

СТРУКТУРНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Мужикина Н.В.¹, Королева Н.Ю.¹, Катаева Г.В.^{1,2}, Коротков А.Д.¹, Столяров И.Д.¹

¹ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Представлен клинический случай структурной эпилепсии у пациентки с рассеянным склерозом (РС), при котором достигнута стойкая ремиссия приступов, что наблюдается крайне редко для форм эпилепсии с многоочаговым поражением другой этиологии и длительным стажем заболевания. Видео-ЭЭГ-мониторинг, позитронно-эмиссионная томография головного мозга с ¹⁸F-дезоксиглюкозой расширяют возможности диагностики формы эпилепсии у пациентов с сочетанной патологией, что позволяет назначать адекватную терапию.

Ключевые слова: эпилепсия; рассеянный склероз; видео-ЭЭГ-мониторинг; позитронная эмиссионная томография головного мозга с ¹⁸F-дезоксиглюкозой.

Для цитирования: Мужикина Н.В., Королева Н.Ю., Катаева Г.В., Коротков А.Д., Столяров И.Д. Структурная эпилепсия при рассеянном склерозе. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(1):62–66. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-1-62-66

Для корреспонденции: Мужикина Надежда Викторовна; e-mail: zaratustra-e@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Мужикина Н.В., <https://orcid.org/0000-0003-4403-8783>

Королева Н.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-7046-704X>

Катаева Г.В., <https://orcid.org/0000-0003-0463-9832>

Коротков А.Д., <https://orcid.org/0000-0003-3527-7205>

Столяров И.Д., <https://orcid.org/0000-0001-8154-9107>

STRUCTURAL EPILEPSY IN A PATIENT WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Muzhikina N.V.¹, Koroleva N.Y.¹, Kataeva G.V.^{1,2}, Korotkov A.D.¹, Stolyarov I.D.¹

¹N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

²Federal State Budget Institution Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Clinical case of structural epilepsy in a patient with multiple sclerosis is presented, which shows the achievement of seizure's stable remission, which is extremely rare in forms of epilepsy with a multi-focal lesion another etiology and a long history of the disease without combination with multiple sclerosis. Video-EEG monitoring, positron emission tomography of the brain with ¹⁸F-deoxyglucose, expand the possibilities of diagnosing form of epilepsy in patients with combined pathology, which allows prescribing adequate therapy.

Key words: epilepsy; multiple sclerosis; video-EEG monitoring; positron emission tomography of the brain with ¹⁸F-deoxyglucose.

For citation: Muzhikina N.V., Koroleva N.Y., Kataeva G.V., Korotkov A.D., Stolyarov I.D. Structural epilepsy in a patient with multiple sclerosis. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2023;28(1):62–66. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-1-62-66

For correspondence: Muzhikina Nadezhda V., e-mail: zaratustra-e@yandex.ru

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Muzhikina N.V., <https://orcid.org/0000-0003-4403-8783>

Koroleva N.Y., <https://orcid.org/0000-0002-7046-704X>

Kataeva G.V., <https://orcid.org/0000-0003-0463-9832>

Korotkov A.D., <https://orcid.org/0000-0003-3527-7205>

Stolyarov I.D., <https://orcid.org/0000-0001-8154-9107>

Сокращения: ПЭТ — позитронная эмиссионная томография; РС — рассеянный склероз; ЭС — эпилептический статус; ЭЭГ — электроэнцефалограмма; EDSS — Expanded Disability Status Scale (расширенная шкала оценки степени инвалидизации).

Ранее в неврологии существовало мнение, что эпилептические приступы относятся к редким и даже атипичным проявлениям рассеянного склероза (РС). Однако по данным ряда исследований риск развития эпилепсии у пациентов с РС превышает популяционный в 3–6 раз [1–3].

Эпилепсия может быть следствием РС. В этом случае предполагаемые источники припадков — области демиелинизации подкоркового белого вещества, внутрикорковые поражения, которые более выражены у пациентов с РС и эпилепсией, чем у пациентов только с РС [4]. В таких случаях очаг эпилептической активности может отражать, например, аномальную экспрессию ионных каналов, задержку или блокирование потенциала действия с гиперсинхронизацией кластеров нейронов. В качестве альтернативного механизма предполагается активация латентного фокуса эпилептической активности вследствие сопутствующих хроническому воспалительному процессу при РС изменений церебрального микроокружения (например, ирритация нейронов вследствие деполяризации из-за повышения проницаемости клеточной мембраны, вызванной цитокинами и другими иммунными факторами) [5]. Согласно другой гипотезе, эпилепсия и РС могут быть не связанными патогенетически, а их сочетание может усугублять течение обоих заболеваний [3].

