

На правах рукописи

ШАКИРЗЯНОВА СОФЬЯ РИНАТОВНА

**ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ РАССЕЯННОМ
СКЛЕРОЗЕ: КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ**

14.01.11 — нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань — 2020

Работа выполнена в Казанской государственной медицинской академии - филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Хайбуллин Тимур Ильдусович

Официальные оппоненты:

Белова Анна Наумовна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, заведующая отделением функциональной диагностики Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Давыдовская Мария Вафаевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Ведущее учреждение:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Уфа)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 года в __:__ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.190.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России на базе ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке (420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49Б) и на сайте (<http://www.kazangmu.ru>) ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук,
доцент

Лапшина Светлана Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС) (Хабиров Ф.А. и соавт., 2018; Marrie R.A. et al., 2015). РС является социально значимым заболеванием, чаще поражает лиц молодого возраста, приводя к снижению их социальной и профессиональной активности. Демиелинизирующий процесс при РС может поражать любые структуры центральной нервной системы, что объясняет развитие полиморфной симптоматики. Неврологические нарушения при РС могут быть как стойкими, так и пароксизмальными. Пароксизмальные нарушения при РС характеризуются кратковременностью, стереотипностью и склонностью к повторению (в ряде случаев, с высокой частотой).

К настоящему времени, данные о пароксизмальных нарушениях при РС являются недостаточно систематизированными. Пароксизмальные нарушения при РС подразделяются на эпилептические и неэпилептические (Хабиров Ф.А. и соавт., 2007). Первые составляют проявление симптоматической эпилепсии вследствие РС. Пароксизмальные состояния эпилептического генеза отражают развитие симптоматической эпилепсии вследствие РС. Предполагается, что частота развития эпилепсии при РС невысокая (Nyquist P.A. et al., 2001), однако существует и противоположная точка зрения (Cheng Y.Y. et al., 2012; Sokic D.V. et al., 2001). Осложняет ситуацию отсутствие полных знаний о феноменологии эпилептических приступов при РС. По литературным описаниям, у пациентов с РС и эпилепсией чаще всего наблюдают вторично-генерализованные, парциальные приступы, но с той или иной частотой встречаются эпилептический миоклонус, первично-генерализованные тонико-клонические приступы, абсансы, рефлекторные и другие приступы (Striano P. et al., 2003; Lebrun C. et al., 2006; Najafi M.R. et al., 2013). Особый интерес для исследователей представляют причинно-следственные связи между данными нозологиями. На сегодняшний день, не существует четких систематизированных знаний о клинических особенностях РС, при котором может развиваться эпилепсия. Предполагается, что развитие симптоматической эпилепсии является отражением «кортикального» варианта РС, при котором очаговые изменения локализуются преимущественно в околокортикальных и кортикальных областях головного мозга (Allen A.N. et al., 2013; Calabrese M et al., 2012). В мировой литературе встречается лишь небольшое количество исследований, посвященных сбору информации о существующей корреляции между клиническими проявлениями заболевания, данными электроэнцефалографии (ЭЭГ) и нейровизуализации посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ) (Striano P. et al., 2003; Cheng Y.Y. et al., 2012). Отдельно следует сказать о подходах к терапии эпилепсии при РС. В настоящий момент представления о факторах, негативно влияющих на эффективность терапии, являются противоречивыми. Терапия эпилепсии при РС назначается, как правило, эмпирически, врач при этом руководствуется знаниями о терапии симптоматической эпилепсии при различных сопутствующих состояниях и

нозологиях (Kelley V.J., Rodriguez M., 2009). Выявлено что, прогноз РС, протекающего с эпилептическими приступами, неблагоприятен и ассоциируется с грубым нарастанием инвалидизации пациента и ухудшением его когнитивных функций (Durmus H. et al., 2013). Другие же авторы утверждают, что наличие эпилепсии у пациентов с РС, не вносит принципиальных отличий в прогноз основного заболевания (Nyquist P.A. et al., 2001).

Высоким полиморфизмом отличаются неэпилептические пароксизмы при РС (Tuzun E., Akman-Demir G., Eraksoy M., 2001). Согласно классическим воззрениям, неэпилептические пароксизмальные феномены составляют характерные, почти патогномичные проявления РС (Rae-Grant A.D., 2013). Тем не менее, и в отношении этой группы феноменов остаётся множество малоизученных аспектов. Распространённость неэпилептических пароксизмальных нарушений при РС точно неизвестна. Для большинства этих симптомов остается спорным или неизученным топический диагноз; а этот вопрос, с учётом нередкого возникновения пароксизмальных явлений в дебюте РС, является очень важным с диагностической точки зрения для решения вопроса о наличии диссеминации патологического процесса в пространстве. С практической точки зрения очень важно, что неэпилептические пароксизмы могут имитировать, с одной стороны, эпилептические приступы, а с другой стороны, проявления других заболеваний — поражений периферической нервной системы, экстрапирамидной, сосудистой и нейродегенеративной патологии (Schmidt F.R. et al., 2012). Важность этих аспектов получила отражение в ряде последних научных работ и клинических рекомендаций, что обуславливает необходимость продолжения исследования данной научной проблемы.

Цель исследования

Выявить клинико-нейрофизиологические особенности течения РС, при которых развиваются эпилептические и неэпилептические пароксизмальные нарушения и оценить подходы к терапии.

Задачи исследования

1. Выявить особенности течения РС, при которых развивается эпилепсия.
2. Изучить нейрофизиологические и нейровизуализационные характеристики, характерные для пациентов с пароксизмальными состояниями эпилептического генеза при РС.
3. Оценить эффективность терапии антиконвульсантами у больных РС с эпилепсией.
4. Выявить особенности течения РС, при которых развиваются неэпилептические пароксизмальные нарушения.
5. Изучить нейрофизиологические и нейровизуализационные характеристики, характерные для пациентов с пароксизмальными состояниями неэпилептического генеза при РС.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка особенностей течения РС, при которых развиваются пароксизмальные нарушения эпилептического и неэпилептического генеза.

Установлено, что у пациентов с эпилептическими пароксизмами при РС чаще наблюдается тяжёлый дебют заболевания, отмечена высокая частота инвалидизирующих обострений, а также быстрое накопление неврологического дефицита и относительно выраженное когнитивное снижение.

У пациентов с неэпилептическими пароксизмами дебют заболевания чаще представлен стволовыми и мозжечковыми нарушениями, наблюдается относительная сохранность основных проводящих путей, частота тяжелых и инвалидизирующих обострений и скорость прогрессирования РС значимо ниже.

Получены и проанализированы данные о клинико-ЭЭГ-МРТ корреляциях при симптоматической эпилепсии у больных РС. Параллели между типом приступов и паттерном ЭЭГ удавалось установить в 50% случаев. Параллели между типом приступа, паттерном и локализацией МРТ и соответствующими им очагами на МРТ обнаружены в 27% случаев, а при использовании режима МРТ — импульсной последовательности с подавлением сигнала от воды и белого вещества (англ. Double Inversion Recovery — DIR) — в 31% случаев.

При проведении клинико-МРТ параллелей при неэпилептических пароксизмальных состояниях установлена топика поражения.

Выявлено, что применение базисных антиконвульсантов у больных с пароксизмальными нарушениями эпилептического генеза при РС обладает невысокой эффективностью (56%).

Практическая значимость

1. На основании полученных результатов выявлены особенности течения РС, при которых развиваются пароксизмальные нарушения, что позволит более быстро и точно провести диагностику, спрогнозировать течение основного заболевания и выбрать оптимальную тактику ведения пациентов с пароксизмальными нарушениями при РС.

