

О.В. Быкова¹, А.Н. Платонова¹, Н.В. Гольцова¹, Л.М. Кузенкова¹, А.Н. Бойко²¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва² Российский государственный медицинский университет, Москва

Безопасность применения интерферона бета-1а для подкожного введения у детей и подростков с рассеянным склерозом

КЛИНИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В 10% СЛУЧАЕВ ОТМЕЧАЕТСЯ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ. ТЕМ НЕ МЕНЕЕ ВСЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ЭТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРИЕНТИРОВАНЫ НА ВЗРОСЛУЮ ПОПУЛЯЦИЮ БОЛЬНЫХ И ИМЕЮТ ВОЗРАСТНЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. ЕДИНСТВЕННЫЙ ИНТЕРФЕРОН БЕТА ИЗ ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ, ИЗМЕНЯЮЩИХ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА, ИЗНАЧАЛЬНО АННОТИРОВАННЫЙ К ПРИМЕНЕНИЮ С 16 ЛЕТ, — ЭТО ИНТЕРФЕРОН БЕТА-1А ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ В ДОЗЕ 22 МКГ И 44 МКГ (РЕБИФ). ЭТОТ ПРЕПАРАТ ДАВНО ЗАРЕКОМЕНДОВАЛ СЕБЯ КАК ЭФФЕКТИВНОЕ И БЕЗОПАСНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВО ВЗРОСЛОЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. ОДНАКО У ПАЦИЕНТОВ МЛАДШЕ 16 ЛЕТ КАК ЗА РУБЕЖОМ, ТАК И В РОССИИ, ЭТИМ ПРЕПАРАТОМ ПОКА ПРИХОДИТСЯ ПОЛЬЗОВАТЬСЯ OFF LABEL, В КАЖДОМ ИНДИВИДУАЛЬНОМ СЛУЧАЕ СРАВНИВАЯ РИСК НАРУШЕНИЯ РЕЖИМА ВОЗРАСТНЫХ ОГРАНИЧЕНИЙ С РИСКОМ ЛИШЕНИЯ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНЕГО БОЛЬНОГО РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ НЕСКОЛЬКИХ ЛЕТ ПОЛНОЦЕННОЙ ЖИЗНИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ, ИНТЕРФЕРОН БЕТА-1А, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:

Быкова Ольга Владимировна,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник отделения
психоневрологии Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-04-09
Статья поступила 28.03.2008 г.,
принята к печати 02.06.2008 г.

Рассеянный склероз (РС) — это хроническое демиелинизирующее заболевание ЦНС, характеризующееся неуклонным прогрессированием неврологической инвалидизации. Средний возраст дебюта этого заболевания варьирует от 25 до 55 лет, однако в последнее время РС все чаще выявляется в подростковом и даже детском возрасте.

Рост заболеваемости рассеянным склерозом в детской популяции обусловлен несколькими факторами. Во-первых, это общее увеличение численности больных РС, связанное как с увеличением их продолжительности жизни, так и с расширением диагностических возможностей медицины, позволяющим выявлять патологию на самом раннем этапе [1, 2]. Во-вторых, это одна из составляющих общей тенденции «омоложения» заболеваний с аутоиммунным патогенезом. И наконец, это прорыв информационного барьера и прекращение игнорирования проблемы, вышедшей за свои традиционные возрастные рамки.

Таким образом, последние 10 лет педиатрическая неврология только осознавала факт наличия и масштабы «катастрофы»; были получены ориентировочные данные о распространенности этой патологии среди детей и подростков (от 2 до 10% от всей распространенности РС в популяции); об идентичности клинических проявлений педиатрического и «взрослого» РС; определена правомочность при-

**O.V. Bykova¹, A.N. Platonova¹, N.V. Gol'tsova¹,
L.M. Kuzenkova¹, A.N. Boyko²**

¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² Chair of Neurology and Neurosurgery, Russian State Medical University, Moscow

