

Эпилепсия, ассоциированная с рассеянным склерозом (современное состояние проблемы)

А. В. Василенко^{1,2}, В. Е. Дружинина^{1,2}, В. В. Голдобин²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор современного состояния проблемы коморбидности рассеянного склероза (РС) и эпилептических приступов (ЭП). Эпилепсия встречается у пациентов с РС в 3–6 раз чаще, чем в популяции. Патогенетическая связь заболеваний является двунаправленной: демиелинизация и атрофия серого вещества при РС способствуют эпилептогенезу, в то время как эпилептическая активность может усугублять нейродегенерацию. Клиническая картина ЭП и РС гетерогенна и может включать как фокальные, так и генерализованные приступы, которые нередко служат первым проявлением демиелинизирующего заболевания. В диагностике важную роль играют электроэнцефалографическое исследование и магнитно-резонансная томография головного мозга, выявляющие очаговую активность и структурные изменения коры. Лечение требует комплексного подхода, при этом ряд препаратов, модифицирующих течение РС, и противосудорожных средств могут оказывать взаимное положительное влияние.

Заключение. Коморбидность рассеянного склероза и эпилепсии представляет собой сложную проблему ввиду общности патогенетических механизмов и взаимного влияния. Диагностика эпилептических приступов при РС может быть затруднена из-за вариабельной клинической картины и неспецифических изменений на электроэнцефалограмме. Учитывая высокий риск развития эпилепсии у данной категории пациентов и ее потенциальное влияние на прогрессирование инвалидизации, неврологам необходимо проявлять активную диагностическую настороженность. Дальнейшие исследования в этой области могут быть направлены на разработку оптимальной стратегии терапии данных заболеваний одновременно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, рассеянный склероз, демиелинизация.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Epilepsy associated with multiple sclerosis (current state of the problem)

A. V. Vasilenko^{1,2}, V. E. Druzhinina^{1,2}, V. V. Goldobin²

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

This article provides an overview of the current state of the problem regarding the comorbidity of multiple sclerosis (MS) and epileptic seizures (ES). Epilepsy occurs in patients with MS 3–6 times more often than in the general population; however, its prevalence and clinical manifestations are variable. The pathogenetic link between the two conditions is bidirectional: demyelination and gray matter atrophy in MS contribute to epileptogenesis, while epileptic activity itself can exacerbate neurodegeneration. The clinical manifestations of ES in MS are heterogeneous and can include both focal and generalized seizures, which often serve as the first manifestation of the demyelinating disease. Electroencephalography and cerebral magnetic-resonance imaging play a crucial role in diagnosis, revealing focal activity and structural changes in the cortex. Treatment requires a comprehensive approach, whereby some disease-modifying therapies for MS and antiepileptic drugs can have a mutually positive influence.

Conclusion. The comorbidity of multiple sclerosis and epilepsy is a complex problem due to shared pathogenetic mechanisms and mutual aggravating influence. Diagnosing epileptic seizures in MS can be challenging due to the variable clinical picture and non-specific changes on electroencephalogram. Given the high risk of developing epilepsy in this patient category and its potential impact on the progression of disability, neurologists need to maintain a high index of diagnostic suspicion. Further research in this area should be devoted to optimal treatment strategies aimed at both conditions simultaneously.

KEYWORDS: epilepsy, multiple sclerosis, demyelination.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ВВГРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз;
ДК – дендритные клетки;
ППП – простой парциальный приступ;
РРС – рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз;

РС – рассеянный склероз;
СПП – сложный парциальный приступ;
ЭП – эпилептический приступ; ЭС – эпилептический статус;
ЭЭГ – электроэнцефалограмма

Актуальность и эпидемиология

Вопрос распространенности эпилептических приступов (ЭП) при рассеянном склерозе (РС) является активно изучаемым на протяжении многих лет. Эпидемиологические данные относительно структуры заболеваемости эпилепсии

при рассеянном склерозе неоднозначны, и их систематизация значительно затруднена ввиду того, что не во всех исследованиях указаны тип/вид ЭП и тип течения РС. Таким образом, неясными остаются вопросы частоты встречаемости

ЭП при определенных типах РС, влияния типов РС на вид ЭП, возраст дебюта ЭП и риск рецидива. Дискутабельным в настоящее время является вопрос о двунаправленной связи демиелинизирующего процесса и возникновения эпилепсии – является ли демиелинизация предиктором последующего возникновения ЭП или два эти заболевания имеют более глубокие и общие механизмы развития, взаимодействуя и утяжеляя друг друга. Долгое время неоспоримым фактом являлось то, что частота возникновения ЭП у пациентов с РС в 3–6 раз выше, чем в общей популяции [1]. Тем не менее некоторые исследователи подвергают сомнению вклад РС в частоту ЭП, предполагая, что причиной приступов эпилепсии может являться коморбидная неидентифицированная патология [2]. Многие авторы считают, что ЭП при РС характерны для молодых пациентов, и указывают, что средний возраст данных больных составлял 18–41 год [3–5]. Число женщин, страдающих от ЭП при РС, превышает число мужчин, что можно объяснить большей распространенностью РС среди женщин. Систематический обзор и метаанализ, проведенные О. Mirmosayyeb и соавт. (2021), продемонстрировали неоднородность распространения эпилепсии при РС между континентами: 6, 3 и 3 % для Азии, Европы и Америки соответственно [6].

