

doi: 10.17116/jnevro201611612148-53

Применение церебролизина у больных рассеянным склерозом в стадии регресса обострения

Ф.А. ХАБИРОВ^{1,2}, Т.И. ХАЙБУЛЛИН^{1,2*}, Е.В. ГРАНАТОВ², С.Р. ШАКИРЗЯНОВА²

¹ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань, Россия; ²ГАУЗ «Республиканский клинический неврологический центр», Казань, Россия

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности церебролизина в лечении больных рассеянным склерозом (РС) в стадии регресса обострения. **Материал и методы.** Обследованы 40 больных с ремиттирующим течением в стадии регресса обострения РС после проведения пульс-терапии метилпреднизолоном. Больные рандомизированы в две группы: 1-я — 20 пациентов в возрасте $27,4 \pm 5,6$ года, продолжительность заболевания — $29,9 \pm 11,1$ мес, получала церебролизин по 20 мл на 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия внутривенно 1 раз в день на протяжении 10 дней. Во 2-ю группу вошли 20 пациентов, возраст $26,6 \pm 4,9$ года, продолжительность заболевания — $30,3 \pm 11,9$ года, получала плацебо в виде 0,9% раствора хлорида натрия по аналогичной схеме. Всем больным до начала лечения и через 4 нед после окончания проводили клиническую оценку состояния по шкалам EDSS, SDMT, MSFC, рутинное лабораторное обследование, исследование остроты зрения (таблицы LCAT), комплексное нейрофизиологическое обследование (НФО), МРТ головного и спинного мозга. **Результаты и обсуждение.** Клинически обострение РС в 1-й и 2-й группах представлено следующим образом: ретробульбарный неврит (15 и 30% соответственно; $p=0,26$), стволовая дисфункция (15 и 25%; $p=0,43$), полушарная дисфункция (50 и 35%; $p=0,34$), поперечный миелит (20 и 10%; $p=0,38$). Полный курс лечения завершили 17 (85%) больных 1-й и 18 (90%) 2-й групп. В обеих группах отмечен значимый регресс оценки по EDSS, при этом значимых межгрупповых различий не выявлено. В 1-й группе отмечена более выраженная динамика улучшения показателей в тестировании MSFC и SDMT, тогда как значимых межгрупповых различий динамики улучшения значений VCAT не выявлено. Также в 1-й группе отмечался регресс суммарных отклонений по данным НФО (70,59 и 27,78%; $p=0,028$), полного регресса ранее выявленных отклонений не наблюдалось ни у одного больного. В 1-й группе отмечена значимая тенденция к уменьшению прогрессирующего ухудшения показателей НФО (10 и 30%; $p=0,228$). По данным МРТ лечение церебролизином не сопровождалось увеличением контрастируемых очагов, что свидетельствует об отсутствии индуцирующего влияния препарата на интратекальный воспалительный процесс при РС. Положительная роль церебролизина в стимуляции процессов ремиелинизации при РС подтверждена результатами клинических наблюдений и данными НФО, при этом выбранная схема лечения продемонстрировала свою безопасность.

Ключевые слова: рассеянный склероз, обострение, демиелинизация, ремиелинизация, церебролизин.

Effect of cerebrolysin on remyelination processes in multiple sclerosis patients in stage of relapse regression

F.A. KHABIROV, T.I. KHAYBULLIN, E.V. GRANATOV, S.R. SHAKIRZIANOVA

Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia; GAUZ «Republic clinical neurology center», Kazan, Russia

