Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №7, с. 145–153
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071145

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 7, pp. 145–153
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071145

Междисциплинарный консенсус по применению препарата Церетон в терапии заболеваний центральной нервной системы с когнитивными нарушениями врожденного и приобретенного генеза у детей. Резолюция междисциплинарного совета экспертов

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ: Н.Н. ЗАВАДЕНКО, Д.М.Н., ПРОФ.; В.П. ЗЫКОВ, Д.М.Н., ПРОФ.; Д.Д. ГАЙНЕТДИНОВА, Д.М.Н., ПРОФ.; О.В. АГРАНОВИЧ, Д.М.Н., ПРОФ.; Л.С. ЧУТКО, Д.М.Н., ПРОФ.; Г.И. КОВАЛЕВ, Д.М.Н., ПРОФ.; С.А. НЕМКОВА, Д.М.Н., ПРОФ.; С.О. РОГАТКИН, Д.М.Н., ПРОФ.; С.А. ЧЕКАЛОВА, Д.М.Н., ПРОФ.; Л.Д. ПАНОВА, Д.М.Н., ПРОФ.; И.В. САРВИЛИНА, Д.М.Н.; Ю.Е. НЕСТЕРОВСКИЙ, К.М.Н., ДОЦЕНТ; Н.В. ГАНИНА, К.М.Н.; О.В. ЮРЛОВА, К.М.Н., ДОЦЕНТ

Информация об авторах:
Заваденко Н.Н. — https://orcid.org/0000-0003-0103-7422
Зыков В.П. — https://orcid.org/0000-0002-1401-5479
Гайнетдинова Д.Д. — https://orcid.org/0000-0002-4255-9107
Агранович О.В. — https://orcid.org/0000-0002-0261-612X
Чутко Л.С. — e-mail: chutko5@mail.ru
Ковалев Г.И. — https://orcid.org/0000-0002-8597-7018
Немкова С.А. — https://orcid.org/0000-0002-9679-9640
Рогаткин С.О. — e-mail: rogatkin@gmail.com
Чекалова С.А. — e-mail: chekalovasa@yandex.ru
Панова Л.Д. — https://orcid.org/0000-0001-7570-7420
Сарвилина И.В. — https://orcid.org/0000-0002-5933-5732
Нестеровский Ю.Е. — https://orcid.org/0000-0002-0542-8757
Ганина Н.В. — https://orcid.org/0000-0002-7380-9885
Юрлова О.В. — https://orcid.org/0000-0001-7626-5521
Автор, ответственный за переписку: Заваденко Н.Н. — e-mail: zavadenko@mail.ru

Как цитировать:
Заваденко Н.Н., Зыков В.П., Гайнетдинова Д.Д., Агранович О.В., Чутко Л.С., Ковалев Г.И., Немкова С.А., Рогаткин С.О., Чекалова С.А., Панова Л.Д., Сарвилина И.В., Нестеровский Ю.Е., Ганина Н.В., Юрлова О.В. Междисциплинарный консенсус по применению препарата Церетон в терапии заболеваний центральной нервной системы с когнитивными нарушениями врожденного и приобретенного генеза у детей. Резолюция междисциплинарного совета экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(7):145–153. https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071145

Multidisciplinary consensus on the use of Cereton drug in treatment of central nervous system diseases with cognitive impairments of congenital and acquired origin in children. Resolution of the multidisciplinary panel of experts

COUNCIL OF EXPERTS: N.N. ZAVADENKO, D.M.N., PROFESSOR; V.P. ZYKOV, D.M.N., PROFESSOR; D.D. GAYNETDINOVA, D.M.N., PROFESSOR; O.V. AGRANOVICH, D.M.N., PROFESSOR; L.S. CHUTKO, D.M.N., PROFESSOR.; G.I. KOVALEV, D.M.N., PROFESSOR; S.A. NEMKOVA, D.M.N., PROFESSOR; S.O. ROGATKIN, D.M.N., PROFESSOR; S.A. CHEKALOVA, D.M.N., PROFESSOR; L.D. PANOVA, D.M.N., PROFESSOR; I.V. SARVILINA, D.M.N.; Y.E. NESTEROVSKY, PHD, ASSOCIATE PROFESSOR; N.V. GANINA, PHD; O.V. YURLOVA, PHD, ASSOCIATE PROFESSOR

Information about the authors:
Zavadenko N.N. — https://orcid.org/0000-0003-0103-7422
Zykov V.P. — https://orcid.org/0000-0002-1401-5479
Gaynetdinova D.D. — https://orcid.org/0000-0002-4255-9107
Agranovich O.V. — https://orcid.org/0000-0002-0261-612X
Chutko L.S. — e-mail: chutko5@mail.ru
Kovalev G.I. — https://orcid.org/0000-0002-8597-7018
Nemkova S.A. — https://orcid.org/0000-0002-9679-9640
Rogatkin S.O. — e-mail: rogatkin@gmail.com
Chekalova S.A. — e-mail: chekalovasa@yandex.ru
Panova L.D. — https://orcid.org/0000-0001-7570-7420
Sarvilina I.V. — https://orcid.org/0000-0002-5933-5732
Nesterovsky Yu.E. — https://orcid.org/0000-0002-0542-8757
Ganina N.V. — https://orcid.org/0000-0002-7380-9885
Yurlova O.V. — https://orcid.org/0000-0001-7626-5521
Corresponding author: Zavadenko N.N. — e-mail: zavadenko@mail.ru