Одна группа авторов описывает усугубление течения РС при сочетании с эпилептической болезнью. Так, T. Chang и соавт. наблюдали, что с каждой дополнительной сопутствующей патологией наблюдалось среднее увеличение показателя EDSS на 0,18 [6, 7]. Другие авторы предполагают, что сочетание РС с эпилепсией не влияет на тяжесть течения РС и даже в ряде случаев приводит к более благоприятному его течению с меньшим числом обострений [8, 9]. Относительно прогноза эпилепсии при РС часть авторов сообщали о вполне удовлетворительных результатах лечения с достижением полной ремиссии [10], а другие отмечают частую резистентность эпилепсии [3]. По данным I. Dagiasi и соавт., только 46% пациентов не имели приступов на фоне лечения противоэпилептическими препаратами [11]. Наличие эпилептических приступов у больных РС чаще приводят к более значительному снижению когнитивных функций [12], более высокой частоте обострений, быстрому нарастанию показателя EDSS, ранней утрате способности к передвижению и летальным исходам [13, 14]. Предполагается, что одной из возможных причин отсутствия купирования эпилептических приступов у больных РС является то, что цель достижения ремиссии эпилепсии не преследуется столь же энергично при наличии другого неврологического расстройства [11].

Еще одним осложнением эпилепсии, которое влияет на течение РС, называют эпилептический статус (ЭС). Приводятся данные о том, что при РС у трети пациентов регистрируются периоды серийного и статусного течения эпилепсии, что совпадает с частотой ЭС в общей популяции больных эпилепсией [15].

Представляем наше наблюдение. Пациентка С., 37 лет, страдает эпилепсией с 13 лет с началом заболевания в виде двух генерализованных судорожных приступов. Была диагностирована идиопатическая генерализованная эпилепсия и назначена вальпроевая кислота. Далее наблюдалось статусное течение билатеральных тонико-клонических судорог иногда с кратковременным предчувствием (аурой) в форме «уже виденного» частотой 1 раз в 3–5 лет, длительностью от 15 до 30 мин и купированием приступов реланиумом. Через пять лет после дебюта эпилепсии (в возрасте 18 лет) пациентке был установлен диагноз достоверного РС ремиттирующего типа течения с преобладанием нарушений в мозжечке и пирамидной системе. По данным анамнеза, наблюдались два обострения РС (последнее обострение в 19-летнем возрасте). Больная находилась на стандартной иммуномодулирующей терапии (интерферон бета-1b) в течение 5 лет с 2000 г. по 2005 г., далее препараты, изменяющие течение РС, не получала.

В возрасте 34 лет после отмены натриевой соли вальпроевой кислоты и введения монотерапии ламотриджином в дозе 200 мг/сут у пациентки возникло учащение и увеличение длительности судорожных

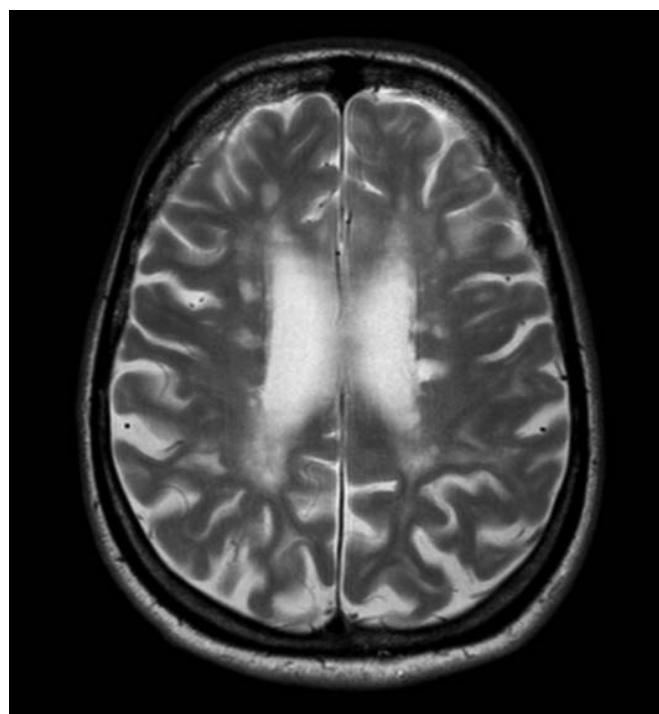


Рис. 1. МРТ, режим T2W_TSE. МР-картина демиелинизирующего заболевания головного мозга. Смешанная заместительная гидроцефалия

Fig. 1. MRI, T2W_TSE mode. MRI picture of demyelinating brain disease. Mixed substitutive hydrocephalus

статусов, которые купировались только при проведении реанимационных мероприятий.

