюдение) // *Русский журнал детской неврологии*. — 2015. — № 4. — С. 55-60.
24. Белова Ю.А., Якушина Т.И., Рудакова И.Г., Котов С.В. Эпилепсия у больных рассеянным склерозом. Особенности диагностики и терапии // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2014. — Спецвыпуск 1. — С. 41-6.
25. Spatt J., Chaix R., Mamoli B. Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis // *J. Neurol.* — 2001. — Vol. 248(1). — P. 2-9. PMID: 11266015.
26. Kinnunen E., Wikstrom J. Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis // *Epilepsia*. — 1986. — Vol. 27(6). — P. 729-733. PMID: 3780609.
27. Lebrun C., Bensa C., Debouverie M. et al. Unexpected multiple sclerosis: follow-up of 30 patients with magnetic resonance imaging and clinical conversion profile // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2008 Feb. — 79(2). — P. 195-8. PMID: 18202208. DOI: 10.1136/jnnp.2006.108274.
28. Striano P., Orefice G., Brescia Morra V. et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations // *Neurol. Sci.* — 2003. — Vol. 24(5). — P. 322-328. PMID: 14716527. DOI: 10.1007/s10072-003-0183-2.
29. Drake W.E., Macrae D. Epilepsy in multiple sclerosis // *Neurology*. — 1961. — 11. — P. 810-816. PMID: 13724258.
30. Truyen L., Barkhof F., Frequin S.T., Polman C.H., Tobi H., Hommes O.R., Valk J. Magnetic resonance imaging of epilepsy in multiple sclerosis: a case control study. Implications for treatment trials with 4-aminopyridine // *Mult. Scler.* — 1996. — 1. — P. 213-217. PMID: 9345437.
31. Engelsen B.A., Gronning M. Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis. Is the prognosis of epilepsy underestimated? // *Seizure*. — 1997 Oct. — 6(5). — P. 377-82. PMID: 9663801.
32. Calabrese M., Grossi P., Favaretto A. et al. Cortical pathology in multiple sclerosis patients with epilepsy: a 3 year longitudinal study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2012. — Vol. 83(1). — P. 49-54. PMID: 21890577. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300414.
33. Catenox H., Marignier R., Ritleng C. et al. Multiple sclerosis and epileptic seizures // *Mult. Scler.* — 2011. — Vol. 17(1). — P. 96-102. PMID: 20861180. DOI: 10.1177/1352458510382246.
34. Thompson A.J., Kermode A.G., Moseley I.F., MacManus D.G., McDonald W.I. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1993 Dec. — 56(12). — P. 1317-20. PMID: 8270935. PMCID: PMC1015382.
35. Calabrese M., de Stefano N., Atzori M. et al. Extensive cortical inflammation is associated with epilepsy in multiple sclerosis // *J. Neurol.* — 2008 Apr. — 255(4). — P. 581-6. PMID: 18227989. DOI: 10.1007/s00415-008-0752-7.
36. Atmaca M.M., Gurses C. Status Epilepticus and Multiple Sclerosis: A Case Presentation and Literature Review // *Clin. EEG Neurosci.* — 2017 Jan 1. — PMID: 29161897. DOI: 10.1177/1550059417693732.
37. Nyquist P.A., Cascino G.D., Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis seen at Mayo Clinic, Rochester, Minn, 1990-1998 // *Mayo Clin. Proc.* — 2001. — Vol. 76(10). — P. 983-986. PMID: 11605699. DOI: 10.4065/76.10.983.
38. Ghezzi A., Montanini R., Basso P.F., Zaffaroni M., Massimo E., Cazzullo C.L. Epilepsy in multiple sclerosis // *Eur. Neurol.* — 1990. — Vol. 30(4). — P. 218-223. PMID: 2209677. DOI: 10.1159/000117350.
39. Shaygannejad V., Ashtari F., Zare M., Ghasemi M., Norouzi R., Maghzi H. Seizure characteristics in multiple sclerosis patients // *J. Res. Med. Sci.* — 2013. — Vol. 18(Suppl 1). — P. S74-77. PMID: 23961293. PMCID: PMC3743327.
40. Papathanasiou E.S., Pantzaris M., Myriantopoulou P., Kkolou E., Papacostas S.S. Brainstem lesions may be im-



portant in the development of epilepsy in multiple sclerosis patients: an evoked potential study // *Clin. Neurophysiol.* — 2010. — Vol. 121(12). — P. 2104-2110. PMID: 20542465. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.05.017.