Этиопатогенез

В концепции патогенеза РС исследователи выделяют формирование очагов воспаления, демиелинизации и нейродегенерации с преимущественным поражением белого вещества головного и спинного мозга [3]. Длительное время считалось, что рассеянный склероз начинается как воспалительное заболевание, которое в последующем становится причиной нейродегенерации и аксонального повреждения [7, 8]. Другая теория предполагает, что нейродегенерация развивается независимо от воспаления [9]. В то же время J. M. Frischer и соавт. (2009) в своей работе придерживаются теории, что ключевую роль в патогенезе РС играет воспаление, так как на прогрессирующей стадии заболевания активная демиелинизация и нейродегенерация наблюдаются у пациентов с выраженным воспалением [10].

Основным фактором развития РС считается активация аутореактивных $CD4^+$ Т-клеток, которая приводит к их дифференцировке в Th1, Th2, Th17 и Treg. Th1, Th2, Th17 высвобождают провоспалительные цитокины, такие как IL-17A, IFN- γ и IL-22 [11–14]. В свою очередь, Treg высвобождают противовоспалительные цитокины: IL-10, трансформирующий фактор роста β (TGF- β) и IL-35 [11, 15]. Помимо $CD4^+$ Т-клеток в патогенезе РС выделяют также IL-17-продуцирующие $CD8^+$ Т-клетки, которые способствуют повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [11, 16] для $CD4^+$ Т-клеток [11, 17], что приводит к повреждению олигодендроцитов и их предшественников [11, 18], а также к аксональному повреждению [11, 19].

Установлено, что В-клетки активно участвуют в патогенезе РС, представляя антигены Т-клеткам [11, 20, 21] и выделяя провоспалительные цитокины, такие как TNF- α , IL-6, IL-15 и GM-CSF [11, 22]. Нейтрофилы также способствуют развитию РС, секретируя воспалительные медиаторы и ферменты и представляя антигены Т-клеткам [11, 23].

Дендритные клетки (ДК) подразделяются на миелоидные и плазматоидные, которые, в свою очередь, делятся на 2 подтипа. Миелоидные ДК стимулируют секрецию провоспалительных цитокинов. Первый подтип плазматоидных ДК способствует высвобождению IFN- α и IL-10, второй подтип – TNF- α и IL-6 [11, 24]. Двойственную роль в патогенезе РС также играют микроглия и макрофаги. Микроглия и макрофаги I подтипа продуцируют TNF- α и IL-6, хемокины и NO. Микроглия и макрофаги II подтипа обладают защитными свойствами и способствуют выделению IL-10 и TGF- β [11, 25–28].

В ходе развития нейровоспаления ряд цитокинов индуцируют экспрессию молекул адгезии (ICAM, VCAM, PECAM), в результате чего иммунные клетки проходят через ГЭБ, что приводит к повреждению миелинообразующих олигодендроцитов и миелина [3]. Демиелинизация при этом приводит к реактивному астроглиозу, способствующему активации микроглии и миграции моноцитов из периферической крови [29].

Важную роль в демиелинизации играет митохондриальное повреждение. Повреждение митохондрий при РС было подтверждено снижением активности NADH-дегидрогеназы и повышением активности комплекса IV в митохондриях, а также иммуногистохимическим исследованием белков дыхательной цепи [27, 30]. Деструкция митохондрий приводит к снижению выработки энергии и гибели аксонов в сочетании с высвобождением индуцирующего апоптоз фактора в олигодендроцитах, его транслокации в ядра и активации поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) [27, 31].

При разрушении олигодендроцитов накопленные в них ионы Fe^{2+} высвобождаются во внеклеточное пространство, что, в свою очередь, повышает восприимчивость окружающих тканей к демиелинизации и нейродегенерации. Показано, что ионы Fe^{2+} поглощаются активированными микроглией и макрофагами, при этом микроглия, содержащая Fe^{2+} , подвергается фрагментации, вследствие чего повторно высвобождаются ионы Fe^{2+} [27, 32–35].

Окислительный стресс является другим значимым механизмом, приводящим к апоптозу олигодендроцитов, аксональной дегенерации и демиелинизации. Свободные радикалы образуются вследствие митохондриальной дисфункции и присутствия ионов двухвалентных металлов [27, 34, 35].