При обращении в клинику ИМЧ РАН в возрасте 35 лет пациентка жаловалась на статусные судорожные приступы — 2 раза в течение года, не купировавшиеся введением реланиума, а требовавшие проведения реанимационных мероприятий. Ламотриджин был заменен на вальпроат кальция (1000 мг/сут). В течение последующих двух лет отмечалась положительная динамика в виде урежения частоты эпилептических статусов до 1 раза в год и укорочения их длительности.

Анамнез жизни: пациентка от первых срочных нормальных родов, беременность протекала без патологии. Развитие по возрасту. Образование высшее. Хронические заболевания: цистит, пиелонефрит, правосторонний нефроптоз 2-й ст. Перенесенные операции: удаление миомы матки в возрасте 31 года. Наследственность по эпилепсии и РС не отягощена, травм не было.

Неврологический статус: сознание ясное. Черепная иннервация без патологии. Речевые нарушения отсутствуют. Движения в конечностях в полном объеме. Глубокие рефлексy D < S. Патологический кистевой симптом Россолимо слева. Патологических стопных знаков нет. Мышечный тонус не изменен. Нарушений чувствительности нет. Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно, но с мелкоразмашистым интенционным тремором. Пяточно-коленную пробу выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга пошатывается с латерализацией влево. Дисдиадохокinez отсутствует. Походка не нарушена. Ходьба по прямой линии с минимальной атаксией. Симптом Лермитта отсутствует.

Пациентка контактна, ориентирована в месте и времени. Выявляется нарушение концентрации внимания. Имеется расстройство пищевого поведения (анорексия) вследствие стресса, эмоционально

лабильна, снижена критика к своему состоянию. Суицидальных мыслей не высказывает.

Оценка функциональных систем по Куртцке: FS1 (зрительная функция) — 0 баллов, FS2 (стволовые функции) — 1 балл, FS3 (пирамидные функции) — 1 балл, FS4 (мозжечковые функции) — 2 балла, FS5 (сенсорные функции) — 0 баллов, FS6 (функции мочевого пузыря и кишечника) — 0 баллов, FS7 (функции мышления) — 1 балл. EDSS — 2,0.

MPT головного мозга (ACHIEVA 3Тл, Philips). В белом веществе обоих полушарий головного мозга субэпендимарно, перивентрикулярно и субкортикально в мозолистом теле, варолиевом мосту, в мозжечковых ножках, правой гемисфере мозжечка визуализировались множественные разнокалиберные очаги демиелинизации с различной четкостью контуров, округлой и продолговатой формы, имеющие гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях и FLAIR, изослабогипоинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях (единичные очаги с признаками кистозной трансформации сливного характера). Небольшая венозная ангиома заднебазального отдела правой лобной доли. После внутривенного контрастирования очагов патологического накопления контраста не определяется. Заключение: МР-картина демиелинизирующего заболевания головного мозга. Смешанная заместительная гидроцефалия (рис. 1).

Ночной видео-ЭЭГ-мониторинг. Эпилептиформная активность регистрировалась только во время сна. Во II стадии фазы медленного сна в левых височных отведениях как изолированно, так и при наложении на физиологические феномены сна наблюдаются полифазные колебания, схожие с деформированными комплексами «острая–медленная волна» (рис. 2). Независимо и асинхронно в правых височных отведениях прослеживаются пробеги

