

Белова Ю.А., Якушина Т.И., Рудакова И.Г., Котов С.В.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия  
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

## Эпилепсия у больных рассеянным склерозом: особенности диагностики и терапии

После появления симптомов рассеянного склероза (РС) риск развития эпилепсии в течение 5 лет составляет 1,1%, через 10 лет этот показатель удваивается, а после 15 лет течения РС — утраивается.

**Цель исследования** — уточнить эпидемиологию РС в Московской области и тактику ведения больных РС с эпилептическими приступами (ЭП).

**Пациенты и методы.** Из 906 пациентов с установленным диагнозом РС у 9 (0,99%) отмечались ЭП: 4 мужчин и 5 женщин, средний возраст —  $28,62 \pm 4,59$  года. Частота обострений РС —  $1,2 \pm 1,19$  в год. Два пациента не получали лечения по поводу РС, 7 принимали препараты, изменяющие течение РС: интерферон бета 1а ( $n=2$ ), глатирамера ацетат ( $n=5$ ). Проведена ретроспективная оценка течения эпилепсии и РС. Выделено две группы пациентов: в 1-й группе первым диагнозом была эпилепсия; во 2-й — РС. Пациентов наблюдали совместно врач центра РС и эпилептолог. По показаниям пациентам выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с контрастированием (не менее 1,5 Т), электроэнцефалограмму (ЭЭГ), проводили оценку состояния по шкале EDSS, анализ и коррекцию противоэпилептической терапии (ПЭТ).

**Результаты.** Частота развития ЭП у больных РС составляет примерно 1%, что в 2,5 раза превышает популяционные показатели для взрослого населения в Московской области. Более чем в 60% случаев ЭП сопровождаются вторичной генерализацией, у трети пациентов регистрируются эпизоды серийного и статусного течения. Более половины случаев возникновения ЭП связаны с обострениями РС.

Назначение ПЭТ после первых ЭП является обоснованным из-за высокого риска рецидива приступов. Достижение полного контроля над ЭП возможно более чем в 70% случаев при проведении ПЭТ в режиме монотерапии. Пациентам с РС при возникновении ЭП необходимо проводить МРТ головного мозга с контрастированием для исключения обострения.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; эпилепсия; острые симптоматические приступы; противоэпилептическая терапия.

**Контакты:** Юлианна Алексеевна Белова; [juliannabelova@mail.ru](mailto:juliannabelova@mail.ru)

**Для ссылки:** Белова ЮА, Якушина ТИ, Рудакова ИГ, Котов СВ. Эпилепсия у больных рассеянным склерозом. Особенности диагностики и терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(спецвыпуск 1):41–46.

### *Epilepsy in patients with multiple sclerosis: specific features of diagnosis and therapy*

*Belova Yu.A., Yaukushina T.I., Rudakova I.G., Kotov S.V.*

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia*

*61/2, Shchepkin St., Moscow 129110*

Once the symptoms of multiple sclerosis (MS) occur, the risk of developing epilepsy within 5 years is 1.1%; this indicator doubles and triples 10 and 15 years after MS.

**Objective:** to specify the epidemiology of MS in the Moscow Region and management tactics for patients with MS and epileptic seizures (ES).

**Patients and methods.** Out of 906 patients diagnosed with MS, 9 (0.99%) (4 men and 5 women; mean age  $28.62 \pm 4.59$  years) were observed to have ES. The annual MS exacerbation rate was  $1.2 \pm 1.19$ . Two MS patients were untreated for MS; 7 took MS-modifying drugs: interferon- $\beta_{1a}$  ( $n=2$ ) or glatiramer acetate ( $n=5$ ). The course of epilepsy and MS was retrospectively assessed. Two patient groups were identified: the first diagnosis was epilepsy (Group 1) and MS (Group 2). The patients were followed up jointly by a MS center physician and an epileptologist. If they had any indications, the patients underwent brain contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) (at least 1.5 T) and electroencephalography (EEG), EDSS health assessment, antiepileptic therapy (AET) analysis and correction.

**Results.** The incidence rate of ES in MS patients is about 1%, which is 2.5 times greater than that for the adult population in the Moscow Region. ESs are accompanied by secondary generalization in more than 60% of the cases; serial and status convulsive seizures are recorded in one third of the patients. More than half of ES cases are associated with MS exacerbations.

