Церебролизин в педиатрической неврологической практике

А.С. ПЕТРУХИН[1], О.А. ПЫЛАЕВА[2]

[1]Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; [2]Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, Москва

Cerebrolysin in pediatric neurology practice

A.S. PETRUKHIN, O.A. PYLAEVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; Stv. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow

В обзоре рассматриваются разные аспекты применения церебролизина при заболеваниях нервной системы у детей. Сделан вывод о высокой эффективности этого препарата и отмечена его хорошая переносимость у пациентов детского возраста, что позволило авторам поставить вопрос о возможности расширения его применения в детской неврологии.

Ключевые слова: *церебролизин, заболевания нервной системы у детей.*

Many aspects of cerebrolysin treatment in a wide range of nervous system disorders in children are described. High efficacy and well tolerated therapy are revealed. These findings expand the perspectives of using cerebrolysin in pediatric neurology.

Key words: *cerebrolysin, diseases of the nervous system in children.*

Церебролизин[1] представляет собой концентрат, полученный из коркового вещества головного мозга свиней. Он содержит низкомолекулярные (меньше 10 кДа) биологически активные нейропептиды, аналогичные нейротрофическим факторам (NGF, CNTF, GNTF, IGF-1, IGF-2), и свободные аминокислоты [1, 2]. Биологически активные нейропептиды препарата способны проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и непосредственно поступать к нервным клеткам в условиях периферического введения, в отличие от факторов роста нервов, крупные молекулы которых с трудом проникают в ЦНС. За счет действия аналогов нейротрофинов церебролизин способен активировать: комплекс естественных биологических механизмов, регулируемых нейротрофическими факторами, с помощью которых клеткой непрерывно поддерживаются нормальные, запрограммированные в ДНК, процессы роста, развития, функционирования [3, 4]; процессы нейропротекции — комплекса механизмов, обеспечивающих защиту клетки от повреждающих факторов [5—9], а также процессы; нейропластичности — способность нейронов и нейронных сетей изменять функционирование и существующие связи (спраутинг, арборизация, синаптогенез) в ответ на стимулы, такие как обучение, новый опыт или повреждение [10, 11]; нейрогенеза — процесса формирования новых клеток нервной ткани из стволовых клеток [12—14].

Плейотропное нейроспецифическое действие и терапевтическая эффективность церебролизина были установлены в экспериментальных и клинических, в том числе крупномасштабных рандомизированных мультицентровых двойных слепых проспективных плацебо-контролируемых исследованиях [15—20].

Высокотехнологическое производство, отвечающее стандартам GMP, а также отмеченные выше свойства препарата способствовали его введению в широкую клиническую практику не только у взрослых, но и у детей.

На сегодняшний день накоплен большой опыт применения препарата в педиатрической практике. В настоящем обзоре обобщены результаты работ отечественных исследователей.

Применение церебролизина у детей с задержкой психического развития (ЗПР)

Результаты многочисленных исследований доказывают высокую эффективность применения церебролизина при ЗПР.

Положительное влияние церебролизина на обусловленную неблагоприятными экологическими

[1]Препарат церебролизин выпускается австрийской компанией «ЭВЕР Нейро Фарма». На данный момент он зарегистрирован в 47 странах. В российской неврологической практике применяется в течение нескольких десятилетий, входит в стандарты оказания медицинской помощи в РФ, перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов — ЖНВЛП (Распоряжение Правительства РФ от 30.07.2012 №1378-р) и перечень лекарственных средств для дополнительного (льготное) лекарственного обеспечения — ДЛО (ОНЛС) (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 18.09.2006 №665 (ред. от 10.11.2011).