2. Уточнен топический диагноз неэпилептических пароксизмальных нарушений при РС, что позволит улучшить МРТ-диагностику (выявление диссеминации демиелинизирующего процесса в пространстве) при постановке диагноза РС.

3. Предложены мероприятия по оптимизации терапии антиэпилептическими препаратами симптоматической эпилепсии у больных РС.

Личное участие

При личном участии диссертанта осуществлен набор пациентов в исследование, выполнено их клинико-анамнестическое, неврологическое и нейрофизиологическое обследование, а также анализ МРТ изображений. Диссертантом изучен и подготовлен обзор научной литературы по теме работы; поставлены цель и задачи исследования, разработаны методы исследования. Самостоятельно выполнен статистический анализ полученных данных с их интерпретацией. Формулировка основных положений, выносимых на защиту, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы принадлежит лично автору.

Положения, выносимые на защиту

1. Особенности течения РС, сопровождающихся развитием эпилепсии, характеризуются преобладанием пациентов молодого возраста (до 40 лет — 75%); развитием дебюта заболевания в виде полифокальных синдромов (21%) и

эпилептических приступов (13%); ассоциацией с тяжелыми обострениями и когнитивными нарушениями. У пациентов с эпилепсией частота обнаружения и количество околокортикальных и кортикальных очагов на МРТ составляет 92% при использовании FLAIR последовательности, и 100% при использовании DIR последовательности; продемонстрирована предрасположенность к кластеризации очагов в околокортикальной области.

2. Развитие эпилепсии при РС является неблагоприятным прогностическим фактором, приводя к более быстрому нарастанию неврологического дефицита.

3. В существенной части случаев (44%) клинически адекватный контроль над эпилептическими приступами при РС не достигается с помощью рутинных базовых препаратов (вальпроевая кислота, топирамат, карбамазепин).

4. Особенности течения РС, сопровождающихся развитием неэпилептических пароксизмальных состояний, характеризуются доминированием пациентов в возрасте до 30 лет — 55%; началом заболевания со стволовых (27%), мозжечковых (15%) нарушений и/или пароксизмальных симптомов (10%); отмечена низкая частота тяжелых обострений; меньшая скорость нарастания неврологического дефицита; относительная сохранность проводящих путей. У пациентов с неэпилептическими пароксизмами на МРТ частота обнаружения и количество околокортикальных и кортикальных очагов составила 67% при использовании FLAIR последовательности, и 70% при использовании DIR последовательности; очаговая нагрузка имеет тенденцию к кластеризации в области ствола.

Апробация результатов исследования

Апробация результатов исследования проведена на Научно-практической конференции неврологов XXI Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» (Санкт-Петербург, 2016), Республиканской научно-практической конференции с российским и международным участием «Ратнеровские чтения. Нерешенные проблемы в психоневрологии» (Казань, 2016), Конгрессе европейского комитета по исследованию и лечению рассеянного склероза 2016 (Лондон, Великобритания), (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Conference, London, UK, 2016), VIII Сибирской Межрегиональной научно-практической конференции «Аутоиммунные заболевания нервной системы - вопросы и ответы» (Новосибирск, 2017), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы. Редкие и атипичные формы» (Ярославль, 2017), на Всемирном конгрессе неврологов 2017 (Киото, Япония, 2017) (World congress of neurology, Kyoto, Japan), Конгрессе европейского комитета по исследованию и лечению рассеянного склероза 2017 (Париж, Франция), (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Conference, Paris, France, 2017).

Внедрение результатов работы

Основные результаты работы внедрены в работу поликлинического, неврологических и реабилитационных отделений ГАУЗ «РКНЦ», а также в практическую деятельность ГАУЗ «Детская городская больница №8» г. Казани,

используются в учебном процессе на кафедре неврологии (ранее – неврологии и мануальной терапии) КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедры детской неврологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Публикации

Данные диссертации отражены в 22 научных работах (в том числе, 9 работ опубликовано в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации).

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 121 странице, оформлена в традиционном стиле: состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и библиографического списка, включающего 42 отечественных и 116 иностранных литературных источников. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами и 22 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование проводилось на кафедре неврологии (ранее – кафедра неврологии и мануальной терапии) КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России на базе Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический неврологический центр» в Республиканском клинко-диагностическом центре по демиелинизирующим заболеваниям Министерства здравоохранения Республики Татарстан в период с 2015 по 2018 гг.

Для участия в настоящем исследовании из регистра больных РС в Республике Татарстан, было отобрано 149 пациентов, которые были разделены на 3 группы.

Группа 1: 48 пациентов с РС и эпилепсией (диагноз эпилепсии выставляли в соответствии с дефинициями Международной противоэпилептической лиги 2017 г. (International league against epilepsy — ILAE, 2017), (всего в официальном регистре РС в РТ 2001 пациент (на момент 01.11.2017 г.), таким образом, частота эпилепсии составила 2,4%).

2. Группа 2: 51 пациент с РС и пароксизмальными симптомами подтвержденного неэпилептического генеза. Указанным критериям, согласно данным анамнеза, также отвечали ещё 115 пациентов, но к периоду начала исследования неэпилептические пароксизмы у них уже полностью или частично разрешились, и в исследование они не включались. Общая частота неэпилептических пароксизмов среди пациентов с РС в Республике Татарстан составила, таким образом, 8,3%.

Группа 3: 50 пациентов с РС без пароксизмальных нарушений любого генеза, отобранных из общей популяции пациентов с РС, состоящих под наблюдением в РКДЦ ДЗ МЗ РТ. Использовались данные наблюдения за 1787 пациентов, которые не имели эпилептических приступов, и, на момент включения в исследования, не имели иных пароксизмальных симптомов. В качестве

источника использовалась электронная система диспансеризации РКДЦ ДЗ МЗ РТ «Парацельс-А». Из этой подгруппы случайным методом (с помощью генератора случайных чисел программного обеспечения Excel из пакета MS Office 2003) и была сформирована третья группа из 50 пациентов.

Всем 149 пациентам был проведен полный сбор жалоб, анамнеза и тщательное исследование неврологического статуса. При сборе жалоб и анамнеза, особое внимание уделяли данным о возрасте начала и симптомах дебюта заболевания; продолжительности и типе течения РС (при ремитирующем и вторично-прогрессирующем РС с обострениями дополнительно учитывалась частота обострений); дальнейшем развитии симптомов РС с определением темпов нарастания стойкого неврологического дефицита; получаемой терапии препаратами, изменяющими тип РС (ПИТРС) и её эффективности.

Неврологическое исследование проводилось с последующей оценкой по функциональным шкалам Куртцке и определение балла по расширенной шкале инвалидизации (EDSS). С целью определения показателя скорости прогрессирования РС проводилась оценка по шкале тяжести РС (англ. Multiple sclerosis severity score, MSSS), которая отражает скорость нарастания неврологического дефицита. Для оценки когнитивных функций была использована краткая шкала оценки психического статуса (англ. Mini-mental state examination, MMSE), а также проводился тест на Тест на сопоставление символов и цифр А. Смита (англ. Symbol digit modality test, SDMT)

Нейрофизиологические методы исследования включали получение результатов зрительных вызванных потенциалов головного мозга (ЗВП), соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга (ССВП), длиннолатентных рефлексов (ДЛР) при стимуляции срединного нерва, транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) и электроэнцефалографии (ЭЭГ).

