

УДК 616.831.31-009.24: 616.832-004.2-06

Ф.А. ХАБИРОВ^{1,2}, Т.И. ХАЙБУЛЛИН^{1,2}, Е.В. ГРАНАТОВ², Л.А. АВЕРЬЯНОВА², Н.Н. БАБИЧЕВА², С.Р. ШАКИРЗЯНОВА²¹Казанская государственная медицинская академия; 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 36²Республиканский клиничко-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям МЗ РТ, 420021 г. Казань, ул. Ватутина, д. 13

Эпилепсия при рассеянном склерозе (обзор литературы и собственные данные)

Хабиров Фарит Ахатович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и мануальной терапии, тел. (843) 278-88-29, e-mail: rkdczd@rkbvl.ru**Хайбуллин Тимур Ильдусович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и мануальной терапии, тел. (843) 278-88-29, e-mail: timuur@gmail.com**Гранатов Евгений Валерьевич** — кандидат медицинских наук, врач-невролог, тел. (843) 278-88-29, e-mail: rkdczd@rkbvl.ru**Аверьянова Людмила Аркадьевна** — врач-невролог, тел. (843) 278-88-29, e-mail: rkdczd@rkbvl.ru**Бабичева Наталья Николаевна** — врач-невролог, тел. (843) 278-88-29, e-mail: rkdczd@rkbvl.ru**Шакирзянова Софья Ринатовна** — врач-невролог, тел. (843) 278-88-29, e-mail: rkdczd@rkbvl.ru

Представлен обзор литературы по спорным аспектам эпилепсии при рассеянном склерозе (РС), включая эпидемиологию, клинические, нейрофизиологические и МРТ характеристики, подходы к лечению, который дополнен предварительными результатами собственных исследований. Обследовано 42 пациента с эпилепсией и РС. Частота эпилепсии среди пациентов с РС составила 2,6% (42/1610). Чаще всего наблюдались парциальные (33,3%) и вторично-генерализованные (71,2%) приступы. Эпилепсия ассоциировалась с более быстрым прогрессированием РС. В 19% случаев приступы развивались до начала РС, в 29% они возникали при обострениях, в 52% случаев — вне обострений. Региональная эпилептиформная активность обнаружена в 42,8%, генерализованная — в 9,5%. Корреляция между паттерном приступа, эпилептиформной активностью и локализацией очага на МРТ обнаружена в 23,8%. Терапия антиэпилептическими препаратами была эффективной в 81%.

Ключевые слова: рассеянный склероз, эпилепсия, эпилептические приступы, электроэнцефалография.**F.A. KHABIROV^{1,2}, T.I. KHAYBULLIN^{1,2}, E.V. GRANATOV², L.A. AVERIANOVA², N.N. BABICHEVA², S.R. SHAKIRZYANOVA²**

1Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

2Republican Clinical Diagnostic Center for Demyelinating Diseases of the MH of RT, 13 Vatutin St., Kazan, Russian Federation, 420021

Epilepsy in multiple sclerosis (review and results of own investigations)

Khabirov F.A. — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Neurology and Manual therapy, tel. (843) 278-88-29, e-mail: rkdczd@rkbvl.ru**Khaybullin T.I.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Neurology and Manual therapy, tel. (843) 278-88-29, e-mail: timuur@gmail.com**Granatov E.V.** — Cand. Med. Sc., neurologist, tel. (843) 278-88-29, e-mail: rkdczd@rkbvl.ru**Averianova L.A.** — neurologist, tel. (843) 278-88-29, e-mail: rkdczd@rkbvl.ru**Babicheva N.N.** — neurologist, tel. (843) 278-88-29, e-mail: rkdczd@rkbvl.ru**Shakirzyanova S.R.** — neurologist, tel. (843) 278-88-29, e-mail: rkdczd@rkbvl.ru