Несмотря на то что патогенез эпилепсии, ассоциированной с рассеянным склерозом, на данный момент не до конца изучен, существует несколько теорий. Так, демиелинизация при РС приводит к нарушению ионного баланса, повышению уровня внеклеточного Na^+ и Ca^{2+} и повышению возбудимости нейронов. Большое значение для этиопатогенеза также имеет окислительный стресс [36, 37]. Вследствие накопления свободных радикалов происходит избыточная активация перекисного окисления липидов и повреждение мембрано-связывающих белков клеток. Повреждение мембран нейронов приводит к нарушению ионного гомеостаза клетки, увеличению уровня Na^+ и Ca^{2+} во внеклеточном пространстве и деполяризации мембран [38], что приводит к нарушению баланса между

возбуждением и торможением нейронов и предрасполагает к возникновению судорожной активности. Помимо этого, свободные радикалы также повышают внеклеточную концентрацию глутамата, ингибируя его обратный захват из синаптической щели. Воздействие глутамата на глутаматные рецепторы приводит к активации кальциевых каналов L-типа и увеличению внутриклеточного Ca^{2+} . Таким образом, активируется механизм глутамат-кальциевой эксайтотоксичности [39].

Двунаправленная связь патогенеза РС и ЭП

В настоящее время все больше исследований подтверждают гипотезу, что эпилепсию следует рассматривать не только как симптом в структуре РС. Внимание исследователей направлено на подтверждение двунаправленности патогенеза РС и эпилепсии. Доказано, что при РС отмечается поражение серого вещества ГМ, что также может объяснять появление и прогрессирование судорог. Так, атрофия и истончение коры ГМ чаще встречаются у пациентов с РС и ЭП, чем у пациентов с РС без ЭП [40–42]. В своем исследовании M. Calabrese и соавт. (2012) наблюдали поражение и атрофию коры ГМ у пациентов с РС и ЭП и продемонстрировали, что пациенты с прогрессирующей атрофией коры ГМ имели более высокий риск развития эпилепсии [43]. Другими авторами доказано поражение белого вещества ГМ при эпилепсии [44–46]. К механизмам поражения белого вещества при эпилепсии относятся:

- усиление пролиферации клеток-предшественников олигодендроцитов, которые не могут дифференцироваться до зрелых олигодендроцитов [47];
- нарушение дифференцировки олигодендроцитов вследствие избытка глутаминовой кислоты и глутамата, выделяемых нейронами в эпилептическом очаге;
- проникновение анти-MBP в белое вещество и повреждение миелиновых оболочек в результате нарушения ГЭБ [48, 49].

Клиническая картина

Вопрос влияния клинического течения ЭП и РС друг на друга в настоящее время остается нерешенным. A. N. Allen и соавт. (2013), проанализировав данные Оксфордского популяционного исследования в период 1963–1998 гг. и данные британской национальной статистики у больных с эпилепсией и РС в период 1999–2011 гг., пришли к выводу, что риск развития ЭП у пациентов, госпитализированных с РС, повышается в 3–4 раза. При этом в случаях, когда пациенты госпитализировались с ЭП, риск развития РС увеличивался в 1,9–2,5 раза [50]. В исследовании J. Burman и соавт. (2017) развитие эпилепсии у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим РС (RPPC) наблюдалось у 2,2%, тогда как у пациентов с прогрессирующим течением – у 5,5%, при этом доля коморбидных больных возрастала с увеличением продолжительности заболевания [51]. Таким образом, многие исследователи отмечают зависимость между возникновением ЭП и тяжестью РС. Исследование M. Grothe и соавт. (2022) продемонстрировало связь эпилепсии с прогрессированием инвалидности при РС: пациенты, страдающие от ЭП и РС, имели более высокий показатель по шкале EDSS, чем пациенты с РС без ЭП [52].

В исследовании Z. Mahamud и соавт. (2020) риск смертности у пациентов с эпилепсией при RPPC составил 3,84%, а при вторично-прогрессирующем РС (ВППС) – 6,66%, однако зависимость эпилепсии и перехода RPPC в ВППС выявлена не была [53]. Указанная зависимость была показана в работе E. Benjaminsen и соавт. (2017) [54], а также в исследовании A. Schorner и соавт. (2019), в котором ВППС наблюдался у 9 из 22 пациентов с РС и ЭП. У 5 обследуемых трансформация RPPC в ВППС имела место до развития судорог, а у 4 пациентов – после [55]. Полученные данные противоречат более ранним представлениям об отсутствии зависимости ЭП с тяжестью течения РС [56, 57].

Важно отметить, что не выявлена явная корреляция впервые развившегося ЭП с длительностью течения РС. Так, в исследовании P. Striano и соавт. (2003) пациенты были разделены на подгруппы с ранним началом ЭП (в течение 1–2 лет после постановки диагноза РС) и с поздним (в течение 8–23 лет после постановки диагноза РС). У 23% пациентов эпилепсия была первым клиническим проявлением РС [58]. Также дебют РС манифестировал ЭП у 10,5% пациентов, по данным H. Catenoix и соавт. (2010) [59], и у 24,1% – по результатам V. Shaygannejad и соавт. (2013) [60].

