

Таким образом, четкая клиническая характеристика выявленных у подростков типов ММД позволяет работать систему дифференциальной диагностики имеющих у них расстройств, прогнозировать развитие возможных личностных нарушений и, следовательно, проводить адекватные профилактические лечебные мероприятия.

#### Список литературы

1. Детская психоневрология / Л. О. Булахова, О. М. Саган, С. М. Зинченко и др. / Под ред. Л. А. Булаховой. — Киев: Здоров'я, 1001. — 496 с.
2. Руководство по детской неврологии / Под ред. проф. В. И. Гузевой. — СПб.: Фолиант, 2004. — 496 с.
3. Современные подходы к лечению минимальных мозговых дисфункций у детей. Метод. рекоменд. / Н. Н. Заваденко, А. С. Петрухин, Н. Ю. Суворинова и др. — М.: Изд. Е. Разумовой, 2003. — 39 с.
4. Петрухин А. С. Неврология детского возраста: Учебник. — М.: Медицина, 2004. — 784 с.
5. Яременко Б. Р., Яременко А. Б., Горяинова Т. Б. Минимальные дисфункции головного мозга у детей. — СПб.: Деан, 1999. — 128 с.
6. Тржесоглава З. Легкая дисфункция мозга в детском возрасте. — М.: Медицина, 1986. — 198 с.
7. Халецкая О. В., Трошин В. М. Минимальная дисфункция мозга в детском возрасте // Журнал неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 1998. — Т. 98, № 9. — С. 4—8.
8. Ясюкова Л. А. Оптимизация обучения развития детей с ММД. Диагностика и компенсация минимальных мозговых дисфункций: Метод. руководство. — СПб.: ИМАТОН, 1997. — 78 с.

Надійшла до редакції 29.08.2007 р.

УДК 616.832-004.2-053.2+615.21

**С. К. Евтушенко<sup>1</sup>**, д-р мед. наук, проф., зав. каф. детской и общей неврологии ФИПО ДонНМУ им. М. Горького;

**М. А. Москаленко<sup>2</sup>**, канд. мед. наук, детский невролог;

**О. С. Евтушенко<sup>3</sup>**, канд. мед. наук, директор

<sup>1</sup> Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,

<sup>2</sup> Областная детская клиническая больница (г. Донецк),

<sup>3</sup> Областной детский клинический центр нейрореабилитации (г. Донецк)

## КОПАКСОН В ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Лечение рассеянного склероза (РС) остается одной из наиболее актуальных проблем неврологии. Особенно важным является решение вопроса терапии детей с РС, поскольку заболевание часто начинается именно в детском возрасте.

Основным принципом терапии РС считается раннее ее назначение для предотвращения обострений, стабилизации состояния, предупреждения трансформации в прогрессирующее течение и замедления нарастания инвалидизации. С этой целью в настоящее время общепринятым для лечения взрослых больных является назначение иммуномодуляторов [3, 4, 8, 9].

На текущий момент доказана эффективность применения глатирамера ацетата (копаксона) при РС у взрослых [1, 2, 6]. Глатирамера ацетат — это стандартизованная смесь случайно образующихся синтетических пептидов (или полимеров) из четырех аминокислот: L-аланина, L-глутамина, L-лизина, L-тирозина. Основу препарата составляют короткие пептиды, содержание от 40 до 100 аминокислотных остатков. Образование этих пептидов происходит при случайной полимеризации, поэтому их набор потенциально может быть разным, но структура очень близка, так как используются только четыре аминокислоты и полимеризация происходит в стандартных условиях. Возможно, уникальность

условий полимеризации и обуславливает преимущественное образование пептидов определенной длины и с определенной последовательностью аминокислотных остатков, что определяет уникальность свойств препарата [1, 2, 5, 8].

Механизмы действия глатирамера ацетата:

— образование тесной связи с тримолекулярным комплексом (главным комплексом гистосовместимости II класса мембран антигенпредставляющих клеток) с формированием «ложной мишени» для Т-лимфоцитов;

— пролиферация специфических Т-клеток, подавляющих активность других аутоагрессивных клеточных линий и способных проникать через гематоэнцефалический барьер и создавать так называемую фоновую супрессию;

— апоптоз активированных Т1-лимфоцитов;

— подавление провоспалительного эффекта  $\gamma$ -интерферона и интерлейкина-2;

— стимуляция продукции нейротрофических факторов (нейропротективный эффект) [1, 2, 5—7].