Safety of interferon beta-1a for a subcutaneous administration in children and adolescents with disseminated sclerosis

THE ONSET OF DISSEMINATED SCLEROSIS OCCURS IN CHILDHOOD AND JUVENILE AGE IN 10% OF PATIENTS. NEVERTHELESS, ALL IMMUNOMODULATORY DRUGS FOR A TREATMENT OF THIS DISEASE INTENDED FOR ADULT POPULATION OF PATIENTS, AND THERE'S AN AGE LIMITATION TO THE ADMINISTRATION OF THESE MEDICATIONS. THERE'S ONLY ONE INTERFERON BETA IN GROUP OF «CHANGING THE CLINICAL COURSE OF DISSEMINATED SCLEROSIS MEDICATIONS», THAT WAS ANNOTATED TO THE ADMINISTRATION IN PATIENTS FROM 16 YEARS. IT'S INTERFERON BETA-1A (REBIF) FOR SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION IN 22 µG AND 44 µG DOSAGE. THIS DRUG WAS WELL KNOWN AS AN EFFECTIVE AND SAFE MEDICATION FOR A LONG-TERM ADMINISTRATION FOR A LONG TIME IN ADULT NEUROLOGICAL PRACTICE. BUT DOCTORS HAVE TO USE INTERFERON BETA-1A «OFF LABEL» YET IN PATIENTS YOUNGER 16 YEARS IN RUSSIA AND IN OTHER COUNTRIES, COMPARING RISK OF CHANGING THE REGIMEN OF AGE LIMITATION AND RISK OF DEPRIVATION OF UNDER-AGED PATIENT OF YEARS OF QUALITATIVE LIFE.

KEY WORDS: CHILDREN, DISSEMINATED SCLEROSIS, INTERFERON BETA-1A, TREATMENT.

менения для постановки диагноза больным моложе 18 лет общепринятых диагностических критериев [3–8]. Остался нерешенным самый важный вопрос — выбор терапевтической тактики при РС у детей и подростков.

Тем временем история изучения РС во взрослой неврологии пережила революционное изменение подходов к терапии этого заболевания. Произошел этот «переворот» с появлением в медицинской практике интерферонов бета — препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. Применение препаратов, изменяющих течение РС, позволив контролировать частоту и тяжесть обострений заболевания и скорость формирования необратимой неврологической инвалидности, перевело РС в разряд курательных заболеваний. Однако, учитывая возрастную специфику популяции больных РС (90% больных — лица старше 18 лет), задача адаптировать терапию интерферонами бета для детей и подростков не ставилась.

Каждый невролог, когда-либо сталкивавшийся в своей практике с больными рассеянным склерозом, представляет себе перспективу развития этого заболевания без применения длительной иммуномодулирующей терапии. К сожалению, такими данными располагают и детские неврологи. Проспективное исследование, проведенное на базе кафедры неврологии и нейрохирургии РГМУ (руководитель академик РАМН Е.И. Гусев) и психоневрологического отделения ГУ НЦЗД РАМН (директор академик РАМН А.А. Баранов) у 67 детей и подростков с РС, не получавших иммуномодулирующего лечения, наглядно продемонстрировало прогнозы прогрессирования заболевания в педиатрической когорте больных [8].

Согласно полученным данным, при среднем возрасте дебюта заболевания $11,7 \pm 0,3$ года, при отсутствии лечения в среднем уже через $4,7 \pm 0,6$ года у больного формируется стойкий необратимый неврологический дефицит, а через $3,4 \pm 1,2$ года пациент переходит в стадию вторичного прогрессирования заболевания, которая практически «закрывает» терапевтическое окно для применения препаратов иммуномодулирующего ряда. При таких перспективах выбор выжидательной тактики и откладывание начала иммуномодулирующего лечения до достижения больными 18-летнего возраста обрекает пациентов на быстрое формирование необратимого неврологического дефицита и стойкую инвалидизацию.