Для изучения вызванных потенциалов зрительной и соматосенсорной модальностей, использовались аппарат «Нейро-МВП-4» и программа «Нейро-МВП» (ООО «Нейрософт», Иваново, Россия). Из комплекса ранних вызванных ответов на зрительную стимуляцию (N75, P100, N145, P200) для анализа использовали P100 как наиболее стабильный и значимый с клинической точки зрения. Изучали показатели его латентности, её асимметрию (в норме не более 15%) и амплитуды. Из показателей ССВП анализировали латентность кортикальных пиков N20, N30 и P45, а также время сенсорного времени центрального проведения, которые рассчитывали как разницу латентности N20 и N13 и амплитуду компонента N30–P45. Для регистрации ДЛР и анализа их параметров использовался аппарат Нейро-МВП-4 и программа Нейро-МВП-омега (ООО «Нейрософт», Иваново, Россия). Для дальнейшего анализа использовали следующие показатели: паттерн КЛР–ДЛР (коротко- и длиннолатентные рефлексы), амплитуду и латентность КЛР, амплитуду, латентность и продолжительность ДЛР 1, 2 и 3. Для регистрации показателей ТКМС с диагностической целью, использовали аппарат «Нейро-МС/Д» (Нейрософт, Россия). Исследовали параметры (амплитуду и латентность) моторного (двигательного) вызванного потенциала с верхних конечностей и время центрального проведения (ВЦП) по двигательным путям.

Проведение ЭЭГ было осуществлено по стандартной методике при использовании нейрофизиологического компьютерного комплекса «Нейрон-Спектр-4/ВП» (компания Нейрософт, Иваново, Россия) и комплекса программного обеспечения «Нейро-спектр». Регистрацию ЭЭГ осуществляли с помощью 16 электродов, расположенных по международной схеме 10-20.

МРТ головного и спинного мозга проводили на магнитно-резонансном томографе Magnetom symphony (Siemens, Германия) с напряжённостью магнитного поля 1,5 Тесла и использованием стандартных для рутинной практики последовательностей. Подсчет количества очагов производили на аксиальных изображениях головного мозга в режиме FLAIR с толщиной среза 3 мм, которые оценивались качественно/полуколичественно и количественно. Дополнительное исследование на высокопольном томографе 3 Тесла с использованием последовательности DIR (double inversion recovery), срезы 1,5 мм без межсрезового промежутка, было проведено 10 пациентам из каждой группы.

Статистическую обработку проводили с использованием программного обеспечения StatSoft Statistica (версия 7) и Excel 2003 соответственно современным рекомендациям по анализу медицинских данных.

Для характеристики количественных показателей использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), либо медиану (Me) и 25-й (LQ) и 75-й (UQ) процентиля. Среднее арифметическое и стандартное отклонение рассчитывали при нормальном распределении признака в анализируемой группе, в противном случае рассчитывали медиану и 25-й, 75-й процентиля. Нормальность распределения подтверждали с помощью критериев Шапиро–Уилкса, Колмогорова. Для характеристики качественных порядковых признаков рассчитывали Me, LQ и UQ. Для описания качественных номинальных признаков определяли их абсолютные и относительные частоты.

Для оценки разницы средних показателей использовали дисперсионный анализ, для оценки разницы медиан в несвязанных группах — непараметрический дисперсионный анализ, в связанных — критерий Вилкоксона. Для выявления различий частот использовали критерий χ^2 . Значимыми различия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-anamnestические показатели пациентов

Клинико-anamnestические характеристики каждой анализируемой группы продемонстрировали определенные различия, о которых подробнее будет сказано ниже.

Прослеживались различия в возрасте дебюта РС и его продолжительности: у пациентов группы 2 оказались ниже (22,4 лет и 93,6 месяцев, $p < 0,05$), чем в группе 1 и в контрольной группе 3 (26,6 лет и 131,3 месяцев, 28,9 лет и 182,1 месяцев соответственно). В группе 1 средний возраст начала и продолжительность заболевания также были ниже, чем в контрольной, но различия значимости не достигли.

Весьма показательной оказались различия в вариантах дебюта. В контрольной группе они отражали ситуацию в общей популяции (чаще всего заболевание начиналось с оптического неврита или синдрома миелопатии, 18 и

22% соответственно). Совершенно иная картина прослеживалась в группах 1 и 2. В группе 1 первым проявлением заболевания нередко становились атипичные варианты (13%, причем чаще всего представленные именно эпилептическим приступом) или полифокальные дебюты (21%), которые сами по себе являются прогностически неблагоприятными, и нередко также сопровождалась эпилептическими приступами. В группе 2 доминировали стволовые и мозжечковые дебюты, а также атипичные (другие) проявления, которые в данном случае были представлены неэпилептическими пароксизмальными симптомами. Основные клиничко-анамнестические показатели больных отражены в таблице 1.

Таблица 1 – Клиничко-анамнестические характеристики больных

Показатели	Группа 1 (n=48)	Группа 2 (n=51)	Группа 3 (n=50)
Возраст дебюта РС, лет [M(SD)]	26,6 (12,4) ^{*3}	22,4 (8,19) ^{*3}	28,9(13,22)
Дебют в форме, абс. (%)			
Ретробульбарный неврит	9 (19)	7 (14)	9 (18)
Стволовая симптоматика	4 (8)	14 (27) ^{*1,3}	6 (12)
Мозжечковая симптоматика	3 (6)	8 (15)	5 (10)
Миелопатии	9 (19)	7 (14)	11 (22)
Полушарные чувствительные синдромы	4 (8)	4 (8)	5 (10)
Полушарные пирамидные синдромы	3 (6)	2 (4)	5 (10)
Полифокальный	10 (21) ^{*2,3}	4 (8)	7 (14)
Атипичные (другие)	6 (13) ^{*3}	5 (10) ^{*3}	2 (4)
Продолжительность заболевания [M(SD)], мес.	131,3 (74,1)	93,6 (74,1) ^{*1,3}	182,1 (90,9)
Течение РС, абс. (%)			
Рецидивирующе-ремитирующий тип	30 (63)	46 (90) ^{*1,3}	27 (54)
Вторично-прогрессирующий тип	18 (37)	5 (10)	19 (38)
Первично-прогрессирующий тип	0 (0)	0 (0)	4 (8) ^{*1,2}
Количество пациентов, получающих ПИТРС, абс. (%), в том числе:	48 (100)	51 (100)	46 (92)
Интерфероны бета-1б	7 (15)	20 (39)	19 (38)
Интерфероны бета-1а	17 (35)	15 (29)	14 (28)
Глатирамера ацетат	22 (46)	14 (28)	12 (24)
Митоксантрон	2 (4)	1 (2)	0 (0)
Иное	0 (0)	1 (2)	1 (2)

Примечания. ^{*1,2,3} — статистически значимое различие с 1–3 группой соответственно ($p < 0,05$).

Кроме того, в обеих группах существенно отличались и типы течения РС. Ни у одного пациента в группах 1 и 2 не отмечалось первично-прогрессирующего течения РС, а в контрольной группе таких пациентов было 8% (что соответствует среднему показателю в общей популяции пациентов с РС в Республике

Татарстан). Кроме того, в группе 2 отмечалось явное преобладание пациентов с рецидивирующее-ремитирующим течением РС, которое значительно преобладало над таковым не только в контрольной группе, но и в группе 1. По получаемым ПИТРС группы существенно не отличались за исключением большего относительного количества пациентов в группе 1, получавших глатирамера ацетат (в связи с наличием неудовлетворительно контролируемых эпилептических приступов, делающих применение интерферонов бета рискованным).