**Conclusion.** The use of AET after the first ESs is justified due to a high risk of recurrent seizures. Complete ES control can be achieved by AET as monotherapy in more than 70% of cases. If EP occurs, the patients with MS should undergo contrast-enhanced MRI of the brain to rule out an exacerbation.

**Key words:** multiple sclerosis; epilepsy; acute symptomatic seizures; antiepileptic therapy.

**Contacts:** Yulianna Alekseevna Belova; [juliannabelova@mail.ru](mailto:juliannabelova@mail.ru)

**For reference:** Belova YuA, Yaukushina TI, Rudakova IG, Kotov SV. Epilepsy in patients with multiple sclerosis: specific features of diagnosis and therapy. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;(special issue 1):41–46.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1S-41-46>

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее заболевание ЦНС, поражающее преимущественно лиц молодого, трудоспособного возраста и приводящее к постепенному развитию стойкой нетрудоспособности. Последние эпидемиологические исследования показали, что Россия находится в зоне среднего риска по РС: по данным разных авторов, распространенность РС варьирует от 15,4 до 54,4 на 100 тыс. населения. Женщины страдают РС почти в 2 раза чаще по сравнению с мужчинами (1:1,99). Отмечено, что у 70% больных РС начинается в возрасте 20–40 лет [1, 2]. С 2004 г. в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в рамках специализированного консультативного приема пациентов с РС осуществляется клинико-эпидемиологическое исследование РС в Подмосковном регионе. В настоящий момент выявлено более 2,5 тыс. больных с достоверным диагнозом РС, из них 33,5% мужчин и 66,5% женщин. Средний показатель распространенности РС составляет 28,7 на 100 тыс. населения, что позволяет отнести Подмоскowie к зоне среднего риска по этому заболеванию. Ежегодно наблюдается увеличение числа пациентов с РС в результате как истинного роста заболеваемости, так и улучшения качества диагностики [3–5].

Как известно, РС характеризуется многообразием клинических проявлений. Принято считать, что эпилептические приступы (ЭП) у пациентов с РС встречаются редко. Однако так ли это? По данным литературы, частота ЭП у больных РС колеблется от 0,89 до 7,5% [6–8], что в 3–4 раза выше, чем в сопоставимой по полу и возрасту популяции здоровых (не страдающих РС) [9, 10]. И.А. Завалишин и О.М. Невская [11] провели масштабное популяционное исследование, включившее 800 пациентов с достоверным диагнозом РС. Установлено, что у 12 (1,5%) пациентов наблюдались ЭП. В табл. 1. представлены сведения о распространенности ЭП у пациентов с РС, по данным литературы.

Результаты исследований могут в большой степени зависеть от методов оценки как РС, так и ЭП [13–18]. В частности, существенное влияние на показатели распространенности ЭП может оказывать учет как собственно ЭП, так и острых симптоматических приступов (ОСП), возникновение которых находится в тесной временной и нейробиологической связи с острым структурным повреждением головного мозга в периоды обострений РС; такие приступы по своей природе не являются эпилептическими (ILAE Commission on Epidemiology; Subcommission on Definitions of Acute Symptomatic Seizures, 2010). В то же время ОСП у пациентов с РС, несомненно, могут предшествовать развитию эпилепсии, и в момент их возникновения далеко не всегда можно провести четкую грань между ОСП и ЭП.

Существование проблемы ОСП при РС подтверждается исследованиями, которые свидетельствуют о том, что ЭП наиболее часто наблюдаются в фазу обострения РС [6, 14, 19], когда частота развития пароксизмов варьирует от 23 до 47% [16–18]. С. Poser и V. Brinar [10], проанализировав 29 публикаций, посвященных возникновению ЭП у пациентов с РС, показали, что средняя частота развития эпилепсии в когорте больных РС составляет 2,3% (это примерно в 5 раз превышает общепопуляционные показатели), а основные патогенетические механизмы включают наличие участков воспаления, отека и/или демиелинизации коры больших полушарий и субкортикального белого вещества. По данным литературы, ЭП могут развиваться независимо от фазы РС [15, 20], в 8,4% первым диагнозом была эпилепсия [21, 22], лишь через несколько лет был установлен РС [23, 24]. Заслуживает внимания анализ, представленный E. Olafsson и соавт. [5], которые продемонстрировали (см. табл. 1), что кумулятивный риск развития эпилепсии после появления симптомов РС составляет 1,1% в течение 5 лет, 1,8% в течение

