

Качество жизни больных рассеянным склерозом на фоне различных схем терапии

М.Ю.Татарина, Т.Л.Дёмина, Г.Н.Авакян, Ф.А.Борлакова, Р.А.Метова,
Е.В.Юцкова, В.И.Чубыкин, Е.А.Трубецкая, Е.К.Пак

Российский государственный медицинский университет,
кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета, Москва
(зав. кафедрой – акад. РАМН, проф. Е.И.Гусев)

Проведены сравнительный анализ тяжести клинического состояния по шкалам (EDSS, SCRIPSS), а также исследования показателей качества жизни (КЖ) у больных рассеянным склерозом (РС) с помощью опросников MOS SF-36 и «Качество жизни» ВОЗ, психометрических шкал (шкалы Хронической усталости, шкалы депрессии Бека) на фоне иммуномодулирующей (копаксон, ребиф, бетаферон), симптоматической (семакс, аплегин) терапии и реабилитационного лечения в течение 15 мес. Проанализированы результаты обследования 219 больных с достоверным диагнозом РС. Контрольные группы составили 30 здоровых добровольцев и 64 больных РС, не получавших иммуномодулирующую терапию. Выявлено, что по мере нарастания значения шкалы EDSS параметры КЖ больных РС по шкалам физического здоровья и в эмоциональной сфере достоверно снижаются, что отражает влияние заболевания не только на физическое функционирование, но и связано с отклонениями в психологической, эмоциональной, ментальной, духовной и социальной сферах жизни пациента.

Ключевые слова: рассеянный склероз, качество жизни, SF-36, Качество жизни ВОЗ

Quality of life of patients with multiple sclerosis having different schemes of therapy

M.Yu.Tatarinova, T.L.Demina, G.N.Avakyan, F.A.Borlakova, R.A.Metova,
E.V.Yutskova, V.I.Tchubykin, E.A.Trubetskaya, E.K.Pak

Russian State Medical University, Department of Neurology and Neurosurgery, Moscow
(Head of the Department – Acad. of RAMS, Prof. E.I.Gusev)

Comparative analysis of clinical severity measured by scales (EDSS, SCRIPSS) and quality of life (QL) parameters using MOS SF-36, QL-WHO questionnaires and psychometric scales (Chronic fatigue scale, Beka depression scale) was performed in patients with multiple sclerosis (MS) during 15 months of immunomodulating (copaxone, rebif, betaferon), symptomatic (semax, aplegin) therapy and rehabilitation. Data of 219 cases with definite MS were analyzed. Control groups included 30 healthy volunteers and 64 patients with definite MS, who hadn't taken immunomodulating drugs. The comparative analysis showed that increase in EDSS score leads to significant deterioration of QL parameters in scales of physical health and emotional status which reflects the disease influence not only on physical problems but also on emotional sphere of patient's life and is accompanied by disturbances in patient's physical functioning which are related to deviations in patient's psychological, emotional, mental, spiritual and social life.

Key words: multiple sclerosis, quality of life, SF-36, Quality of life WHO

За вторую половину XX века отмечен отчетливый подъем уровня заболеваемости РС как в странах Западной Европы и Северной Америки [1–4], так и на территории стран бывшего СССР [5–7]. Ранняя инвалидизация больных РС и ее быстрое прогрессирование обуславливают медико-социальную значимость проблемы. С учетом прорыва в патогенетическом лечении РС, связанного с появлением интерферонов и глатирамера ацетата, появилась возможность

несколько отодвинуть сроки временной и постоянной утраты трудоспособности больными [8, 9].