Безопасность и переносимость иммуномодуляторов при РС у взрослых изучена достаточно хорошо [1, 2, 5, 8]. В то же время наблюдений применения копаксона в терапии детей с РС очень мало.

**І. Б. Даценко**

### Диференціальна діагностика мінімальної мозкової дисфункції у дітей і підлітків

Харківська медична академія післядипломної освіти  
(м. Харків)

Виявлено й описано клінічні типи мінімальної мозкової дисфункції у підлітків з резидуально-органічним ураженням головного мозку та емоційно-поведінковими розладами. Показано їхній зв'язок з типами акцентуації характеру у хворих. Пропонована диференціальна діагностика дозволяє прогнозувати подальший розвиток мозкової дисфункції та проводити адекватні профілактичні та лікувальні заходи.

**I. B. Datsenko**

### Differential diagnostics of minimal cerebral dysfunction in children and adolescents

Kharkiv medical Academy of Postgraduate Education  
(Kharkiv)

Clinical types of minimal cerebral dysfunction in adolescents with residual-organic affect of cephalic cerebrum and emotional-behavior disorders are found and described. Their connection with the types of character accentuation present in patients is illuminated. The suggested differential diagnostics allows to make prognosis as for further development of cerebral dysfunction and to carry out adequate prophylactic and therapeutic measures.

Из 20-ти детей с РС, находившихся на учете в областной детской клинической больнице (г. Донецк), для проведения иммуномодулирующей терапии копаксоном были отобраны 5 человек в возрасте от 11 до 18 лет.

При отборе детей мы руководствовались следующими критериями отбора:

- 1) наличие у больного достоверного РС;
- 2) ремиттирующее или прогрессирующее с обострениями течение заболевания;
- 3) частые обострения, отрицательная динамика по данным МРТ;
- 4) степень тяжести по шкале EDSS не более 5,5 баллов;
- 5) отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний;
- 6) согласие пациента и его родителей на проведение терапии.

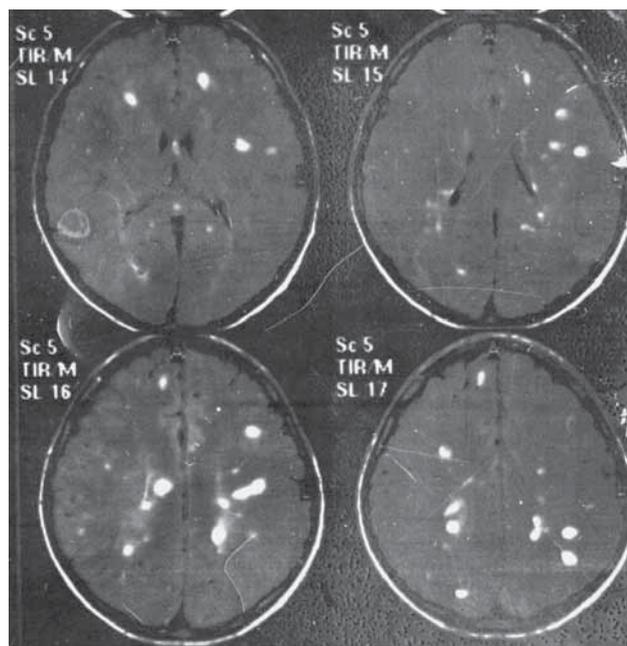
У всех детей был достоверный РС согласно международным критериям W. J. McDonald. Длительность заболевания была от 1 до 6 лет (количество обострений — от 2-х до 8-ми). Степень тяжести РС по шкале EDSS составляла 2—4 балла. По шкале Куртцке основные изменения отмечались по пирамидным, мозжечковым и сенсорным функциям (табл. 1).

