

А.Н. Платонова, Л.М. Кузенкова, О.В. Быкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Интерфероны бета в лечении рассеянного склероза у подростков — влияние на нейропсихологический статус и пароксизмальные состояния

Контактная информация:

Быкова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-04-09

Статья поступила: 09.06.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

Рассеянный склероз — хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, характеризующееся демиелинизацией, дегенерацией нервных волокон и полиморфной клинической картиной. По литературным данным, у 2–10% пациентов заболевание манифестирует в детском и подростковом возрасте. Частыми клиническими проявлениями рассеянного склероза, особенно у подростков, являются пароксизмальные состояния и нейропсихологические нарушения. Препараты интерферонов бета, применяемые для иммуномодулирующего лечения при рассеянном склерозе, по данным литературы, также могут увеличивать частоту пароксизмальных расстройств и нейропсихологических нарушений у пациентов с рассеянным склерозом. Настоящее исследование, проведенное у 78 подростков с рассеянным склерозом, посвящено анализу частоты и спектра нейропсихологических нарушений и пароксизмальных состояний у больных в возрасте 12–17 лет и связи выявленных отклонений с терапией интерферонами бета.

Ключевые слова: подростки, рассеянный склероз, пароксизмальные состояния, интерферон бета, лечение, депрессия, тревожность.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, характеризующееся демиелинизацией и дегенерацией нервных волокон, с полиморфной клинической картиной [1]. По литературным данным, у 2–10% больных заболевание манифестирует в детском и подростковом возрасте [2], что ставит РС в ряд глобальных проблем детской неврологии.

Среди клинических проявлений РС традиционно выделяют две их группы. Первая включает наиболее распространенные классические симптомы (двигательные, координаторные, стволовые, сенсорные, зрительные, тазовые и интеллектуально-мнестические), возникающие в результате поражения проводящих путей мозга при многоочаговом демиелинизирующем процессе.

Ко второй группе относят такие проявления заболевания как вегетативные нарушения, симптомы поражения периферической нервной системы и полиморфные пароксизмальные состояния. Последние, по данным статистики, встречаются у больных с частотой 5–17% [3] и включают как эпилептические приступы, так и короткие сенсорные и моторные расстройства, тонические спазмы, гемифациальные спазмы, острые приступы икоты и зевоты. Большинство исследователей считают, что эпилептические пароксизмы у больных РС возникают при близком расположении очага демиелинизации к коре головного мозга и его перифокальном воздействии на кору, а неэпилептические пароксизмы — при нарушении функционального состояния осевого цилиндра демиелинизированного нервного волокна.

A.N. Platonova, L.M. Kuzenkova, O.V. Bykova

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

Interferon beta in treatment of disseminated sclerosis in adolescents — influence on neuropsychological status and paroxysmal states

Disseminated sclerosis is chronic progressive disease of central nervous system, which is characterized by demyelination, degeneration of nerve fibers and polymorphous clinical symptoms. According to literature data, 2–10% of patients have onset of a disease in childhood and adolescence. Frequent clinical symptoms of disseminated sclerosis, especially in adolescents, are paroxysmal states and neuropsychological disorders. Drugs containing interferon beta which are used for immunomodulating treatment, can increase the rate of paroxysmal neuropsychological disorders in patients with disseminated sclerosis. Present study with participation of 78 adolescents analyzed frequency and spectrum of neuropsychological disorders and paroxysmal states in patients 12–17 years old and relation of revealed disorders with a treatment with interferon beta.

Key words: adolescents, disseminated sclerosis, interferon beta, treatment, depression, paroxysmal states, anxiety, neuropsychological testing.

С начала XX века проводились исследования частоты возникновения судорожных пароксизмов среди больных РС и сравнение этого показателя с данными в общей популяции. В некоторых исследованиях обнаружено превышение частоты судорожных пароксизмов у больных РС втрое по сравнению с сопоставимой по возрасту контрольной группой людей без РС [4, 5].

РС — заболевание, требующее длительной, как правило, многолетней, патогенетической терапии иммуномодулирующими препаратами, которые, в связи с их положительным влиянием на прогноз заболевания, обозначены как препараты, изменяющие течение РС. К ним относятся глатирамера ацетат, интерферон бета-1а для подкожного и внутримышечного применения, интерферон бета-1b. Результатом иммуномодулирующего влияния указанных препаратов является уменьшение частоты обострений и снижение темпов прогрессирования инвалидизации.

