

Иммуномодулирующее лечение рассеянного склероза в педиатрической неврологической практике интерфероном бета 1b (Бетаферон)

Л.М. Кузенкова, О.В. Быкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Ключевые слова: рассеянный склероз, дети, Бетаферон.

Рассеянный склероз – хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, которое, как правило, поражает людей молодого и среднего возраста. Клинически заболевание проявляется рассеянной неврологической симптоматикой с вовлечением нескольких функциональных систем в патологический процесс, что приводит к утрате работоспособности, способности к передвижению и самообслуживанию. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, среди неврологических заболеваний рассеянный склероз (РС) является наиболее распространённой неврологической причиной стойкой нетрудоспособности молодых людей. В последние годы отмечается увеличение количества больных рассеянным склерозом во всем мире, что связано, во-первых, с улучшением диагностических возможностей и, прежде всего, с широким внедрением в медицинскую практику магнитно-резонансной томографии, во-вторых, с увеличением продолжительности жизни на фоне специфического лечения, в-третьих, с истинным ростом заболеваемости. На территории России, в среднем, рассеянный склероз встречается с частотой от 30 до 100 случаев на 100 000 населения.

Примечательно, что ещё 20 лет назад в медицинских кругах рассеянный склероз рассматривался как исключительно взрослое заболевание. Однако в последние годы стало очевидным, что

рассеянный склероз встречается и в детском возрасте. Эпидемиологические исследования, проведённые в России и за рубежом, показали, что у 5–10 % больных рассеянный склероз манифестирует в возрасте до 18 лет [1, 2].

Вопросы этиологии и этиотропного лечения этого заболевания остаются открытыми до настоящего времени. В последние годы всё большее признание получает мультифакториальная этиология рассеянного склероза, исходя из которой, основная роль в развитии заболевания отводится влиянию внешних факторов на генетически предрасположенных лиц. Предполагается, что сочетание внешних и генетических факторов может приводить к развитию воспалительных и иммунопатологических реакций, которые сопровождаются иммунологическими и биохимическими изменениями как в ЦНС, так и организме в целом.

Исследования, проведённые в НИИ педиатрии НЦЗД РАМН (дир. академик РАМН А.А. Баранов) показали, что рассеянный склероз в детском возрасте имеет свои клинические особенности в виде преобладания симптомов поражения пирамидного тракта и ствола головного мозга, при относительно редко встречающихся сенсорных и тазовых нарушениях. При оптических невритах неблагоприятный прогноз обуславливается ранним развитием вторичной атрофии зрительных нервов. Одним из основных отличий рассеянного склероза с дебютом в детском возрасте, несмотря на высокую частоту обнаруженных «гигантских» очагов, является более медленное формирование необратимых дегенеративных изменений как по данным МРТ (локальная и диффузная атрофия вещества головного мозга), так и клинических (диссоциация между объёмом очагового поражения мозга и степенью выраженности неврологических нарушений). Наличие умеренных клинических проявлений при большом количестве очагов на МРТ указывает на большие возможности компенсации нарушенных функций в детском возрасте. Кривая распределения пациентов по возрасту дебюта рассеянного склероза в зависимости от пола показала преобладание мальчиков в возрастной группе от 3 до 5 лет, и отчётливое преобладание девочек в возрастной группе от 10 до 13 лет [3, 22].

Более чем у 97 % педиатрических пациентов рассеянный склероз дебютирует в форме ремиттирующего типа течения заболевания [3]. Долгосрочный прогноз прогрессирования заболевания у этой категории больных остаётся предметом дискуссий, однако ретроспективные исследования показали, что несмотря на более длительный средний период времени от дебюта рассеянного склероза до достижения стойкой неврологической инвалидности, в целом, по сравнению с взрослыми больными на момент формирования необратимого неврологического дефицита, больные с педиатрическим дебютом заболевания моложе, чем пациенты, заболевшие после 18 лет [3].