Таблица 1

#### Характеристика неврологических проявлений у обследованных

Симптоматика	Количество больных (n = 5)
Ремиттирующее течение	5
Цефалгии	5
Межъядерный офтальмопарез	4
Нистагм	5
Снижение остроты зрения	2
Атрофия зрительного нерва	3
Высокие сухожильные рефлексы	5
Парезы в конечностях	2
Снижение/отсутствие брюшных рефлексов	4
Атаксия	5
Снижение вибрационной чувствительности	5
Патологические стопные рефлексы	4
Интенционный тремор	3
Тазовые нарушения	1
Церебральные нарушения (эйфория)	3

При ранее проведенном МРТ-исследовании головного мозга у всех детей были выявлены множественные очаги демиелинизации (рисунок). При МРТ спинного мозга очаги демиелинизации отмечались у трех пациентов. При исследовании вызванных зрительных потенциалов у этих больных отмечалось снижение скорости проведения импульса по зрительным путям. Полимеразная цепная реакция на наличие ДНК-вирусов (цитомегаловирус, герпес-вирус, Эпштейн — Барр) в ликворе у всех больных была отрицательной. Всем больным было проведено контрольное МРТ-исследование головного мозга с внутривенным введением контраста (магневист — 0,3—0,4 мл/кг). У всех пациентов были обнаружены новые очаги демиелинизации. Очаги, накапливающие контраст, выявлены у трех больных.



МРТ головного мозга больного с рассеянным склерозом (режим T1B/I): Множественные очаги демиелинизации

Больные для начала терапии были госпитализированы в неврологическое отделение областной детской клинической больницы (г. Донецк). У всех детей на момент начала иммуномодулирующей терапии отмечалась стадия клинической ремиссии заболевания. Ранее эти дети иммуномодулирующую терапию не получали. Терапия копаксоном (глатирамера ацетат, флаконы по 20 мг; производитель — фирма ТЕВА, Израиль) проводилась за счет фармацевтической фирмы ТЕВА. Перед началом лечения родители пациентов подписали информированное согласие.

Всем больным были проведены исследования: электрокардиограмма, общий анализ крови, определение уровня билирубина, печеночных трансаминаз, сиаловых кислот, дифениламина, серомукоида, С-реактивного белка, циркулирующих иммунных комплексов в крови, иммунограмма, определен титр антистрептолизина-О. У 2-х пациентов отмечен повышенный титр антистрептолизина-О. Уровень циркулирующих иммунных комплексов был повышен у трех больных. При остальных исследованиях значимых изменений не выявлено.

Учитывая, что инъекции по месту жительства будут производить мать, отец или сам ребенок, все пациенты и их родители были обучены технике введения препарата. Был проведен инструктаж по особенностям применения препарата, его хранения, связи с областной клиникой и врачом по месту жительства.

В начале лечения проводилось обязательное титрование дозы копаксона (табл. 2). Первые 2 недели препарат вводили в условиях стационара подкожно через день по 10 мг. После выписки из клиники — по 20 мг через день в течение 2-х недель, затем ежедневно подкожно по 20 мг, длительно. Препарат ежедневно выдавался родителям пациентов в неврологическом отделении областной детской клинической больницы.

Таблиця 2

## Титрование дозы копаксона

Недели терапии	Частота введения	Доза, мг	Объем, мл
1—2-я	через день	10	0,5
3—4-я	через день	20	1
5-я и далее	ежедневно	20	1

Внетерапевтические действия копаксона мы наблюдали у всех больных (табл. 3). За время пребывания в стационаре у всех детей после инъекций копаксона отмечались легкие местные реакции в виде гиперемии, которая удерживалась от 15 до 45 минут. Через 1 месяц после начала введения копаксона у одного пациента (девочка 17 лет) появилась аллергическая реакция в виде крапивницы, несмотря на соблюдение правил введения препарата. При последующих введениях копаксона (на фоне приема антигистаминных препаратов) проявления аллергии сохранялись, развился отек Квинке (гиперемия и тотальная отечность бедра). Терапия копаксоном у этой больной была прекращена. Вместо выбывшего из исследования ребенка в группу была включена пациентка 16 лет с РС, церебральной формой, ремиттирующим течением. Основные неврологические симптомы у этой больной в целом не отличались от описанных в этой группе. Особенностью была удовлетворительная вибрационная чувствительность.

Таблиця 3

## Внетерапевтические действия копаксона

Возможное действие		Частота встречаемости в группе
Местные реакции	гиперемия	5
	отек	5
	липидистрофия	0
Общие реакции	одышка с гиперемией лица	3
Аллергические и анафилактические реакции	сыпь	1
	падение АД	0
	обморок	0

У двух больных (девочки — 17 и 16 лет) однократно после введения копаксона отмечалась реакция в виде гиперемии лица, одышки, повышения артериального давления, чувства нехватки воздуха, которая длилась до 5 минут, купировалась самостоятельно и в последующем не повторялась. Такая же реакция дважды повторялась у мальчика 17 лет. Этим детям терапия копаксоном была продолжена, осложнений не наблюдалось.