Продолжая анализировать данные анамнеза и результаты оценки когнитивных функций, можно сделать вывод о том, что в развернутой стадии заболевания между пациентами описанных 3 групп также прослеживались различия, что наглядно представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Данные обследования больных

Показатели	Группа 1 (n=48)	Группа 2 (n=51)	Группа 3 (n=50)
EDSS, баллы (Me [LQ;UQ])	5,0 [3,0; 6,25]	2,0 [1,5; 3,0]	3,0 [2,0; 5,5]
Среднегодовая частота обострений, [M(SD)]	2,45 (1,01)	3,33 (0,56)* ^{1,3}	1,25 (0,77)
В том числе тяжелой степени (увеличение EDSS на 1,5 и более), [M(SD)]	1,87 (0,87) ^{2,3}	0,76 (0,65)	0,61 (0,33)
В том числе со стойкой остаточной симптоматикой, [M(SD)]	1,16 (0,32) ^{*2,3}	0,38 (0,17)	0,55 (0,25)
MSSS (Me [LQ; UQ]), баллы	4,94 [3,45; 7,14] ^{*2,3}	3,69 [1,98; 5,79]	3,90 [2,87; 5,24]
MMSE (Me [LQ; UQ]), баллы	25 [22; 28] ^{*2,3}	29 [27; 30]	28 [26; 29]
Тест SDMT, (Me [LQ; UQ], баллы	47 [39; 49] ^{*2,3}	59 [53; 66]	56 [53; 64]

Примечания. *^{1,2,3} — статистически значимое различие с 1–3 группой соответственно ($p < 0,05$).

Как оценка по шкале EDSS, так и по шкале MSSS оказались значимо более высокими в группе 1. Несколько иная ситуация прослеживалась в отношении показателей, характеризующих частоту обострений. Наиболее высокая среднегодовая частота обострений прослеживалась в группе 2. В то же время, частота тяжелых обострений и обострений с резидуальной симптоматикой оказались выше в группе 1 (1,87 и 1,16, $p < 0,05$). Близкая ситуация наблюдалась в отношении когнитивных нарушений (оценки по шкале MMSE и по тесту SDMT), которые были более наименьшими в группе 1 ($p < 0,05$), что свидетельствует о максимальной выраженности когнитивных нарушений в данной группе.

Временные отношения между развитием пароксизмальных состояний и началом РС

В целом пароксизмальные состояния эпилептического и неэпилептического генеза характеризовались принципиально различными временными соотношениями с течением рассеянного склероза. Эпилептические приступы

могли возникать до клинического дебюта (с других синдромов РС) в 19% случаев, либо как первое проявление РС (изолированно или в сочетании с другими синдромами — в 29% случаев, при этом очень характерной чертой была тенденция к возникновению эпилептических приступов в период обострений). В оставшихся 52% случаев эпилептические приступы возникали после дебюта РС, нередко при трансформации типа течения во вторично-прогрессирующее, в данном случае явной кластеризации приступов в период обострения не прослеживалось. Неэпилептические пароксизмы нередко возникали как первое и единственное проявление РС (16%) и в дальнейшем характеризовались четкой ассоциацией с обострениями. По мере увеличения продолжительности течения РС и снижения частоты обострений их частота также снижалась. В стадии вторичного прогрессирования РС пароксизмальные состояния неэпилептического генеза впервые возникали очень редко.

Клиническая характеристика эпилептических и неэпилептических пароксизмальных симптомов у пациентов с РС

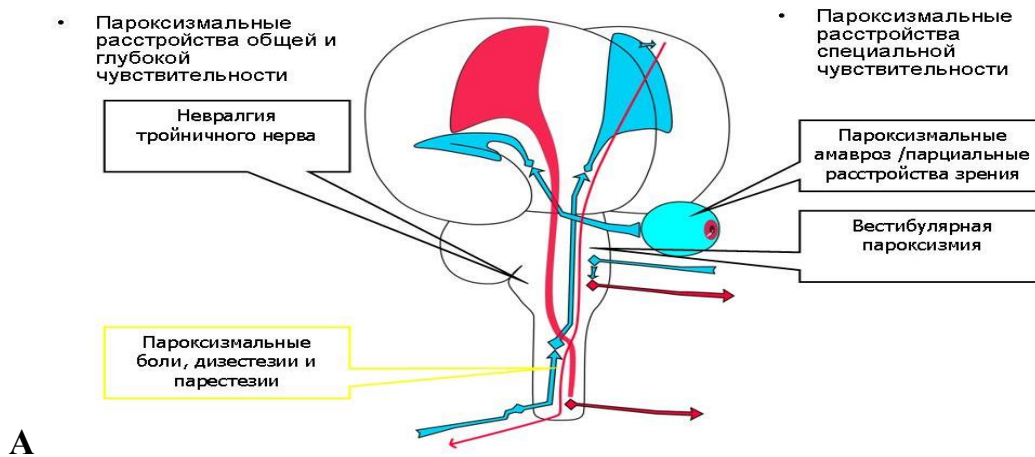
Типы наблюдаемых в группе 1 эпилептических приступов суммированы в таблице 3. У большинства пациентов доминировали приступы с фокальным началом — вторично-генерализованные (69%), в части случаев (27%) одновременно присутствовали и простые парциальные приступы (во всех случаях моторные, как правило, с началом из лобной доли). Реже наблюдали сложные парциальные приступы (17%), преимущественно из лобной, либо височной доли, которые также чаще сочетались с вторично-генерализованными приступами. Первично-генерализованные приступы тонико-клонические приступы наблюдали относительно редко (23%). Также имели место единичные наблюдения эпилептического кортикального миоклонуса (2 случая), а также 1 случай *epilepsia partialis continua* (таблица 3).

Таблица 3 – Типы эпилептических приступов у пациентов группы 1

Тип эпилептических приступов	Количество пациентов, абс. (%)
Простые парциальные приступы	13 (27)
Сложные парциальные приступы	8 (17)
Вторично-генерализованные приступы	33 (69)
Первично-генерализованные тонико-клонические приступы	11 (23)
Другие	6 (13)

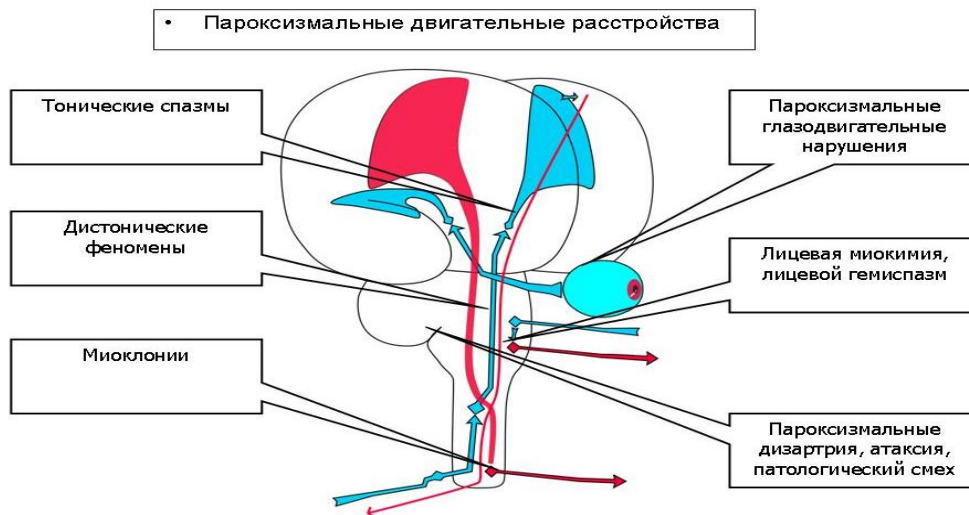
Примечание: у одного пациента могло быть несколько типов эпилептических приступов, поэтому общая сумма превышает 100%. Графа «другие» включает тонико-клонические приступы, которые невозможно было из-за недостатка информации отнести к первично - или вторично-генерализованным (3 случая), 3 случая кортикального эпилептического миоклонуса и 1 случай *epilepsia partialis continua*.