Таблица 1. Распространенность эпилептических приступов среди пациентов с РС по данным литературы

Источник	Больные РС, n	Больные РС с ЭП, n/%	Примечания
Alaska Brain Center EMR, 2003 [12]	124	8/6,45	Критерии диагностики: McDonald. Клиническая серия
P. Striano и соавт., 2003 [13]	270	13/4,81	То же
A. Nicoletti и соавт., 2003 [14]	170	5/2,94	Критерии диагностики: Poser (определенные и вероятные случаи). Популяционное исследование. Возраст больных РС с поправкой на риск развития ЭП был в 3 раза больше, чем в общей популяции. Один пациент имел другие факторы риска ЭП и был исключен из расчета риска. Исключены также больные РС с ОСП
C.M. Poser и V.V. Brinar, 2003 [10]	17 239	389/2,25	Критерии диагностики не указаны. Обзор 29 клинических серий, от 0,5 до 10,8% клинически диагностированных случаев РС. Среднее — 2,25%, медиана — 2,7%
D.V. Soric и соавт., 2001 [7], C.M. Poser и V.V. Brinar, 2003 [10]	268	20/7,46	Критерии диагностики: Poser (только определенные случаи). Клиническая серия
E. Olafsson и соавт., 1999 [5], C.M. Poser и V.V. Brinar, 2003 [10]	188	4/2,12 — ЭП после дебюта РС, 5/2,67 — ЭП в любое время в течение жизни	Критерии диагностики: Poser (только определенные случаи). Популяционное исследование. Исключены пациенты с ОСП. На основании анализа 4 пациентов, кумулятивный риск развития эпилепсии после появления симптомов РС — 1,1% в течение 5 лет, 1,8% в течение 10 лет, 3,1% после 15 лет. На основании анализа 3 больных кумулятивный риск развития эпилепсии после диагностики РС — 0,5% в течение 5 лет и 1,9% в течение 10 и 15 лет, т. е. в 3 раза выше, чем в общей популяции
<b>Всего</b>	<b>24 123</b>	<b>502/ 2,08</b>	

Таблица 2. Распределение пациентов (n=9) по полу, типу течения РС и форме эпилепсии

Пол	Течение РС	Форма эпилепсии			
		СФЭ	КФЭ	ЮМЭ	1 ЭП
М. (n=4)	РРТ	1	0	1	0
	ВПТ	0	1	0	1
Ж. (n=5)	РРТ	2	3	0	0
<b>Всего</b>		<b>3</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

10 лет, 3,1% после 15 лет болезни, что как минимум в 3 раза выше, чем в общей популяции.

При нейровизуализационном исследовании головного мозга у пациентов с РС и ЭП выявлены очаги демиелинизации с отеком, локализующиеся преимущественно в кортикальном и субкортикальном веществе с преобладанием в темпоральных и фронтальных областях, мозолистом теле, парагиппокампальной области, или без отека [24, 25]. В некоторых работах [25, 26] отмечено отсутствие корреляции между изменениями коры больших полушарий и ЭП.

ЭП у больных РС встречаются при разных типах течения болезни. ЭП чаще характеризуются как простые (ППП), сложные (СПП) парциальные приступы с вторич-

Целью настоящего исследования было уточнение эпидемиологии РС в Московской области и тактики ведения больных РС с ЭП.

**Пациенты и методы.** Из 906 пациентов с установленным диагнозом РС (критерии McDonald, 2005), обратившихся в Центр рассеянного склероза ГБУЗ МО МОНИКИ (единственный центр в Московской области, в связи с чем исследование может быть отнесено к категории популяционного) в феврале–июне 2014 г., у 9 (0,99%) отмечались ЭП. Среди этих больных было 4 мужчины и 5 женщин (средний возраст – 28,62±4,59 года). Ремиттирующе-рецидивирующее течение (РРТ) РС отмечено у 7 пациентов, вторично прогрессирующее течение (ВПТ) – у 2. Частота обострений РС – 1,2±1,19 в год. На момент установления диагноза РС средний балл по шкале инвалидизации (EDSS) составил 1,75±0,5, при обострениях РС – 3,5±1,2. На момент обращения к эпидемиологу 2 пациента не получали лечения, 7 пациентов принимали препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС): интерферон бета 1a (n=2), глатирамера ацетат (n=5).