Через 3 месяца после начала терапии копаксоном у одного ребенка (девочка 15 лет с тяжелым течением заболевания, очень частыми обострениями) развилось обострение заболевания (табл. 4). Появилась резкая слабость в ногах, невозможность самостоятельно ходить, онемение в ногах и левой руке. В неврологическом статусе при поступлении: межъядерный офтальмопарез. Единичный нистагм. Глубокий парез в ногах.

Легкий парез в правой руке. Сухожильные рефлексы высокие. Кистевые рефлексы и патологические стопные знаки с двух сторон. Мышечно-суставное чувство и вибрационная чувствительность в ногах отсутствуют. В пробе Ромберга падает. Пальценосовая проба — интенция, мимопопадание левой рукой. Атаксия. Нарушение функции тазовых органов (затруднение начала мочеиспускания, периодически — недержание мочи). EDSS — 6,5 баллов.

Таблиця 4

## Обострения РС на фоне иммуномодулирующей терапии

Начало обострения	2 больных	
	3 месяца	6 месяцев
Клинические проявления	слабость в ногах, атаксия	
	нарушения мочеиспускания, глубокой чувствительности	легкие нарушения мочеиспускания
EDSS при поступлении	6,5	5,0
Терапия	плазмаферез пульс-терапия	пульс-терапия
EDSS при выписке	4,5	3

На фоне продолжения ежедневного введения копаксона девочке была проведена терапия: 7 сеансов плазмафереза (с удалением 1300—1500 мл плазмы за сеанс), пульс-терапия солу-медролом по 500 мг № 5 с последующим снижением дозы и переходом на пероральный прием дексаметазона. Обострение было купировано. Восстановилась функция тазовых органов, значительно уменьшилась выраженность нижнего парапареза и атаксии (ходит самостоятельно), улучшилась вибрационная чувствительность в ногах. При выписке EDSS — 4,5 балла. За последующие шесть месяцев наблюдения состояние больной стабильное (ранее у этой больной длительность ремиссий не превышала двух месяцев).

Еще у одной больной с цереброспинальной формой РС, протекающей с частыми обострениями, однократно (через 6 месяцев после начала терапии копаксоном) отмечалось обострение заболевания: выросла атаксия, слабость в ногах (см. табл. 4). У этой больной обострение также было купировано на фоне проведения пульс-терапии дексаметазоном.

Лечащим врачом осуществлялся еженедельный контроль за состоянием больных (по телефону). Проводились осмотры в клинике 1 раз в месяц. Контрольное МРТ-исследование с внутривенным введением контрастного вещества (магневист) проводилось каждые 6 месяцев (магневист предоставлен безвозмездно компанией ТЕВА). Также каждые 3 месяца проводились лабораторные исследования (общий анализ крови, определение уровня билирубина, печеночных трансаминаз).

За 1 год наблюдения у детей уменьшилась частота и длительность обострений, менее выражен остаточный неврологический дефицит. При контрольном МРТ-исследовании новых очагов демиелинизации у больных не выявлено, у одной больной отмечено уменьшение

размера «старого» очага в грудном отделе спинного мозга. Внутерапевтические действия копаксона были умеренные, обычно не требующие отмены препарата.

Таким образом, мы можем отметить, что копаксон оказывает положительное действие на течение РС. Переносимость препарата у детей удовлетворительная. Первый опыт применения копаксона у детей с РС следует оценить положительно. Копаксон может быть рекомендован к использованию для лечения детей с РС.

В настоящее время три пациента, получавшие копаксон, перешли во взрослую категорию больных и им будет продолжена терапия копаксоном по государственной программе бесплатного лечения больных с РС. Сегодня под нашим наблюдением находятся 20 детей с РС. Следует отметить, что только за 6 месяцев 2007 года трем детям установлен диагноз достоверного РС. Сформирован список «очереди» для возможного дополнительного выделения копаксона для лечения детей по государственной программе.