Единственным препаратом интерферона бета, изначально аннотированным к применению с 16 лет, был и остается на сегодняшний день интерферон бета-1а для подкожного введения в дозе 22 мкг и 44 мкг — Ребиф (Merck Serono S.A., Швейцария). Именно этот препарат и стал первым интерфероном бета, примененным в России у педиатрических пациентов с рассеянным склерозом в 2003 г.

Интерфероны бета — это цитокины, обладающие противовирусными, антипролиферативными и иммуномодулирующими эффектами (табл. 1). Интерферон бета-1а для под-

кожного введения получен методами рекомбинантной ДНК-технологии с использованием генетически измененных клеток яичника китайского хомячка и практически идентичен естественному интерферону бета. Этот препарат производится в двух дозировках: 22 мкг и 44 мкг, в виде готового стерильного раствора в предварительно заполненном шприце (0,5 мл), снабженном тончайшей иглой для подкожных инъекций. Рекомендуемый режим дозирования препарата у взрослых пациентов — 22 мкг или 44 мкг (доза выбирается в зависимости от степени активности патологического процесса, однако результаты последних многоцентровых исследований свидетельствуют о целесообразности раннего назначения высоких доз интерферона бета) [9, 10].

С 2003 по 2007 г. на базе психоневрологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН интерферон бета-1а для подкожного введения с целью длительной иммуномодулирующей терапии основного заболевания получили 72 пациента с РС в возрасте до 18 лет. Продолжительность иммуномодулирующей терапии в группе варьировала от нескольких лет до нескольких месяцев. Исходная доза применяемого препарата составляла у 48 пациентов 22 мкг 3 раза в неделю, у 12 пациентов — 44 мкг 3 раза в неделю. Некоторым больным в процессе терапии дозу препарата либо повышали в связи с увеличением активности патологического процесса ($n = 10$), либо понижали в связи с выраженностью побочных эффектов ($n = 2$). Оценивать эффективность применения интерферонов бета при РС в задачу исследования не входило, так как она доказана десятками крупных международных плацебо-контролируемых исследований [11, 12]. Вместе с тем нами изучалась безопасность и переносимость этих препаратов, назначаемых с учетом общепринятых критериев как в подростковом, так и в детском возрасте (табл. 2).

В ходе исследования фиксировались побочные эффекты и исходы терапии с применением интерферона бета для подкожного введения в группе детей и подростков с РС. 30 из 72 обследованных больных к моменту назначения препарата уже достигли 16-летнего возраста, а у 42-х возраст к началу терапии варьировал от 6 до 15 лет (табл. 3). Обращает внимание отсутствие значимых различий в спектре и распространенности побочных эффектов терапии среди пациентов различных возрастных подгрупп. Наоборот, как наши, так и зарубежные данные, как правило, демонстрируют лучшую переносимость интерферонов бета у пациентов детского возраста (до 12 лет), особенно это касается степени выраженности системных реакций.

В нашем исследовании различия в основном затронули частоту возникновения местных реакций, которые в старшей возрастной подгруппе встречались в 2 раза чаще, чем у пациентов с началом терапии до 16 лет. Такое распределение частоты постинъекционных осложнений может быть связано с тем, что в старшей возрастной подгруппе инъек-

Таблица 1. Предполагаемые механизмы действия интерферона бета

Распознавание антигена	Уменьшение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса Уменьшение уровня ко-стимулирующих молекул Торможение клональной экспансии аутореактивных Т-клеток Увеличение апоптоза аутореактивных Т-клеток Уменьшение уровня провоспалительных цитокинов Смещение Т-хелперов I типа в сторону Т-хелперов II типа
Проникновение лейкоцитов через гематоэнцефалический барьер	Снижение экспрессии молекул адгезии Снижение экспрессии хемокинов Ингибирование матриксной металлопротеиназы Предупреждение проникновения лейкоцитов в ЦНС

Таблица 2. Показания, противопоказания и критерии отмены для интерферонов бета у детей и подростков с рассеянным склерозом