Большим клиническим разнообразием отличались неэпилептические пароксизмальные состояния. Исходя из удобства применения на практике, нами была разработана классификационная схема неэпилептических пароксизмальных состояний, учитывающая их феноменологию и преимущественную топическую обусловленность (рисунки 1 и 2).



А

Рисунок 1 — Классификационная схема неэпилептических пароксизмальных симптомов, учитывающая клиническую феноменологию и преимущественную топическую обусловленность симптомов. **А:** нарушения общей или глубокой чувствительности, нарушение специальных видов чувствительности.



Б

Рисунок 2 — Классификационная схема неэпилептических пароксизмальных симптомов, учитывающая клиническую феноменологию и преимущественную топическую обусловленность симптомов. **Б:** двигательные расстройства.

Из феноменов со стороны ЧН наиболее распространёнными были вестибулярная пароксизмия (14%) и лицевая миокимия (12%). За пределами иннервации ЧН наиболее частыми двигательными феноменами были тонические или дистонические спазмы (15%), а из расстройств чувствительности — пароксизмы болей, дизестезий, парестезий, зуда и прочих позитивных сенсорных феноменов (33%). Подробно структура и частота неэпилептических пароксизмальных симптомов представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Структура и частота неэпилептических пароксизмальных симптомов у пациентов группы 2

Пароксизмальные неэпилептические симптомы	Количество больных, абс. (%)
Нарушения специальных видов чувствительности	
Пароксизмальный амавроз и/или дисхроматопсия	3 (6)
Вестибулярная пароксизмия	7 (14)
Нарушения общей и глубокой чувствительности	
Невралгия тройничного нерва	2 (4)
Пароксизмальные боли, дизестезии и парестезии (за пределами иннервации ЧН)	17 (33)
Двигательные нарушения	
Пароксизмальные глазодвигательные нарушения (маятникообразный нистагм)	1 (2)
Лицевая миокимия / лицевой гемиспазмы	6 (12)
Синдром пароксизмальной дизартрии и атаксии	5 (10)
Тонические или дистонические феномены в конечностях	8 (15)
Сегментарная миоклония	2 (4)

Результаты нейрофизиологических методов исследования

Результаты исследования вызванных потенциалов

Изменения ЗВП прослеживались во всех трех группах. Нарушения ЗВП были представлены изменениями по демиелинизирующему типу. В группе 2 зарегистрированы самые низкие показатели латентности P100 и степени асимметрии латентности, по сравнению с группами 1 и 3, разница была статистически значимой ($p < 0,05$). Между группами 1 и 3 значимые различия между анализируемыми показателями не прослеживались.

У больных группы 1 ССВП зарегистрированы у 44 пациентов (92%), в группе 3 — у 45 пациентов (90%) по причине отсутствия или невозможности дифференцировать кортикальные компоненты ССВП с одной или двух сторон, при сохранности компонентов N9 и N13; в дальнейшем анализе данные этих пациентов не учитывались). В группе 2 пригодные для дальнейшего анализа записи удалось получить почти у всех пациентов ($n=50$). В группе 2 показатель латентности компонента N20 и времени центрального сенсорного проведения (разница между латентностью N20 и N13), по сравнению с группами 1 и 3 ($p < 0,05$), были наименьшими. По показателям латентности N30 и P45, N30–P45 статистически значимых межгрупповых различий выявить не удалось, хотя в группе 2 прослеживалась тенденция к большей его амплитуде.

Общей характеристикой вызванных потенциалов у пациентов группы 2 являлось их относительно лучшая сохранность по сравнению с пациентами группы 1 и 3, что проявлялось статистически значимыми ($p < 0,05$) меньшими значениями латентности P100 (118–120 мс vs. 134–136 и 133–134 мс

соответственно); меньшей частотой выпадения кортикальных компонентов ССВП (2 vs. 8 и 10% соответственно), меньшими латентностями компонентов.

Таким образом, следует констатировать, что относительная сохранность основных проводящих путей является необходимой предпосылкой для формирования неэпилептических пароксизмов. В свою очередь, предпосылками к лучшей сохранности могут быть более молодой возраст пациентов, невысокая частота тяжелых обострений, относительно меньшая продолжительность РС, а возможно и лучшие репаративные возможности.

Результаты транскраниальной магнитной стимуляции

В группе 1 исследование проводили только пациентам с контролируемой эпилепсией (n=29).

В группе 2 показатели латентности МВП, а также время двигательного центрального проведения были значимо ниже, чем в группе 3 и достигла статистически значимых различий ($p < 0,05$).

В группе 1 показатели латентности МВП, а также время двигательного центрального проведения были также ниже, чем в группе 3, но разница анализируемых показателей не достигла статистической значимости (вероятно, это связано с относительно малочисленной выборкой).

Результаты исследования длиннолатентных рефлексов при стимуляции срединного нерва

В группах 1 и 3 в целом отмечалась схожая картина, и доминировали паттерны 1 и 2 с усилением, либо ослаблением (вплоть до исчезновения полного) КЛР соответственно. Первый представляется вероятным коррелятом клинически выраженной спастичности, второй — мышечной гипотонии.

В группе 2 относительно часто регистрировали паттерны 3 и 4, что, возможно, отражает вовлеченность стволовых и мозжечковых структур в формирование неэпилептических пароксизмов, особенно дистонических спазмов и синдрома дизартрии-атаксии.

Параметры ДЛР в группах были в целом сопоставимы, за исключением значимого увеличения латентности ДЛР 2 в группе 1 ($p < 0,05$). Что касается количественных показателей ДЛР, то отмечалось значимое большее увеличение латентности компонента ДЛР2 у пациентов группы 1 по сравнению с 2 и 3 (70,7 vs. 63,5 и 66,3 мс соответственно).

Прослеживалась тенденция меньшей латентности компонентов ДЛР в группе 2, но она не была статистически значимой. Повышение латентности ДЛР2 у пациентов группы 1 по всей видимости в наибольшей степени связано с увеличением у них коркового релейного времени, которой превышало таковое в группах 2 и 3 (17,6 vs. 15,2 и 15,4 мс). Данный феномен, по всей видимости, отражает большую нагрузку кортикальными и околокортикальными очагами у пациентов группы 1.

Результаты электроэнцефалографии

В целом информативность рутинной ЭЭГ (в том числе при повторной записи) у пациентов группы 1 не была высокой.