Objective. To evaluate the efficacy and safety of Cerebrolysin (EVER Neuro Pharma GmbH, Austria) in the treatment of patients with multiple sclerosis (MS) in stage of relapse regression. **Material and methods.** The study involved 40 patients with remitting MS (McDonald criteria 2010) in stage of MS relapse regression after pulse therapy with methylprednisolone 1000 mg/day 5. Patients randomized into 2 groups: group 1 (G1, $n=20$) received cerebrolysin 20 ml per 200 ml of 0.9% NaCl solution 1 times per day 10; Group 2 (G2, $n=20$) — only 200 ml 0.9% NaCl solution on analogical scheme. All patients before and 3—4 weeks after the treatment were carried out assessment of vital signs, routine laboratory tests, tests of cognitive-motor functions (SDMT), visual acuity (LCAT), a comprehensive neurophysiological examinations (CNE). 4 patients in the G1 with presence of previously identified G+ lesions (G+L) were conducted MRI of brain after 3—4 weeks after treatment. **Results.** In G1 the average age of the patients was 27.35 (5.65) years, the ratio of M/F — 40/60%, the duration of the disease 29.9 (11.01) months, the EDSS in relapse stage — 3.5 [2.0; 4.5] points. The average age of patients in G2 was 26.65 (4.93) years, the ratio of M/F — 35/65%, the duration of the disease — 30.25 (11.98) months, the EDSS in relapse stage — 3.0 [1.5; 4.5] points. Clinical relapse of MS was categorized into groups as follows: optic neuritis (15% vs. 30%; $p=0.26$), stem dysfunction (15% vs. 25%; $p=0.43$), hemispheric dysfunction (50% vs. 35%; $p=0.34$), transverse myelitis (20% vs. 10%; $p=0.38$). 17 patients (85%) in G1 and 18 patients (90%) in G2 completed a full course of treatment. In both groups showed significant regression estimation EDSS (2.0 [1.75; 2.5] vs. 2.5 [1.75; 2.5]), while significant intergroup differences were not found ($p=0.665$). In G1 was noted more pronounced dynamics of performance improved in testing MSFC and SDMT ($p=0.038$ and $p=0.026$, respectively). Significant intergroup differences in the dynamics of improvement VCAT values were not found ($p=0.658$). Also in G1 was revealed greater regression of total variance in the CNE than G2 (70.59% vs. 27.78%, $p=0.028$), while in almost all cases the previously identified neurophysiological abnormalities are not

completely regressed. In addition to G1 was marked a tendency to reduce of progressive deterioration of CNE indicators (10% vs. 30%; $p=0.228$). On MRI cerebrolysin treatment was not associated with an increase of G+L (G+L number before treatment in 4 patients — 14, after treatment — 12), which indicates a potential anti-inducing effect of the drug on the intrathecal inflammation in MS. **Conclusion.** Cerebrolysin positive role in the stimulation of remyelination process in MS has been confirmed by CNE and the selected treatment regimen has demonstrated its safety. Effect of the drug appear to be due to its composition: so according to a group of authors found that investigated the drug contained fragments of tubulin, actin and myelin basic protein, all of which is necessary to ensure non-specific trophic regenerated CNS myelin sheath.

Keywords: multiple sclerosis, relapse, demyelination, remyelination, cerebrolysin.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее заболевание ЦНС, характеризующееся чередованием эпизодов обострения и ремиссий. Обострения РС являются следствием очаговой демиелинизации, вызывающей дисфункцию пораженной системы. В процессе регресса обострения (как спонтанного, так и на фоне патогенетической терапии) запускаются противовоспалительные механизмы иммунной системы и инициируется активный процесс восстановления миелиновой оболочки — ремиелинизация. Ремиелинизация реализуется за счет пула предшественников зрелых олигодендроцитов — олигодендроцитарных прогениторных клеток. Эффективность ее обычно недостаточна: новая миелиновая оболочка более тонкая и дефектная, в результате скорость проведения импульса по ремиелинизированному аксону ниже нормальной, что клинически проявляется стойким остаточным неврологическим дефицитом [1].