Показания	Противопоказания	Основания для прекращения терапии
— Достоверный РС, согласно диагностическим критериям МакДональда — Ремиттирующее течение или вторично-прогрессирующее течение РС с наличием обострений — Тяжесть заболевания менее 5,5 баллов по шкале EDSS (не «колясочный» больной) — Наличие информированного согласия родителей или опекунов пациента и положительного решения локального этического комитета	— Первично-прогрессирующее течение РС — Тяжелые сопутствующие соматические или психические заболевания — Беременность	— Депрессия и/или суицидальные попытки — Необходимость проведения более 4-х курсов кортикостероидов или препаратов АКТГ за год для купирования обострений РС — Выраженные местные и/или системные побочные реакции на введение интерферона бета, не поддающиеся коррекции — Быстрое (в течение 6 мес) нарастание инвалидизации до 5,5 и выше баллов по шкале EDSS — Систематическое несоблюдение инструкций по технике введения, дозированию или условиям хранения препарата

Таблица 3. Спектр побочных реакций у детей и подростков с РС на фоне терапии интерфероном бета -1a для подкожного введения в дозе 22 мкг и 44 мкг

Побочные реакции	Начало терапии, абс. (%)	
	до 16 лет, n = 42	после 16 лет, n = 30
Общие реакции:		
Гриппоподобный синдром	18 (42)	15 (50)
Повторные эпилептические пароксизмы	3 (7)	4 (13)
Местные реакции:		
Постинфекционные инфильтраты	5 (12)	8 (26)

Примечание:

Терапию прекратили 15 (21%) пациентов. Из них — 5 в связи с достижением 5,5 и более баллов по шкале EDSS; неуклонный рост неврологического дефицита послужил основанием для перевода этих пациентов на препараты цитостатического ряда.

В 10 случаях лечение прекращено в связи с трудностями получения препарата в своем регионе; пациенты перешли на другие иммуномодулирующие препараты: интерферон бета-1b (n = 6) и глатирамера ацетат (n = 4).

ции, как правило, выполняют сами пациенты, не всегда точно соблюдая технику их проведения, тогда как в младшей возрастной подгруппе контроль введения препарата полностью осуществляют родители пациентов.

Недостаточно изученным вопросом на сегодняшний день остается потенциальная эпилептогенность интерферонов бета. Исходя из патогенеза заболевания и учета данных многочисленных клинических и нейрофизиологических наблюдений известно, что пароксизмальные состояния являются неотъемлемой составляющей симптомокомплекса любого нейродегенеративного заболевания (рассеянного склероза в том числе), причем вероятность возникновения эпилептических пароксизмов увеличивается по мере увеличения продолжительности заболевания и нарастания необратимых атрофических изменений в центральной нервной системе; что мы, по всей видимости, и наблюдаем в различных возрастных подгруппах. При этом необходимо учитывать, что возраст начала терапии далеко не во всех случаях коррелировал с возрастом дебюта заболевания, а средняя продолжительность заболевания в старшей возрастной подгруппе ($4,4 \pm 0,8$ года) была достоверно выше, чем в младшей ($2,5 \pm 0,5$ года).

Как было упомянуто выше, эффективность и безопасность интерферонов бета у взрослых больных РС тщательно оценена в ряде рандомизированных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, что дает нам возможность сравнить собственные данные с данными, полученными при лечении пациентов старше 18 лет (табл. 4). Сравнительный анализ частоты и выраженности побочных эффектов, возникающих на фоне лечения препаратом интерферона бета-1a для подкожного введения у больных РС

до 18 лет и старше наглядно демонстрирует не только возможность применения этого иммуномодулирующего препарата как до 18, так и до 16 лет, но и относительно лучшую его переносимость в детском и подростковом возрасте. Необходимо учитывать, что результаты наблюдения взрослых больных были получены на фоне терапии высокодозным препаратом (интерферон бета-1a 44 мкг 3 раза в неделю), тогда как большинство пациентов педиатрического возраста получали препарат в дозе 22 мкг на прием. Возможно, именно с различным режимом дозирования препарата связана повышенная частота изменения лабораторных показателей крови у взрослых больных.