Таблица 3. Типы приступов у обследованных (n=9)

Течение РС	Типы приступов					Итого
	ППП	ВГСП	СПП+ВГСП	СПП+ППП	Миоклонус+ГСП	
РРТ	1	3	1	1	1	7
ВПТ	0	2	0	0	0	2
<b>Всего</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>9</b>

Примечание. ГСП – генерализованные судорожные приступы.

ной генерализацией или без таковой, могут трансформироваться по мере прогрессирования РС [13, 27, 28]. Отмечено, что наличие ЭП ведет к усугублению поражения головного мозга при РС [29]. При этом у подавляющего большинства больных при адекватном лечении может быть достигнуто значительное или полное купирование приступов [29–32].

С практической точки зрения наиболее актуален вопрос о том, каков риск повторения приступов и развития эпилепсии после первого события у пациента с РС и когда следует назначать противоэпилептическую терапию (ПЭТ): уже после первого приступа или после повторных ЭП.

Таблица 4. ПИТРС и ПЭТ у обследованных с РС (n=9)

Терапия РС	Течение РС	КБЗ	ВПА	Итого
Глатирамера ацетат	РРТ	2	2	4
	ВПТ	1	0	1
Интерферон бета 1a	РРТ	–	1	1
	ВПТ	–	1	2
Без лечения на момент возникновения эпилепсии	РРТ	1	1	1
<b>Всего</b>		<b>4</b>	<b>5</b>	<b>9</b>

Примечание. ВПТ – вальпроаты; КБЗ – карбамазепины.

Проведена ретроспективная оценка течения эпилепсии и РС. В дальнейшем пациенты наблюдались совместно врачом центра РС и эпидемиологом. По показаниям пациентам выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с контрастированием (не менее 1,5 Т), электроэнцефалограмму (ЭЭГ), проводили оценку состояния по шкале EDSS, анализ и коррекцию АЭТ.

**Результаты.** Пациентов с ЭП анализировали в двух группах, выделенных в зависимости от того, какой диагноз был установлен первым: эпилепсия (1-я группа: 2 мужчины и 3 женщины) или РС (2-я группа: 2 женщины и 2 мужчины).

У пациентов 1-й группы на момент обращения к эпидемиологу средний возраст составил 29,3±5,6 года, дебют ЭП приходился на возраст 20,3±10,69 года, а диагноз РС был установлен в среднем через 5 лет. У женщин первый ЭП отмечался в более раннем возрасте по сравнению с мужчинами (17,50±10,60 года против 23,00±14,14 года), как и дебют РС (22,50±3,53 года против 30,50±3,53 года). В целом по группе РС дебютировал в возрасте 26,50±5,44 года, а ЭП – 20,25±10,68 года.

Мы не исключаем, что в 1-й группе более поздняя диагностика РС была связана с недостаточным обследованием в момент дебюта заболевания, когда на первый план выходила клиническая картина эпилепсии. У пациентов 2-й группы дебют эпилепсии через 6 лет с момента установления диагноза РС, вероятнее всего, был связан с формированием эпилептической системы на фоне структурного повреждения мозга, обусловленного РС. Диагностика эпилепсии, ее дифференциальная диагностика с ОСП основывались на сопоставлении клинической картины, данных ЭЭГ и МРТ. У пациентов 2-й группы средний возраст составил  $28,0 \pm 4,2$  года, при этом у мужчин отмечено более раннее начало РС ( $16,0 \pm 1,4$  года) по сравнению с женщинами ( $23,5 \pm 3,5$  года). ЭП дебютировали в среднем через 6 лет после начала РС. Первый ЭП отмечен у мужчин в  $27,00 \pm 5,65$  года, у женщин – в  $24,00 \pm 2,82$  года. В целом по группе РС дебютировал в  $19,75 \pm 4,85$  года, а ЭП – в  $25,50 \pm 4,04$  года.