© А.С. Петрухин, О.А. Пылаева, 2014

e-mail: epineuro@yandex.ru

факторами ЗПР у детей было выявлено Н.В. Говориным и соавт. [21], которые лечили церебролизином в сочетании с психолого-коррекционными воздействиями 24 детей 4—6 лет с ЗПР. Влияние препарата оценивалось в сравнении с плацебо (группа сравнения — 20 детей с ЗПР) и контрольной группой здоровых (35 детей). Церебролизин назначался в дозе 0,1 мг/кг массы тела в течение 42 дней. Его воздействие оценивали по нейропсихологическим, биохимическим, иммунологическим и нейрофизиологическим показателям. После терапии церебролизином было выявлено не только улучшение психического состояния больных, но и уменьшение моторных дисфункций (специфичных для ЗПР). При этом указанные сдвиги были сопряжены с положительной динамикой показателей перекисного окисления липидов, иммунного статуса, гормональных сдвигов, а также косвенных показателей процессов нейродеструкции и нейропротекции.

А.А. Козлов и соавт. [22] исследовали влияние церебролизина на психические процессы у детей-инвалидов с умственной отсталостью в степени имбецильности. Ими были обследованы 50 детей-инвалидов в возрасте 9—18 лет. Курс лечения церебролизином рассчитывался с учетом возраста больных (1—2 мл на 10 кг массы тела). Препарат вводили внутримышечно в течение 1 мес (5 инъекций в неделю). Спустя 2—3 мес проводили повторный курс терапии церебролизином по той же схеме. Полученные результаты свидетельствовали о благоприятном влиянии церебролизина в виде активации интеллектуальной деятельности больных, оцениваемой по тесту «Цветные прогрессивные матрицы Равена»; у больных прекратились эпилептические приступы, если они имели место до терапии. Исследователи сделали заключение, что использование церебролизина в сочетании с традиционной лекарственной терапией и психолого-педагогическим воздействием и методами обучения открывает дополнительные возможности для лечения данного контингента пациентов.

Результаты недавно проведенного Л.С. Чутко и соавт. [23] клинико-электроэнцефалографического исследования подтвердили эффективность применения препарата при лечении ЗПР. В это исследование были включены 70 детей с ЗПР церебрального генеза в возрасте 5—7 лет (средний — 6,4±1,3 года). Дети основной группы (40 человек) получали церебролизин, группа сравнения (30) — пиритинол. Эффективность терапии оценивали по динамике параметров количественной ЭЭГ, клинического и нейропсихологического исследований. Была установлена высокая эффективность церебролизина — 67,5% в основной группе против 53,3% в группе сравнения. В основной группе выявлены увеличение мощности волн α-ритма в теменных и затылочных отведениях обоих полушарий (p<0,05) и уменьшение мощности θ-волн в затылочно-теменных отведениях обоих полушарий (p<0,05), что свидетельствует о значительном снижении проявлений функциональной незрелости структур головного мозга. В группе сравнения также отмечались достоверные увеличение мощности волн α-ритма в теменных и затылочных отведениях обоих полушарий и уменьшение мощности волн θ-диапазона в затылочно-теменных отведениях обоих полушарий (p<0,05), однако данные изменения были достоверно менее выражены по сравнению с основной группой (p<0,05).

В исследовании Н.Н. Заваденко и Е.В. Козловой [24] было выявлено влияние препарата на лечение дисфазий развития (алалии) у детей. В исследование были включены 60 детей 3—4 лет с данной патологией. Они были разделены на две группы: 1-я (основная) группа (30 пациентов) лечилась церебролизином в течение 2 мес (монотерапия, суточная доза 0,1 мл/кг массы тела, в утренние часы, через день, внутримышечно, 30 инъекций на курс); 2-я (контрольная) группа (30 пациентов) не получала таковой терапии. При использовании церебролизина было достигнуто достоверное улучшение показателей экспрессивной и импрессивной речи, а также речевого внимания. Объем активного словаря вырос в 3,5 раза, количество произносимых фраз — в 5 раз, тогда как в контрольной группе — лишь в 1,5 раза. Анкетирование родителей показало, что у детей отмечалось уменьшение церебрастенических, психосоматических нарушений, моторной неловкости, гиперактивности, улучшались внимание, эмоциональный контроль и поведение. Было установлено также положительное влияние церебролизина на двигательную сферу и формирование моторных навыков.