При назначении интерферонов бета больным детям на первое место выходят соображения безопасности лечения. Помимо наиболее распространенных побочных эффектов, классифицируемых на системные (гриппоподобный синдром), местные (постинъекционные изменения кожи и подкожной клетчатки) и лабораторные (цитопения, увеличение уровня печеночных трансаминаз), интерферонам бета «инкриминируют» эпилептогенное действие. Потенциальная эпилептогенность препаратов для длительной (многолетней) непрерывной иммуномодулирующей терапии ставит под сомнение целесообразность лечения, побочные эффекты которого могут (за счет увеличения частоты пароксизмальных расстройств) негативно воздействовать на когнитивную сферу и снижать качество жизни больных РС.

В настоящее время данные о возможном влиянии длительной иммуномодулирующей терапии интерферонами бета на возникновение пароксизмальных состояний и различных нейропсихологических нарушений (депрессия, тревожность) у взрослых больных РС — единичны. В одном клиническом исследовании интерферона бета-1а, включавшем взрослых больных с ремиттирующим РС, развитие эпилептического приступа было отмечено у четырех пациентов, в отличие от контрольной группы, получавшей плацебо [6]. В ряде исследований описано возможное влияние интерферонов бета на частоту возникновения депрессии [7, 8]. В клиническом исследовании CHAMPS отмечено, что при внутримышечном введении интерферона бета-1а депрессивная симптоматика развивалась чаще, чем в группе плацебо (в 20 и 13% случаев, соответственно) [8]. Вместе с тем имеются данные, свидетельствующие об отсутствии различий в частоте возникновения депрессии у больных, получавших интерфероны бета или плацебо [6, 9, 10]. У некоторых пациентов описано появление депрессивной симптоматики сразу после начала терапии интерферонами бета, что скорее связано с изменением стиля жизни, осознания диагноза и необходимостью регулярных инъекций препарата. Депрессия при РС может проявляться на самых ранних этапах болезни, когда пациенты еще не имеют стойких неврологических нарушений [11].

Вторым по значимости аффективным нарушением при РС является тревожность [12]. Имеются многочисленные исследования, подтверждающие высокий уровень как ситуативной, так и личностной тревожности у больных РС [13–19]. Получены данные о том, что проявления тревоги у больных РС преобладают над проявлениями депрессии. В исследовании S. Simioni и соавт. (2007), в которое было включено 106 больных с установленным РС и длительностью болезни не более 3-х лет, проявления тревоги встречались у 47%, а депрессии — у 19% пациентов [20].

В исследовании Алексеевой Т.Г. и соавт. (2000), среди 124 больных РС с длительностью заболевания от 1 года до 19 лет депрессия была выявлена у 27% больных РС и только у 4% больных группы сравнения [13]. В работе Малковой Н. А. и Иерусалимского А. П. (93 взрослых больных РС с различной длительностью заболевания) признаки реактивной и личностной тревожности были выявлены у всех больных [12]. Реактивная тревожность начинала проявляться у всех пациентов уже на начальных стадиях болезни с легкой степенью инвалидизации, причем у 93% из них тревожность была умеренной и высокой степени выраженности. В дальнейшем частота высокой тревожности продолжала расти, а низкая не встречалась совсем. На поздних этапах болезни с тяжелой степенью инвалидизации высокая реактивная тревожность была диагностирована уже у 100% пациентов.

По данным разных авторов, степень изменения познавательных функций коррелирует с выраженностью как очагового поражения мозга (особенно мозжечка), так и атрофических процессов [13, 21, 22]. Другие исследователи показали, что выраженность нейропсихологических нарушений при РС прямо связана с наличием и количеством перивентрикулярных очагов, обнаруживаемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [23, 24], особенно в белом веществе лобной доли или мозолистом теле [25–28]. В то же время опубликован ряд работ, авторы которых не находят прямой ассоциации между тяжестью нейропсихологических нарушений и выраженностью очагового поражения мозга [29, 30].

При манифестации заболевания в подростковом возрасте клиническая картина РС имеет свои особенности. Как правило, это пациенты с минимальным «стажем» заболевания, незначительными неврологическими и когнитивными нарушениями. Но уже на ранних этапах болезни отмечаются изменения, которые отчетливо выявляются при нейропсихологическом тестировании. По целому ряду психологических тестов подростковые и юношеские нормы психического здоровья существенно отличаются от таковых у взрослых, и эмоциональные реакции, которые у взрослого были бы симптомом болезни, для подростка могут являться нормальными [31].