Среди исследователей не существует однозначного мнения в отношении типичной картины эпилепсии при РС. Так, некоторые авторы показывают, что тонико-клонические приступы встречаются чаще парциальных, другие демонстрируют, что ЭП чаще представлены простыми парциальными приступами (ППП) и сложными парциальными приступами (СПП) с вторичной генерализацией или без нее и могут изменяться по мере прогрессирования РС. В работе V. Shaygannejad и соавт. (2013) ЭП проявлялись тонико-клоническими судорогами у 79,3% больных, СПП – у 13,8% больных, ППП – у 5,9%, эпилептический статус (ЭС) на момент исследования не был зафиксирован ни у одного из пациентов [60]. Однако в исследовании H. Catenoix и соавт. (2010) у 50,7% наблюдались ППП, у 76,5% – моторные припадки и только у 5,8% – СПП. Вторичная генерализация наблюдалась у 41,8%, ЭС был зафиксирован у 26,9% пациентов, у половины из которых ЭС был первым проявлением эпилепсии [59]. По данным M. Etemadifar и соавт. (2012), у большинства больных ЭП были первично-генерализованными тонико-клоническими припадками, вторичная генерализация наблюдалась в единичных случаях [61]. В исследовании P. Striano и соавт. (2003) парциальные припадки наблюдались у всех пациентов, кроме одного, вторичная генерализация имела место в 61,5% наблюдений. В 30,7% случаев приступы были представлены моторными припадками, в 53,8% – СПП с психомоторными и вегетативными симптомами (абдоминальная аура, *deja vu*, учащенное сердцебиение, оралиментарные автоматизмы), кроме того, 1 пациент предъявлял жалобы на зрительные галлюцинации [58], что можно расценивать как проявление затылочной эпилепсии, встречающейся достаточно редко [62]. По результатам другого исследования до постановки диагноза РС ЭП не возникали ни у одного из пациентов, но стали первым клиническим проявлением РС после постановки диагноза у 40% обследуемых. Парциальные приступы с вторичной генерализацией были

выявлены у 60% пациентов, изолированные парциальные припадки – у 20%, генерализованные тонико-клонические судорожные приступы с переходом в эпилептический статус – также у 20% [63].

Диагностика

Электроэнцефалография (ЭЭГ) является обязательным методом диагностики эпилепсии. Однако современные исследования не позволяют однозначно высказаться об ЭЭГ-картине ЭП при РС. Несмотря на высокую частоту изменений на ЭЭГ у пациентов с РС и ЭП, выявление взаимосвязи ЭЭГ-картины с течением и прогрессированием РС является затруднительным. В работе P. Striano и соавт. (2003) у пациентов были выявлены очаговая пароксизмальная активность (38,5%), снижение фоновой активности (92,3%), дельта-активность (23%) и фокальная тета-дельта-активность (23%) [58]. По данным H. Catenoix и соавт. (2010), изменения на ЭЭГ отмечались у 63% обследованных: локальное замедление – у 60%, медленноволновая активность – у 25%, локальные пики – у 34% и эпилептиформная активность – у 6,3% [59]. По результатам исследования E. Benjaminsen и соавт. (2017) эпилептиформная активность была обнаружена у 17 пациентов, очаговая медленноволновая активность без эпилептиформной активности – у 20, диффузная медленноволновая активность – у 14, при этом без пароксизмальных нарушений были 18 записей [54]. В другом исследовании изменения на ЭЭГ были отмечены в 84,6% наблюдений, из них с одинаковой частотой (38,5%) встречались локальные эпилептиформные разряды, локальное замедление, генерализованные разряды (спайк-волна, полиспайк, общая пароксизмальная быстрая активность) и общее замедление [60]. Кроме того, M. Calabrese и соавт. (2012) выявили локальные изменения у 71,9% обследованных: локальные спайки (46,9%), локальные медленные волны (40,7%), а также медленноволновую активность (21,2%) [43].

Важнейшим методом инструментальной диагностики при РС является магнитно-резонансная томография (МРТ). Результаты МРТ-исследований головного мозга продемонстрировали значительно большее повреждение кортикальных и юкстакортикальных структур у обследуемых, коморбидных по ЭП и РС, по сравнению с пациентами с РС без ЭП [64, 65]. Полученные данные свидетельствуют о важности роли повреждения указанных структур в патогенезе ЭП при РС.

Возможности современного лечения

На основании теории двунаправленного патогенеза эпилепсии и РС целесообразно рассматривать взаимное влияние лечения ЭП и РС. В работе A. Rayatroug и соавт. (2021) были обобщены современные данные, доказывающие взаимное положительное влияние препаратов, изменяющих течение РС, и противосудорожных лекарственных средств [49]. К первым относятся ацетат глатирамера, уменьшающий демиелинизацию и снижающий частоту ЭП [66], финголимонд, обладающий аналогичными свойствами [67] в сочетании со способностью уменьшать выраженность активации астроцитов и микроглии [68], натализумаб, снижающий частоту фокальных и генерализованных приступов у пациентов с РС [69]. С другой стороны, свою эффективность в терапии РС показали противосудорожные препараты, вальпроевая

кислота, уменьшающая выраженность воспаления и демиелинизации [70], фенитоин, снижающий аксональную нейродегенерацию [71] и обладающий нейропротективным эффектом [72]. При этом терапия карбамазепином приводила к ухудшению течения РС со стабилизацией состояния при снижении дозировки [73].