Дефектность миелиновой оболочки можно объективно подтвердить нейрофизиологическими методами обследования (НФО), выявляющими замедление распространения нервного импульса по проводящим путям ЦНС. В частности, зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) позволяют выявить замедление проведения сигнала по зрительным путям, что проявляется в увеличении латентности пика P100 [2]. Транскраниальная магнитная стимуляция (ТКМС) вызывает генерацию двигательного вызванного потенциала (ДВП) с латентными характеристиками, отражающими время, затраченное на сокращение мышцы с момента стимуляции двигательной области М1. Зная среднюю латентность F-волн можно вычислить время центрального проведения (ВЦП) — нейрофизиологическое отражение проводимости непосредственно по пирамидным путям. При демиелинизирующем поражении пирамидных путей латентность ДВП и ВЦП увеличивается [3]. Коротколатентные соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) позволяют оценить проводимость по центральным проводящим путям глубокой чувствительности, при этом демиелинизация проявляется в увеличении латентности пика P20 и межпикового интервала P13—P20 [4].

Мигательный рефлекс (МР) позволяет оценить проводимость по рефлекторной дуге, обеспечиваемой I ветвью тройничного нерва (афферентная часть), лицевым нервом (эфферентная часть), с замыканием на уровне покрывки моста. При локализации очага демиелинизации в области моста, вовлекающем участвующие в реализации МР структуры, отмечается увеличение латентности компонента R1 [5]. Дуга длиннолатентного рефлекса (ДЛР) в ответ на электростимуляцию срединного нерва включает афферентное звено (проводники глубокой чувствительности к постцентральной коре) и эфферентное звено (пирамидные пути),

замыкающиеся посредством юкстакортикальных волокон от пост- к прецентральной извилине. У больных РС отмечается увеличение латентности или полное отсутствие регистрации его компонентов. Зная величину латентности пика P20 ССВП, можно рассчитать корковое релейное время (КРЛ) — нейрофизиологическое отражение времени переключения от пост- к прецентральной извилине, значение которого у больных РС увеличено [6]. Вышеперечисленные методы НФО продемонстрировали свою высокую чувствительность в диагностике РС.

Целесообразно разработать методы лечения, индуцирующие или стимулирующие процессы ремиелинизации с формированием более полноценного миелина. Процесс ремиелинизации при наличии питательных субстратов индуцируется нейротрофическими факторами. С этой целью оправдано применение cerebrolysin («ЭВЕР», Нейро Фарма ГмбХ, Австрия), производимого путем ферментативного протеолитического гидролиза из очищенной белковой фракции, полученной из головного мозга молодых свиней с последующей тщательной очисткой и состоит на 75—85% из аминокислот, 15—25% из пептидов с низкой молекулярной массой (<10 kDa) [7, 8]. По результатам многочисленных исследований продемонстрировано, что cerebrolysin обладает нейропротективным и нейротрофическим действиями — компоненты способны проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и поставляться до целевых клеток, стимулируя их репаративные процессы [9]. В то же время с учетом наличия в препарате нейрогенных олигопептидов остается открытым вопрос о потенциально стимулирующем влиянии препарата на воспалительный процесс у больных с демиелинизирующими заболеваниями и нарушением проницаемости ГЭБ.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность cerebrolysin в лечении больных РС в стадии регресса обострения.

Материал и методы

Настоящее одноцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование в 2 параллельных группах проведено в период с марта 2015 г. по январь 2016 г. на базе Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический неврологический центр» (ГАУЗ «РКНЦ»). Всего обследованы 40 больных РС с ремиттирующим течением (диагноз установлен в соответствии с критериями МакДональда, 2010 г.), находящихся на диспансерном наблюдении в Республиканском клинико-диагностическом центре по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Республики Татарстан (РКДЦ ДЗ МЗ РТ). Все больные

предварительно подписывали информированное согласие на участие в настоящем клиническом исследовании. В соответствии с критериями включения рекрутировали пациентов вне зависимости от получаемой терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС) первой линии, находящихся в стадии регресса обострения РС после проведения пульс-терапии метилпреднизолоном (5 внутривенных введений по 1000 мг в сутки в течение последних 4 нед). В исследование не включали больных с первично- или вторично-прогрессирующим течением РС, с наличием любой клинически значимой патологии и состоянием, препятствующим проведению НФО и МРТ головного мозга. Методом программного генератора случайных чисел больные были рандомизированы в две группы, сопоставимые по основным клинико-демографическим показателям. Пациенты 1-й группы ($n=20$) на протяжении 10 дней получали церебролизин по 20 мл на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно капельно. Во 2-й группе ($n=20$) пациенты получали плацебо в виде раствора натрия хлорида по аналогичной схеме лечения.