The epilepsy in multiple sclerosis (MS) still remains poor investigated. Review about the main controversies in the field of epilepsy in MS, including epidemiology, clinical, EEG and MRI characteristics, and treatment, is provided. In addition preliminary results of own investigations is provided. Aim — to investigate clinical, neurophysiological and neurovisualizational characteristics of epilepsy among

patients with MS in Tatarstan Republic (RT). Patients and methods. 42 patients with epilepsy and MS were evaluated. Neurological examination, EEG and MRI were performed. Main results. The prevalence of epilepsy among patients with MS in RT was 2,6% (42/1610). The most frequent were partial (33,3%) and secondary generalized (71,2%) seizures. Epilepsy was associated with more rapid MS progression. In 19% of cases seizures occurred before diagnosis MS, in 29% they were associated with MS relapses, in 52% such association was not observed. Regional and generalized epileptiform discharges on EEG were noted in 42,8 and 9,5% respectively. Correlation of seizure pattern, epileptiform discharges and localization of lesions on MRI was noted in 23,8% cases. Antiepileptic therapy was successful only in 81% of cases. Conclusion. Epilepsy in MS is associated with poor prognosis and unsatisfied treatment response. Further investigations in this field are needed.

Key words: multiple sclerosis, epilepsy, epileptic seizures, electroencephalography.

Согласно традиционной точке зрения, эпилептические приступы относятся к редким и даже атипичным проявлениям рассеянного склероза (РС) [1]. О возможности развития судорог при РС упоминали уже в первых руководствах по этому заболеванию, при этом неизменно подчеркивалось, что судорожные проявления не относятся к характерным симптомам РС [2]. По всей видимости, классическое представление о «нехарактерности» эпилепсии для РС составило основную причину того, что данная проблема в течение длительного периода не привлекала пристального внимания исследователей и большинство ее аспектов изучены недостаточно. Между тем, предполагаемая редкость эпилептических пароксизмов при РС еще не свидетельствует об их клинической незначимости. Помимо очевидных неблагоприятных социальных и медицинских последствий (включая риск фатального исхода при генерализованных судорожных приступах), эпилепсия при РС составляет серьезную проблему с терапевтической точки зрения. С одной стороны, не существует научно-обоснованных данных ни об эффективности антиэпилептических препаратов при эпилепсии у пациентов с РС, ни об оптимальном времени их назначения и продолжительности терапии [3]. С другой стороны, наличие эпилептических приступов серьезно ограничивает возможности лечения РС. Многие препараты, используемые для патогенетической и симптоматической терапии РС, противопоказаны при неконтролируемой эпилепсии. Наконец, следует отметить, что по современным данным редкость эпилепсии при РС весьма относительна, по крайней мере, в определенных группах пациентов или при некоторых вариантах заболевания. Таким образом, эпилепсия при РС составляет актуальную проблему современной неврологии. Ниже представлены основные литературные сведения об эпидемиологии, клинических, нейрофизиологических и нейровизуализационных характеристиках эпилепсии при РС, дополненные предварительными результатами нашего исследования, проводимого в РКДЦ ДЗ МЗ РТ и посвященного изучению пароксизмальных состояний, в том числе эпилептического генеза, у пациентов с РС.

Эпидемиология

Точно частота эпилепсии при РС неизвестна, существующие данные весьма противоречивы. С одной стороны, ряд авторов указывают, что частота эпилепсии при РС составляет менее 1%, то есть значимо не отличается от таковой в общей популяции [4, 5, 6]. С другой стороны, существует достаточно много исследований, в которых отмечена существенно более высокая частота эпилепсии при РС — до 7,5–8,6% [7, 8], и даже до 14,5% [9]. По всей видимости, обоснованным представляется точка зрения М. Etemadifar и др. [10], которые от-

метили, что данные о высокой частоте эпилептических пароксизмов при РС обычно обнаруживались в относительно небольших группах пациентов, таких как больничные регистры. В подобных ситуациях повышенная частота эпилепсии, вероятно, отражает смещение выборки, например, за счет более частой госпитализации пациентов с РС и эпилептическими приступами. В популяционных исследованиях частота эпилепсии при РС, как правило, намного ниже, хотя и в этом случае варибельность частоты весьма высока — от менее 1 до 7,8% [11]. По данным мета-анализа популяционных исследований, частота судорожных расстройств при РС составила 3,09% [12]. Существенная варибельность данных может быть обусловлена многими причинами. Например, могут различаться используемые дефиниции (приступы, возникшие во время обострения РС, подпадают под современное определение острых симптоматических судорог [13], но не эпилепсии). Возможна неправильная интерпретация генеза пароксизмов, когда эпилептические приступы интерпретируются как неэпилептические и наоборот. Наконец, не исключено влияние этнических или иных факторов (в частности, прослеживается повышенная частота эпилепсии при РС в китайской и японской популяциях) [8]. В целом, совокупность существующих данных позволяет констатировать определенно более высокий риск эпилепсии при РС, превышающий популяционный в 3–6 раз [14, 15]. При этом следует отметить, что пик заболеваемости эпилепсией в общей популяции приходится на детский и подростковый возраст, затем снижается и вновь возрастает в пожилом возрасте, а у больных РС эпилепсия в среднем начинается в 30 лет, поэтому скорректированная по возрасту заболеваемость превышает таковую в общей популяции в 10 раз [16]. 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 [17].