Применение церебролизина в лечении перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии

В многочисленных работах российских авторов [25—27] была подтверждена клиническая эффективность церебролизина у детей с рассматриваемой патологией, в том числе при детском церебральном параличе (ДЦП) и акушерских парезах при его применении в комплексе реабилитационных мероприятий.

М.И. Медведев и соавт. [27] наблюдали две группы (всего 41 человек) недоношенных детей с гипоксически-ишемическим поражением головного мозга средней степени тяжести, 20 из которых получали монотерапию церебролизином. Результаты лечения оценивали по данным клинического наблюдения с использованием шкалы Infanib, показателей ЭЭГ и методов нейровизуализации (нейросонография, компьютерная томография). Лечение церебролизином начинали по достижении пациентами скорректированного возраста (СВ) 40 нед от зачатия (кален-

дарный или паспортный их возраст составлял от 28 до 42 дней в зависимости от срока гестации). Церебролизин вводили внутримышечно в дозе 0,1 мл в сутки в течение первых 3 дней лечения, затем в дозе 0,1 мл/кг в сутки в течение последующих 20 дней. Детям контрольной группы проводили лечебный массаж, гимнастику. При повторном осмотре в возрасте 44 нед средний балл по шкале Infanib у детей основной группы был достоверно выше (p=0,048), чем в контрольной группе, что подтверждало улучшение при терапии препаратом. По окончании лечения у детей основной группы достоверно улучшились показатели мышечно-постурального тонуса и рефлексов, а также нормализовались показатели становления биоэлектрической активности головного мозга. Данные динамического исследования ЭЭГ подтвердили ускорение созревания головного мозга по показателям формирования основного ритма новорожденных детей. Ни в одном из случаев церебролизин не вызвал ухудшения параметров ЭЭГ. Авторы сделали вывод о перспективности применения церебролизина как средства монотерапии перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у преждевременно рожденных детей.

Е.В. Серкина и соавт. [28] показали, что церебролизин облегчает состояние больных с перинатальным поражением ЦНС. В исследование были включены 20 новорожденных в возрасте 1 мес с ишемическими поражениями ЦНС (основная группа) и 20 здоровых детей (контрольная группа). Церебролизин назначался из расчета по 0,1 мл/кг массы тела внутримышечно через день, 10 инъекций на курс. Авторы установили, что применение церебролизина способствует развитию положительных иммунных сдвигов и антиоксидантных процессов. Применение препарата может способствовать уменьшению воспаления и снятию отека тканей головного мозга.

Церебролизин в лечении последствий черепно-мозговой травмы (ЧМТ) у детей

В работах А.Ф. Изнака и соавт. [29, 30] было исследовано влияние церебролизина на состояние больных с последствиями тяжелой ЧМТ. Церебролизин применялся для лечения отдаленных последствий ЧМТ у подростков с преимущественно астенической симптоматикой. В исследовании были выделены три группы пациентов, которым были соответственно назначены церебролизин, пирацетам и магне-B_6. Для изучения динамики функционального состояния головного мозга применяли методы количественной ЭЭГ и когнитивных вызванных потенциалов. Церебролизин вводили в течение 30 дней по 0,1 мл/кг массы тела в сутки внутримышечно. В этой группе у 77% пациентов была отмечена позитивная динамика функционального состояния головного мозга в виде появления на ЭЭГ α-ритма в затылочных отведениях или увеличения его спектральной мощности, нормализации частотных параметров α-ритма, уменьшения спектральной мощности медленноволновой ЭЭГ-активности, а также сокращения пиковой латентности волны Р300, что сочеталось с улучшением общего клинического состояния пациентов и психометрических показателей внимания и памяти.

В исследовании Н.Н. Заваденко и А.И. Кемалова [31] была подтверждена эффективность применения церебролизина при последствиях тяжелой и среднетяжелой закрытой ЧМТ у детей. Подтверждено положительное действие препарата, которое проявлялось регрессом головных болей, цереброастенических симптомов и координаторных нарушений, а также улучшением показателей памяти, внимания, интеллектуальной работоспособности и характеристик ЭЭГ.