Целью настоящего исследования явилось изучение спектра нейропсихологических нарушений у подростков с РС для определения влияния длительной иммуномодулирующей терапии интерферонами бета на возникновение нейропсихологических нарушений и пароксизмальных состояний.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2007–2010 гг. на базе отделения психоневрологической и психосоматической патологии НЦЗД РАМН. В исследование было включено 78 подростков в возрасте от 12 до 17 лет с ремиттирующим РС*. Диагноз заболевания устанавливался на основании критериев W.I. McDonald и соавт. [32, 33]. У данных пациентов в рамках исследования было проведено 98 повторных наблюдений на различных стадиях заболевания (в обострении** или ремиссии***).

* **Ремиттирующая форма РС** характеризуется волнообразным течением с четко очерченными обострениями и последующим полным или частичным восстановлением нарушенной функции без признаков прогрессирования в период ремиссии. Этот тип течения наблюдается у 90% больных рассеянным склерозом на ранних стадиях заболевания.

** **Обострение РС** (острая атака, экзакербация) характеризуется появлением нового симптома или группы симптомов, а также отчетливым усугублением уже имевшихся ранее симптомов после того, как неврологическое состояние было стабильным или улучшалось на протяжении

нии не менее месяца. Обострение должно сопровождаться появлением объективных неврологических симптомов длительностью не менее 24 ч. Продолжительность обострения колеблется от 24 ч до 2 мес. Интервал между двумя обострениями не может быть менее 1 мес. Развитие в этот период ремиссии не обязательно.

***** Ремиссия РС** — отчетливое уменьшение или отсутствие симптома или симптомов по данным неврологического обследования длительностью не менее 1 мес.

Исследование нейропсихологических особенностей подростков с РС с различной длительностью заболевания проводилось однократно в начале наблюдения. В случае повторного поступления пациента через 6 мес в стадии заболевания отличной от стадии при первом тестировании, проводилось повторное тестирование. Таким образом, данные одного и того же пациента могли быть проанализированы в разных группах.

- 1 группа — все пациенты в стадии ремиссии ($n = 76$);
- 2 группа — все пациенты в стадии обострения ($n = 22$).

При исследовании пароксизмальных состояний у подростков с РС выявлены как эпилептические, так и неэпилептические пароксизмы. Пароксизмальные состояния неэпилептического генеза определяли как кратковременные эпизоды сенсорной, моторной, координаторной симптоматики с длительностью от 30 с до 1–2 мин, большой частотой — до нескольких сотен в день, возникающие, как правило, при стихании обострения, хорошо поддающиеся терапии препаратами карбамазепина [3]. Полиморфные эпилептические приступы у подростков с РС возникали как в период обострения, так и в ремиссии, сопровождалась эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме.

В контрольную группу были включены 25 здоровых подростков без неврологической патологии в возрасте 12–17 лет, все учащиеся средней общеобразовательной школы.

Методы обследования включали анализ анамнестических данных, оценку неврологического статуса с использованием шкалы инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale; по J. Kurtzke шкала включает десять пунктов от 0 — нет симптомов, до 10 баллов — смерть от РС) [34], результатов электроэнцефалографического исследования (ЭЭГ), МРТ головного и спинного мозга.

При нейропсихологическом тестировании подростков использовались:

- методика оценки интеллектуального развития IQ по Кэттелу [35];
- опросник Мини-мульти (сокращенный вариант Миннесотского многомерного личностного перечня MMPI) [36];
- шкала оценки депрессии Бека (0–9 баллов — отсутствие депрессивных симптомов, 10–15 баллов — легкая депрессия, 16–19 баллов — умеренная депрессия, 20–29 баллов — выраженная депрессия, 30–63 баллов — тяжелая депрессия) [37];
- шкала оценки уровня личностной и ситуативной тревоги по Спилбергу (≤ 30 баллов — низкая, 31–44 балла — умеренная, ≥ 45 баллов — высокая тревожность) [38];
- шкала хронической усталости Национального общества больных РС в США (MFIS; общая оценка варьирует от 0 до 84 баллов, чем выше балл, тем выраженнее хроническая усталость) [39].

Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием приложения Microsoft Excel 2003 и пакета программ STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc.). Описание количественных переменных проведено с помощью среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение. Характер распределения значений

количественных переменных оценивался с помощью критерия Шапиро–Вилка. Гипотезы о равенстве средних в анализируемых группах проверялись с помощью t -критерия Стьюдента для независимых выборок. Оценка равенства дисперсий количественных признаков проводилась методом Ливена. В случаях, если дисперсии показателей в сравниваемых группах отличались, использовалась поправка t -критерия, вводимая для выборок с разными дисперсиями. Изменение количественных признаков определяли с помощью t -критерия Стьюдента для зависимых выборок. Корреляции параметрических величин оценивались методом Пирсона. Различия дискретных признаков определялось с помощью критерия Пирсона χ^2 . Разница считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На момент первого обследования средний возраст пациентов составил $15,7 \pm 1,7$ лет, средний возраст дебюта РС — $13,4 \pm 2,4$ года, длительность заболевания — $2,4 \pm 2,2$ года (от 3 мес до 10 лет). Из общего числа больных девочек было 48 (61,5%), мальчиков — 30 (38,5%). Степень инвалидизации детей при первом обследовании была минимальной, оценка по шкале EDSS составила $1,1 \pm 0,2$ балла (от 0,5 до 1,5 баллов). Терапия интерферонами бета, продолжительностью в среднем $11,2 \pm 8,1$ мес, при включении в исследование проводилась у 65 (83%) подростков; 13 пациентам с РС лечение интерферонами было начато в процессе клинического наблюдения.

В контрольной группе было 25 здоровых подростков: 16 (64%) девочек и 9 (36%) мальчиков в возрасте 12–17 лет ($15,3 \pm 1,8$). Подростки этой группы были сопоставимы по возрасту и полу с пациентами основной группы ($p = 0,198$).

Пароксизмальные состояния как эпилептического, так и неэпилептического генеза от момента дебюта заболевания до окончания исследования (т.е. как ретроспективно, так и проспективно) были зарегистрированы у 14 (18%) подростков с РС. Неэпилептические пароксизмы имели место у 12 (15%) подростков с РС. Среди них у 7 (58%) пациентов отмечались унилатеральные тонические болезненные спазмы; у 4 (33%) — пароксизмы дизестезии и парестезии; у одной девочки отмечены приступы дизартрии с атаксией и пароксизмальными парезами зрения вверх. Эпилептические приступы выявлены у 4 пациентов (5%); у трех мальчиков и одной девочки. Эпилептические пароксизмы проявлялись лобной и височной эпилепсией в соотношении 1:1. Указанные пароксизмы регулярно возобновлялись, что требовало назначения всем пациентам с эпилептическими приступами пролонгированной антиэпилептической терапии препаратами вальпроевой кислоты. Примечательно, что у 2 больных появление первого приступа было зарегистрировано еще до клинической манифестации РС, а при проведении МРТ были обнаружены уже сформированные очаги демиелинизации. У двоих детей отмечалось развитие эпилептических и неэпилептического пароксизмов. Показатель интеллектуального развития IQ у подростков с РС составил $93,8 \pm 11,4$ баллов и был сопоставим с аналогичным показателем контрольной группы ($98,4 \pm 8,8$; $p = 0,115$), находясь, кроме того, в пределах средневозрастных популяционных норм (90–110 баллов) [35].

Выраженная ситуативная тревожность в группе подростков с РС в стадии ремиссии ($n = 76$) имела место в 46 (61%) случаях, причем среди них преобладала умеренная тревожность — у 39 (85%) пациентов. Высокий уровень тревожности был зарегистрирован только у 7 из 76 (9%) пациентов. В контрольной группе высокая ситуативная тревожность

АВОНЕКС®
(интерферон бета-1а)

Препарат первого выбора для длительной защиты от прогрессирования РС



Высокая эффективность с первого эпизода неврологических нарушений

- ▶ Замедление появления развернутой клинической картины рассеянного склероза при назначении сразу после первой клинической атаки

Надёжная защита, с которой пациенту комфортно жить

- ▶ Удобная схема применения (1 раз в неделю)
- ▶ Хорошая переносимость
- ▶ Отличное соблюдение назначений врача

Надёжная и длительная защита благодаря низкой иммуногенности

- ▶ Самая низкая частота появления нейтрализующих антител среди всех интерферонов