Патогенез эпилепсии при рассеянном склерозе

Причинно-следственные связи между эпилепсией и РС дискуссионны. Во-первых, развитие эпилепсии и РС у одного и того же больного может быть следствием случайного сочетания двух независимых заболеваний. Несмотря на существенно более высокую частоту эпилепсии у больных РС, чем можно было бы ожидать исходя из их популяционной распространенности, данный вариант нельзя исключать. В ряде исследований показано, что существенная часть эпилептических приступов при

РС могла быть объяснена другими факторами, причем чем больше был интервал между началом РС и эпилепсии, тем более вероятно была альтернативная причина [4]. Во вторых, возможна коморбидность эпилепсии и РС (подразумевается, что и то и другое заболевание могут иметь общие предрасполагающие факторы) [18]. В-третьих, эпилепсия может быть следствием РС. С этой точки зрения, предполагаемый анатомический субстрат судорог — области воспаления, отека, демиелинизации церебральной коры и околокортикального белого вещества [15, 18]. В таких случаях фокусом эпиктивности 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 сопутствующих хроническому воспалительному процессу метаболических нарушений и изменений церебрального микроокружения (например, ирритация нейронов и их повышенная возбудимость вследствие деполаризации из-за повышения проницаемости клеточной мембраны антителами, цитокинами и другими иммунными факторами) [19]. Первый механизм гипотетически может объяснять эпилептические приступы, развивающиеся в связи с обострением РС, второй — возникающий при прогрессирующем течении РС. Следует подчеркнуть, условность такого разделения, тем более что надежное разделение приступов, ассоциированных с обострением (то есть острых симптоматических судорог) и не ассоциированных с ним (то есть собственно эпилептических) у пациентов с РС во многих случаях затруднительно. Кроме того, указанные гипотетические механизмы не позволяют полностью объяснить развитие эпилептических приступов, поскольку они присутствуют у всех пациентов с РС (то есть для развития у пациента эпилепсии необходимы еще какие-то факторы) [16, 19].

Клиническая характеристика

При РС ожидается наличие парциальной эпилепсии [16]. Действительно в большинстве исследований отмечали, что самый частый тип — вторично-генерализованные приступы, нередко наблюдают простые или сложные парциальные [16, 20]. По данным клиники Мейо, генерализованные приступы отмечались в 68,6%, простые или сложные парциальные в — 21,6% [5]. Тем не менее, с учетом анатомической вариабельности локализация бляшек приступы при РС отличаются большим разнообразием. При РС описаны *epilepsia partialis continua*, миоклонические, абсансные, разнообразные рефлекторные и другие приступы (до 10% приступов остаются неклассифицированными) [21, 22, 23]. Впрочем, следует отметить, что не все приступы, описанные при РС, причинно с ним связаны, особенно это касается первично-генерализованных приступов с началом в детском или подростковом возрасте (в таких случаях более вероятно случайное сочетание идиопатической генерализованной эпилепсии с РС) [16].

Многие исследователи отмечают высокую частоту развития эпилептического статуса — как генерализованных, так и парциальных приступов, причём последние (сложно-парциальные) могут имитировать психические нарушения, поэтому при парок-

сизмальных нарушениях восприятия или спутанности сознания рекомендовано проведение ЭЭГ [24, 16, 25].