Всем больным до начала лечения и через 3–4 нед после его окончания осуществляли клинико-лабораторное обследование. Клиническое обследование включало неврологический осмотр с оценкой состояния по шкале EDSS с применением оригинального он-лайн EDSS калькулятора (<http://edss.ru>, регистрационное свидетельство №2016610500). Проводили комплексную оценку функциональных способностей больных РС (шкала MSFC), тест на сопоставление символьно-цифровых модальностей (шкала SDMT), оценку остроты зрения по таблице Снеллена (LCAT). Кроме того, больным проводили комплексное НФО с регистрацией ЗВП (оценивали латентность P100), МР (оценивали латентность R1), ТКМС (оценивали латентности ДВП и моторного времени центрального проведения (ВЦП)), ССВП (оценивали латентность P20, длительность межпикового интервала N13–N20). Значимым изменением нейрофизиологических показателей, полученных при повторных исследованиях, признавались отличия от исходных значений на 5% и более.

Для оценки безопасности лечения 4 больным 1-й группы с наличием ранее выявленных контрастируемых очагов (КО), через 3–4 недели после проведенного лечения проводилась МРТ головного мозга с оценкой динамики количества КО.

Статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи пакета Statistica 10 после предварительной подготовленной таблицы первичных данных в приложении Excel из пакета Майкрософт Офис 2003. Для характеристики количественных переменных с нормальным распределением определяли среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (SD), 95% доверительный интервал. Для описания качественных порядковых переменных высчитывали медиану (Me), верхний и нижний квартили (UQ ; LQ), максимальные (Max) и минимальные (Min) значения. Качественные номинальные переменные охарактеризовывали относительными и абсолютными частотами (долями). В процессе визуального анализа гистограмм и методом Шапиро—Уилка определяли нормальность распределения изучаемой количественной переменной. Критерием Левена оценивали разницу дисперсий.

Параметрические статистические методы (парный t -критерий) использовали для сравнения количественных

переменных с нормальным распределением в связанных и несвязанных группах. Непараметрические статистические методы применяли для сравнения качественных порядковых переменных: для межгруппового сравнения использовали тест Манна—Уитни, для внутригруппового сравнения до и после лечения — тест Уилкоксона. Для сравнения групп по качественным номинальным переменным применяли критерий χ^2 , точный критерий Фишера (в случае неприменимости хи-квадрата). Результаты интерпретировали как статистически значимые в случае, если значение p было меньше 5% ($p<0,05$).

Результаты

Средний возраст больных в исследуемой выборке составил 27 [5; 24] лет (от 18 до 37 лет), соотношение мужчин/женщин (М/Ж) — 15/25 (37,5/62,5%), продолжительность заболевания 30,08 [11; 36] мес (от 12 до 63 мес), EDSS в обострении — 3 [2,5; 4,5] балла (от 1,5 до 4,5 баллов).

При сравнении демографических показателей исследуемой выборки в общей популяции больных РС в Республике Татарстан [10], находящихся на диспансерном наблюдении в РКДЦ ДЗ МЗ РТ, соотношение мужчин/женщин в целом аналогично ситуации в общей популяции (15/25 и 475/1135; $p=0,358$), в то же время отмечалось смещение возраста больных исследуемой выборки в сторону более молодого возраста — 27,1 \pm 5,2 и 43,8 \pm 12,9 года соответственно ($p<0,001$). Продолжительность заболевания в выборке оказалась меньшей, чем в популяции в целом (30,1 \pm 11,4 и 169,1 \pm 103,1 мес соответственно; $p<0,001$). Данные различия обусловлены особенностями условий включения в исследование, предполагающие наличие у больных ремиттирующего течения РС с частыми рецидивами, который наиболее характерен для начальных стадий заболевания у молодых больных (**табл. 1**).