Эпилептиформная активность при ЭЭГ выявлена у 5 из 9 пациентов и во всех случаях характеризовалась как регионарная с правосторонней локализацией очага: в правой лобной области (n=2), правой лобно-височной области (n=2), правой височной области (n=1). Следует отметить, что 2 пациентам с неизменной ЭЭГ выполняли только рутинное исследование. Локализация очагов на ЭЭГ в трех случаях совпадала с локализацией структурных изменений, выявленных при МРТ головного мозга. Симптоматическая фокальная эпилепсия (СФЭ) диагностирована у 3 пациентов, криптогенная фокальная эпилепсия (КФЭ) – у 4, у 1 пациента зарегистрирован единственный судорожный приступ. Одному пациенту установлен диагноз юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ). Распределение пациентов в соответствии с полом, типом течения РС и формой эпилепсии представлено в табл. 2.

СПП и ППП без вторичной генерализации наблюдались в 22,2% случаев. Более чем у 60% больных отмечались вторично-генерализованные тонико-клонические судорожные приступы (ВГСП). В подавляющем большинстве наблюдений имело место тяжелое течение эпилепсии с повторными ВГСП (табл. 3).

У 5 пациентов отмечено совпадение по времени обострения РС и декомпенсации эпилепсии, однако появление ЭП зарегистрировано у них и вне обострения РС, что свидетельствует в пользу эпилептической природы приступов, хотя и не исключает наличия у одного и того же больного как ЭП (вне обострений РС), так и ОСП (в период обострения РС).

Пациенты получали следующую терапию по поводу РС и эпилепсии (табл. 4).

Все пациенты с эпилепсией получали ПЭТ в режиме монотерапии: пролонгированные вальпроаты (n=5) и карбамазепины (n=4) в средней дозе 15 мг/кг массы тела. В 66,7% случаев отмечалась медикаментозная ремиссия эпилепсии, длительностью  $1,44 \pm 0,5$  года.

У 3 пациентов отмечалось очень тяжелое течение ЭП: у 2 зарегистрирован статус ВГСП, у 1 – серия ВГСП. В 2 случаях была подтверждена связь с обострениями РС, в 1 объективизировать ситуацию не удалось. Клиническая характеристика пациентов с ЭП представлена в табл. 5.

У 1 пациентки серия ВГСП отмечалась при обострении РС. Учитывая изменения, выявленные при рутинной ЭЭГ, а также расположение очага субкортикально в правой

Таблица 5. Клиническая характеристика пациентов с ЭП (n=9)

№	Пол	Возраст, годы	Дебют Эл/РС	Эпилептическая активность	Связь с обострением	Повторяемость ЭП в среднем в год вне обострения РС	Локализация очагов по данным МРТ	Форма Эл
1.	Ж.	32	РС	Да, рутинная	Нет	7 ППП	Многоочаговая	СФЭ
2.	М.	24	РС	Да, В-ЭЭГ	Да	6 ТКП+миоклонус	То же	ЮМЭ
3.	Ж.	25	РС	Да, рутинная	Да, статус ВГСП	Нет	Многоочаговая+правая лобная область	СФЭ
4.	М.	31	РС	То же	Да, серия ВГСП	Впервые	Многоочаговая	КФЭ, дообследование (МРТ+В-ЭЭГ)
5.	М.	33	Эп	Нет, рутинная	Нет подтверждения	6 ППП	Многоочаговая+юкстакортикальная	СФЭ, дообследование (В-ЭЭГ)
6.	М.	32	Эп	Да, рутинная	Нет, рутинная	3 ВГСП	Многоочаговая	КФЭ
7.	Ж.	28	Эп	То же	Да, рутинная	8 ВГСП и СПП	То же	КФЭ
8.	Ж.	22	Эп	Да, рутинная	Нет, рутинная	4 ВГСП	« «	КФЭ
9.	Ж.	28	Эп	То же	Да, рутинная	2 ВГСП	« «	КФЭ

Примечание. Эл – эпилепсия; В-ЭЭГ – видео-ЭЭГ-мониторинг; ТКП – тонико-клонические приступы.

лобной области, принято решение о начале ПЭТ пролонгированным вальпроатом 1000 мг/сут (15 мг/кг массы тела). Обострения РС повторялись 1–2 раза в год, ЭП не было. Пациентка самостоятельно отменила ПЭТ и через 1 мес на фоне обострения РС развился статус ВГСП. Вновь начал прием вальпроата.