Церебролизин в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ)

Наиболее активно в этой области работают Н.Н. Заваденко и соавт. [32—34]. Они достаточно широко применяют церебролизин в лечении детей с минимальной мозговой дисфункцией.

В 2000 г. Н.Н. Заваденко и соавт. [32] опубликовали результаты применения церебролизина у 42 детей с СДВГ. Всего были обследованы 160 детей с СДВГ в возрасте от 7 до 10 лет. В открытом контролируемом исследовании дети с СДВГ были разделены на 6 групп, в каждой из которых проводился курс лечения в течение 1 мес в режиме монотерапии. В четырех группах детям с СДВГ назначался один из ноотропов: 42 ребенка получали церебролизин, 27 — пирацетам, 20 — фенибут, 22 — комбинированный препарат инстенон. В группе сравнения 18 детям назначался сонапакс (производное фенотиазина). В контрольной группе 31 ребенок принимал поливитамины пиковит в низких дозах. С целью оценки эффективности лечения все пациенты проходили двукратное обследование: непосредственно перед началом лечения и в день его окончания (30-й день). Эффективность оценивалась с использованием специально разработанной комплексной методики, включавшей нейропсихологическое обследование, клиническое исследование, анкетирование родителей, неврологический осмотр и ЭЭГ. При индивидуальной оценке положительными результаты лечения считались в тех случаях, когда у ребенка существенно улучшались характеристики поведения, моторики, памяти, а также результаты выполнения не менее двух из четырех заданий на внимание при отсутствии ухудшения результатов в двух остальных. При лечении церебролизином улучшение состояния было достигнуто у 60% детей с СДВГ, пирацетамом — у 48%, фенибутом — у 50%, инсте-

ноном — у 59%. На фоне терапии сонапаксом (группа сравнения) положительная динамика отмечалась у 22% детей, поливитаминами (контрольная группа) — только у 10%. У остальных пациентов существенных изменений состояния в ходе проведенного лечения не обнаруживалось. Согласно результатам анкетирования родителей с помощью структурированного опросника Conners, общее улучшение поведения детей с СДВГ оценивали по 5 шкалам: «импульсивность-гиперактивность», «проблемы поведения», «тревожность», «трудности обучения», «психосоматические жалобы». В группе, получавшей лечение церебролизином (в отличие от других препаратов), было отмечено достоверное улучшение балльных оценок по всем 5 шкалам. Таким образом, лечение церебролизином оказалось эффективным по максимальному числу оцениваемых критериев и у большинства детей. Положительным влиянием на поддержание внимания обладали все ноотропы, но в большей степени данный эффект проявлялся при лечении церебролизином и инстеноном. В целом положительное действие препаратов ноотропного ряда было подтверждено у 50—60% детей с СДВГ. Изменения биоэлектрической активности мозга у детей с СДВГ на фоне лечения ноотропными препаратами характеризовались положительной направленностью, которая была наиболее отчетливой у пациентов с хорошим эффектом терапии по данным клинического и психологического обследования [32].