Относительно клинических особенностей РС, протекающего с эпилепсией, данные противоречивы. Часть авторов отмечает, что эпилептические приступы наиболее часто развиваются при ремитирующем течении. Так, по данным С. Lebrun (2006) [23] эпилептические приступы при РС начинаются в возрасте 25–40 лет, обычно через 4–7 года после постановки диагноза РС, а количество приступов обычно коррелирует с частотой обострений, и по мере прогрессирования заболевания снижается [16]. Другие исследователи, напротив, отмечают ассоциацию эпилептических приступов с прогрессирующим течением. По данным Р. Striano (2003), эпилепсия при РС начиналась при прогрессирующем течении, обычно через много лет от начала РС, чем отличается от ассоциированных с обострениями острых симптоматических судорог [26]. Аналогичные данные о преимущественном начале и большей частоте эпилептических приступов при прогрессирующем течении РС приводят и другие авторы [27, 28].

Существуют данные о том, что эпилептические приступы при РС чаще развиваются у мужчин [29], хотя в большинстве популяционных исследований соотношение мужчин и женщины не отличалось от ожидаемого при РС [30]. Относительно демографических характеристик пациентов важным представляется более высокая частота эпилептических приступов при раннем дебюте РС [30]. В иранской популяции частота эпилептических приступов при начале РС до 16 лет составила 8,5%, при начале после 16 лет — только 2,0%. Это позволило предположить, что развитие эпилепсии вследствие РС характерно именно для пациентов с ранним началом заболевания, а случаи эпилепсии у пациентов с поздним началом РС обычно отражают случайное сочетание двух заболеваний [31, 32, 33].

Нейрофизиологические и нейровизуализационные исследования

Большинство авторов отмечает сравнительно невысокую значимость рутинной ЭЭГ. Так по данным Р.А. Nyquist (2001) [5], 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%) [5]. Близкие данные приводят и другие исследователи — частота обнаружения эпилептиформной активности обычно составляет от 12,5 до 50% [8, 34, 35]. Невысокая частота обнаружения эпилептиформной активности при эпилепсии у пациентов с РС, наряду с нередкой ее регистрацией у пациентов без эпилептических приступов (до 25%) [36] могут серьезно затруднять дифференциальную диагностику пароксизмальных состояний эпилептического и неэпилептического генеза у пациентов с РС.

Какие либо специфические изменения, характерные для пациентов с РС и эпилептическими приступами, на рутинной МРТ, как правило, отсутствуют. Существуют данные об относительно более высокой очаговой нагрузке, особенно в лобной и/или височной доле, или в области ствола, а так-

Таблица 1.
Демографические и клинические характеристики пациентов с РС и эпилепсией (РСЭ), в сопоставлении со всей популяцией пациентов с РС в РТ (ОПРС)

Показатели	РСЭ (n=42)	ОПРС (n=1610)
Соотношение мужчины/женщины, %	28,6/71,4	29,7/70,3
Средний возраст M(SD), лет	39,3 (10,0)	43,4 (12,9)
Возраст начала РС, лет	22,8 (6,7)	34,3 (11,2)*
Тип течения РС, %		
Ремитирующий	52,4	47,2
Вторично-прогрессирующий	47,6	42,7
Первично-прогрессирующий	0	9,99*
Распределение по степени инвалидизации, %		
До 3 баллов	24,0	29,8
От 3 до 6,5 баллов	51,0	58,7
7 баллов и выше	19,0	11,4
Оценка по шкале тяжести РС MSSS (Me), баллы	5,88 [3,21; 7,93]	5,24 [3,34; 7,18]

Примечание: * — статистически значимые показатели ($p < 0,05$)

Таблица 2.
Клинические и нейрофизиологические характеристики эпилептических приступов у пациентов с РС

Показатели	Значение
Временные соотношения с РС, %	
Возникновение до постановки диагноза РС, в дальнейшем не связаны с обострениями	19,1
Возникновение во время первого или очередного обострения, в дальнейшем кластеризация приступов при обострениях	28,6
Возникновение через длительное время после начала РС (часто при переходе в прогрессирующее течение), не связаны с обострением	52,4
Феноменология приступов, %	
Простые или сложные парциальные	33,3
Вторично-генерализованные тонико-клонические	71,2
Первично-генерализованные тонико-клонические	23,8
Прочие*	14,2
Характеристики ЭЭГ, %	
Региональная эпилептиформная активность	42,8
Генерализованная эпилептиформная активность	9,5
Неспецифические патологические изменения	28,5
Норма или условная норма	19,0

Примечание: * — к группе отнесены недифференцируемые приступы (3 случая, 7%), а также миоклонические (3 случая, 7%)