Поскольку рассеянный склероз по механизму развития и типам клинического течения является неоднородным заболеванием, терапия носит дифференцированный характер. В рамках существующей концепции патогенеза рассеянного склероза на сегодняшний день наиболее эффективным патогенетическим лечением является иммуномодулирующая терапия, появление которой в клинической практике врача – невролога изменило терапевтические подходы к патологии, ранее считавшейся некурабельной, и дало возможность реально снизить частоту обострений при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем течении рассеянного склероза. Лекарственные средства, так называемые «препараты, изменяющие течение рассеянного склероза – ПИТРС», снижают частоту обострений рассеянного склероза в среднем на 30 % и в разной степени замедляют скорость прогрессирования необратимых нарушений, приводящих к инвалидизации. Они давно и широко применяются у взрослых больных рассеянным склерозом, особенно на этапе ремиттирующего течения заболевания. Безопасность и переносимость иммуномодулирующих препаратов хорошо изучены, однако все основные исследования, проведенные в этой области, включают пациентов с 18 лет.

Одним из ведущих современных принципов иммуномодулирующего лечения РС является максимально раннее начало терапии пациентов с ремиттирующим типом течения заболевания [14]. Доказана целесообразность применения препаратов для иммуномодулирующего лечения рассеянного склероза даже до постановки достоверного диагноза у пациентов после первого демиелинизирующего эпизода или так называемого клинически изолированного синдрома, с высоким риском прогрессирования по данным МРТ [15].

К иммуномодулирующим препаратам относятся интерфероны бета. Их применение позволяет снизить частоту и тяжесть обострений рассеянного склероза на треть, на фоне лечения отмечено уменьшение количества воспалительных очагов в центральной нервной системе на 50–80 %, кроме того, применение интерферонов бета оказывает положительное влияние на когнитивные функции и качество жизни больных в целом. В настоящее время интерфероны рассматривают, как препараты выбора при лечении ремиттирующего рассеянного склероза, также начато их успешное применение при клинически изолированном синдроме. Интерфероны бета применяются и при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе, поскольку в данном случае они замедляют инвалидизацию и уменьшают образование новых очагов на МРТ.

Основные побочные эффекты интерферонов: гриппоподобные симптомы (лихорадка, озноб, недомогание, боли в мышцах и утомляемость) в начале лечения развиваются примерно у половины всех пациентов, однако в дальнейшем они исчезают. Реже отмечаются местные реакции, умеренная тромбоцитопения и анемия, депрессивные эпизоды, повышение концентрации трансаминаз. В ряде случаев, применение интерферонов может сопровождаться образованием нейтрализующих антител. Лечение интерферонами проводят длительно, его прекращение оправдано только при явной неэффективности (обострения чаще 4 раз в год или прогрессирование инвалидизации на 1 балл по шкале EDSS за 6 месяцев) и при развитии побочных эффектов.

Интерфероны бета обладают противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Известно, что биологический эффект этих препаратов опосредуется их взаимодействием со специфическими рецепторами, которые обнаружены на поверх-

ности клеток человека. Связывание интерферона бета с этими рецепторами индуцирует экспрессию ряда веществ, которые рассматриваются в качестве медиаторов биологических эффектов интерферонов бета. Интерфероны бета снижают связывающую способность и экспрессию рецепторов к гамма-интерферону, усиливают их деградацию. Кроме того, они обладают способностью повышать супрессорную активность мононуклеарных клеток периферической крови и, за счёт блокирования матриксной металлопротеиназы, стабилизируют состояние гемато-энцефалического барьера.

Интерферон бета 1b (Бетаферон®) – первый из интерферонов бета, синтезированных для иммуномодулирующего лечения рассеянного склероза, в настоящее время считается признанным лекарственным средством во всём мире. Среди всех ПИТРС Бетаферон имеет самый длительный клинический опыт применения. К настоящему времени представления об эффективности и безопасности применения Бетаферона основаны на результатах контролируемых клинических исследований с участием больных с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза, а также у пациентов с клинически изолированным синдромом.