Отдельное внимание стоит уделить нейростероидным препаратам (аллопрегналон), оказывающим благоприятный терапевтический эффект на течение ЭП и РС в экспериментальных работах [50]. На фоне назначения аллопрегналона было выявлено уменьшение выраженности нейровоспаления [74], при этом препарат также модулировал ингибирующие влияния, опосредованные рецепторами ГАМК-А [75]. В эксперименте на животных терапия аллопрегналоном позволяла отсрочить спонтанные ЭП на модели мезиальной височной эпилепсии [76], однако данный препарат не зарегистрирован для применения в человеческой популяции.

Таким образом, проблема совместного зарождения двух процессов – эпилептического и демиелинизирующего, их диагностики, клинического течения и коморбидного отягощения является актуальной и значимой. Несмотря на явные успехи в понимании общих этиопатогенетических механизмов РС и эпилепсии и их взаимного влияния, возможности эффективного лечения остаются не до конца изученными по настоящее время. Продолжение исследований в указанной области, несомненно, будет способствовать дальнейшему пониманию проблемы и улучшению длительности и качества жизни пациентов.

Список литературы / References

1. Ghezzi A, Montanini R, Basso PF. et al. Epilepsy in multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 1990; 30 (4): 218–23.
2. Langenbruch L, Krämer J, Güler S. et al. Seizures and epilepsy in multiple sclerosis: epidemiology and prognosis in a large tertiary referral center. *J Neurol.* 2019 Jul; 266 (7): 1789–1795.
3. Василенко А. В., Фоминцева М. В. Демиелинизация, эпилептизация, и пароксизмальность. В кн.: Рассеянный склероз. Продолжение учения. М.: МЕДпресс-информ, 2021. 101–124 с. Василенко А. В., Фоминцева М. В. Demyelination, epilepticism, and paroxysmality. In: Multiple sclerosis. Continuation of the exercise. Moscow: MEDpress-inform, 2021: 101–124 p. (In Russ.).
4. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V. et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci.* 2003 Dec; 24 (5): 322–8.
5. Catenoix H, Marignier R, Riffeng C. et al. Multiple sclerosis and epileptic seizures. *Mult. Scler.* 2010; 17: 96–102.
6. Mirzazadeh O, Shayannejad V, Nehzat N. et al. Prevalence of Seizure/Epilepsy in Patients with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Prev Med.* 2021 Feb 24; 12: 14.
7. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S. et al. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain.* 2000 Jun; 123 (Pt 6): 1174–83.
8. Brück W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. *J Neurol.* 2005 Nov; 252 Suppl 5: 3–9.
9. Trapp BD, Nave KA. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci.* 2008; 31: 247–69.
10. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A. et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain.* 2009 May; 132 (Pt 5): 1175–89.
11. Zong B, Yu F, Zhang X. et al. Mechanisms underlying the beneficial effects of physical exercise on multiple sclerosis: focus on immune cells. *Front Immunol.* 2023 Sep 29; 14: 1260663.
12. Zurroff L, Rezk A, Shinoda K. et al. Immune aging in multiple sclerosis is characterized by abnormal CD4 T cell activation and increased frequencies of cytotoxic CD4 T cells with advancing age. *EBioMedicine.* 2022; 82: 104179.
13. Bronge M, Rühmann S, Carvalho-Queiroz C. et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein revisited: sensitive detection of MOG-specific T-cells in multiple sclerosis. *J. Autoimmun.* 2019; 102: 38–49.
14. Dong C. Cytokine Regulation and Function in T Cells. *Annu Rev Immunol.* 2021 Apr 26; 39: 51–76.
15. Scheinecker C, Goschl L, Bonelli M. Treg cells in health and autoimmune diseases: New insights from single cell analysis. *J. Autoimmun.* 2020; 110: 102376.
16. Aydın S, Pareja J, Schallenberg VM. et al. Antigen recognition detains CD8(+) T cells at the blood-brain barrier and contributes to its breakdown. *Nat Commun.* 2023; 14 (1): 3106.
17. Huber M, Heink S, Pagenstecher A. et al. IL-17A secretion by CD8+ T cells supports Th17-mediated autoimmune encephalomyelitis. *J. Clin Invest.* 2013; 123 (1): 247–60.
18. Kirby L, Jin J, Cardona JG. et al. Oligodendrocyte precursor cells present antigen and are cytotoxic targets in inflammatory demyelination. *Nat Commun.* 2019; 10 (1): 3887.
19. Sauer BM, Schmalstieg WF, Howe CL. Axons are injured by antigen-specific CD8(+) T cells through a MHC class I- and granzyme B-dependent mechanism. *Neurobiol Dis.* 2013; 59: 194–205.
20. Jelcic I, Al Nimer F, Wang J. et al. Memory B cells activate brain-homing, autoreactive CD4(+) T cells in multiple sclerosis. *Cell.* 2018; 175 (1): 85–100 e23.
21. Bar-Or A, Fawaz L, Fan B. et al. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Ann Neurol.* 2010 Apr; 67 (4): 452–61.