Клинико-демографическая характеристика групп представлена в **табл. 2**. Межгрупповые различия по сравнимым показателям статистической значимости не достигли ($p>0,05$). Клиническое обострение РС в группах категоризировано следующим образом: ретробульбарный неврит (15 и 30% соответственно; $p=0,26$), стволовая дисфункция (15 и 25%; $p=0,43$), полушарная дисфункция (50 и 35%; $p=0,34$), шейный неполный поперечный миелит (20 и 10%; $p=0,38$) (**табл. 3**). Лечение ПИТРС в 1-й группе получали 18 (90%) больных, во 2-й — 19 (95%) больных.

У всех пациентов в обеих группах выявлены те или иные нейрофизиологические отклонения (**табл. 4**). В 1-й группе изменения со стороны ЗВП отмечены у 17 (85%) больных, ТКМС — у 16 (80%), МР — у 10 (50%), ССВП — у 6 (30%), КРЛ/ДЛР — у 18 (90%). Во 2-й группе отклонения со стороны ЗВП отмечены у 16 больных (80%), ТКМС — у 14 (70%), МР — у 12 (60%), ССВП — у 8 (40%), КРЛ/ДЛР — у 17 (85%). Значимых межгрупповых различий отклонений показателей НФО выявлено не было.

Полный курс лечения завершили 17 (85%) больных 1-й группы и 18 (90%) — 2-й. Причинами выбывания из исследования явились пропуски терапии (>2 инфузий), что интерпретировалось как низкая приверженность лечению, влияющая на последующий анализ полученных результатов.

Клинически в обеих группах отмечен регресс значений EDSS (2,0[1,75; 2,5] и 2,5[1,75; 2,5] соответственно),

Таблица 1. Сравнительная характеристика основных демографических показателей исследуемой выборки с общей популяцией больных РС в Республике Татарстан

Показатель	Исследуемая выборка (n=40)	Общая популяция (n=1610)	p
Возраст больных, $M \pm SD$, года	27 \pm 5,24	43,84 \pm 12,88	$p < 0,001$
Соотношение мужчины/женщины, абс.(%)	15/25 (37,5/62,5)	475/1135 (29,5/70,5)	$p = 0,358$
Продолжительность РС, $M \pm SD$, мес	30,08 \pm 11,36	169,1 \pm 103,1	$p < 0,001$

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика обследованных больных

Показатель	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)	p
Возраст больных, $M \pm SD$, годы	27,35 \pm 5,65	26,65 \pm 4,93	$p > 0,05$
Соотношение мужчины/женщины, абс.(%)	8/12 (40/60)	6/14 (35/65)	
Продолжительность РС, $M \pm SD$, мес	29,9 \pm 11,01	30,25 \pm 11,98	
Лечение ПИТРС, абс. (%)	18(90%)	19(95%)	
EDSS в обострении, Me [UQ;LQ], баллы	3,5 [2,0;4,5]	3,0 [1,5;4,5]	$p = 0,164$
EDSS после обострения, Me[UQ;LQ], баллы	2,0[1,75;2,5]	2,5[1,75;2,5]	$p = 0,665$
p	$p < 0,05$	$p < 0,05$	

Таблица 3. Клиническая характеристика обострений РС в обеих группах

Форма обострения	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)	p
Ретробульбарный неврит	3 (15)	6 (30)	0,451
Стволовая	3 (15)	5 (25)	0,695
Полушарная	10 (50)	7 (35)	0,523
Миелит	4 (20)	2 (10)	0,661
Полушарно-стволовая	2 (10)	1 (5)	1,0

Таблица 4. Показатели НФО в обеих группах до лечения

Показатели НФО	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)	p
Суммарные патологические нейрофизиологические отклонения до лечения, количество больных, абс. (%)	20 (100%)	20 (100%)	
ЗВП	17 (85%)	16 (80%)	$p > 0,05$ для всех показателей
ТКМС	16 (80%)	14 (70%)	
МР	10 (50%)	12 (60%)	
ССВП	6 (30%)	8 (40%)	
ДЛР	18 (90%)	17 (85%)	

при этом значимые межгрупповые различия отсутствовали ($p = 0,665$) (рис. 1). В 1-й группе отмечена статистически более выраженная динамика улучшения показателей более чем на 5% в тестировании MSFC и SDMT ($p = 0,038$ и $p = 0,026$ соответственно). В то же время значимых межгрупповых различий динамики улучшения значений VCAT не выявлено ($p = 0,658$) (табл. 5).