Опыт применения интерферона бета 1b во взрослой неврологической практике насчитывает уже более чем 16-летний катамнез клинического наблюдения. В 2005 году впервые были представлены результаты 16-летнего проспективного мультицентрового исследования 135 взрослых больных РС, у которых на фоне непрерывной иммуномодулирующей терапии интерфероном бета 1b установлена эффективность и безопасность длительного применения этого препарата [16].

Клинические исследования показали, что применение Бетаферона у взрослых пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза снижает частоту клинических обострений (через 2 года на 34 и 30 % соответственно по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо), тяжесть рецидивов, число госпитализаций, потребность в лечении кортикостероидами, а также удлиняет продолжительность ремиссий. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга у больных с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением заболевания на фоне лечения Бетафероном имеет место значительное уменьшение образования новых активных очагов, а также снижается тяжесть патологического процесса. Доказано, что применение интерферона бета 1b при клинически изолированном синдроме способствует увеличению времени до постановки диагноза достоверного рассеянного склероза. У больных с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом применение Бетаферона позволяет задержать прогрессирование заболевания на срок до 12 месяцев даже при значительной степени инвалидизации.

В настоящее время существует ряд исследований, проведенных как за рубежом, так и в нашей стране, посвящённых исследованию применения интерферона бета 1b (Бетаферон) у детей и подростков [5, 17].

Первым опытом применения препаратов для иммуномодулирующей терапии РС до 18 лет, опубликованным в литературе, было клиническое наблюдение, проведённое А.В. Adams и соавторами в 1999 году, продемонстрировавшее «драматическую» клиническую эффективность (достоверное уменьшение инвалидизации и отсутствие обострений на всем протяжении лечения), подтверждённую динамическими данными МРТ позитивный

опыт длительного (30 месяцев) лечения интерфероном бета 1b ребёнка 7 лет с ремиттирующим РС. Учитывая отсутствие опыта применения интерферонов бета у детей, доза препарата была адаптирована к возрасту: начальная – 4 млн МЕ, через год была увеличена до 6 млн МЕ. Ни системных, ни местных побочных реакций за время лечения отмечено не было. За время терапии у ребенка было зарегистрировано кратковременное повышение титра нейтрализующих антител к интерферону бета 1b, не влиявшее на эффективность терапии как клиническую, так и по данным МРТ [5].

Следующим описанием применения интерферона бета 1b у детей с рассеянным склерозом является исследование, проведённое в 2001 году S.N. Tenenbaum и соавт., которые также описывают позитивный опыт применения интерферонов бета и глатирамера ацетата у 19 детей с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим РС с обострениями (5 детей получали интерферон бета 1b). В данной публикации обращает внимание обоснование применения у детей и подростков «взрослых» стандартных доз интерферонов бета, так как попытка уменьшения дозы препарата в исследовании («адаптация» к возрасту) снижала клиническую эффективность терапии.

В отечественной литературе в 2004 году авторами Н.А. Тотолян и А.А. Скоромцом на примере 5 клинических случаев был проиллюстрирован собственный опыт назначения интерферона бета 1b до 18 лет. Полученные данные клинического наблюдения были исследователями проанализированы и предложен ряд аргументированных выводов:

- 1) о целесообразности максимально раннего назначения препаратов для иммуномодулирующей терапии детям и подросткам с РС, особенно с высокой активностью заболевания, характеризующейся высокой частотой обострений (2 обострения и более в течение первого года от начала манифестации РС);
- 2) учитывая немногочисленные данные о безопасности применения интерферонов бета в детском и подростковом возрасте, рекомендуется начинать этот вид терапии в условиях стационара, контролируя изменения биохимических и гематологических показателей (например, количество лейкоцитов крови, активность печёночных ферментов, уровень креатинина в сыворотке крови);
- 3) ожидаемые системные и местные побочные эффекты при назначении интерферонов бета требуют профилактики (например, переноса инъекции препарата на вечернее время) и, при необходимости, коррекции (например, назначение нестероидных противовоспалительных препаратов);
- 4) в большинстве случаев детям показаны стандартные дозы интерферонов бета, однако для уменьшения выраженности и продолжительности гриппоподобного синдрома целесообразно титрование дозы препарата в начале лечения;
- 5) терапия препаратами интерферонов бета должна быть непрерывной и длительной, так как необоснованное прекращение лечения влечёт за собой достоверную декомпенсацию иммунопатологического процесса [17].