Церебролизин в лечении тикозных гиперкинезов у детей

Одной из работ в этой области была работа В.П. Зыкова и соавт. [35] по изучению влияния церебролизина на тикозные гиперкинезы у детей. В исследование были включены 30 больных тиком и синдромом Туретта. Были выделены три группы, каждая из которых включала 10 пациентов: 1-ю группу составили больные распростаненным тиком (6 пациентов) и синдромом Туретта (4). На момент госпитализации отмечалось возобновление или усиление тиков. Церебролизин назначался в режиме монотерапии. 2-я группа включала пациентов с распространенным тиком, которые получали комплексную терапию церебролизином и клоназепамом. В 3-ю группу вошли больные с синдромом Туретта, церебролизин назначался им в сочетании с тиапридом. В исследовании были также две группы сравнения: в одну вошли пациенты, получавшие монотерапию клоназепамом, а в другую — тиапридом. Церебролизин вводился внутримышечно, в разовой дозе 1,0 мл на 10 кг массы тела, 10—15 инъекций на курс. Для оценки эффективности терапии использовался подсчет тиков за 20 мин до и после лечения. Катамнестическое наблюдение больных проводили через 6 мес после окончания лечения. При сравнительном анализе эффективности лечения распространенного тика клоназепамом и клоназепамом в сочетании с церебролизином были получены более высокие результаты при использовании церебролизина; применение церебролизина в комплексном лечении синдрома Туретта значительно повышало эффективность терапии. Авторы предполагают, что его терапевтический эффект связан с антигипоксическим и антиоксидантным действием.

Напомним, что церебролизин влияет на процессы перекисного окисления липидов и свободнорадикального окисления, играющих важную роль в обмене дофамина и определяющих активность его рецепторов. Нарушение антиоксидантной среды на уровне дофаминовых рецепторов изменяет метаболизм нейромедиаторов и удлиняет его инактивацию, что, в свою очередь, приводит к перевозбуждению корковых отделов и снижению тормозного влияния на подкорково-стволовые структуры. Перекисное окисление липидов также выполняет универсальные гомеостатические функции, регулирует состояние эндокринных, нейрорефлекторных, иммунологических механизмов, участвует в адаптации организма к неблагоприятным факторам среды.

Дозировка церебролизина в данном исследовании в среднем составляла 5,0 мл в сутки при однократном введении. Отмечена хорошая переносимость терапии (побочные эффекты отсутствовали). Авторы исследования рекомендуют указанную дозу в качестве терапевтической.

По данным Н.Н. Заваденко и соавт. [33], применение церебролизина в комплексной терапии синдрома Туретта целесообразно в тех случаях, когда тикозная симптоматика сочетается с СДВГ. Авторы выявили существенное улучшение показателей, характеризующих гиперактивность, тревожность, наличие учебных и психосоматических проблем, а также поведения в целом.

В связи с рассматриваемым вопросом следует указать, что общепринятым стандартом для купирования тиков являются нейролептики и в ряде случаев бензодиазепины. По нашему мнению, утверждение о высокой эффективности ноотропов при тиках является спорным, инъекции таких препаратов гиперактивным детям не безвредны, так как сама по себе инъекция даже неболезненного препарата возбуждает ребенка и вызывает у него отрицательные эмоции.

Церебролизин в лечении частичной атрофии зрительных нервов у детей

В исследовании М.Р. Гусевой [36] приняли участие 646 детей с частичной атрофией зрительного нерва в возрасте от 8 нед до 18 лет. Церебролизин вводили внутримышечно в дозе 0,1 мл/кг массы тела ежедневно и ретробульбарно в дозе 0,3—0,5 мл.

Был продемонстрирован положительный эффект церебролизина, особенно в сочетании с последующей стимуляцией зрительных нервов.

Церебролизин в лечении аутизма

Церебролизин при лечении аутизма применялся В.М. Башиной и соавт. [37]. Авторы лечили 25 пациентов с аутистическим расстройством в возрасте от 3 до 8 лет. Пациенты получали 2 курса терапии (15 внутримышечных инъекций церебролизина в дозе 1,0 мл через день) с 2-месячным интервалом и базовую антипсихотическую терапию с использованием типичных нейролептиков в возрастных дозах. Продолжительность исследования составила 180 дней. Статистически значимое улучшение было достигнуто после первого курса церебролизина у 38% пациентов, после 2-го курса — более чем в 50% случаев и в конце периода катамнестического наблюдения (180-й день) — у 71% пациентов. Ухудшения симптоматики не наблюдалось ни в одном случае.