же большей выраженности атрофических изменений у пациентов с РС и эпилепсией [23, 37]. В последние годы, в связи с появлением МРТ с высокой напряженностью магнитного поля и специальных последовательностей для лучшей визуализации кортикальных структур (например, double inversion recovery, DIR), появляются данные о более выраженном поражении коры у пациентов с эпилептическими приступами [38]. Например, у больных РС с эпилепсией 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 оказался в 6 раз выше [39]. Помимо более высокой нагрузки кортикальными очагами и их большего количества, у

пациентов с РС и эпилепсией также обнаруживаются более выраженную атрофию коры головного мозга, а также большую скорость её прогрессирования. В этом контексте случаи РС с эпилепсией можно рассматривать как одно из потенциальных фенотипических проявлений кортикальной формы РС, характеризующийся преимущественным и выраженным поражением серого вещества при относительно невысокой очаговой нагрузки в белом веществе [9, 29].

Лечение и прогноз

Точные данные об эффективности тех или иных антиэпилептических препаратов при эпилепсии у больных РС неизвестны, назначение обычно про-



изводят по аналогии с другими нозологиями, используя препараты эффективные при парциальных и вторично-генерализованных приступах, такие как карбамазепин, окскарбазепин, вальпроевая кислота и другие [40]. Существуют сведения о том, что у пациентов с РС некоторые антиэпилептические препараты переносятся плохо и чаще вызывают побочные эффекты [11]. Кроме того, установлено, что ряд препаратов, широко применяемых для лечения РС, могут провоцировать эпилептические приступы. К ним относятся, в частности, интерфероны бета, которые в настоящее время являются препаратом первой линии патогенетической терапии; производные аминопиридина, баклофен (в том числе при интратекальном введении) [16, 41]. Описано провоцирующее влияние на эпилептические приступы транскраниальной магнитной стимуляции, которая широко используется при РС с диагностическими и лечебными целями [42].

Относительно прогноза эпилепсии при РС сообщалось о вполне удовлетворительных результатах лечения с достижением полной ремиссии [5], а также об отсутствии какой-либо корреляции между наличием эпилептических приступов и тяжестью течения РС [20]. Тем не менее, большее количество исследований свидетельствует как о частой резистентности эпилепсии при РС к терапии [30], так и об ассоциации с неблагоприятным прогнозом РС. Так, эпилептические приступы часто ассоциируются с когнитивным снижением [27], более высокой частотой обострений, быстрым нарастанием EDSS, ранней утратой способности к передвижению и летальным исходом [9, 33].

Собственные данные об эпилепсии при рассеянном склерозе

Исследование клинических, нейрофизиологических и нейровизуализационных характеристик пароксизмальных симптомов у пациентов с РС и оценке эффективности их терапии нами проводится с 2014 г. Из регистра пациентов с РС (диагноз в соответствии с критериями МакДональда 2005 г.) в РТ (1610 пациентов) были отобраны пациенты с эпилептическими приступами (42 пациента, 12 мужчин и 30 женщин в возрасте от 18 до 52 лет). Использовались клиничко-анамнестические, нейрофизиологические (ЭЭГ по стандартной методике) и нейровизуализационные (МРТ с использованием рутинных последовательностей) методы.

Результаты и обсуждение

Краткие демографические и клинические характеристики пациентов с РС и эпилепсией представлены в таблице 1. Частота эпилепсии у пациентов с РС в РТ составила 2,6%, что в целом сопоставимо с данными отечественных и зарубежных исследователей [43]. Значимых различий демографических показателей пациентов с РС и эпилепсией в сравнении с общей популяцией больных РС в РТ не обнаружено: соотношение мужчин и женщин соответствовало ожидаемому (28,5/71,4% и 29,7/70,3% соответственно), средний возраст также был сопоставимым (39,3 и 43,4 года соответственно). Анализ течения РС у пациентов выявил ряд значимых отличий. Обращает на себе внимание, во-первых, значимо более молодой возраста начала РС, сопровождающегося эпилепсией (22,8 и 34,3 года), а во-вторых, преобладание ремитирующего или вторично-прогрессирующего течения РС. Пациентов с

эпилепсией в рамках первично-прогрессирующего РС мы не наблюдали, хотя на них приходится почти 10% всех случаев РС (указанное различие, впрочем, может быть связано с немногочисленностью обследованной выборки пациентов с РС и эпилепсией). Несмотря на относительно частое сочетание эпилепсии с ремитирующим РС, у многих пациентов отмечалась умеренная и тяжелая инвалидизация, то есть имело место неблагоприятное течение РС с быстрым нарастанием неврологического дефицита, о чем свидетельствовала значимо более высокие показатели по шкале тяжести РС (Multiple sclerosis severity scale, MSSS) по сравнению с общей популяцией больных РС в РТ.