Пациенты и методы

Мы изучали динамику показателей качества жизни (КЖ) (MOS SF-36 и КЖ ВОЗ) у больных, получавших:

1. Различные схемы лечения препаратами превентивного ряда (копаксон – $n = 30$, ребиф – $n = 21$, бетаферон – $n = 30$) на протяжении 15 мес. Схема лечения приведена в табл. 1.
2. Различную симптоматическую терапию (в схему которой входили препараты семакс – $n = 50$ и аплегин – $n = 12$) на протяжении 3-х мес. Семакс назначался по 3 капли 3 раза в каждую ноздрю в течение месяца, курс аплегина проводился по схеме: по 10 мл внутривенно капельно на 400 мл физиологического раствора 1 раз в день – 5 дней,

Для корреспонденции:

Татарина Марина Юрьевна, доктор медицинских наук,
доцент кафедры неврологии и нейрохирургии
Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117049, Москва, Ленинский проспект, 8, ГКБ №1
Телефон: (495) 237-9058
E-mail: Y.Y.Mikheev@ropnet.ru

Статья поступила 25.02.2008 г., принята к печати 30.06.2008 г.

Таблица 1. Критерии включения больных РС в группы получавших иммуномодулирующую терапию

Препараты	КОПАКСОН® (Тева, Израиль)	РЕБИФ® (Сероно, Швейцария)	БЕТАФЕРОН® (Шеринг, Германия)
Критерии включения	• Ремитирующее течение заболевания • Наличие не менее двух обострений за последние 2 года • EDSS до 5,5 балла • Способность больного самому себе делать инъекции • Письменное согласие больного на лечение	• Ремитирующее течение заболевания • Наличие не менее двух обострений за последние 2 года • EDSS до 5,5 балла • Способность больного самому себе делать инъекции • Письменное согласие больного на лечение	• Ремитирующее течение заболевания • Вторично-прогрессирующее течение с сохраняющимися обострениями • EDSS до 6,5 балла • Способность самостоятельно выполнять инъекции • Письменное согласие больного на лечение
Доза (разовая)	20 мг	22 мкг (6 млн. ЕД)	250 мг (8 млн. ММЕ)
Частота введения	1 раз в сутки	3 раза в нед (каждые 48 ч)	Через день

в курсе плацебо использовался только растворитель без препарата (400 мл физиологического раствора 1 раз в день – 5 дней).

3. Реабилитационную терапию ($n = 12$), в схему которой входила медикаментозная терапия (витамины группы В, сосудистые препараты, нейропротекторы), физиотерапия (магнитотерапия), ЛФК, массаж на протяжении 3-х мес.

Использовались две контрольные группы (КГ): первую составили 30 человек – здоровые добровольцы. Контрольная группа подобрана по возрасту (средний возраст составил $35,20 \pm 0,61$ года), соотносимому со средним возрастом больных исследуемой группы – $34,3 \pm 0,59$. Вторую КГ составили 64 больных с достоверным диагнозом РС, не получавших иммуномодулирующую и гормональную терапию по меньшей мере 6 мес (средний возраст – $35,25 \pm 0,65$ года).

Все больные имели достоверный диагноз РС по критериям Poser (1983). У них были выявлены характерные клинические проявления РС в виде симптомов многоочагового поражения ЦНС различной степени выраженности, что подтверждено МРТ. Возраст дебюта заболевания у больных РС ($n = 219$) – $25,1 \pm 0,67$, продолжительность заболевания РС – $8,58 \pm 0,23$ года. Комплекс обследования включал: детальное изучение клинической картины заболевания с использованием данных анамнеза, неврологического и соматического статуса, магнитно-резонансной томографии головного и шейного отделов спинного мозга (проведена у всех 219 больных РС).

Критериями исключения для всех групп больных были: обострение на момент обследования, длительность РС до 6 мес, выраженные познавательные нарушения (деменция), тяжелые параллельные заболевания, влияющие на качество жизни, беременность. Критерии включения для групп больных, получавших различную иммуномодулирующую терапию, представлены в табл. 1. У больных, получавших симптоматическую и реабилитационную терапию, в критерии включения входило условие, что больной не должен находиться на иммуномодулирующем и гормональном лечении по меньшей мере 6 мес.

Дизайн исследования, помимо оценки тяжести клинического состояния по трем шкалам (FS, EDSS [10], SCRIPSS), включал опросники Качества жизни (опросник MOS SF-36 [11], опросник КЖ ВОЗ), психометрические шкалы (шкала Хронической усталости, шкала депрессии Бэка).