В 2006 году были опубликованы результаты первого международного мультицентрового ретроспективного исследования безопасности и переносимости применения интерферона бета 1b у детей и подростков с РС, основывавшегося на результатах наблюдения пациентов, получивших до 18 лет хотя бы одну инъекцию интерферона бета 1b, собранных до 2004 года включительно. Проведённое исследование позволило систематизировать разрозненные

данные об опыте применения интерферона бета 1b в педиатрии. В исследование были включены 43 пациента педиатрического возраста с ремиттирующим РС из 8 медицинских центров США, Канады, Аргентины, Турции, России и Германии. После заключительной обработки полученных данных, диагностическим критериям достоверного РС удовлетворили только 39 пациентов [18, 19], у которых и проводился итоговый анализ эффективности лечения, а результаты наблюдения 4 детей, не включённых в эту группу, использовали при оценке переносимости терапии. Средняя продолжительность иммуномодулирующего лечения составила 29,2 месяцев, а средний возраст больных на момент начала терапии был $13 \pm 3,0$ лет.

Клиническая эффективность иммуномодулирующей терапии была подтверждена снижением среднего балла по шкале EDSS с 2,5 (от 0 до 8,5) до 2,0 (от 0 до 6,5) и 50-процентной редукцией среднегодовой частоты обострений (динамика показателя оценивалась у 32 детей, получавших лечение 12 мес. и более). Для объективизации статистической обработки данных о безопасности и переносимости терапии в неоднородной по возрасту группе больных, все пациенты были условно разделены на подгруппу детей до 10 лет включительно (8 больных) и подгруппу подростков от 11 до 17 лет 10 месяцев (35 больных). Следует отметить, что в подгруппе детей до 10-лет было зарегистрировано больше лабораторных отклонений, связанных с активностью печёночных ферментов, что, по-видимому, влияло на увеличение количества побочных реакций в младшей группе в целом (87,5 % по сравнению с 62,9 % у более старших пациентов). На основании спектра, частоты и выраженности клинических побочных реакций (гриппоподобный синдром у 35 % пациентов, местные реакции – 21 % пациентов) и изменений лабораторных показателей (повышение активности печёночных трансаминаз у 26 % пациентов), причём ни один из выявленных побочных эффектов не был расценен как тяжёлый или неожиданный, авторами был сделан вывод о хорошей переносимости лечения [20].

В Научном центре здоровья детей РАМН (дир. академик РАМН А.А. Баранов) было осуществлено клиническое наблюдение 22 подростков с ремиттирующим (18 пациентов) и вторично-прогрессирующим (4 пациента) рассеянным склерозом в возрасте от 13 до 17 лет, на фоне лечения интерфероном бета 1b (продолжительностью от 2 до 15 месяцев) в дозе 8 млн МЕ подкожно через день [21].

Эффективность терапии у пациентов была подтверждена уменьшением среднего показателя инвалидизации (с $2,56 \pm 0,23$ до $2,09 \pm 0,22$ балла по шкале EDSS); количеством пациентов без обострений на фоне лечения (13 детей – 59 %); снижением показателя среднегодовой частоты обострений у 7 пациентов, получавших препарат от 12 месяцев и более (от $2 \pm 0,37$ до $1,14 \pm 0,34$ обострений в год), и коэффициента прогрессирования с $0,69 \pm 0,15$ до начала лечения до $0,45 \pm 0,07$ после курса иммуномодулирующей терапии.