Клинические и ЭЭГ характеристики эпилептических приступов у пациентов с РС суммированы в таблице 2. 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 фенотипа *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. Клиничко-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.

Выводы

Предварительные данные нашего исследования свидетельствуют о том, что эпилепсия при РС развивается нередко, имеет сложный патогенез, плохо поддается терапии, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, что обуславливает необходимость её всестороннего изучения для разработки научно-обоснованных лечебных подходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хабилов Ф.А. Клиническая картина, диагностика и лечение рассеянного склероза: руководство для врачей / Ф.А. Хабилов, А.Н. Бойко, Ф.И. Девликамова [и соавт.]; под ред. Ф.А. Хабилова, А.Н. Бойко. — Казань: Медицина, 2010. — 88 с.
2. Murray T.L. Multiple sclerosis: the history of a disease. — NY: Demos, 2005. — 594 p.
3. Kelley B.J., Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis: epidemiology, pathophysiology and management // *CNS Drugs*. — 2009 — Vol. 23 (10). — P. 805–815.
4. 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.
5. 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.
6. Nyquist P.A., Cascino G.D., McClelland R.L. et al. Incidence of seizures in patients with multiple sclerosis: a population-based study // *Mayo Clin. Proc.* — 2002. — Vol. 77 (9). — P. 910–912.
7. Sokic D.V., Stojasavljevic N., Drulovic J. et al. Seizures in multiple sclerosis // *Epilepsia*. — 2001. — Vol. 42 (1). — P. 72–79.
8. Cheng M.Y., Wai Y.Y., Ro L.S. et al. Seizures and multiple sclerosis in Chinese patients: a clinical and magnetic resonance imaging study // *Epilepsy Res.* — 2012. — Vol. 101 (1–2). — P. 166–173.
9. Nicholas R., Magliozzi R., Campbell G. et al. Temporal lobe cortical pathology and inhibitory GABA interneuron cell loss are associated with seizures in multiple sclerosis // *Mult. Scler.* — 2015.
10. Etemadifar M., Abtahi S.H., Roomizadeh P. Epileptic seizures in multiple sclerosis: a population-based survey in Iran // *Acta Neurologica Belgica* — 2013ю — Vol. 113 (3)ю — P. 271–278.
11. Koch M., Uyttenboogaart M., Polman S. et al. Seizures in multiple sclerosis // *Epilepsia*ю — 2008 ю — Vol. 49 (6)ю — P. 948–953.
12. 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.
13. Beghi E., Carpio A., Forsgren L. et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure // *Epilepsia*. — 2010. — Vol. 51 (4). — P. 671–675.
14. Olafsson E., Benediktsson 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.
15. Poser C.M., Brinar V.V. Epilepsy and multiple sclerosis // *Epilepsy Behav.* — 2003. — Vol. 4 (1). — P. 6–12.
16. Spatt J., Chaix R., Mamoli B. Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis // *J Neurol* — 2001 — Vol. 248 (1) — P. 2–9.
17. Lund C., Nakken K.O., Edland A. et al. Multiple sclerosis and seizures: incidence and prevalence over 40 years // *Acta Neurol. Scand.* — 2014. — Vol. 130 (6). — P. 368–373.
18. 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.
19. Sponsler J.L., Kendrick-Adey A.C. Seizures as a manifestation of multiple sclerosis // *Epileptic Disord.* — 2011. — Vol. 13 (4). — P. 401–410.
20. Kinnunen E., Wikstrom J. Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis // *Epilepsia*. — 1986. — Vol. 27 (6). — P. 729–733.
21. Bolay H., Ay H., Saygi S. et al. Late onset absence seizures in multiple sclerosis: a case report // *Clin. Electroencephalogr.* — 1995. — Vol. 26 (2). — P. 124–130.