Авторы выражают признательность M.W.Nortveldt, T.Riise из департамента неврологии и департамента профессиональных заболеваний г. Бергена (Норвегия) и профессору А.Н. Бойко за предоставленную возможность использовать Скандинавскую шкалу качества жизни – опросник MOS SF-36 у больных РС.

Все больные ($n = 81$: 31 мужчина и 50 женщин), получавшие иммуномодулирующее лечение, имели достоверный диагноз РС, возраст больных – $35,21 \pm 0,59$ года, длительность заболевания – $9,9 \pm 0,23$ года, возраст дебюта РС – $25,16 \pm 0,67$ года. Тяжесть клинического состояния оценивалась с помощью шкал: EDSS, FS, SCRIPSS. По шкале неврологического дефицита FS средний балл составил $8,7 \pm 0,29$, по шкале инвалидизации EDSS – $3,32 \pm 0,11$ балла (что указывает на преобладание больных со средней степенью тяжести заболевания), по шкале неврологического дефицита SCRIPSS – $79,5 \pm 3,91$ балла, индекс прогрессирования заболевания – $0,9 \pm 0,09$ балла.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе динамики показателей различных шкал опросника SF-36, собранных шесть раз в течение 15 мес лечения различными препаратами иммуномодулирующего действия, были получены данные, что через 15 мес терапии препаратами копаксон, ребиф и бетаферон ни в одной группе

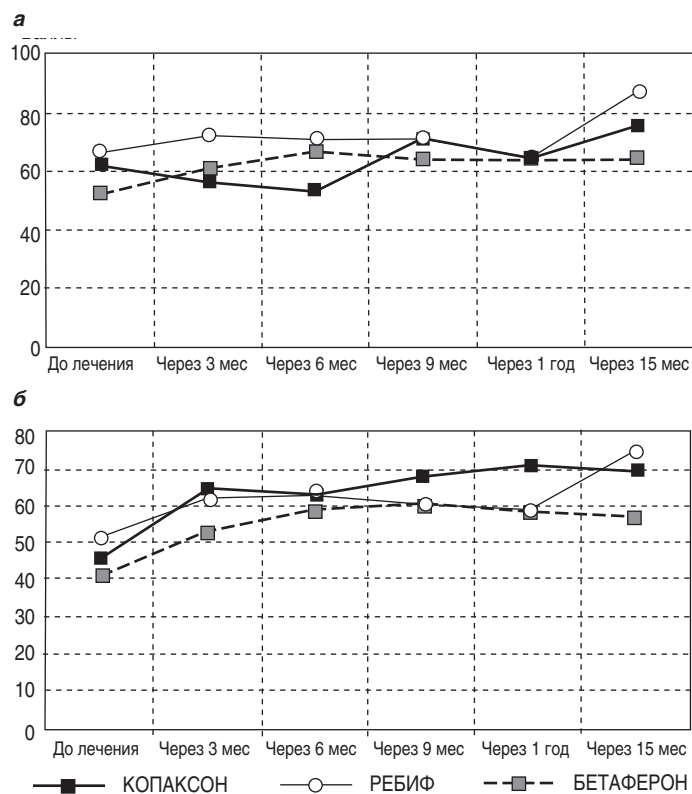


Рис. 1. Динамика показателей за 15 мес лечения по шкале SF-36 (баллы).

а – шкала «Социальное функционирование», б – «Общее здоровье».

не было выявлено достоверного ухудшения ни физических, ни психических функций по обоим шкалам КЖ по сравнению с исходными данными. Для всех групп больных выявлено статистически значимое улучшение показателей по шкале Социального функционирования и шкале Общего здоровья опросника SF-36 (рис. 1, а, б), а по опроснику КЖ ВОЗ (рис. 2, а, б, в) достоверные отличия получены по трем шкалам у группы больных, получавших копаксон: по шкале Физического здоровья, Психологического статуса и Окружающей среды; в двух других группах можно говорить о положительной тенденции.