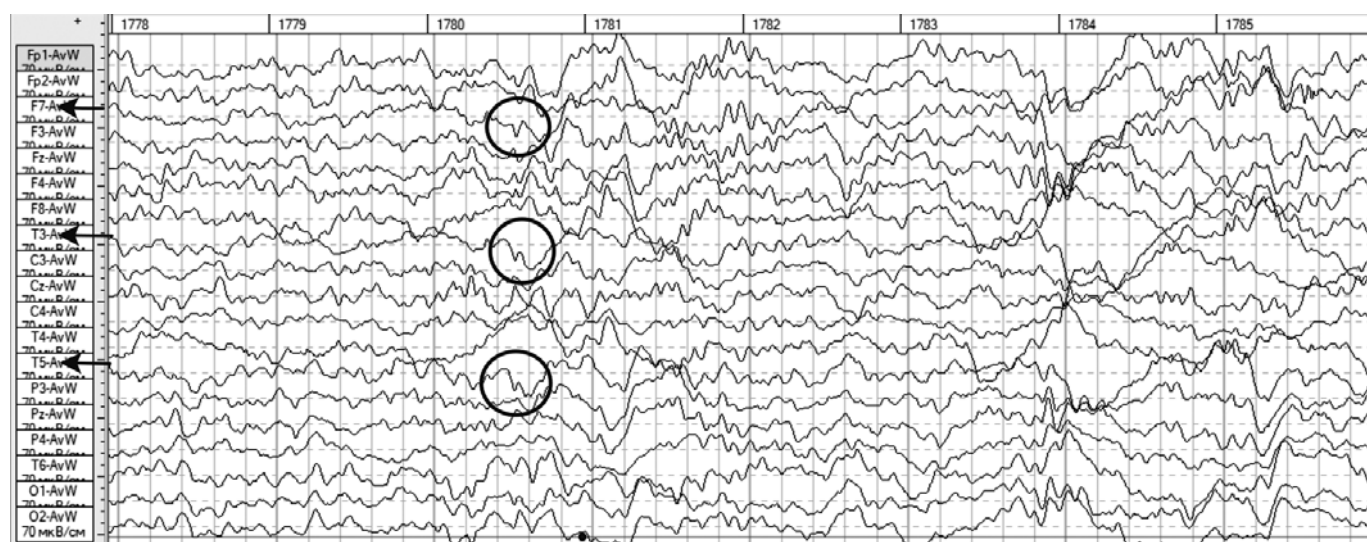


Рис. 2. Ночной сон, 2-й цикл, II стадия сна. Чувствительность 70 мкВ/см. Монополярный монтаж. Полифазные колебания, схожие с деформированными комплексами «острая–медленная волна» в левой височной области, с максимумом в отведениях F7, T3

Fig. 2. Night sleep 2nd cycle, stage II. The sensitivity is 70 mv/cm. Monopolar montage. Polyphase oscillations similar to deformed “sharp–slow wave” complexes in the left temporal region maximum F7, T3