Рекомендации по ведению детей с РС при проведении иммуномодулирующей терапии:

1. Соблюдение принципов отбора пациентов для терапии иммуномодуляторами.
2. Обязательное и четкое титрование дозы препарата в начале терапии. При этом необходимо учитывать переносимость препарата в начале терапии, возраст и массу тела ребенка для возможного перехода на индивидуальную схему титрования дозы.
3. Осуществление динамического контроля за состоянием пациентов, получающих иммуномодуляторы: ежемесячный неврологический осмотр; лабораторные исследования 1 раз в 3 месяца (общий анализ крови, определение уровня билирубина, печеночных трансаминаз в крови); МРТ-исследование с применением контрастного вещества (магневист, омнискан) 1 раз в 6 месяцев.

**С. К. Євтушенко, М. А. Москаленко, О. С. Євтушенко**

#### **Копаксон в терапії дітей з розсіяним склерозом**

*Донецький національний медичний університет  
ім. М. Горького, Обласна дитяча клінічна лікарня,  
Обласний дитячий клінічний центр нейрореабілітації  
(м. Донецьк)*

П'ять дітей з достовірним розсіяним склерозом отримали лікування копаксоном. За один рік спостереження зменшилася частота і тривалість загострень, залишковий неврологічний дефіцит. Позатерапевтичні ефекти копаксону були помірні та звичайно не вимагали скасування препарату. Розроблено принципи відбору хворих для лікування копаксоном і рекомендації з ведення таких хворих.

4. При обострених захворюваннях слід проводити пульс-терапію кортикостероїдами (при необхідності в поєднанні з плазмаферезом), не відменяючи імунomodulatory.

5. При виражених і стабільних внутерапевтичних реакціях препарат слід відмінити.

#### **Список літератури**

1. Бойко А. Н., Давыдовская М. Ф., Демина Т. Л. и др. Результаты длительного использования копаксона и бетаферона в Московском городском центре рассеянного склероза: оценка эффективности и приверженности к терапии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Рассеянный склероз (прил. к журналу). — 2006. — С. 101—110.
2. Бойко А. Н., Жученко Т. Д., Гусев Е. И. Механизмы действия глатирамера ацетата при демиелинизирующих заболеваниях — лечение, специфичное к антигену, к клетке, к органу или к патологическому процессу // Там же. — 2002. — С. 52—58.
3. Евтушенко С. К. Рассеянный склероз у детей: 25-летний опыт диагностики и лечения // Международный неврологический журнал. — 2006. — № 3. — С. 29—37.
4. Завалишин И. А., Переседова А. В. Рассеянный склероз: патогенез и лечение // Там же. — 2005. — № 1. — С. 12—19.
5. Шмидт Т. Е. Основные методы патогенетической терапии рассеянного склероза // Там же. — 2006. — № 3. — С. 55—58.
6. Шмидт Т. Е., Жученко Т. Д., Яхно Н. Н. Глатирамера ацетат (копаксон) как средство воздействия на различные звенья патогенеза рассеянного склероза // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Рассеянный склероз (прил. к журналу). — 2003. — С. 79—82.
7. Banwell B., Tremlett H. Coming of age: The use of immunomodulatory therapy in children with multiple sclerosis // Neurology. — 2005. — Vol. 64, № 5. — P. 778—779.
8. Brenda L. Banwell Multiple Sclerosis in children // Multiple Sclerosis Quarterly Report. — 2004. — Vol. 23, № 4. — P. 1—13.
9. Chezzi A., Pozzilli C., Liguori M., Marrosu M. G., Milani N., Milanese C. et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset // Multiple sclerosis. — 2000. — Vol. 8, № 2. — P. 115—118.

*Надійшла до редакції 24.09.2007 р.*

**S. K. Evtushenko, M. A. Moskalenko, O. S. Evtushenko**

#### **Copaxone in therapy of children with the multiple sclerosis**

*Donets'k National medical University named after M. Gorky,  
Regional children's clinical hospital,  
Regional children's clinical centre of neurorehabilitation  
(Donets'k)*

Five children with an authentic multiple sclerosis have received treatment by copaxone. Frequency and duration of aggravations, residual neurological deficiency has decreased for one year of supervision. Extratherapeutic copaxone's effects were moderate, usually not demanding cancellations of preparation. Principles of selection of patients for treatment by copaxone and recommendations on conducting such patients were developed.