Анализ динамики показателей различных шкал опросника КЖ ВОЗ показал, что у больных, получавших копаксон, достоверные отличия показателей проявились в конце на 15-м мес лечения; у больных, принимавших ребиф, достоверных отклонений не отмечено; у больных, принимавших бетаферон, имелись позитивные достоверные отличия на

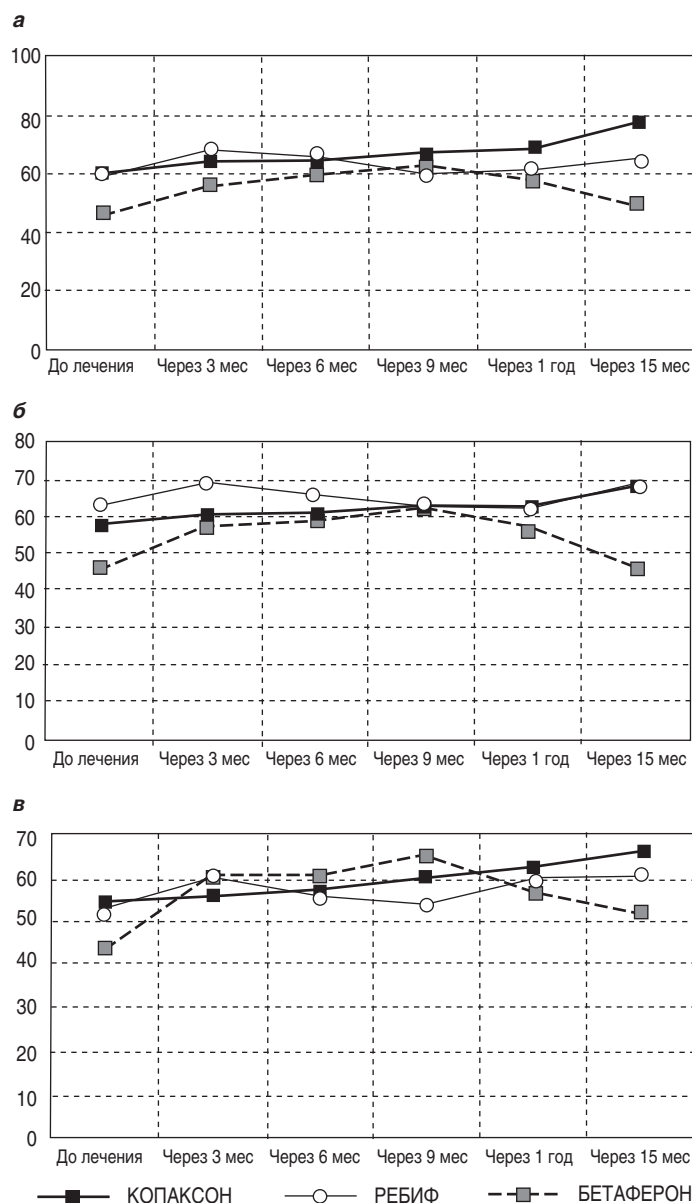


Рис. 2. Динамика показателей за 15 мес лечения по шкале КЖ ВОЗ (баллы).

а – шкала «Физическое здоровье», б – «Психологический статус», в – «Окружающая среда».

всем периоде наблюдения, с наибольшими показателями в 9 мес и с плавным снижением значений к 15-му мес лечения, что может быть, по крайней мере частично, обусловлено развитием депрессии при длительном приеме бетаферона.

Анализ динамики шкал качества жизни выявил различные результаты в зависимости от тяжести заболевания и принимаемого препарата. По сравнению с исходными данными у всех больных с $EDSS \leq 4$ достоверно ниже были показатели по шкале Окружающей среды опросника КЖ ВОЗ (копаксон – 58, ребиф – 56, бетаферон – 43,8 балла) и шкале Жизнеспособности опросника SF-36, а при $EDSS \leq 4$ – по шкале Социального функционирования (табл. 2).