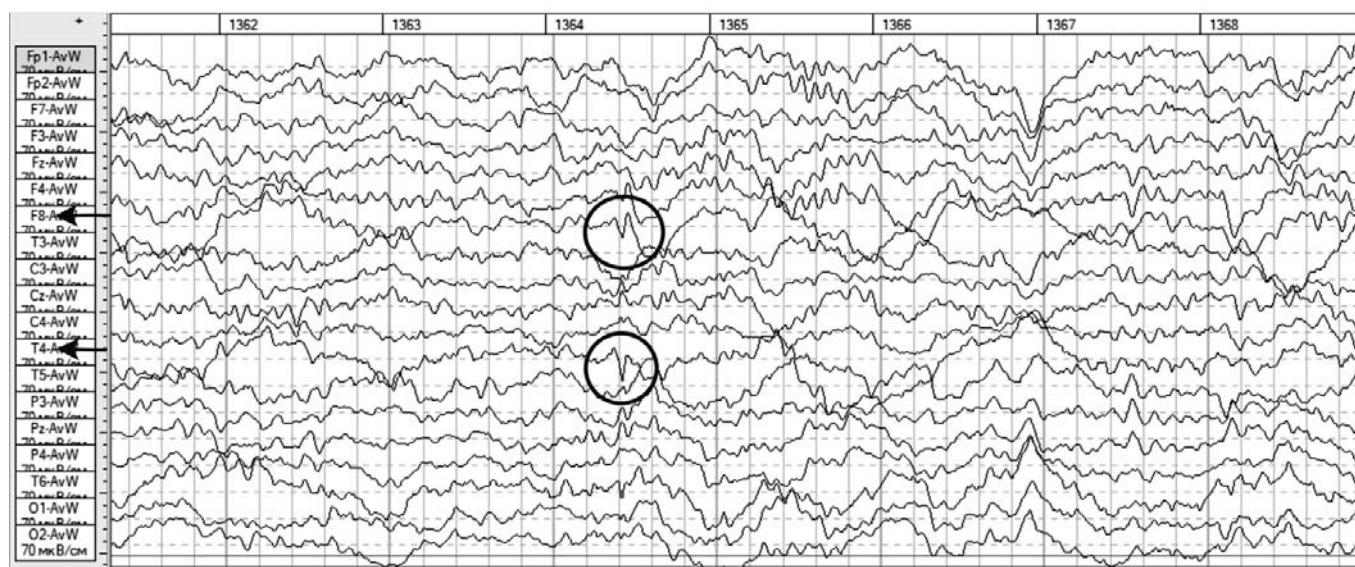


Рис. 3. Ночной сон, 2-й цикл, II стадия сна. Чувствительность 70 мкВ/см. Монопольный монтаж. Деформированные комплексы «острая(пик)–медленная волна» в правой височной области с максимумом в отведениях F8, T4

Fig. 3. Night sleep 2nd cycle, stage II. The sensitivity is 70 mv/cm. Monopolar montage. Deformed complexes “acute(peak)–slow wave” in the right temporal region maximum F8, T4

деформированных острых волн и редуцированные комплексы «острая(пик)–медленная волна» (рис. 3).

При обработке ЭЭГ по программе Лорета определяется эпилептиформная активность в левой и правой височной областях (рис. 4).

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) головного мозга с ¹⁸F-дезоксиглюкозой. При совмещенной ПЭТ/КТ головного мозга был выявлен гипометаболизм глюкозы в медиальной коре височных долей с преобладанием в левой, теменных долях без значимой асимметрии, правом зрительном бугре, а также в стволе мозга (рис. 5).

Таким образом, клиническая картина эпилепсии была представлена фокальной формой симптоматической эпилепсии со статусным течением. После замены ламотриджина на вальпроат отмечена положительная динамика в виде урежения частоты эпилептических статусов и укорочения их длительности. Учитывая фокальную эпилептиформную активность на ЭЭГ, в соответствии с принципом рациональной политерапии был добавлен лакосамид в дозе 400 мг/сут.

При контрольном обследовании через 8 мес. отмечена положительная динамика в клинической картине: отсутствовали приступы, улучшилось внимание, настроение, нивелировалась эмоциональная лабильность, повысилось качество жизни.

При повторном ночном видео-ЭЭГ-мониторировании — положительная динамика в виде уменьшения представленности региональных эпилептиформных паттернов в правых и левых височных отведениях.

Обсуждение. У пациентки при обращении в ИМЧ РАН форма эпилепсии была не верифицирована. С целью уточнения диагноза было выполнено

длительное видео-ЭЭГ-мониторирование и ПЭТ головного мозга с ¹⁸F-дезоксиглюкозой.

По данным литературы, в межприступной ПЭТ с ¹⁸F-дезоксиглюкозой выявляются очаги гипометаболизма в местах потери нейрональной ткани вследствие хронических приступов, уменьшения плотности синапсов и тормозных процессов в межприступном периоде и диализом [16, 17].

На видео-ЭЭГ-мониторинге [18, 19] регистрировалась интериктальная региональная эпилептиформная активность в височных отведениях. Таким образом, в сочетании с клинической картиной и результатами ПЭТ удалось подтвердить диагноз фокальной эпилепсии, хотя ранее предполагалось наличие у пациентки идиопатической генерализованной формы эпилепсии.

По международной классификации эпилептических приступов 2017 г. [20] пациентке был поставлен диагноз эпилепсии аутоиммунной и структурной этиологии с приступами с фокальным началом и эволюцией в билатеральные тонико-клонические судороги. Статусное течение. Рассеянный склероз, достоверный по критериям Макдональда 2005/2010, ремиттирующее течение. Фаза неполной ремиссии.

Заключение. Для лечения пациентов с сочетанием эпилепсии и РС требуются специальные диагностические и терапевтические подходы, которые учитывают полиморфизм клинической картины. Функциональные методы исследования в эпилептологии, такие как видео-ЭЭГ-мониторинг с дополнительным использованием ПЭТ головного мозга с ¹⁸F-дезоксиглюкозой, расширяют возможности диагностики, что позволяет более точно верифицировать формы эпилепсии и назначать адекватную терапию.