Надёжная защита, подтверждённая результатами клинических исследований

- ▶ Достоверная эффективность по параметрам активности и прогрессирования рассеянного склероза

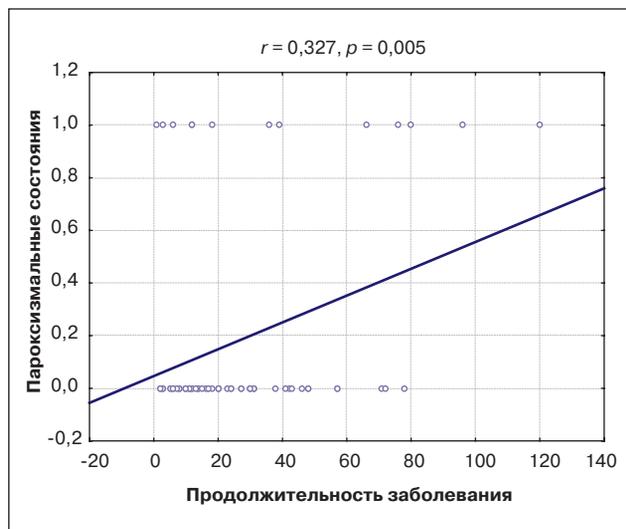


ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:
ул. Шаболовка, 10, корп. 2, 119049,
Москва, т.: (495) 933 5511, 502 1626,
ф.: (495) 502 1625, www.nycomed.ru

Информация для специалистов
здравоохранения.
Препарат зарегистрирован
МЗ РФ П № 016250/01 от 11.04.2008 г.
Имеются противопоказания.
Полная информация в инструкции по
применению.

NYCOMED

Рис. Зависимость частоты возникновения пароксизмальных состояний от длительности заболевания



не отмечалась вообще, низкая обнаружена у 13 (52%) ($p = 0,128$), умеренная — у 12 (48%) детей ($p = 0,088$). Выраженная личностная тревожность была отмечена у 62 (82%) подростков с РС в стадии ремиссии, и у 20 (80%) подростков контрольной группы ($p = 0,136$). Статистически значимых различий в распределении степени тревожности между здоровыми и больными подростками вне обострения выявлено не было. Интересен факт, что личностная тревожность была зарегистрирована у значительного числа подростков контрольной группы. Объяснить это можно тем, что подростковый возраст сам по себе является переходным, критическим как в физическом, так и в психическом развитии, что может вызывать различные нервно-психические отклонения. Так, даже у здоровых подростков нередко наблюдаются колебания настроения, нарушение поведения, повышенная возбудимость, стремление к асоциальным формам поведения [31, 40].

В группе подростков с РС, протестированных в период обострения ($n = 22$) самооценка как ситуативной, так и личностной тревожности была выше по сравнению с соответствующими показателями группы, обследованной в ремиссии РС ($n = 76$) (табл. 1).

С помощью шкалы депрессии Бека было протестировано 58 из 76 подростков с РС в стадии ремиссии и 16 из 22 подростков — в стадии обострения. Во время ремиссии заболевания различные проявления депрессии (≥ 10 баллов по шкале Бека) были зафиксированы у 13 (22%) пациентов: у 7 (12%) отмечалась легкая, у 4 (7%) умеренная и у 2 (3%) — выраженная депрессия. Во время обострения РС частота депрессии была выше, чем в ремиссии и отмечалась у 5 (31%) больных, в первую очередь за счет увеличения доли больных с выраженной депрессией. Легкая депрессия выявлена у 1 (6%) больного, выраженная и тяжелая — у 4 (25%). В контрольной группе подростков была обнаружена только легкая депрессия у 3 (12%) детей. Более тяжелые степени нарушений настроения в контрольной группе отсутствовали. При сравнительном анализе подгрупп подростков с РС при наличии и отсутствии пароксизмальных состояний в процессе наблюдения у подростков с пароксизмами была выявлена большая продолжительность заболевания, продолжительность терапии и большее число обострений по сравнению с подростками без пароксизмов (табл. 2).