В 1-й группе отмечен более значимый регресс суммарных отклонений по результатам НФО, чем во 2-й (70,59 и 27,78% соответственно; $p = 0,028$). При оценке положительного терапевтического эффекта с сохранением остаточных суммарных нейрофизиологических отклонений в 1-й группе прослеживается тенденция к более значимой нормализации показателей, чем во 2-й, которая в свою очередь не достигла статистической значимости (64,7 и 27,78% соответственно; $p = 0,064$) (табл. 6). Наименее частым в обеих группах оказался полный регресс па-

тологических суммарных отклонений по данным НФО — в 1-й группе он наблюдался в 5,88%, тогда как во 2-й — отсутствовал ($p = 0,486$). Отрицательная динамика со стороны показателей НФО на фоне лечения имела место у 11,7% больных 1-й группы, у 33,3% — 2-й ($p = 0,228$).

В процессе проведения курса лечения в обеих группах больных суммарно отмечено развитие 5 нетяжелых нежелательных явлений (НЯ) (у 3 в 1-й и у 2 во 2-й группах; $p = 0,66$), не связанных с приемом исследуемого препарата и не послуживших причиной для временной или постоянной его отмены, а также изменения схемы его приема (табл. 7). Случаев развития нетяжелых НЯ, обусловленных непосредственно проведенным лечением, и серьезных НЯ отмечено не было.

По данным МРТ, лечение не сопровождалось увеличением КО (число КО до лечения у 4 больных — 14, после лечения — 12), что свидетельствует против потенциально-

Таблица 5. Динамика показателей по шкалам MSFC, SDMT, VCAT после лечения (баллы; улучшение показателей более 5%)

Показатель	1-я группа (n=17)	2-я группа (n=18)	p
MSFC	15 (88,24)	9 (50)	0,038
SDMT	13 (76,47)	6 (33,33)	0,026
VCAT	3 (17,65)	2 (11,11)	0,658

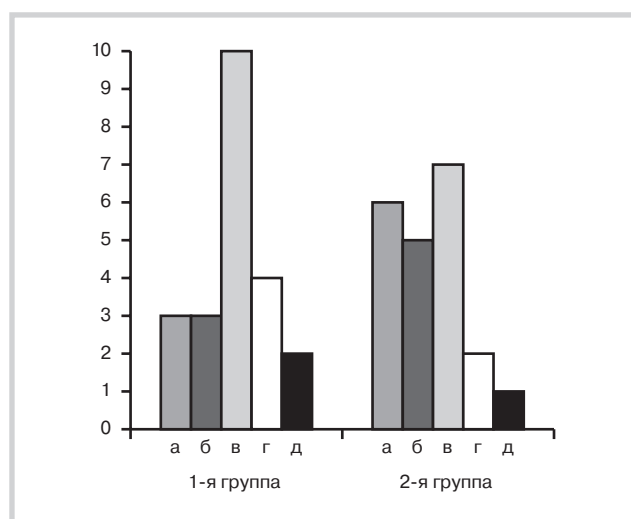


Рис. 1. Оценка по шкале EDSS в группах непосредственно после проведения пульс-терапии метилпреднизолоном и после окончания курса лечения церебролизином или плацебо.

В обеих группах отмечается статистически значимое уменьшение значений EDSS, в то же время значимых межгрупповых различий не выявлено. По оси абсцисс — группы; а — ретробульбарный неврит; б — стволовая форма; в — полушарная форма; г — миелит; д — полушарно-стволовая форма.

го индуцирующего влияния экзогенных НП на интратекальный воспалительный процесс при РС.