Региональную эпилептиформную активность (либо региональное замедление в области, топически соответствующей наблюдаемым приступам) обнаруживали

на всём протяжении исследования только в 40% случаев, ещё в 10% случаев обнаруживали генерализованную эпилептиформную активность. В остальных случаях наблюдали неспецифическое региональное замедление (которое не могло по своей локализации считаться эпилептиформной активностью), либо неспецифические изменения. Результаты визуального анализа ЭЭГ у пациентов групп 1-3 представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Результаты визуального анализа ЭЭГ

Показатели	Количество пациентов, абс. (%)		
	Группа 1 (n = 48)	Группа 2 (n = 51)	Группа 3 (n = 50)
Нормальная или пограничная ЭЭГ	8 (17) ^{*2,3}	24 (47)	18 (36)
Диффузные общемозговые изменения	7 (14)	23 (45)	20 (40)
Очаговая медленно-волновая активность	9 (19) ^{*2}	3 (6)	10 (20)
Региональная эпилептиформная активность	19 (40) ^{*2,3}	1 (2)	2 (4)
Генерализованная эпилептиформная активность	5 (10) ^{*2,3}	0	0

Примечание:^{*1,2,3} Статистически значимые различия с группами 1–3 соответственно ($p < 0,05$).

В группах 2 и 3 эпилептиформную активность наблюдали в единичных случаях.

У 45% пациентов группы 2 и 40% пациентов группы 3 отмечены диффузные общемозговые изменения. Диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга характеризовались лёгкой или умеренной степенью, наблюдалась дезорганизация и замедление альфа-ритма, усиление бета-активности, увеличение представленности медленно-волновых компонентов, снижение или изменение реакции усвоения ритма при фотостимуляции.

У 47% пациентов группы 2 ЭЭГ была нормальной или пограничной (в группе 3 — у 36%), что было значимо ниже, чем в группе 1. Очаговая медленно-волновая активность выявлялась в группе 2 в 6%, в группе 3 — в 20%.

Для общей оценки состояния кортикальных структур данные визуального анализа дополняли результатами количественный анализ спектральной мощности ритмов ЭЭГ в отведениях F3/F4 и C3/C4, отражающих биоэлектрическую активность головного мозга, наиболее часто вовлеченную в эпилептогенез у пациентов с РС.

Каких-либо существенных различий выявлено не было. Соответственно, большей выраженности общемозговых явлений и более высокой частоты регионального замедления в группах 1 и 3 и относительные, и абсолютные показатели спектральной мощности медленноволновых ритмов у них были выше, чем в группе 2. В остальном значимых различий выявить не удалось.

Результаты нейровизуализации

Качественный и полуколичественный анализ: частота и количество околокортикальных очагов демиелинизации

Была подсчитана частота обнаружения кортикальных и околокортикальных (юкстакортикальных) очагов демиелинизации и их среднее количество в группах пациентов, как с использованием рутинных последовательностей (1,5 Тесла FLAIR) так и специальной последовательности DIR на высокопольном томографе (3 Тесла).

Частота обнаружения кортикальных и околокортикальных очагов с использованием рутинной программы исследования оказалось выше у пациентов группы 1 (различие значимо по сравнению с группой 2). Среднее количество очагов в группе 1 оказалось значимо выше по сравнению как с группой 2, так и с группой 3. При использовании специальной последовательности DIR частота обнаружения кортикальных и околокортикальных очагов в группе 1 достигала 100%, а разница между количеством очагов (в сторону преобладания в группе 1) увеличилась по сравнению с другими группами ($p < 0,05$).

Количественный анализ: показатель относительной очаговой нагрузки

При количественном анализе данных МРТ относительная очаговая нагрузка в околокортикальных областях в группе 1 была значимо выше, чем в группах 2 и 3 (2,34 vs. 0,96 и 1,54% соответственно). Одновременно отмечалась более высокая относительная очаговая нагрузка в стволе в группе 2 (2,65 vs. 1,42 и 1,28% соответственно в группах 1 и 3). Таким образом, продемонстрирована предрасположенность к кластеризации очагов в околокортикальной области у пациентов с РС и эпилепсией, с одной стороны, и в области ствола у пациентов с неэпилептическими пароксизмами, с другой стороны.

Клинико-нейрофизиологические-нейровизуализационные корреляции у пациентов группы 1

Частота клинико-ЭЭГ-МРТ корреляций не высока (27%), хотя её потенциально можно повысить путем использования высокопольных МРТ аппаратов, специальных режимов МРТ (DIR), что отражено в таблице 6.

Таблица 6 – Клинико-ЭЭГ-МРТ корреляции у пациентов с РС и эпилепсией

Показатель	Количество больных, абс. (%)
Клинико-anamnestический определенный тип приступа	45 (94)
Наличие характерного для данного типа приступа ЭЭГ паттерна	24 (50)
Наличие характерного для данного типа приступа ЭЭГ паттерна с соответствующей локализацией	19 (40)
Наличие характерного для данного приступа ЭЭГ паттерна с соответствующей локализацией + наличие очаговых изменений, объясняющих наблюдаемый клинико-ЭЭГ феномен	13 / 15 (27/31)*

Примечание: включение в анализ результатов МРТ в режиме DIR позволило выявить ещё двух пациентов.

В целом, в случае фокально начинающихся приступов и тщательном обследовании пациента установление полной корреляции является вполне решаемой рутинной задачей. Сложнее поддаются интерпретации случаи с первично-генерализованной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, которую (в контексте РС) проблематично связать с каким-либо определенным субстратом, а также случаи полифокальной эпилептиформной активности или её отсутствия.

Клинико-нейровизуализационные корреляции у пациентов группы 2

Краткая клиническая характеристика наблюдавшихся у пациентов с РС пароксизмальных состояний неэпилептического генеза, и их преимущественная топическая обусловленность представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Клинические и нейровизуализационные характеристики неэпилептических пароксизмальных состояний у пациентов группы 2

Функциональная система ЦНС	Название, краткая клиническая характеристика	Преимущественная локализация очагов демиелинизации
Черепные нервы		
II пары	Пароксизмальный амавроз (дисхроматопсия, гемианопсия): развивающиеся в рамках ретробульбарного неврита преходящие резкие кратковременные эпизоды снижения остроты зрения, нарушения восприятия цвета, гемианопсия	Зрительные нерв, перекрест и тракт
III, IV, VI пары	Преходящие кратковременные эпизоды косоглазия в любой плоскости; диплопии; девиации взора; маятникообразного нистагма	Система заднего продольного пучка, её связи с мозжечком и ядрами глазодвигательных нервов
V пара	Тригеминальная невралгия (приступы типичных лицевых болей, как при идиопатической тригеминальной невралгии)	Внутристволовая часть корешка тройничного нерва
VII пара	Лицевая миокимия / гемиспазм (приступы миокимий в мимических мышцах различной распространённости — вплоть до гемиспазма; могут быть пролонгированными)	Внутристволовая часть корешка лицевого нерва
VIII пара	Вестибулярная пароксизмия (кратковременные эпизоды выраженного системного головокружения с комплексом сопутствующих ему вегетативных расстройств)	Внутристволовая часть корешка преддверной порции VIII пары или вестибулярные ядра

Продолжение таблицы 7

Функциональная система ЦНС	Название, краткая клиническая характеристика	Преимущественная локализация очагов демиелинизации
Черепные нервы		
IX, X, XII пары	Пароксизмальная дизартрия (кратковременные стереотипные приступы смешанной дизартрии, обычно в сочетании с атаксией в руке)	Мост и продолговатый мозг, их связи с мозжечком
Двигательная система	Тонические спазмы: феномены, напоминающие сегментарную или гемидистоонию (в одной конечности или по гемитипу), могут быть пролонгированными	Пирамидный тракт от подкоркового белого вещества до спинного мозга (чаще внутренняя капсула — при гемиспазмах, ствол или спинной мозг)
	Пароксизмальная дистония конечностей, пароксизмальный дистонический тремор: феномен, клинически соответствующий регионарной или гемидистонии, может быть пролонгированным, нет феноменов жеста антагониста или «сенсорных трюков»	Пирамидный тракт на уровне ствола мозга
	Миоклонический гиперкинез (миоклонические подергивания в мышцах конечностей, чаще всего с сегментарным распределением)	Ствол мозга или интраспинальная часть передних корешков спинномозговых нервов
Координаторная система	Пароксизмальная атаксия (атаксия в руке, чаще односторонняя, иногда с тремором; обычно сопровождается пароксизмальную дизартрию)	Средние мозжечковые ножки, глубокое белое вещество мозжечка, мост и продолговатый мозг
Чувствительная система	Пароксизмальные боли, парестезии, дизестезии, зуд и другие феномены, обычно с сегментарным распределением (или вовлекают несколько сегментов)	Интраспинальная часть задних корешков спинномозговых нервов