На фоне терапии у 12 пациентов (54 %) были отмечены побочные реакции, представленные в 50 % (у 11 пациентов) гриппоподобным синдромом, в 9 % (у 2 пациентов) наблюдались местные реакции, у одного подростка (4,5 %) было зарегистрировано изменение биохимических показателей крови – значительное повышение активности печёночных трансаминаз (более чем в 10 раз), и в одном клиническом случае (4,5 %) наблюдался депрессивный эпизод. В последних двух случаях было принято решение об отмене препарата.

Совокупность всех представленных выше данных демонстрирует необходимость и целесообраз-



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Бетаферон — мощный старт уверенного лидера

- Быстрое наступление эффекта, статистически достоверное уже на первом месяце терапии
- Раннее начало терапии рассеянного склероза — залог успеха
- Стойкие эффекты по клиническим и МРТ критериям

ИНСТРУКЦИЯ БЕТАФЕРОН (BETAFERON) • Регистрационный номер П N012097/01 • **Состав** Каждый флакон с активным компонентом содержит: Интерферон-бета-1b (IFN-бета-1b) – 0,30 мг (соответствует 9,6 млн. МЕ). **Показания к применению** Клинически изолированный синдром (КИС); Ремиттирующий рассеянный склероз (РС); Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПС) • **Противопоказания** Беременность; Лактация; Реакции гиперчувствительности на природный или рекомбинантный интерферон-бета или человеческий альбумин в анамнезе • **Применение с осторожностью** Бетаферон следует применять с осторожностью у пациентов с следующими заболеваниями: заболевания сердца, кардиомиопатия; депрессии и суицидальные мысли, эпилептические припадки в анамнезе; моноклональная гаммапатия; анемия, тромбоцитопения, лейкопения; нарушение функции печени. • В связи с отсутствием достаточного опыта применения необходима осторожность при применении у пациентов моложе 18 лет. • **Дозировка и способ применения** Лечение Бетафероном следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения рассеянного склероза. Рекомендуемую дозу Бетаферона 0,25 мг (8 млн. МЕ), которая содержится в 1 мл приготовленного раствора вводят подкожно через день. **Побочное действие** Наиболее часто при применении Бетаферона наблюдались гриппоподобные симптомы (лихорадка, озноб, миалгии, головная боль или потливость), а также реакции в месте инъекции (гиперемия, локальный отек), воспаление, боль. Со временем при продолжении лечения частота этих симптомов обычно снижается. *Подробная информация содержится в инструкции по применению.*

Московский филиал: 107113, Москва, ул. 3-я Рыбинская, дом.18, стр. 2,
Тел.: (495) 231-12-00 • Северо-Западный филиал (812) 331-36-00
Поволжский филиал (8432) 67-61-27; 67-61-28 • Южный филиал (863) 268-86-47
Уральский филиал (343) 378-41-26, 378-41-27 • Сибирский филиал (383) 222-18-97
Дальневосточный филиал (4212)-75-56-96, 75-56-99
www.bayerscheringpharma.ru • www.ms-life.ru

 **BETAFERON®** 250 µg
INTERFERON BETA-1b
Early strength, lasting benefit.

ность своевременного назначения препаратов для иммуномодулирующей терапии как подросткам, так и детям с рассеянным склерозом. Результаты исследования естественного течения рассеянного склероза у детей (67 больных с началом заболевания до 16 лет, наблюдавшихся без применения препаратов для иммуномодулирующего лечения в течение $4,91 \pm 0,58$ лет), также проведенные в 2002 году в НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, свидетельствуют о том, что без терапии, в течение первых пяти лет от момента манифестации заболевания, то есть к окончанию «педиатрического» возраста, практически у 100 % больных с ранним дебютом рассеянного склероза формируется стойкий неврологический дефицит с EDSS = 3 баллам, и около 40 % больных перейдут в стадию вторичного прогрессирования рассеянного склероза [22]. В тоже время, высказанное как отечественными, так и зарубежными авторами предположение о высокой функциональной пластичности, более интенсивной ремиелинизации и о менее тяжёлом нейрональном повреждении у детей было подтверждено данными динамического МРТ-наблюдения детей и подростков с ремиттирующим рассеянным склерозом.