Побочные реакции, возникающие на фоне лечения интерферонами бета, недостаточно просто констатировать, гораздо важнее их по возможности предотвратить. Профилактика побочных эффектов интерферонов бета включает в себя титрование дозы препарата. С этой целью в детской неврологии традиционно используется схема, предполагающая введение независимо от препарата 1/4 предполагаемой дозы в течение первой недели терапии, затем 1/2 дозы в течение второй недели, 3/4 дозы в течение третьей недели, и только с четвертой недели терапии начинает вводиться полная доза препарата. Кроме того, важен тщательный контроль за лабораторными показателями крови (раз в 3–6 мес), электрофизиологическими данными (ЭЭГ раз в 6–12 мес) и неврологический осмотр с выяснением спектра и выраженности побочных реакций и выдачей рекомендаций по их коррекции (каждые 3 мес).

Каким же образом, располагая позитивными данными об эффективности и безопасности препаратов интерферона бета у детей и подростков с РС, мы можем внедрить полу-

Ребиф

Эффективность и безопасность – наилучший баланс

**Факты свидетельствуют:
Ребиф обладает наиболее благоприятным
соотношением «польза:риск»
среди всех доступных на сегодня
иммуномодулирующих препаратов
для лечения рассеянного склероза**

(Goodin DS et al. Neurology 2007;68:977–984.
Francis GS. J. Neurol 2004;251 (Suppl. 5):v42–v49.)

На правах рекламы

**MERCK
SERONO**

Представительство компании
Арес Трейдинг С.А., Швейцария
Отделение Мерк Сероно С.А.
Москва, 125190, ул. Усиевича, д. 20, корп. 3
Бизнес-центр «Сокол-Плаза»
Тел.: (495) 937 3304 Факс (495) 937 3305

Перед назначением препарата ознакомьтесь с инструкцией по применению

Rebif®
(интерферон бета-1а)
для подкожного введения
Взвешенное решение при РС

Таблица 4. Частота побочных эффектов, связанных с терапией интерфероном бета-1а для подкожного введения, у взрослых и детей с РС (сравнение с результатами исследования EVIDENCE [10])

Побочные реакции	Взрослые пациенты*	Дети и подростки с РС**	
		начало терапии до 16 лет	начало терапии после 16 лет
Гриппоподобный синдром	42%	42%	50%
Депрессия	17%	—	—
Местные реакции	83%	12%	26%
Повышение трансаминаз печени	18%	—	—
Лейкопения	11%	—	—

Примечание:

* введение интерферона бета-1а в дозе 44 мкг 3 раза в неделю;

** введение интерферона бета-1а в дозе 22 и 44 мкг 3 раза в неделю.

ченный опыт в практическое здравоохранение? Примечательно, что вопросы применения препаратов off-label в педиатрии в настоящее время активно обсуждаются во всем мире. Исследование, проведенное в 2004 г. среди пациентов моложе 18 лет, госпитализированных в 31 клинику США, показало, что из 355 409 проанализированных клинических случаев назначения хотя бы одного препарата в 297 592 (78,7%) было назначено средство из категории off-label, то есть до возраста, рекомендованного инструкцией по применению препарата. Причем при проведении анализа структуры нозологий, при которых, как правило, нарушался рекомендованный возрастной режим назначения лекарственных средств, на первом месте оказались препараты, используемые для лечения патологий нервной системы.