При прямом анализе корреляционных взаимодействий между длительностью заболевания и возникновением пароксизмальных состояний была обнаружена прямая зависимость (см. рис.). Вместе с тем, очевидно, что длительность заболевания ассоциирована с продолжительностью лечения интерферонами бета. Возможно, связь терапии интерферонами с высокой частотой возникновения пароксизмальных состояний, обнаруженная L. D. Jacobs и соавт. (1996) [6], опосредована именно «стажем» РС, а не истинными фармацевтическими эффектами препаратов. При оценке влияния длительности лечения интерферонами бета на возникновение нейропсихологических нарушений также не выявлено влияния терапии на возникновение депрессии ($r = 0,027, p = 0,816$), ситуативной ($r = -0,137, p = 0,244$) и личностной ($r = -0,047, p = 0,244$)

Таблица 1. Оценка уровня тревожности у больных РС в состоянии ремиссии и обострения заболевания

Шкала	Фаза ремиссии, $n = 76$	Фаза обострения, $n = 22$	p
Ситуативная тревожность, баллы	$32,9 \pm 10,1$	$38,2 \pm 10,1$	0,045
Личностная тревожность, баллы	$38,4 \pm 11,5$	$44,5 \pm 11,5$	0,034

Таблица 2. Характеристика пациентов в группах с пароксизмальными состояниями и без них

Показатели	Отсутствие пароксизмов, $n = 64$	Наличие пароксизмов, $n = 14$	p
Возраст, лет	$15,7 \pm 1,6$	$16,4 \pm 1,3$	0,131
Длительность РС, мес	$25,7 \pm 22,4$	$48,2 \pm 38,1$	0,006
Число обострений, абс.	$2,5 \pm 1,8$	$4,6 \pm 3,6$	0,001
EDSS, баллы	$1,4 \pm 0,8$	$1,7 \pm 1,1$	0,282
Длительность предшествующей терапии, мес	$9,0 \pm 4,0$	$21,4 \pm 9,3$	0,019

Примечание.

* — Учитывались случаи обострения заболевания за период с момента дебюта РС до начала исследования.

тревожности, хронической усталости ($r = 0,038, p = 0,756$), что соответствует данным ранее проведенных исследований PRISMS (1998) [10], Haase C.G. (2003) [11], Kappos L. (2006) [9], но принципиально отличается от результатов исследований Jacobs L.D. (2000) [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У подростков с рассеянным склерозом при обострении заболевания выявлено достоверное повышение уровня личностной (82%) и ситуативной тревожности (60%),