Подытоживая приведенные данные, можно сделать вывод, что церебролизин применяется при многих заболеваниях нервной системы у детей. При этом во многих случаях были отмечены его эффективность и хорошая переносимость. Это дает основание поставить вопрос о возможности расширения показаний для его применения в детской неврологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Громова О.А., Третьяков В.Е., Мошковский С.А., Гусев Е.И., Никонов А.А., Валькова Л.А., Глибин А.С., Катаев А.С.* Олигипептидная мембранная фракция церебролизина. Журн неврол и психиат 2006; 106: 7: 68—70.
2. *Chen H., Tung Yu., Li B., Iqbal K., Grundke-Iqbal I.* Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. Neurobiology of Aging 2007; 28: 1148—1162.
3. *Muresanu Dafin F., Anca Buzoianu, Stefan I. Florian & Tobias von Wild.* Towards a roadmap in brain protection and recovery. J Cell Mol Med 2012; 16: 12: 2861—2871.
4. *Akai F. et al.* Neurotrophic factor-like effect of FPF 1070 [Cerebrolysin] on septal cholinergic neurons after transections of fimria-fornix in the rat brain. Histol Histopathol 1992; 7: 2: 213—221.
5. *Alvarez X.A. et al.* Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuro-protection. J Neuronal Trasnsm 2000; Suppl 59: 281—292.
6. *Gonzalez M.E., Francis L., Castellano O.* Системное антиоксидантное действие кратковременного применения Церебролизина. J Neural Transm 1998; Suppl: 53: 333—341.
7. *Masliah E., Diez-Tejedor E.* The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. Drugs Today Barc 2012; 48 Suppl A: 3—24.
8. *Rockenstein E. et al.* Cerebrolysin Decreases Amyloid-ß Production by Regulating Amyloid Protein Percursor Maturation in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease. Journal of Neuroscience Research 2006; 83: 1252—1261.
9. *Sugita Y., Kondo T., Kanazawa A., Itou T., Mizuno Y.* Protectiveeffect of FPF 1070 (Cerebrolysin) on delayed neuronal death inthe gerbil — detection of hydroxyl radicals with salicylic acid. No To Shinkei 1993; 45: 4: 325—331.
10. *Hartbauer M., Hutter-Paier B., Skofitsch G., Windisch M.* Antiapoptotic effects of the peptidergic drug cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons. J Neural Transm 2001; 108: 4: 459—473.
11. *Rockenstein E. et al.* The neuroprotective effects of Cerebrolysin trade mark in a transgenic model of Alzheimer's disease are associated with improved behavioral performance. J Neural Transm 2003; 110: 1313—1327.
12. *Chunling Zhang, Michael Chopp et al.* Cerebrolysin Enhances Neurogenesis in the Ischemic Brain and Improves Functional Outcome After Stroke. Journal of Neuroscience Research 2010; 88: 3275—3281.
13. *Rockenstein E. et al.* Effects of Cerebrolysin on neurogenesis in an APP trangenic model of Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 2007; 113: 265—275.
14. *Tatebayashi et al.* The dentate gyrus neurogenesis: A therapeutic target for Alzheimer disease. Acta Neuropathol (Berl) 2003; 105: 225—232.
15. *Alvarez X.A. et al.* A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. Eur J Neurol 2006; 13: 1: 43—54.
16. *Alvarez X.A., Cacabelos R., Sampedro C. et. al.* Combination Treatment in Alzheimer's Disease: Results of a Randomized, Controlled Trial with Cerebrolysin and Donepezil. Current Alzheimer Research 2011; 8: 583—591.
17. *Gheht A.B., Moessler H., Novak P.H., Gusev E.I.* Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. J. of Stroke and Cerebrovascular Disease 2010. Available online 24 July 2010.
18. *Heiss W.D. et al.* Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in asia. Results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke 2012; 43: 3: 630—636.
19. *Ladurner G. et al.* Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. J Neural Transm 2005; 112: 415—428.
20. *Lang W., Christian H. Stadler et al.* A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. Int J Stroke 2013; 8: 2: 95—104.
21. *Говорин Н.В., Злова Т.П., Ахметова В.В., Тарасова О.А.* Патофизиологический анализ влияния церебролизина при экологообусловленных задержках психического развития у детей. Журн неврол и психиат 2008; 108: 5: 51—55.
22. *Козлов А.А., Огарь Д.В., Киндрас Г.П., Чивкина А.Г., Доровских И.В.* Исследование влияния церебролизина на психические процессы у детей-инвалидов с умственной отсталостью. Социальная и клиническая психиатрия 2006; 1: 64—69.
23. *Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., Никишена И.С., Анисимова Т.И., Бондарчук Ю.Л.* Когнитивные нарушения у пациентов с генерализованным тревожным расстройством. Психиатрия и психофармакотерапия 2013; 15: 3: 42—47.
24. *Заваденко Н.Н., Козлова Е.В.* Дисфазия развития у детей: перспективы нейротрофической терапии. Журн неврол и психиат 2013; 2: 5: 43—47.
25. *Гребенникова О.В., Дегтярева М.Г., Медведев М.И., Рогаткин С.О.* Влияние терапии препаратом, содержащим низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, на спектральные характеристики ЭЭГ спокойного сна у недоношенных детей с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС. Вопросы практической педиатрии 2008; 3: 5: 19.
26. *Медведев М.И., Рогаткин С.О., Гребенникова О.В., Дегтярева М.Г., Горбунов А.В., Потапова О.В., Морозова Е.Н., Милева О.И.* Применение церебролизина в терапии гипоксически-ишемических поражений ЦНС у недоношенных детей. Вопросы практической педиатрии 2007; 2: 5: 27.
27. *Медведев М.И., Рогаткин С.О., Горбунов А.В., Дегтярева М.Г., Гребенникова О.В., Потапова О.В., Морозова Е.Н.* Оптимизация лечения перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных детей. Журнал «Трудный пациент» 2009; 8—9.
28. *Серкина Е.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Сотникова Н.Ю., Никонов А.А.* Церебролизин облегчает состояние больных с перинатальным пора-