В дифференциально-диагностическом аспекте следует учитывать, что неэпилептические пароксизмы, как правило, развиваются на ранних стадиях ремитирующего РС и характеризуются временной кластеризацией в периоды обострений. Следовательно, их появление сочетается с развитием других (не пароксизмальных) симптомов обострения (а генерализованные и сложно-парциальные приступы, естественно, отсутствуют). Неэпилептические пароксизмы могут быть более длительными, чем эпилептические приступы и нередко возникают с очень высокой частотой. Сознание при них никогда не утрачивается. Кроме того, локализация неэпилептических пароксизмов нередко имеет сегментарный характер (в случае их спинального происхождения), либо соответствует области иннервации того или иного черепного нерва.

Оптимизация терапии эпилепсии у пациентов с РС

Клинически приемлемый контроль приступов был достигнут только у 27 пациентов (56%). В этой связи мы попытались использовать в качестве дополнительного антиэпилептического средства леветирацетам (либо как второй препарат *de novo*, либо в качестве замены второго уже получаемого препарата). Выбор данного препарата был произведен в связи со следующими соображениями: эффективность практически при всех типах приступов; благоприятный профиль переносимости; отсутствие значимых лекарственных взаимодействий; относительная доступность (в связи с появлением генерических препаратов левотирацетама); потенциальное позитивное влияние на когнитивные функции. В общей сложности препарат был назначен 15 пациентам с неудовлетворительным контролем эпилептических приступов. Через средний период наблюдения в 11 месяцев (от 6 до 21 месяца) клинически приемлемый контроль был достигнут у 5 пациентов, а полный контроль — ещё у 1 пациента. Незначительность выборки, периода назначения, отсутствие рандомизации и группы контроля, естественно, не позволяют делать из нашего наблюдения какие-либо достоверные выводы. Тем не менее, позитивный пилотный опыт применения леветирацетама при эпилепсии у больных РС создает предпосылки для проведения более адекватных исследований его эффективности и переносимости у этой категории пациентов.

К началу нашего исследования получаемая пациентами терапия выглядела следующим образом (таблица 8).

Таблица 8 – Антиэпилептические препараты, получаемые пациентами с РС и эпилепсией (группа 1)

Показатель	Количество больных, абс. (%)
Вальпроевая кислота	17 (35)
Карбамазепин	14 (29)
Вальпроевая кислота и карбамазепин	4 (8)
Вальпроевая кислота и топирамат	9 (19)
Другие комбинации	2 (4)
Нет терапии*	2 (4)

Примечание: терапия не проводилась в связи с социальными факторами и/или отказом пациента.

Назначение антиэпилептических препаратов проводили в соответствии с общепринятыми принципами (использование адекватного типу приступов препарата, медленная титрация дозы до достижения адекватной, постепенная смена терапии по необходимости, учёт лекарственных взаимодействий, мониторинг и коррекция побочных эффектов).

ВЫВОДЫ

1. Особенности течения РС, при которых развивается эпилепсия, включают дебют в относительно молодом возрасте (26,6 лет); доминирование пациентов молодого и среднего возраста (75% до 40 лет); начало заболевания с полифокального синдрома (21%) и/или эпилептических приступов (13%); высокую среднегодовую частоту обострений (2,45), в том числе тяжёлых (1,87) и с резидуальными симптомами (1,16); более выраженные когнитивные нарушения (медиана MMSE 25 баллов); высокую скорость нарастания неврологического дефицита (медиана MSSS 4,94) ($p < 0,05$ по сравнению как с пациентами с неэпилептическими приступами, так и с контрольной группой).

2. Эпилептиформную активность у пациентов с РС и эпилепсией регистрируют в 50% случаев, в том числе региональную в 40% случаев, генерализованную в 10% случаев; дополнительными нейрофизиологическими особенностями пациентов с эпилепсией при РС являются бóльшая латентность компонента ДЛР2 (70,7 мс) и кортикального релейного времени (17,6 мс). Отмечена более высокая относительная очаговая нагрузка в околокортикальных областях (2,34%) ($p < 0,05$ по сравнению как с пациентами с неэпилептическими приступами, так и с контрольной группой).

3. Терапия базисными антиэпилептическими препаратами или их комбинациями у пациентов с эпилепсией и РС обладает невысокой эффективностью: удовлетворительный контроль приступов достигается в 56% случаев.

4. Особенности течения РС, при которых развиваются неэпилептические пароксизмальные феномены, включают: дебют в более молодом возрасте (22,4 года); доминирование пациентов молодого возраста (55% до 30 лет); начало заболевания со стволовых (27%), мозжечковых (15%) нарушений и/или пароксизмальных симптомов (10%); высокую среднегодовую частоту обострений (3,33), но с низкой частотой тяжёлых обострений (0,76) и обострений с резидуальными симптомами (0,38); малую выраженность когнитивных нарушений (медиана MMSE 29 баллов); меньшую скорость нарастания неврологического дефицита (медиана MSSS 3,69) ($p < 0,05$ по сравнению как с пациентами с эпилептическими приступами, так и с контрольной группой).

5. Нейрофизиологические характеристики, типичные для пациентов с неэпилептическими пароксизмальными нарушениями при РС, включают относительную сохранность вызванных потенциалов, о чем свидетельствует значения латентности P100 (118–120 мс); меньшая частота выпадения кортикальных компонентов ССВП (2%); меньшие латентности компонента ДЛР2 (63,5 мс) и кортикального релейного времени (15,2 мс). Отмечена более высокая относительная очаговая нагрузка в стволе (2,65%) ($p < 0,05$ по сравнению как с пациентами с эпилептическими приступами, так и с контрольной группой).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для улучшения дифференциальной диагностики эпилептических и неэпилептических приступов у пациентов с РС необходимо учитывать возраст начала и форму дебюта заболевания, продолжительность заболевания, частоту возникновения и тяжесть обострений РС, результаты данных нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований.

2. В целях оптимизации синдромальной, топической и дифференциальной диагностики неэпилептических пароксизмальных расстройств у пациентов с РС предлагается использовать разработанную для них классификационную схему, основанную на феноменологии пароксизмальных симптомов и их топической обусловленности.