**Обсуждение.** ЭП у больных с РС встречаются чаще, чем в общей популяции: по нашим данным, примерно у 1% больных, что в 2,5 раза превышает популяционные показатели для взрослого населения в Московской области. ЭП при РС по своей природе неоднородны: часть из них могут быть квалифицированы как ОСП, часть – как ЭП. Более чем в 60% случаев ЭП сопровождаются вторичной генерализацией, у трети пациентов регистрируются эпизоды серийного и статусного течения. Более половины случаев возникновения ЭП связаны с обострениями РС. Возникновение ЭП связывают с локализацией бляшек вблизи коры головного мозга (при ЭП), а также с лабильностью церебральных регуляторных механизмов, сопровождающих обострение РС (при ОСП). Не исключено существование как ОСП, так и ЭП у одного и того же больного.

После купирования обострения РС ЭП могут не повторяться, однако в половине случаев эпилепсия может развиваться как самостоятельное заболевание. Пороговый риск рецидива точно указать сложно.

Назначая ПЭТ уже после первых ЭП, мы исходим из того, что у больного имеется патология, создающая стойкую предрасположенность к ЭП, поэтому риск рецидива приступов чаще всего расценивается как высокий. У пациентов, получающих ПЭТ, отмечаются хороший контроль ЭП вне обострения РС и отсутствие катастрофических обострений ЭП в периоды обострения РС. Таким образом, тактика ранней диагностики эпилепсии и назначения ПЭТ у больных РС представляется обоснованной. При адекватно подобранной ПЭТ возможно достижение полного контроля над ЭП более чем в 70% случаев при проведении ПЭТ в режиме монотерапии. Однако каждый случай требует индивидуального подхода, согласованность в действиях врача и пациента – залог успешного лечения.

Пациентам с подтвержденным диагнозом РС при возникновении ЭП необходимо проводить МРТ головного мозга с контрастированием для исключения обострения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко АН, Гусев ЕИ. Современные подходы к лечению рассеянного склероза. Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева. 2010; XLII(1):156–7. [Boyko AN, Gusev EI. Modern approaches to treatment of multiple sclerosis. *Neurologicheskij vestnik im. V.M. Bekhtereva*. 2010; XLII(1):156–7. (In Russ.)].
2. Пизова НВ. Эпилепсия у больных с рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;(4):84–7. [Pizova NV. Epilepsy at patients with multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;(4):84–7. (In Russ.)].
3. Котов СВ, Якушина ТИ, Лиждвой ВЮ. Сравнительный анализ эффективности ПИТРС при ремиттирующем течении рассеянного склероза. В кн.: Материалы XVIII всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз». Санкт-Петербург; 2011;9(3–4):91. [Kotov SV, Yakushina TI, Lizhdvoy VYu. The comparative analysis of efficiency of PITRS at the remittiruyushchy course of multiple sclerosis. In: *Materialy XVIII vsrossiyskoy konferentsii «Neuroimmunologiya. Rasseyannyi skleroz»*. [Materials XVIII of the All-Russian conference «Neuroimmunology. Multiple sclerosis»]. Saint-Petersburg; 2011; 9(3–4):91].
4. Котов СВ, Якушина ТИ, Лиждвой В.Ю. Длительное сравнительное исследование эффективности препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. Альманах клинической медицины. 2011;(25):37–40. [Kotov SV, Yakushina TI, Lizhdvoy VYu. Long comparative research of efficiency of the preparations changing the course of multiple sclerosis. *Almanac of clinical medicine*. 2011; (25):37–40. (In Russ.)].
5. Olafsson E, Benedikz J, Hauser WA. Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis: a population-based study in Iceland. *Epilepsia*. 1999 Jun;40(6):745–7.
6. Antiguada A, Sanchez JL, Zaranz JJ. Secondary epilepsy in patients with multiple sclerosis. *Neurologia*. 1994;9(7):311–2.
7. Sokic DV, Stojasavljevic N, Drulovic J, et al. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia*. 2001;42(1):72–9.
8. Moreau T, Sochurkova D, Lemesle M. Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiological-clinical correlations. *Epilepsia*. 1998;39(8):893–6.
9. Polman CH, Stephen CR, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the «McDonald» Criteria. *Ann Neurol*. 2005;(58):840–6.
10. Poser CM, Brinar VV. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy Behav*. 2003;4(1):6–12.
11. Завалишин ИА, Невская ОМ. Эпилептические приступы у пациентов с рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1984;84(6):868–71. [Zavalishin IA, Nevskaya OM. Epileptic attacks at patients with multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1984; 84(6):868–71. (In Russ.)].
12. Jeffrey L, Sponsler MD, Kendrick-Adey AC. Seizure as a manifestation of multiple sclerosis: A case report and literature review. *Epileptic Disord*. 2011 Dec;13(4):401–10. DOI: 10.1684/epd.2011.0468.
13. Striano P, Striano S, Carrieri PB, Boccella P. Epilepsia partial continua as a first symptom of multiple sclerosis: electrophysiological study of one case. *Mult Scler*. 2003;9(2):199–203.
14. Nicoletti A, Sofia V, Biondi R, et al. Epilepsy and multiple sclerosis in Sicily: a population-based study. *Epilepsia*. 2003;44(11):1445–8.
15. Muller J, Templin A, Sauer mann W. Epileptic seizures in multiple sclerosis. *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz)*. 1986;38(9):497–502.
16. Nyquist PA, Cascino GD, Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis seen at Mayo Clinic, Rochester, Minn, 1990–1998. *Mayo Clin Proc*. 2001 Oct;76(10):983–6.
17. Nyquist PA, Cascino GD, McClelland RL. Incidence of seizures in patients with multiple sclerosis: a population-based study. *Mayo Clin Proc*. 2002 Sep;77(9):910–2.
18. Okada S, Kinoshita M, Fujioka T, Yoshimura M. Two cases of multiple sclerosis with painful tonic seizures and dysesthesia ameliorated by the administration of mexiletine. *Jpn J Med*. 1991 Jul–Aug;30(4):373–5.
19. Belletrutti PJ, Courchesne CE, Gray GW. Seizure as the manifestation of relapse of multiple sclerosis in a military pilot. *Aviat Space Environ Med*. 2004; Apr;75(4):367–9.
20. Vyskocilova D, Vancurova R. Epileptic seizures as a first manifestation of multiple sclerosis. Abstracts from the 7 European Congress on Epileptology 2006;43.
21. Gurtubay IG, Gila L, Morales G, et al. Multiple sclerosis and epileptic seizures. *Rev Neurol*. 2000 May 1–15;30(9):827–32.
22. Truyen L, Barkhof F, Frequin ST, et al. Magnetic resonance imaging of epilepsy in multiple sclerosis: a case control study. Implications for treatment trials with 4-aminopyridine. *Mult Scler*. 1996Feb;1(4):213–7.
23. Eriksson M, Ben-Menachem E, Andersen O. Epileptic seizures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2002 Dec;8(6):495–9.
24. Gambardella A, Valentino P, Labate A, et al.