22. Li R, Patterson KR, Bar-Or A. Reassessing B cell contributions in multiple sclerosis. *Nat Immunol*. 2018; 19 (7): 696–707.
23. Włodarczyk A, Løbner M, Cédile O, et al. Comparison of microglia and infiltrating CD11c-cells as antigen presenting cells for T cell proliferation and cytokine response. *J Neuroinflammation*. 2014 Mar 25; 11: 57.
24. Reizis B. Plasmacytoid dendritic cells: development, regulation, and function. *Immunity*. 2019; 50 (1): 37–50.
25. Funes SC, Rios M, Escobar-Vera J, et al. Implications of macrophage polarization in autoimmunity. *Immunology*. 2018; 154 (2): 186–95.
26. Correale J, Gaitán MI, Ysraelit MC, et al. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*. 2017 Mar 1; 140 (3): 527–546.
27. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol*. 2012 Nov 5; 8 (11): 647–56.
28. Correale J. The role of microglial activation in disease progression. *MultScler*. 2014; 20: 1288–95.
29. Linnerbauer M, Wheeler M, Quintana FJ. Astrocyte Crosstalk in CNS Inflammation. *Neuron*. 2020 Nov 25; 108 (4): 608–622.
30. Lu F, Selak M, O'Connor J, et al. Oxidative damage to mitochondrial DNA and activity of mitochondrial enzymes in chronic active lesions of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2000 Aug 15; 177 (2): 95–103.
31. Veto S, Acs P, Bauer J, et al. Inhibiting poly(ADP-ribose) polymerase: a potential therapy against oligodendrocyte death. *Brain*. 2010 Mar; 133 (Pt 3): 822–34.
32. Corrales W, Migdal MW, Luessenhop CP, et al. Iron deposits surrounding multiple sclerosis plaques. *ArchPathol Lab Med*. 1982 Aug; 106 (8): 397–9.
33. Bagnato F, Hametner S, Yao B, et al. Tracking iron in multiple sclerosis: a combined imaging and histopathological study at 7 Tesla. *Brain*. 2011 Dec; 134 (Pt 12): 3602–15.
34. Haider L. Inflammation, Iron, Energy Failure, and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2015; 2015: 725370.
35. Hametner S, Wimmer L, Haider L, et al. Iron and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Annals of Neurology*. 2013; 74 (6): 848–861.
36. Василенко А.В., Улитин А.Ю., Онищенко Л.С. и др. Постинфекционная эпилепсия: особенности клиники и диагностики. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2024; 16 (1): 18–32.
- Vasilenko A.V., Ulitin A.Yu., Onishchenko L.S. et al. Postinfectious epilepsy: clinical and diagnostic features. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2024; 16 (1): 18–32. [In Russ.].
37. Лобзин С.В., Одинак М.М., Дыскин Д.Е. и др. Оксидантный стресс и его значение в этиопатогенезе локально обусловленной эпилепсии. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2010; 3: 250–3.
- Lobzin S.V., Odinak M.M., Dyskin D.E. et al. Oxidativestressandits significance in the etio-pathogenesis of locally caused epilepsy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2010; 3: 250–3. [In Russ.].
38. Липатова Л.В., Дубинина Е.Е., Алексеева Д.В. и др. Роль окислительного стресса в патогенезе эпилепсии. Сибирское медицинское обозрение. 2017; 1: 11–16.
- Lipatova L.V., Dubinina E.E., Alekseeva D.V. et al. The role of oxidativestress in the pathogenesis of epilepsy. *Siberian Medical Review*. 2017; 1: 11–16. [In Russ.].
39. Тибеккина Л.М., Чарыева Г.Ш., Кушнirenko Я.Н. Окислительный стресс и его роль в течении эпилепсии. Обзор литературы. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2024; 19 (1): 28–44.
- Tibekina L.M., Charyeva G. Sh., Kushnirenko Ya. N. Oxidative stress and its role in the course of epilepsy. *Literature review. Bulletin of St. Petersburg University. Medicine*. 2024; 19 (1): 28–44. [In Russ.].
40. Moreau T, Sochurkova D, Lemesle M. et al. Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiological-clinical correlations. *Epilepsia*. 1998 Aug; 39 (8): 893–6.
41. Sokic DV, Stojkovicjevic N, Drulovic J. et al. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia*. 2001 Jan; 42 (1): 72–9.
42. van Munster CE, Jonkman LE, Weinstein HC, et al. Gray matter damage in multiple sclerosis: Impact on clinical symptoms. *Neuroscience*. 2015 Sep 10; 303: 446–61.
43. Calabrese M, Grossi P, Favaretto A, et al. Cortical pathology in multiple sclerosis patients with epilepsy: a 3 year longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jan; 83 (1): 49–54.
44. Chen J, Ngo A, Rodriguez-Crueses R, et al. A worldwide enigma study on epilepsy-related gray and white matter compromise across the adult lifespan. *bioRxiv [Preprint]*. 2024 Mar 6; 2024.03.02.583073. DOI: 10.1101/2024.03.02.583073
45. Xie Z, Chen Z, Jiang Y, et al. Causal relationships between epilepsy and the microstructure of the white matter: A Mendelian randomization study. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Nov 1; 103 (44): e40090.
46. Hutton SN, Huynh KH, Bonilha L, et al. White matter abnormalities across different epilepsy syndromes in adults: an ENIGMA-Epilepsy study. *Brain*. 2020 Aug 1; 143 (8): 2454–2473.
47. Hu X, Wang J.-Y., Gu R, et al. The relationship between the occurrence of intractable epilepsy with glial cells and myelin sheath – An experimental study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2016; 20: 4516–4524.
48. You Y., Bai H., Wang C. et al. Myelin damage of hippocampus and cerebral cortex in rat pentylenetetrazol model. *Brain Res*. 2011; 1381: 208–216.