жением ЦНС через модуляцию аутоиммунитета и антиоксидантную защиту. Журн неврол и психиат 2008; 108: 11: 62—66.

29. *Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Заваденко Н.Н., Гузилова Л.С.* Нейрофизиологические показатели пластичности ЦНС в динамике терапии последствий черепно-мозговой травмы у подростков. Физиология человека 2008.
30. *Изнак Е.В., Изнак А.Ф., Панкратова Е.А., Заваденко Н.Н., Гузилова Л.С., Гузилова Ю.И.* Электрофизиологические корреляты эффективности ноотропной терапии последствий черепно-мозговой травмы у подростков. Журн неврол психиатр 2010; 5: 27—32.
31. *Заваденко Н.Н., Кемалов А.И.* Последствия тяжелой черепно-мозговой травмы у детей и их лечение. Вопросы современной педиатрии 2006; 5: 4: 14—21.
32. *Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Григорьева Н.В.* Гиперактивность с дефицитом внимания у детей: современные подходы к фармакотерапии. Психиатрия и психофармакотерапия 2000; 2: 2.
33. *Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Румянцева М.В., Петрухин А.С.* Церебролизин в лечении минимальных мозговых дисфункций у детей. IV Международный симпозиум «Церебролизин: фармакологические эффекты и место в клинической практике». М 2002; 66—79.
34. *Заваденко Н.Н.* Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. М 2005; 256.
35. *Зыков В.П., Новикова Е.Б., Швабрина Т.В.* Церебролизин в лечении тикозных гиперкинезов у детей. РМЖ 2012; 33.
36. *Гусева М.Р.* Нейропептидная терапия при атрофии зрительного нерва у детей. Журн неврол и психиат 2010; 110: 4: 37—40.
37. *Башина В.М., Симашкова Н.В., Красноперова М.Г., Скворцов И.А.* Детский аутизм (инфантильный психоз): аспекты терапии церебролизином. Психиатрия и психофармакотерапия 2003; 3: 111—113.