3. Удовлетворительный контроль приступов у пациентов с РС и эпилепсией с помощью базисных антиэпилептических препаратов достигается только в 56% случаев. Назначение леветирацетама как второго средства к базисным антиэпилептическим препаратам (вальпроевой кислоте, топирамату, карбамазепину) позволяет улучшить контроль приступов у 12,5% пациентов, что делает препарат потенциально приемлемым для использования при эпилепсии у больных РС.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективами дальнейшей разработки темы, посвященной проблеме пароксизмальных состояний эпилептического и неэпилептического генеза при РС, является определение и, в первую очередь, оптимизация диагностического подхода к раннему выявлению пароксизмальных нарушений у пациентов с РС на всех уровнях оказания медицинской помощи, а также разработка индивидуализированной терапии с выбором оптимальных методов лечения на самых ранних этапах заболевания с целью поддержания и продления должного качества жизни у данной категории больных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Эпилепсия при рассеянном склерозе (обзор литературы и собственные данные) / Ф.А. Хабиров, Т.И. Хайбуллин, С.Р. Шакирзянова и др. // *Практическая медицина*. — 2015. — Т. 90, № 5. — С. 119–124.
2. Пароксизмальные нарушения при рассеянном склерозе: учебное пособие / Ф.А. Хабиров, Т.И. Хайбуллин, С.Р. Шакирзянова и др. — Казань: ИД «МеДДок», 2015. — 20 с.
3. Тремор при рассеянном склерозе: учебное пособие / Т.И. Хайбуллин, Ф.А. Хабиров, С.Р. Шакирзянова и др. — Казань: ИД «МеДДок», 2015. — 64 с.
4. Пароксизмальные состояния эпилептического генеза при рассеянном склерозе / С.Р. Шакирзянова, Е.В. Гранатов, Л.А. Аверьянова и др. // *Материалы X Юбилейной Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков*. — Курск, 2016. — Т. 2. — С. 440–443.
5. Шакирзянова, С.Р. Эпилепсия при рассеянном склерозе / С.Р. Шакирзянова, Т.И. Хайбуллин // *Сборник материалов Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Проблемы медицины и биологии»*. — Кемерово, 2016. — С. 135.
6. Шакирзянова, С.Р. Диагностические различия пароксизмальных состояний при рассеянном склерозе / С.Р. Шакирзянова, Л.А. Аверьянова, Е.В. Гранатов //

Сборник материалов конференции РМАПО «Международная научно-практическая конференция молодых ученых «Шаг в завтра». — Москва, 2016. — Т. 2. — С. 204–206.

7. Анализ эффективности и безопасности биоаналога интерферона бета-1а для внутримышечного введения в лечении рассеянного склероза / Ф.А. Хабиров, Л.А. Аверьянова, С.Р. Шакирзянова и др. // Современная медицина. — 2016. — №1 (1) Неврология/Психиатрия. — С. 140–143.

8. Применение церебролизина у больных рассеянным склерозом в стадии регресса обострения / Ф.А. Хабиров, Т.И. Хайбуллин, Е.В. Гранатов, С.Р. Шакирзянова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2016. — № 12. — С. 48–53.

9. Результаты открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности препарата Аксоглатиран® ФС (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) в сравнении с препаратом Копаксон®-Тева (Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль) у пациентов с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом / Ф.А. Хабиров, Т.И. Хайбуллин, С.Р. Шакирзянова и др. // Нервно-мышечные болезни. — 2016. — Т. 6, № 4. — С. 28–36.

10. Влияние экзогенных нейропептидов на процессы ремиелинизации у больных рассеянным склерозом / Ф.А. Хабиров, Т.И. Хайбуллин, С.Р. Шакирзянова и др. // Нейроиммунология. Научно-практическая конференция неврологов. XXI Всероссийская конференция «Нейроиммунология. Рассеянный склероз». IV Симпозиум «Современные возможности нейровизуализации»: материалы. — 2016. — Т. 13, № 1-2. — С. 74-75.

11. Атипичные проявления рассеянного склероза в дебюте заболевания: сложности диагностики и дифференциальной диагностики / С.Р. Шакирзянова, Л.А. Аверьянова, Е.В. Гранатов, Т.И. Хайбуллин // Материалы VIII Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Аутоиммунные заболевания нервной системы – вопросы и ответы». – Новосибирск, 2017. – С.75-76.

12. Хайбуллин, Т.И. Коротколатентные и длиннолатентные рефлексы: механизм генерации, их интерпретация и клиническая применимость / Т.И. Хайбуллин, Е.В. Гранатов, С.Р. Шакирзянова // Практическая медицина. — 2017. — № 1 (102). — С. 52–59.

13. Применение церебролизина у больных рассеянным склерозом в стадии регресса обострения / Ф.А. Хабиров, Т.И. Хайбуллин, Е.В. Гранатов, С.Р. Шакирзянова // Практическая медицина. – 2017. – Т. 1, № 1 (102). – С. 177–184.

14. Efficacy and safety of interferon beta-1a for intramuscular injections biosimilar in patients with relapsing remitting multiple sclerosis/ F. Khabirov, L. Averianova, S. Shakirzianova et al. // Journal of the Neurological Sciences. — 2017. — Vol. 381 (Suppl.). — P. 446–447.

15. Нерутинные методы нейрофизиологического обследования больных в диагностически сложных случаях рассеянного склероза / Ф.А. Хабиров, Е.В. Гранатов, С.Р. Шакирзянова и др. // Материалы XXII Всероссийской научно-практической конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз». — СПб, 2017. — С. 69–70.

16. Реабилитация больных рассеянным склерозом с двигательными и сенсорными нарушениями / Е.В. Гранатов, С.Р. Шакирзянова, Ж.Ф. Сабиров, М.А. Якупов // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Современный этап развития науки и практики медицинской реабилитации и спортивной медицины в РФ»*. – Казань, 2017. — С. 97–99.

17. Анализ эффективности и переносимости биоаналога интерферона бета-1а для внутримышечного введения в лечении рассеянного склероза в сравнении с другими ПИТРС первой линии / А.Я. Дыханов, Л.А. Аверьянова, С.Р. Шакирзянова и др. // *Современная медицина*. — 2018. — № 1 (9). — С. 37–40.

18. Результаты открытого сравнительного ретроспективного исследования особенностей рассеянного склероза на фоне терапии препаратом инфибета и другими биоаналогами интерферонов бета и глатирамера ацетатом / Ф.А. Хабиров, Т.И. Хайбуллин, С.Р. Шакирзянова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.—2018. — Т. 118, № 3. — С. 18–26.

19. Рассеянный склероз: диагностика, лечение, реабилитация: монография / Ф.А. Хабиров, Е. П. Евдошенко, С.Р. Шакирзянова и др.; под редакцией Ф.А. Хабирова. — Казань: ИД «МеДДок», 2018. — 120 с.

20. Шакирзянова, С.Р. Пароксизмальные нарушения неэпилептического генеза при рассеянном склерозе / С.Р. Шакирзянова, Г.М. Ахмедова, М.А. Якупов // Практическая медицина. — 2018. — Т. 16, № 6. — С. 174 – 177.

21. Ключевые патогенетические механизмы рассеянного склероза и возможности направленного воздействия на них: состояние проблемы / Т.И. Хайбуллин, Н.Н. Бабичева, С.Р. Шакирзянова и др. // *Практическая медицина*. — 2018. — Т. 16, № 10. — С. 43 — 46.

22. Прогрессирующие формы рассеянного склероза / Ф.А. Хабиров, Т.И. Хайбуллин, С.Р. Шакирзянова и др. // Практическая медицина. — 2018. — Т. 16, № 10. — С. 39 — 42.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЦП – время центрального проведения;

ДЛР/КЛР – длинно- и коротколатентные рефлекс;

ЗВП — зрительные вызванные потенциалы;

МВП – моторные вызванные потенциалы;

МРТ — магнитно-резонансная томография;

РС — рассеянный склероз;

ССВП — соматосенсорные вызванные потенциалы;

ТКМС — транскраниальная магнитная стимуляция;

ЦНС — центральная нервная система;

ЭЭГ – элетроэнцефалография.