49. Rayatpour A, Farhangi S, Verdaguer E, et al. The Cross Talk between Underlying Mechanisms of Multiple Sclerosis and Epilepsy May Provide New Insights for More Efficient Therapies. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Oct 11; 14 (10): 1031.
50. Allen AN, Seminog OO, Goldacre MJ. Association between multiple sclerosis and epilepsy: large population-based record-linkage studies. *BMC Neurol*. 2013 Dec 4; 13: 189.
51. Burman J, Zelano J. Epilepsy in multiple sclerosis: A nationwide population-based register study. *Neurology*. 2017 Dec 12; 89 (24): 2462–2468.
52. Grothe M, Ellenberger D, von Podewils F, et al. Epilepsy as a predictor of disease progression in multiple sclerosis. *MultScler*. 2022 May; 28 (6): 942–949.
53. Mahamud Z, Burman J, Zelano J. Prognostic impact of epilepsy in multiple sclerosis. *MultSclerRelatDisord*. 2020 Feb; 38: 101497.
54. Benjaminen E, Myhr KM, Alstadhaug KB. The prevalence and characteristics of epilepsy in patients with multiple sclerosis in Nordland county, Norway. *Seizure*. 2017 Nov; 52: 131–135.
55. Schorner A, Weissert R. Patients with Epileptic Seizures and Multiple Sclerosis in a Multiple Sclerosis Center in Southern Germany Between 2003–2015. *Front Neurol*. 2019 Jun 6; 10: 613.
56. Kinnunen E, Wikström J. Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis. *Epilepsia*. 1986 Nov-Dec; 27 (6): 729–33.
57. Ghezzi A, Montanini R, Basso PF, Zaffaroni M, Massimo E, Cazzullo CL. Epilepsy in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 1990; 30 (4): 218–23.
58. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neural Sci*. 2003 Dec; 24 (5): 322–8.
59. Catenioix H, Marignier R, Ritteng C, et al. Multiple sclerosis and epileptic seizures. *Mult. Scler*. 2010; 17: 96–102.
60. Shaygannejad V, Ashtari F, Zare M, et al. Seizure characteristics in multiple sclerosis patients. *J Res Med Sci*. 2013 Mar; 18 (Suppl 1): S74–7.
61. Etemadifar M, Abtahi SH, Tabrizi N. Epileptic seizures in early-onset multiple sclerosis. *Arch Iran Med*. 2012 Jun; 15 (6): 381–3.
62. Василенко А.В., Дружинина В.Е., Себедев К.И. и др. Затылочно-долевая эпилепсия, ассоциированная с интрапаренхиматозной шванномой затылочной локализации: современный взгляд на проблему. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.А. Поленова. 2024; XVI (2): 138–149. DOI: 10.56618/2071-2693_2024_16_2_138
- Vasilenko A.V., Druzhinina V.E., Sebelev K.I. et al. Occipital-lobe epilepsy associated with intraparenchymal schwannoma in the occipital lobe: a modern perspective on the problem. *Russian neurosurgical journal named after professor A.L. Polenov*. 2024; XVI (2): 138–149. [In Russ.]. DOI: 10.56618/2071-2693_2024_16_2_138
63. Uribe-San-Martin R, Ciampi-Diaz E, Suarez-Hernandez F, et al. Prevalence of epilepsy in a cohort of patients with multiple sclerosis. *Seizure*. 2014 Jan; 23 (1): 81–3.
64. Martinez-Lapiscina EH, Ayuso T, Lacruz F, et al. Cortico-juxtacortical involvement increases risk of epileptic seizures in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2013 Jul; 128 (1): 24–31.
65. Thompson A, Kermod AG, Moseley IF, et al. Seizures due to multiple sclerosis: Seven patients with MRI correlations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1993; 56: 1317–1320.
66. You Y, Zhao Y, Bai H, et al. Glatiramer acetate, an anti-demyelination drug, reduced rats' epileptic seizures induced by pentylenetetrazol via protection of myelin sheath. *Eur. J. Pharm. Sci*. 2013; 49: 366–370.
67. Yazdi A, Baharvand H, Javan M. Enhanced remyelination following lysolecithin-induced demyelination in mice under treatment with fingolimod (FTY720) *Neuroscience*. 2015; 311: 34–44.
68. Gol M, Ghorbanian D, Hassanzadeh S, et al. Fingolimod enhances myelin repair of hippocampus in pentylenetetrazol-induced kindling model. *Eur. J. Pharm. Sci*. 2017; 96: 722–83.
69. Sotgiu S, Murrighile MR, Constantin G. Treatment of refractory epilepsy with natalizumab in a patient with multiple sclerosis. *Case report. BMC Neurol*. 2010; 10: 84.
70. Lv J, Du C, Wei W, et al. The Antiepileptic Drug Valproic Acid Restores T Cell Homeostasis and Ameliorates Pathogenesis of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J. Biol. Chem*. 2012; 287: 28656–28665.
71. Lo AC, Saab CY, Black JA, et al. Phenytoin Protects Spinal Cord Axons and Preserves Axonal Conduction and Neurological Function in a Model of Neuroinflammation *In Vivo*. *J. Neurophysiol*. 2003; 90: 3566–3571.
72. Raftopoulos R, Hickman SJ, Toosy A, et al. Phenytoin for neuroprotection in patients with acute optic neuritis: A randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 259–269.
73. Solaro C, Brichetto G, Battaglia MA, et al. Antiepileptic medications in multiple sclerosis: Adverse effects in a three-year follow-up study. *Neurol. Sci*. 2005; 25: 307–310.
74. Noorbakhsh F, Baker GB, Power C. Allopregnanolone and neuroinflammation: A focus on multiple sclerosis. *Front. Cell. Neurosci*. 2014; 8: 134.
75. Meletti S, Lucchi C, Monti G, et al. Decreased allopregnanolone levels in cerebrospinal fluid obtained during status epilepticus. *Epilepsia*. 2017; 58: e16–e20.
76. Lévesque M., Biagini G., Avoli M. Neurosteroids and focal epileptic disorders. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21: 9391.