В представленном клиническом случае назначенная терапия в условиях специализированного эпилептологического центра, несмотря на катастрофическое течение эпилепсии со статусами билатеральных тонико-клонических судорог, обеспечила достижение стойкой ремиссии, что наблюдается крайне редко для форм эпилепсии с многоочаговым поражением и длительным стажем заболевания без сочетания с РС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Хабилов 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;5:119–124. [Khabirov F.A., Khaybullin T.I., Granatov E.V., Averianova L.A., Babicheva N.N., Shakirzyanova S.R. Epilepsy in multiple sclerosis (review and results of own investigations). *Practical medicine*. 2015;5:119–124. (In Russ.)].
2. Poser C.M., Brinar V.V. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy Behav.* 2003;4(1):6–12. [https://doi.org/10.1016/s1525-5050\(02\)00646-7](https://doi.org/10.1016/s1525-5050(02)00646-7)
3. Catenoix H., Marignier R., Ritleng C., Dufour M., Mauguière F., Confavreux C., Vukusic S. Multiple sclerosis and epileptic seizures. *Mult. Scler.* 2011;17(1): 96–102. <https://doi.org/10.1177/1352458510382246>
4. Allen A.N., Seminog O.O., Goldacre M.J. Association between multiple sclerosis and epilepsy: large population-based record linkage studies. *BMC Neurol.* 2013;13:189–195. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-189>
5. Sponsler J.L., Kendrick-Adey A.C. Seizures as a manifestation of multiple sclerosis. *Epileptic Disord.* 2011;13(4):401–410. <https://doi.org/10.1684/epd.2011.0468>
6. Zhang T., Tremlett H., Zhu F., Kingwell E., Fisk J., Bhan V. et al. CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. Effects of physical comorbidities on disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90(5):419–427. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004885>
7. Zhang T., Goodman M., Zhu F., Healy B., Carruthers R., Chitnis T., Weiner et al. Phenome-wide examination of comorbidity burden and multiple sclerosis disease severity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;19;7(6):864. <https://doi.org/10.2165/11310900-000000000-00000>
8. Kelley B.J., Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2009;23(10):805–815. <https://doi.org/10.2165/11310900-000000000-00000>
9. Kinnunen E., Wikstrom J. Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis. *Epilepsia*. 1986;27(6):729–733.
10. 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;76(10):983–986. <https://doi.org/10.4065/76.10.983>
11. Dagiasi I., Vall V., Kumlien E., Burman J., Zelano J. Treatment of epilepsy in multiple sclerosis. *Seizure*. 2018;58:47–51. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.04.001>
12. Eriksson M., Ben-Menachem E., Andersen O. Epileptic seizures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2002;8(6):495–499. <https://doi.org/10.1191/1352458502ms812oa>
13. Durmus H., Kurtuncu M., Tuzun E., Pehlivan M., Akman-Demir G., Yapıcı Z., Eraksoy M. Comparative clinical characteristics of early and adult-onset multiple sclerosis patients with seizures. *Acta Neurol. Belg.* 2013;113(4):421–426. <https://doi.org/10.1007/s13760-013-0210-x>
14. 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;22(1):25–35. <https://doi.org/10.1177/1352458515579445>
15. 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;(специальный выпуск 1):41–46. [Belova Y.A., Yakushina T.I., Rudakova I.G., Kotov S.V. Epilepsy in patients with multiple sclerosis. Features of diagnosis and therapy. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014;(special issue 1):41–46. (In Russ.)].
16. Drzezga A., Arnold S., Minoshima S., Noachtar S., Szecsi J., Winkler P. et al. 18F-FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: evaluation of an observer-independent analysis. *J Nucl Med.* 1999;40(5):737–46.
17. Медведев С.В., Скворцова Т.Ю., Катаева Г.В., Малахова Е.С., Коротков А.Д. ПЭТ в клинической диагностике (к 20-летию первого ПЭТ-исследования в России). *Нейроиммунология*. 2011;9(1–2):4–14. [Medvedev S.V., Skvortsova T.Y., Kataeva G.V., Malakhova E.S., Korotkov A.D. PET in clinical diagnostics (to the 20th anniversary of the first PET study in Russia). *Neuroimmunology*. 2011;9(1–2):4–14. (In Russ.)].
18. Baumgartner C., Pirker S. Video-EEG. *Handb Clin Neurol.* 2019;160:171–183. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00011-4>
19. Liu X., Issa N.P., Rose S., Wu S., Sun T., Towle L. et al. The first-hour-of-the-day sleep EEG reliably identifies interictal epileptiform discharges during long-term video-EEG monitoring. *Seizure*. 2018;63:48–51. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.10.015>
20. Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F.E. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522–530.