Результаты в зависимости от принимаемого препарата и тяжести инвалидизации оказались следующими: у больных с $EDSS \leq 4$, получавших копаксон и бетаферон, помимо шкалы Социального функционирования также получены достоверные отличия по шкалам Ролевого физического и Эмоционального функционирования. У больных с $EDSS > 4$ имелось достоверное улучшение по всем шкалам опросника SF-36 через 15 мес лечения копаксоном (см. табл. 2). Прием бетаферона оказывал достоверное позитивное влияние на шкалы, отражающие состояние физического здоровья, а прием ребифа – на шкалы, отражающие психологический статус и жизнеспособность пациентов.

Нельзя не отметить, что критерии включения в группы были различными: в группу больных, принимавших бетаферон, входили больные с более тяжелой степенью инвалидизации и с вторично-прогрессирующим течением, что не могло не отразиться на показателях шкал КЖ опросника SF-36.

Различия в результатах анализа по обоим опросникам КЖ, вероятно, объясняются тем, что в опроснике SF-36 более ярко и четко выделены шкалы, отражающие проблемы, связанные с недостатком физических функций (что для больных с более высоким индексом по шкале инвалидизации и с вторично-прогрессирующим течением РС является значимым), а в опроснике КЖ ВОЗ более подробно и всесторонне отражены проблемы социального функционирования (что является более актуальным для больных с более легкой степенью тяжести и ремитирующим течением РС, а больные с более высокими баллами по EDSS адаптируются, приспосабливаются к своему неврологическому дефициту в социальном плане), то есть опросник КЖ ВОЗ более чувствителен у больных, имеющих более высокие показатели по EDSS.

Таблица 2. Средние значения показателей шкалы SF-36 в зависимости от тяжести по шкале EDSS у больных РС через 15 мес наблюдения (баллы)

Шкала	Препарат	ФФ	РФФ	Б	ОЗ	Ж	СФ	РЭФ	ПЗ
$EDSS \leq 4$	Копаксон	65,3	66,1	58,5	54,5	67,5	77,7	61,9	69,4
	Ребиф	78,7	37,5	56,8	58	68,7	87,5	58,3	72
	Бетаферон	44,5	59	66,6	46,9	55	72,6	81,7	60
$EDSS > 4$	Копаксон	55	66,6	49	50,3	63,3	66,5	66,6	72
	Ребиф	40	5	45,5	47	75	87,5	5	84
	Бетаферон	18	5	66,2	40,4	44	47,4	20	49,6

ФФ – физическое функционирование, РФФ – ролевое физическое функционирование, Б – боль, ОЗ – общее здоровье, Ж – жизнеспособность, СФ – социальное функционирование, РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование, ПЗ – психологическое здоровье; подчеркнуты значения шкал, отличающиеся от соответствующих показателей до лечения ($p < 0,05$).

Симптоматическую терапию проходили 68 больных РС, имевших достоверный диагноз РС. Средний возраст больных, в схему лечения которых входили семакс и аплегин, был $35,69 \pm 0,85$ и $34,3 \pm 1,3$ года соответственно, длительность заболевания – $8,96 \pm 0,65$ и $7,5 \pm 0,69$ года, возраст дебюта РС – $26,69 \pm 0,73$ и $27,0 \pm 1,03$ года. Тяжесть клинического состояния оценивалась с помощью общепринятых неврологических шкал: EDSS, FS и SCRIPSS. По шкале FS средний балл составил $13,4 \pm 3,1$, по шкале EDSS – $3,6 \pm 0,13$ и $3,9 \pm 0,12$ балла, по шкале SCRIPSS – $69,2 \pm 1$ и $63,1 \pm 1,7$ балла.