Таким образом, опираясь на теоретические данные и практический позитивный опыт применения ПИТРС в детской неврологической практике, можно утверждать, что раннее начало иммуномодулирующей терапии рассеянного склероза у пациентов детского и подросткового возраста не только возможно, но и необходимо, так как дети и подростки, не получившие своевременного и адекватного лечения, к моменту своего совершеннолетия станут стойкими неврологическими инвалидами.

Рекомендуемая литература

1. Duquette P., Murray T.J., Pleines J. et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients // J Pediatr. 1987; 111: 359–363.
2. Ghezzi A., Deplano V., Faroni J. et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases // Mult Scler. 1997; 3: 43–46.
3. Boiko A., Vorobeychik G., Paty D., Devonshire V., Sadovnick D. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study // Neurology. 2002; 59: 1006–1010.
4. Banwell B.L. Pediatric multiple sclerosis // Curr Neurol Neurosci Rep. 2004; 4: 245–252.
5. Adams A.B., Tyor W.R., Holden K.R. Interferon beta-1b and childhood multiple sclerosis // Pediatr Neurol. 1999; 21: 481–483.
6. Mikaeloff Y., Moreau T., Debouverie M. et al. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis // J Pediatr. 2001; 139: 443–446.
7. Waubant E., Hietpas J., Stewart T. et al. Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated // Neuropediatrics. 2001; 32: 211–213.
8. Eraksoy M., Demir G., Ozcan H., Bavndir C., Say A., Saruhan G. Multiple Sclerosis in childhood: a prospective study // J Neurol. 1996; 243: 444.
9. Eraksoy M. In: Siva A, Kesselring J, Thompson AJ, eds. Multiple sclerosis in children: a review. London: Martin Dunitz, 1999.
10. Tenenbaum S., Segura M., Fejerman N. Tolerability and efficacy of disease-modifying therapies in childhood and juvenile multiple sclerosis // Neurology. 2001; 56: A361.
11. Tenenbaum S., Segura M., Fejerman N. Disease-modifying therapies in childhood and juvenile multiple sclerosis // Mult Scler. 2001; 7: S57.
12. Tenenbaum S., Segura M. Clinical effects of disease-modifying therapies in early-onset multiple sclerosis // Neurology. 2004; 62: A488.
13. Pohl D., Rostasy K., Gartner J., Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a // Neurology. 2005; 64: 888–890.
14. Rieckmann P., Toyka K.V., Bassetti C. et al. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis—new aspects and practical application // J Neurol. 2004; 251: 1329–1339.
15. Kappos L., Polman C.H., Freedman M.S., Edan G., Hartung H.P., Miller D.H., Montalban X., Barkhof F., Bauer L., Jakobs P., Pohl C., Sandbrink R. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes // Neurology. 2006; 67: 1–8.
16. Ebers G., Rice G., Wolf Ch., Traboulsee A., Langdon D., Kaskel P., Salazar-Gruoso E. 16-year long-term follow-up of interferon beta-1b treatment of patients with multiple sclerosis. Presented at Congress: 2005: 21st ECTRIMS, Thessaloniki, Greece.
17. Totolian N.A., Skoromets A.A. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset and juvenile multiple sclerosis // Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2004; 104(9):23–31.
18. McDonald W.I., Compston A., Edan G. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis // Ann Neurol. 2001; 50: 121–127.
19. Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols // Ann Neurol. 1983; 13: 227–231.
20. Banwell B., Reder A. T., Krupp L. et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis // Neurology. 2006; 66: 472–476.
21. Быкова О.В., Кузенкова Л.М., Маслова О.И. Применение интерферона бета 1b у подростков с рассеянным склерозом // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2006;9: 29–33.
22. Gusev E., Boiko A., Bikova O. et al. The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vancouver // Clin Neurol Neurosurg. 2002, 104: 203–207.
23. Higurashi N., Hamano S., Eto Y. Secondary progressive multiple sclerosis in childhood – interferon beta 1b treatment // To Hattatsu. 2006; 38: 3: 209–13.