а также депрессии (31,2%), преимущественно за счет выраженной и тяжелой степеней. Не установлено влияния терапии интерферонами бета на возникновение эпизодов депрессии, ситуативной и личностной тревожности, хронической усталости. Пароксизмальные состояния выявлены у 17,9% подростков с рассеянным склерозом. Доказана достоверная зависимость развития пароксизмальных состояний от длительности заболевания. Не установлено прямого влияния лечения интерферонами бета на развитие пароксизмальных состояний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. — М.: Миклош, 2004.
2. Ness J.M., Chabas D., Sadovnick A.D. et al. Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis // *Neurology*. — 2007; 68 (16 Suppl. 2): 37–45.
3. Демина М.Л., Полова Н.Ф. Симптоматическая терапия рассеянного склероза // *Consilium Medicum*. — 2002; 4 (2): 92–96.
4. Koch M., Uyttenboogaart M., Polman S., De Keyser J. Seizures in multiple sclerosis // *Epilepsia*. — 2008; 49 (6): 948–953.
5. Olafsson E., Benediktsson J., Hauser W.A. Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis: a population-based study in Iceland // *Epilepsia*. — 1999; 40: 745–747.
6. Jacobs L.D., Cookfair D.L., Rudick R.A. et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG) // *Ann Neurol*. — 1996; 39: 285–294.
7. IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial // *Neurology*. — 1995; 45: 1277–1285.
8. Jacobs L.D., Beck R.W., Simon J.H. et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med*. — 2000; 343: 898–904.
9. Kappos L., Polman C.H., Freedman M.S. et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes // *Neurology*. — 2006; 67: 1242–1249.
10. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis // *Lancet*. — 1998; 352: 1498–1504.
11. Haase C.G., Tinnefeld M., Lienemann M. et al. Depression and cognitive impairment in disability-free early multiple sclerosis // *Behav. Neurol*. — 2003; 14 (1–2): 39–45.
12. Малкова Н.А., Иерусалимский А.П. Рассеянный склероз. — Новосибирск, 2006; 94.
13. Алексеева Т.Г., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Спектр нейропсихологических изменений при РС // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2000; 11: 15–20.
14. Алексеева Т.Г., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Психоневрологические нарушения больных РС и возможные подходы к их коррекции // *Материалы VIII Всероссийского съезда неврологов*. — Казань, 2001; 49.
15. Заславский Л.Г., Скоромец А.А. Влияние тревожности на прогрессирование рассеянного склероза // *Материалы VIII Всероссийского съезда неврологов*. — Казань, 2001; 72.
16. Казакова В.В. К стратегии преодоления стресса у больных рассеянным склерозом // *Рассеянный склероз. Наука и практика: Сб. матер. Сев.-Зап. Асс. рассеянный склероза*. — СПб., 2002; 11: 27–32.
17. Кузнецова Л.А., Малкова Н.А., Шубина О.С. и др. Биоповеденческая терапия рассеянного склероза // *Бюллетень СО РАМН*. — 2004; 3 (113): 92–97.
18. Мугутдинова Б.Т., Емелин Е.В., Алексеева Т.Г., Бойко А.Н. Комплексное изучение когнитивных и эмоционально-личностных расстройств у больных с ремиттирующим течением рассеянного склероза // *Нейроиммунология*. — 2004; 2: 74.
19. Шубина О.С., Кузнецова Л.А., Малкова Н.А. и др. Психосоматические аспекты рассеянного склероза. Рассеянный склероз: эпидемиология, клиника, лечение: матер. научно-практич. конф. — Новосибирск, 2004; 35–36.
20. Simioni S., Ruffieux C., Bruggimann L., Annoni J.-M. Myriam Schluerp Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis // *Swiss Medical Weekly*. — 2007; 137: 496–501.
21. Алексеева Т.Г., Ениколопова Е.В., Садальская Е.В. Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сфер у больных рассеянным склерозом // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2002; 1: 20–25.
22. Truyen L., Barkhof F., Frequin S.T. et al. Magnetic resonance imaging of epilepsy in multiple sclerosis: a case control study. Implications for treatment trials with 4-aminopyridine // *Mult Scler*. — 1996; 1: 213–217.
23. Pugnetti L., Mendozzi L., Motta A. et al. MRI and cognitive patterns in relapsing-remitting multiple sclerosis // *J. Neurol. Sci*. — 1993; Suppl. 115: 59–65.
24. Ryan L., Clarc C.M., Klonoff H. et al. Patterns of cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis and their relationship to neuropathology on magnetic resonance images // *Neuropsychology*. — 1996; 10: 76–93.
25. Berg D., Supprian T., Thomae J. et al. Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression // *Mult. Scler*. — 2000; 6: 156–162.
26. Georgy B.A., Hesselink J.R., Jernigan T.L. MR imaging of the corpus callosum // *AJR*. — 1993; 160: 949–955.
27. Mendozzi L., Pugnetti L., Saccani M., Motta A. Frontal lobe dysfunction in multiple sclerosis as assessed by means of Lurian tasks: effect of age at onset // *J. Neurol. Sci*. — 1993; Suppl. 115: 42–50.
28. Rao S.M., Leo G.J., Bernadin L., Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction // *Neurology*. — 1991; 41: 692–696.
29. Foong J., Rozewicz L., Quaghebeur G. et al. Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology // *Brain*. — 1997; 120: 15–26.
30. Zakzanis K.K. Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes // *Arch. Clin. Neuropsychology*. — 2000; 15: 136.
31. Кон И.С. Психология юношеского возраста. — М.: Просвещение, 1979.
32. 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 (1): 121–127.
33. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. et al. «Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald Criteria» // *Ann. Neurol*. — 2005; 58 (6): 840–846.
34. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability Status scale (EDSS) // *Neurology*. — 1983; 33: 1444–1452.
35. Cattell R.B., Barton K., Dielman, T.E. Prediction of school achievement from motivation, personality and ability measures // *Psychological Reports*. — 1972; 30: 35–43.
36. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Рожанец Е.В. Методика многопрофильного исследования личности (в клинической медицине и психогигиене). — М., 1976.
37. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1961; 4: 561–571.
38. Батаршев А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: Практическое руководство по психологической диагностике. — СПб.: Речь, 2005; 44–49.
39. Fisk J.D., Ritvo P.G., Ross L. et al. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale // *Clin. Infect. Dis*. — 1994; 18 (Suppl. 1): 79–83.
40. Волжина О.И. Если ваш ребенок не такой, как другие: Книга для родителей детей с ограниченными возможностями здоровья. — М.: НИИ семьи, 1997; 180.