Обсуждение

Параллельные процессы демиелинизации и ремиелинизации в ЦНС — характерная особенность РС. Демиелинизация индуцируется иммунными клетками, секретирующие цитокины, стимулирующие запуск воспалительного поражения миелиновой оболочки, образованной олигодендроцитами. Одновременно происходит активация противовоспалительных процессов с выработкой антагонистически действующего спектра цитокинов. Вследствие стимуляции ростовыми факторами происходит активация олигодендроцитарных прогениторных клеток и их развитие в зрелые олигодендроцитарные клетки, формирующие миелиновую оболочку, которая функционально менее полноценна, что проявляется в замедлении проведения нервного импульса по проводящему пути. По этой причине нами предложено попытаться воздействовать на процессы ремиелинизации у больных в фазу регресса обострения РС для формирования более полноценной миелиновой оболочки, что потенциально позволит уменьшить резидуальный неврологический дефицит. Для этой цели мы выбрали нейропептидный препарат церебролизин, продемонстрировавший свою эффектив-



Рис. 2. Сравнительная динамика анализируемых показателей НФО после лечения.

По оси абсцисс — группы больных.

ность в лечении больных с разнообразными заболеваниями ЦНС. Также в доклиническом исследовании было показано, что церебролизин способен стимулировать дифференцировку клеток-предшественников в зрелые олигодендроциты, а также способствует миелинизации аксонов [11].

В соответствии с рекомендациями, для достижения наибольшего эффекта церебролизин применяли в высокой дозе (20 мл) внутривенно капельно в течение 10 дней. После окончания лечения положительная роль церебролизина в стимуляции процессов ремиелинизации при РС нами была подтверждена комплексным клиническим и нейрофизиологическим обследованием. Эффект лечения проявлялся в улучшении способности больных выполнять когнитивные тесты, увеличилась доля положительной динамики как полного, так и частичного регресса нейрофизиологических отклонений. Также в группе больных, получавших церебролизин, в некоторых случаях отмечена тенденция к замедлению прогрессирования ранее выявленных нейрофизиологических нарушений, которая в свою очередь статистической значимости не достигла.

Лечение церебролизином, проведенное непосредственно через 2—4 нед после пульс-терапии метилпреднизолоном, оказалось достаточно безопасным. Случаев ухудшения состояния у больных, развития аллергических реакций или несерьезных НЯ, а также отклонений в рутинных лабораторных анализах, не выявлено. Также по данным МРТ у больных с наличием контрастируемых очагов после лечения их количество не увеличилось, что

Таблица 6. Динамика изменений показателей НФО до и после лечения

Показатель	1-я группа n=17	2-я группа n=18	p
Изменения нейрофизиологических показателей после лечения (учитывались только пациенты с наличием каких-либо нейрофизиологических отклонений, выявленных до начала лечения)			
Наличие значимого регресса суммарных нейрофизиологических отклонений после лечения, количество больных, абс. (%)	12 из 17 (70,59%)	5 из 18 (27,78%)	0,028
Положительный эффект, но с сохранением остаточных суммарных отклонений результатов НФО	11 из 17 (64,7%)	5 из 18 (27,78%)	0,064
Положительный эффект с полным регрессом патологических суммарных значений изменений НФО	1 из 17 (больной с ретро-бульбарным невритом)	0 из 18 (0%)	0,486
Ухудшение показателей НФО	2 из 17 (11,7%)	6 из 18 (33,3%)	0,228

Таблица 7. Характеристика нетяжелых НЯ в обеих группах

Показатель	1-я группа (n=17)	2-я группа (n=18)	p
Головная боль напряжения	1	1	1,0
Острая респираторная инфекция	1	0	0,49
Острая зубная боль вследствие кариеса	0	1	0,49
Альгодисменорея	1	0	0,49

свидетельствует об отсутствии какого-либо индуцирующего влияния препарата на повышение проницаемости ГЭБ и стимуляцию воспаления в паренхиме мозга.