Статья поступила / Received 20.11.2025
 Получена после рецензирования / Revised 30.11.2025
 Принята в печать / Accepted 01.12.2025

Сведения об авторах

Василенко Анна Владимировна, к.м.н., зав. учебной частью, доцент кафедры нейрохирургии с клиникой Института медицинского образования¹; доцент кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова². SPIN-код: 2730-3920. ORCID: 0000-0003-0190-3335

Дружинина Валерия Евгеньевна, аспирант кафедры нейрохирургии с клиникой Института медицинского образования¹; ординатор кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова². SPIN-код: 8430-9680. ORCID: 0009-0005-1600-9389

Голдобин Виталий Витальевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова², член Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Европейской академии неврологии. SPIN-код: 4344-5782. ORCID: 0000-0001-9245-8067

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Василенко Анна Владимировна. E-mail: vasilenko_anna@list.ru

About authors

Vasilenko Anna V., PhD Med, head of teaching unit, associate professor at Neurosurgery Dept¹, associate professor at Neurology Dept named after academician S.V. Davidenkov². SPIN-code: 2730-3920. ORCID: 0000-0003-0190-3335

Druzhinina Valeriya E., postgraduate student at Neurosurgery Dept¹, resident at Neurology Dept named after academician S.V. Davidenkov².

SPIN-code: 8430-9680. ORCID: 0009-0005-1600-9389

Goldobin Vitaliy V., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Neurology named after academician S.N. Davidenkov², member of the Association of Neurologists of St. Petersburg and the Leningrad Region, European Academy of Neurology. SPIN-code: 4344-5782. ORCID: 0000-0001-9245-8067

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Vasilenko Anna V. E-mail: vasilenko_anna@list.ru

Для цитирования: Василенко А.В., Дружинина В.Е., Голдобин В.В. Эпилепсия, ассоциированная с рассеянным склерозом (современное состояние проблемы). Медицинский алфавит. 2025; (32): 30–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-30-34>

For citation: Vasilenko A.V., Druzhinina V.E., Goldobin V.V. Epilepsy associated with multiple sclerosis (current state of the problem). *Medical alphabet*. 2025; (32): 30–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-30-34>