При анализе динамики показателей шкал опросника SF-36 у больных, получавших симптоматическую терапию, в схему которой входили препараты семакс, аплегин или плацебо, до начала лечения, через 1 и 3 мес лечения выяснилось, что лечение семаксом ($n = 50$) значительно ($p < 0,05$) улучшало несколько функций: по шкале Боли, шкалам Социального и Ролевого эмоционального функционирования через месяц от начала лечения; однако все эти эффекты становились недостоверными спустя 3 мес от начала лечения, то есть симптоматическое лечение имело временный позитивный эффект (семакс лучше действовал у больных с EDSS от 3 до 5 баллов). Препарат хорошо переносился больными. Таким образом, семакс оказывал положительное действие на синдром хронической усталости при РС, что подтверждалось динамикой ЭЭГ [12].

Исследование аплегина ($n = 12$) проводилось двойным слепым методом (группа аплегина – 12 чел.; группа плацебо – 6 чел.). Результаты анализа показали достоверное ($p < 0,05$) выраженное улучшение показателей КЖ по шкалам, характеризующим физическое здоровье: Физическое и Ролевое физическое функционирование через 1 мес и через 3 мес после лечения (подобных изменений не наблюдалось в группе плацебо). По шкале Ролевого эмоционального функционирования достоверные отличия получены только через 1 мес наблюдения, через 3 мес наблюдений эффект не сохранился. По другим шкалам достоверных отличий не наблюдалось. Препарат хорошо переносился, побочных эффектов отмечено не было. Больным, проходившим курс аплегина, проводили когерентный анализ электроэнцефалографии, который показал достоверное усиление внутриполушарных связей, особенно заметное в α -диапазоне в окципито-темпоральной области с двух сторон. Таким образом, аплегин может быть рекомендован для симптоматического лечения двигательных нарушений у больных РС [13, 14].

Реабилитационную терапию проходили 12 больных с достоверным диагнозом РС, возраст больных – $34,2 \pm 1,25$ года, длительность заболевания – $12 \pm 1,24$ года, возраст дебюта РС – $22,2 \pm 1,21$ года. По шкале FS средний балл составил $13,4 \pm 3,1$, по шкале EDSS – $4,1 \pm 1,4$ балла (более тяжелое, чем в других группах, за счет критериев включения), по шкале SCRIPSS – $57 \pm 2,4$ балла, индекс прогрессирования составил $1,11 \pm 0,21$ балла. Пять больных имели вторично-прогрессирующую форму заболевания с EDSS – $4,8 \pm 1,2$ балла, длительностью РС – $13,2 \pm 1,7$ года, семь больных имели ремитирующую форму РС с EDSS – $3,57 \pm 0,8$ балла, длительностью РС – $9,8 \pm 1,1$ года.

Мы проанализировали динамику показателей шкал опросников SF-36 и КЖ ВОЗ у больных, проходивших реабилитационную терапию, до начала лечения, через 1 и 3 мес лечения

($n = 12$). Результаты анализа шкал SF-36 выявили значимое улучшение показателей по нескольким функциям ($p < 0,05$): по шкале Физического функционирования, шкалам Ролевого физического и Ролевого эмоционального функционирования через месяц от начала лечения; однако показатели шкал, отражающих физическое здоровье, становились недостоверными спустя 3 мес от начала лечения, а показатель по шкале Ролевого эмоционального функционирования продолжал достоверно отличаться от исходного уровня.

Результаты анализа опросника КЖ ВОЗ показали достоверные ($p < 0,05$) отличия через 1 мес наблюдения по следующим шкалам: по шкале Психологического статуса, Общественной жизни и Окружающей среды. Через 3 мес наблюдений по шкале Психологического статуса достоверных отличий не выявлено, а по двум другим они сохранились; вероятно, это обусловлено расширившимися возможностями общения у больных, ощущением поддержки, сменой образа жизни.

По шкале Физического здоровья КЖ ВОЗ и двум шкалам опросника SF-36, отражающим физическое состояние (ФФ и РФФ), через 3 мес достоверных отличий не обнаружено, что, вероятно, связано с синдромом хронической усталости у больных РС, который необходимо корректировать для получения большего эффекта от любой проводимой терапии.

Анализ шкал качества жизни продемонстрировал, что рассеянный склероз сопровождается, как правило, нарушениями физического функционирования больного и отклонениями в психологической, эмоциональной, ментальной, духовной и социальной сферах жизни пациента.