Мы предположили, что действие церебролизина обусловлено особенностями его состава. Так, по данным исследования группы авторов [12], установлено, что в церебролизине помимо аминокислот олигопептидный спектр представлен фрагментами тубулина, актина и основного

белка миелина, что, по всей видимости, в совокупности необходимо для неспецифического трофического обеспечения регенерирующей миелиновой оболочки [13].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что церебролизин целесообразно применять в качестве дополнительного средства лечения больных РС в стадии регресса обострения после недавно проведенной пульс-терапии метилпреднизолоном.

ЛИТЕРАТУРА

- Olsen JA, Akirav EM. Remyelination in multiple sclerosis: cellular mechanisms and novel therapeutic approaches. *J Neurosci Res*. 2015;93(5):687-696. doi: 10.1002/jnr.23493
- Chirapapaisan N, Laotaweewungsawat S, Chuenkongkaew W, Samsen P, Ruangvaravate N, Thuangtong A, Chanvarapha N. Diagnostic value of visual evoked potentials for clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Doc Ophthalmol*. 2015;130(1):25-30. doi: 10.1007/s10633-014-9466-6
- Witt TN, Garner CG, Oechsner M. Central motor conduction time in multiple sclerosis: an comparison of visual and somatosensory evoked potentials in relation to the type of disease course. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb*. 1988;19(4):247-254.
- Eisen A, Odusote K. Central and peripheral conduction times in multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1980;48(3):253-265.
- Kimura J. Electrically elicited blink reflex in diagnosis of multiple sclerosis. Review of 260 patients over a seven-year period. *Brain*. 1975;98(3):413-426.
- Michels R, Wessel K, Klöhn S, Kömpf D. Long-latency reflexes, somatosensory evoked potentials and transcranial magnetic stimulation: relation of the three methods in multiple sclerosis. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1993;89(4):235-241.
- Hartbauer M, Hutter-Paie B, Windisch M. Effects of Cerebrolysin on the outgrowth and protection of processes of cultured brain neurons. *Journal of neural transmission*. 2001;108(5):581-592.
- Satou T, Itoh T, Tamai Y, Ohde H, Anderson AJ, Hashimoto S. Neurotrophic effects of FPF-1070 (Cerebrolysin) on cultured neurons from chicken embryo dorsal root ganglia, ciliary ganglia, and sympathetic trunks. *Journal of neural transmission*. 2000;107(11):1253-1262.
- Onose G, Mureşanu DF, Ciurea AV, Daia Chendreanu C, Mihaescu AS, Mardare DC, Andone I, Spânu A, Popescu C, Dumitrescu A, Popescu M, Grigorean V, Ungur B, Marinescu F, Colibbeanu I, Onose L, Haras M, Sandu A, Spircu T. Neuroprotective and consequent neurorehabilitative clinical outcomes, in patients treated with the pleiotropic drug cerebrolysin. *Journal of medicine and life*. 2009;2(4):350-360.
- Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Григорьева О.В. Комплексный подход к реабилитации постинсультных больных с двигательным дефицитом в раннем восстановительном периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(4):32-36.
- Zhang L, Chopp M, Meier DH, Winter S, Wang L, Szalad A, Lu M, Wei M, Cui Y, Zhang ZG. Sonic Hedgehog Signaling Pathway Mediates Cerebrolysin-Improved Neurological Function After Stroke. *Stroke*. 2013;44(7):1965-1972. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000831
- Gevaert B, D'Hondt M, Bracke N, Yao H, Wynendaele E, Vissers JP, De Cecco M, Claereboudt J, De Spiegeleer B. Peptide profiling of Internet-obtained Cerebrolysin using high performance liquid chromatography — electrospray ionization ion trap and ultra high performance liquid chromatography — ion mobility — quadrupole time of flight mass spectrometry. *Drug testing and analysis*. 2015;7(9):835-842.
- Raine CS, Moore GR, Hintzen R, Traugott U. Induction of oligodendrocyte proliferation and remyelination after chronic demyelination. Relevance to multiple sclerosis. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1988;59(4):467-476.