22. Striano P., Striano S., Carrieri P.B. et al. Epilepsia partialis continua as a first symptom of multiple sclerosis: electrophysiological study of one case // *Mult. Scler.* — 2003. — Vol. 9 (2). — P. 199–203.
23. Lebrun C. Epilepsy and multiple sclerosis // *Epileptic disorders*. — 2006. — Vol. 8, № 1. — P. 55–58.
24. Maingueneau F., Honnorat J., Isnard J. et al. Partial non-convulsive status epilepticus in multiple sclerosis // *Neurophysiol. Clin.* — 1999. — Vol. 29 (6). — P. 463–472.
25. Gasparini E., Benuzzi F., Pugnaghi M. et al. Focal sensory-motor status epilepticus in multiple sclerosis due to a new cortical lesion. An EEG-fMRI co-registration study // *Seizure*. — 2010. — Vol. 19 (8). — P. 525–528.
26. 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.
27. Eriksson M., Ben-Menachem E., Andersen O. Epileptic seizures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis // *Mult. Scler.* — 2002. — Vol. 8 (6). — P. 495–499.
28. Martinez-Juarez I.E., Lopez-Meza E., Gonzalez-Aragon Mdel C. et al. Epilepsy and multiple sclerosis: Increased risk among progressive forms // *Epilepsy Res.* — 2009. — Vol. 84 (2–3). — P. 250–253.
29. 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.
30. Catenoix H., Marignier R., Ritleng C. et al. Multiple sclerosis and epileptic seizures // *Mult. Scler.* — 2011. — Vol. 17 (1). — P. 96–102.
31. Etemadifar M., Abtahi S.H., Tabrizi N. Epileptic seizures in early-onset multiple sclerosis // *Arch. Iran Med.* — 2012. — Vol. 15 (6). — P. 381–383.
32. Etemadifar M., Abtahi S.H., Roomizadeh P. Epileptic seizures in multiple sclerosis: a population-based survey in Iran // *Acta Neurologica Belgica*. — 2013. — Vol. 113, № 3. — P. 271–278.
33. Durmus H., Kurtuncu M., Tuzun E. et al. Comparative clinical characteristics of early- and adult-onset multiple sclerosis patients with seizures // *Acta Neurol. Belg.* — 2013. — Vol. 113 (4). — P. 421–426.
34. Ghezzi A., Montanini R., Basso P.F. et al. Epilepsy in multiple sclerosis // *Eur. Neurol.* — 1990. — Vol. 30 (4). — P. 218–223.
35. Shaygannejad V., Ashtari F., Zare M. et al. Seizure characteristics in multiple sclerosis patients // *J. Res. Med. Sci.* — 2013. — Vol. 18 (Suppl 1). — P. S74–77.
36. Korwin-Piotrowska T., Nocon D. Is there any correlation between cerebral atrophy, EEG abnormalities and epileptic attacks in patients with multiple sclerosis? // *Neurol. Neurochir. Pol.* — 1999. — Vol. 33 (6). — P. 1305–1310.
37. Papathanasiou E.S., Pantzaris M., Myriantopoulou P. et al. Brainstem lesions may be important in the development of epilepsy in multiple sclerosis patients: an evoked potential study // *Clin. Neurophysiol.* — 2010. — Vol. 121 (12). — P. 2104–2110.
38. Martinez-Lapiscina E.H., Ayuso T., Lacruz F. et al. Cortico-juxtacortical involvement increases risk of epileptic seizures in multiple sclerosis // *Acta Neurol. Scand.* — 2013. — Vol. 128 (1). — P. 24–31.
39. Calabrese M., De Stefano N., Atzori M. et al. Extensive cortical inflammation is associated with epilepsy in multiple sclerosis // *J. Neurol.* — 2008. — Vol. 255 (4). — P. 581–586.
40. Kelley B.J., Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis // *CNS drugs*. — 2009. — Vol. 23, № 10. — P. 805–815.
41. Schuele S.U., Kellinghaus C., Shook S.J. et al. Incidence of seizures in patients with multiple sclerosis treated with intrathecal baclofen // *Neurology*. — 2005. — Vol. 64 (6). — P. 1086–1087.
42. Hahnel M.R., Daum S., Ahle G. et al. Transcranial magnetic stimulation as a provocation for epileptic seizures in multiple sclerosis // *Mult. Scler.* — 2004. — Vol. 10 (4). — P. 475–476.
43. 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. 41–46.