В нашем исследовании проанализирована динамика показателей психометрических шкал (шкалы Хронической усталости и шкалы депрессии Бэка (BDI)) на фоне 15-месячного лечения препаратами превентивного ряда.

Анализ результатов исследования шкалы Хронической усталости (рис. 3) у больных, принимавших копаксон, показал плавное (недостоверное) снижение значений (позитивная тенденция), минимальное значение было спустя 9 мес от начала наблюдения, которое потом практически не изменялось. У больных, принимавших ребиф, наоборот, отмечался рост показателя (недостоверный), достигший своего самого высокого значения в 9 мес, а затем, в 12 мес, произошло снижение (позитивный эффект), которое в 15 мес достигло достоверной разницы по сравнению с показателем в 9 мес. У больных, получавших бетаферон, динамика имела пози-

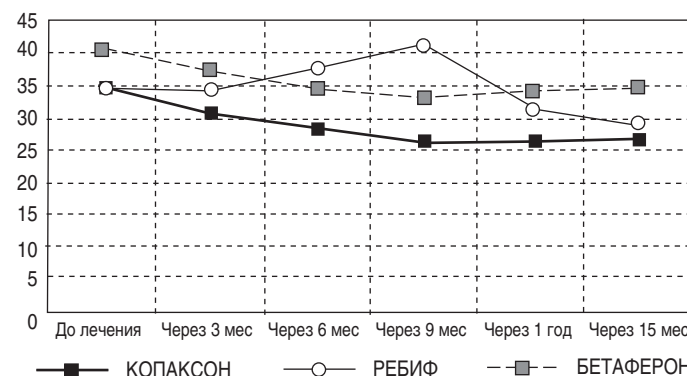


Рис. 3. Динамика показателей за 15 мес лечения по шкале «Хронической усталости» (баллы).

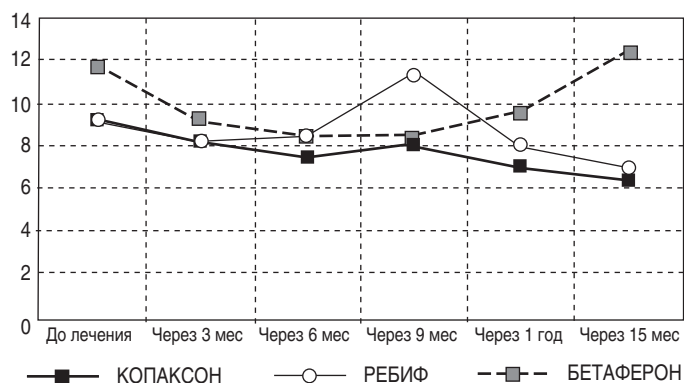


Рис. 4. Динамика показателей за 15 мес лечения по шкале депрессии Бэка (BDI) (баллы).

тивную тенденцию на протяжении всего периода наблюдения, но показатели так и не достигли достоверных различий.

Таким образом, динамика показателей психометрических шкал, наряду с результатами анализа качества жизни больных, отражает и дополняет представление о состоянии пациента, страдающего хроническим, прогрессирующим заболеванием.

Сопоставляя динамику показателей шкалы Хронической усталости с результатами шкалы КЖ SF-36, можно заметить, что наибольшее снижение значений (позитивный эффект) в группе принимавших копаксон соответствовало достоверному повышению показателей в 9 мес по шкалам Физического функционирования, Ролевого эмоционального функционирования и Социального функционирования, а у больных, принимавших ребиф, наоборот, в 9 мес по опроснику SF-36 было достоверное снижение значений по шкалам Физического функционирования, Ролевого физического функционирования, Жизнеспособности и Боли. Эти результаты еще раз подтверждают данные, полученные при корреляционном анализе шкалы Хронической усталости и шкал SF-36.