В международных масштабах проблемы снижения возрастных ограничений для применения лекарственных средств решаются в несколько этапов. Во-первых, это сбор и централизация спорадических данных о позитивном опыте применения препаратов у детей и подростков в клинической практике; такой анализ применения интерферона бета-b у детей и подростков с РС был опубликован в 2006 г. на основании данных, поданных 8 медицинскими центрами США, Канады, Аргентины, Германии, Турции и России [3]. Во-вторых, собранные, проанализированные и опубликованные данные подаются в организации, осуществляющие контроль за применением лекарственных средств, с просьбой о расширении возрастных показаний для применения препарата (или группы препаратов). В 2007 г. Европейская

ассоциация по применению лекарственных средств рассмотрела и одобрила использование интерферонов бета у подростков с РС с 12-летнего возраста. В настоящее время страны Европы готовят и утверждают локальные аннотации к препаратам, которые будут содержать новые возрастные показания. Это займет некоторое время и не решит проблему для пациентов с РС, которым еще не исполнилось 12 лет.

В России РС у детей и подростков входит в категорию нозологий, требующих оказания высокотехнологичной медицинской помощи, в стандарты которой входят и интерфероны бета [13]. Вместе с тем в каждом индивидуальном случае мы рекомендуем оформлять информированное согласие, которое должны подписывать не только родители и опекуны пациента, но и сам пациент, если он уже достиг возраста, в котором ему можно доступно объяснить целесообразность проводимых лечебных мероприятий (как правило, это возможно уже с 8–10 лет). Кроме того, важно заручиться одобрением локального этического комитета того лечебного учреждения, в котором пациент при проведении терапии будет наблюдаться. Безусловно, грамотная и своевременная терапия РС у детей и подростков в отсутствие адекватной правовой поддержки налагает на специалиста огромную как моральную, так и юридическую ответственность, что вызывает закономерное желание отложить решение возникшей проблемы до совершеннолетия пациента. Однако вполне объяснимые колебания детского невролога могут стоить его пациентам утраченных лет полноценной жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update // *Neurol. Scien.* 2001. — № 22. — P. 117–139.
2. Sadovnick A.D., Ebers G.C. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J. Neurol. Sci.* — 1993. — 20. — P. 17–29.
3. Boiko F., Vorobeychik G., Paty D. et al. Early onset of multiple sclerosis: a longitudinal study // *Neurology.* — 2002. — V. 59, № 7. — P. 1006–1010.
4. Ghezzi A., Pozzilli C., Liguori M. et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset? *Multiple sclerosis.* — 2002. — V. 8, № 2. — P. 115–118.
5. Pinhas-Hamiel O., Sarova-Pinhas I., Achrion A. Multiple sclerosis in childhood and adolescence: Clinical features and management // *Paediatr. Drugs.* — 2001. — V. 3, № 5. — P. 329–336.
6. Shaw C.M., Alvord E.C. Multiple sclerosis beginning in infancy // *J. Child. Neurology.* — 1987. — № 2. — P. 252–256.
7. Waubant E., Hietpas J., Stewart T. et al. Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated // *Neuropediatrics.* — 2001. — V. 32, № 4. — P. 211–213.
8. Быкова О.В., Маслова О.И., Гусева М.Р. и др. Рассеянный склероз у детей и подростков: история изучения проблемы и современный опыт иммуномодулирующего лечения // *Журнал неврологии и психиатрии.* — 2004. — № 4. — С. 4–10.
9. Bosley E.B., Capildeo R. Early use of interferon in patients with multiple sclerosis // *Clinical Practice.* — 2002. — Suppl. 131. — P. 17–22.
10. Panitch H., Goodin D.S., Francis G. et al. Randomized, comparative study of interferon-b-1a treatment regimens in MS // *The Evidence Trial. Neurology.* — 2002. — № 59. — P. 1496–1506.
11. Durelli L., Ferrero B., Ghezzi A. et al. The Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial: a multicenter randomized trial comparing clinical and MRI efficacy of IFN beta-1a and beta-1b in multiple sclerosis (abstract) // *Neurology.* — 2001. — V. 56 (Suppl. 3). — A148.
12. Fischer J.S., Rudick R.A., Cutter G.R. et al. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. — National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler.* 1999. — № 5. — P. 244–250.
13. Сборник стандартов оказания дорогостоящей (высокотехнологической) медицинской помощи Минздравсоцразвития России.