41. Schuele S.U., Kellinghaus C., Shook S.J., Boulis N., Be-thoux F.A., Loddenkemper T. Incidence of seizures in patients with multiple sclerosis treated with intrathecal baclofen // *Neurology.* — 2005. — Vol. 64(6). — P. 1086-1087. PMID: 15781838. DOI: 10.1212/01.WNL.0000154639.35941.21

42. Eriksson M., Ben-Menachem E., Andersen O. Epileptic sei-zures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis // *Mult. Scler.* — 2002. — Vol. 8(6). — P. 495-499. PMID: 12474990. DOI: 10.1191/1352458502ms8120a.

43. Durmus H., Kurtuncu M., Tuzun E. et al. Comparative clinical cha-racteristics of early and adult-onset multiple sclerosis patients with seizures // *Acta Neurol. Belg.* — 2013. — Vol. 113(4). — P. 421-426. PMID: 23696071. DOI: 10.1007/s13760-013-0210-x.

Получено 02.04.2018 ■

Толстих Н.В., Королева Н.Ю., Шкільнюк Г.Г., Катаєва Г.В., Столяров І.Д.

Федеральна державна бюджетна установа науки «Інститут мозку людини ім. Н.П. Бехтерева» Російської академії наук, м. Санкт-Петербург, Росія

### Симптоматична епілепсія у хворих на розсіяний склероз (огляд літератури та розбір власних клінічних випадків)

**Резюме.** Незважаючи на те, що накопичена значна кількість даних про супутні розсіяному склерозу захворювання, проблема симптоматичної епілепсії при даному захворюванні аналізується вкрай рідко. Це призводить до труднощів верифікації епілептичного синдрому при розсіяному склерозі в практичній діяльності неврологів. Зроблено спробу описати більш докладно нейрофізіологічні і нейровізуалізаційні характеристики епілептичного синдрому при розсіяному склерозі із застосуванням сучасних методів діагностики: ви-

сокопольної МРТ з контрастуванням, ЕЕГ і в перспективі — використанням відео-ЕЕГ-моніторингу. Також авторами проведено аналіз клінічної картини епілептичного захворювання при розсіяному склерозі з урахуванням останніх даних із семіології нападів і класифікації епілепсії. У статті описані можливі теорії патогенезу епілептичного синдрому при розсіяному склерозі.

**Ключові слова:** розсіяний склероз; симптоматична епілепсія; ЕЕГ

N.V. Tolstykh, N.Yu. Koroliyova, H.H. Shkilniuk, H.V. Kataieva, I.D. Stoliarov  
Institute of Human Brain of RAS, St. Petersburg, Russia

### Symptomatic epilepsy in patients with multiple sclerosis (review of literature and analysis of own clinical cases)

**Abstract.** Despite the fact that a significant amount of data has been accumulated on concomitant diseases in multiple sclerosis, at the same time, the problem of symptomatic epilepsy in this disease is rarely analyzed. This leads to difficulties in verification of epileptic syndrome in multiple sclerosis in the practice of neurologists. An attempt had been made to describe in more detail the neurophysiological and neuroimaging characteristics of epileptic syndrome in multiple sclerosis with the use of modern diagnostic methods: high-field magnetic resonance

imaging with contrast, electroencephalography (EEG) and in the future the use of video-EEG monitoring. The authors also analyzed the clinical picture of epileptic disease in multiple sclerosis, taking into account the latest data on the semiology of seizures and classification of epilepsy. The article describes the possible theories of the pathogenesis of epileptic syndrome in multiple sclerosis.

**Keywords:** multiple sclerosis; symptomatic epilepsy; electroen-cephalography