Анализируя динамику показателей шкалы депрессии Бэка (BDI) (рис. 4) у больных, принимавших копаксон, можно отметить такую же тенденцию к плавному снижению показателей, однако они не достигли достоверных значений. У больных, получавших бетаферон, кривая значений BDI варьировала, не достигая достоверных значений.

Суммируя данные, полученные в результате наших исследований, и литературные данные [9, 12–15], можно сказать, что усталость является многокомпонентной проблемой, которая часто встречается при РС и взаимнообратно влияет на состояние больного. Особенно это необходимо учитывать при лечении больных препаратами интерферонового ряда и проводить у них на фоне лечения мониторинг психометрическими тестами для своевременной диагностики и коррекции терапии, а при необходимости подключать наблюдение психотерапевтами.

Таким образом, больные, страдающие хроническим заболеванием, в том числе рассеянным склерозом, нуждаются

в постоянном мониторинговании показателей, отражающих качество их жизни. Как продемонстрировали наши исследования, постоянное грамотное назначение (с учетом тяжести и типа течения РС) иммуномодулирующей терапии позволяет сохранить или улучшить показатели практически по всем шкалам КЖ.

Литература

1. Larsen P.D., Bloomer L.C., Bray P.F. Epstein-Barr nuclear antigen and viral capsid antigen antibody titers in multiple sclerosis // *Neurology*. – 1985. – V.35. – P.435–438.
2. Poser C.M. The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview // *Ann. Neurol.* – 1994. – V.36 (Suppl.2). – P.S180–S193.
3. Wynn D.R., Rodrigues M., O'Fallon W.M., Kurland L.T. A reappraisal of the epidemiology of multiple sclerosis in Olmsted Contry, Minnesota // *Neurology*. – 1990. – V.40. – P.780–786.
4. Wynn D.R., Rodrigues M., O'Fallon W.M. et al. Update on the epidemiology of multiple sclerosis // *Mayo Clin. Proc.* – 1989. – V.64. – P.808–917.
5. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. – М.: Губернская медицина, 2001. – 128 с.
6. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Демина Т.Л. и др. Факторы риска развития рассеянного склероза в московской популяции. II. Сочетание экзогенных и наследственных факторов // *Журн. неврол. и психиатр.* – 1999. – №6. – С.47–52.
7. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. – М.: Нефть-газ, 1997.
8. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Современные подходы к использованию бета-интерферонов в лечении рассеянного склероза // *Журн. неврол. и психиатр.* – 2000. – №11. – С.54–59.
9. Бойко А.Н., Гусев Е.И. Бета-интерфероны при рассеянном склерозе: сравнительные исследования и возможности индивидуального подбора при разных типах течения заболевания // *Журн. неврол. и психиатр., приложение к журн. «Рассеянный склероз»*. – 2002. – С.65–71.
10. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) // *Neurology*. – 1983. – V.33 (12). – P.1444–1452.
11. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36 – item short form health survey (SF-36): 1. Conceptuel framework and item selection // *Medical Care*. – 1992. – №30. – P.473–483.
12. Бойко А.Н., Татаринова М.Ю., Серков С.В. и др. Лечение синдрома хронической усталости у больных рассеянным склерозом с использованием препарата семакс. – В кн.: Материалы 8-го Всероссийского съезда неврологов, Казань, 2001. – С.56.
13. Бойко А.Н., Кузин В.М., Олейникова О.М. и др. Результаты клинко-неврофизиологического испытания аплегина для лечения стойких нарушений движений у больных с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом. – В кн.: Материалы 8-го Всероссийского съезда неврологов, Казань, 2001. – С.55–56.
14. Бойко А.Н., Татаринова М.Ю., Авакян Г.Н. и др. Использование методов оценки качества жизни в комплексном испытании аплегина для лечения больных рассеянным склерозом // *Пробл. стандартизац. в здравоохран.* – 2001. – №1. – С.137.
15. Tatarinova M.U., Boiko A.N., Alekseeva T.G. et al. Quality of life indexes in dependence of the disease severity in MS patients from the Russian population // *J. Multiple Sclerosis*. – 1999. – V.5. – P.S142.