- Temporal lobe epilepsy as a unique manifestation of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 2003 Aug;30(3):228–32.
25. Thompson AJ, Kermode AG, Moseley IF, et al. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993 Dec;56(12):1317–20.
26. Striano P, Orefice G, Morra BV, et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci.* 2003 Dec;24(5):322–8.
27. Bolay H, Ay H, Saygi S, Ciger A. Late onset absence seizures in multiple sclerosis: a case report. *Clin Electroencephalogr.* 1995 Apr;26(2):124–30.
28. Garcia-Asensio S, Lopez del Val J, Barrena R, et al. Epilepsy as the first sign of multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 1997 Jan;25(137):80–3.
29. Kinnunen E, Wikström J. Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis. *Epilepsia.* 1986 Nov–Dec;27(6):729–33.
30. Kharatishvili I, Pitkänen A. Association of the severity of cortical damage with the occurrence of spontaneous seizures and hyperexcitability in an animal model of posttraumatic epilepsy. *Epilepsy Res.* 2010 Jun;90(1–2):47–59. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2010.03.007.
31. Котов АС, Белова ЮА. Эффективность лечения эпилепсии разными противоэпилептическими препаратами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(9):34–7. [Kotov AS, Belova YuA. Efficiency of treatment of epilepsy different antiepileptic preparations. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012;112(9):34–7. (In Russ.)].
32. Рудакова ИГ, Котов СВ, Белова ЮА, Лаврентьева НС. Леветирацетам (Кеппра) в лечении различных эпилептических синдромов у взрослых. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;109(10):25–9. [Rudakova IG, Kotov SV, Belov YuA, Lavrentyeva NS. Levetiracetam (Keppra) in treatment of various epileptic syndromes at adults. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2009;109(10):25–9. (In Russ.)].

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.