To cite this article:
Zavadenko NN, Zykov VP, Gaynetdinova DD, Agranovich OV, Chutko LS, Kovalev GI, Nemkova SA, Rogatkin SO, Chekalova SA, Panova LD, Sarvilina IV, Nesterovsky YE, Ganina NV, Yurlova OV. Multidisciplinary consensus on the use of Cereton drug in treatment of central nervous system diseases with cognitive impairments of congenital and acquired origin in children. Resolution of the multidisciplinary panel of experts. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(7):145–153. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071145

В Москве 27 февраля 2024 г. в преддверии конгресса с международным участием «Двигательные расстройства у детей» состоялся междисциплинарный совет экспертов, целью которого являлось определение оптимизированного алгоритма ведения пациентов детского возраста с заболеваниями нервной системы врожденного и приобретенного генеза с клиническими проявлениями нарушений нервно-психического развития и когнитивными расстройствами. Советом экспертов были разработаны рекомендации по применению препарата Церетон (ЗАО «Фарм-Фирма «Сотекс», Россия) — единственного разрешенного в педиатрии холина альфосцерата — в терапии когнитивных расстройств у детей, а также схемы ведения таких пациентов с использованием как капсульной, так и жидкой пероральной форм препарата.

В резолюции отмечена перспектива эффективного применения препарата Церетон с целью коррекции нарушений нервно-психического развития и восстановления когнитивных функций у детей, а также необходимость рассмотрения и включения данного препарата в клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи в нейропедиатрии.

Современные данные о распространенности, патогенезе, диагностических критериях и клинических проявлениях когнитивных нарушений у детей

Комплексная диагностика и реабилитация когнитивных нарушений у детей с заболеваниями нервной системы представляется одной из наиболее актуальных задач современной неврологии и педиатрии, поскольку в РФ проживают более 165 тыс. детей — инвалидов по нарушениям когнитивных функций (включая умственную отсталость, речевые расстройства, другие нейропсихические расстройства), что составляет 32,8% от общего количества детей-инвалидов и определяет высокую социальную значимость данной проблемы [1—3].

Анализ распространенности когнитивных нарушений в детском возрасте свидетельствует, что синдром дефицита внимания и гиперактивности наблюдается у 7,6% детей, дислексия — у 5%, задержка психо-речевого развития — у 15% школьников; соотношение легких и тяжелых когнитивных нарушений составляет примерно 20:1 [3—7].

Когнитивные нарушения в МКБ-10 представлены в следующих рубриках:

F06.7 Органическое легкое когнитивное расстройство.

F06.9 Психическое расстройство в связи с повреждением и дисфункцией мозга и физическим заболеванием неуточненное.

F07.2 Посткоммоционный (постконтузионный) синдром.

F70—F79 Умственная отсталость.

F80.1 Расстройство экспрессивной речи.

F80.2 Расстройство рецептивной речи.

F80.8 Другие расстройства развития речи и языка.

F80.81 Задержка речевого развития вследствие социальной депривации (задержка речевого развития вследствие педагогической запущенности; физиологическая задержка развития речи).

F80.82 Задержки речевого развития, сочетающиеся с задержкой интеллектуального развития и специфическими расстройствами учебных навыков.

F81.0 Специфическое расстройство чтения.

F81.1 Специфическое расстройство спеллингования.

F81.2 Специфическое расстройство арифметических навыков.

F82 Специфические расстройства развития моторной функции.

F84.8 Сочетанные формы задержки.

F90.0 Нарушение активности и внимания.

F90.1 Гиперкинетическое расстройство поведения.

Согласно национальными клиническими рекомендациями 2015 г. [8] и федеральному руководству по детской неврологи [9], неврологические (в том числе когнитивные) проявления черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в остром периоде относятся в МКБ-10 к рубрике S06 (Внутричерепная травма), а последствия ЧМТ (в течение 2 лет после травмы) — к рубрике Т90.5 (Последствия внутричерепной травмы). Если посттравматические, в том числе когнитивные, нарушения не скомпенсировались в течение 2 лет, они могут быть отнесены к подрубрике G93.8 (Другие уточненные заболевания головного мозга).

Неврологические, в том числе когнитивные, нарушения при инсульте в МКБ-10 представлены в блоке I 160—168 (Цереброваскулярные болезни), а по прошествии года после инсульта — в рубрике I69 (Последствия цереброваскулярных болезней) [8, 9].

В РФ используются общепринятые (не указанные в МКБ-10) термины для обозначения когнитивных нарушений у детей: задержка психического развития, минимальная мозговая дисфункция, посттравматическая энцефалопатия, постинсультное когнитивное расстройство.

Формирование когнитивных расстройств у детей определяется различными этиологическими и патогенетическими механизмами. Большинство исследователей в этиологии когнитивных расстройств у детей выделяют три большие группы факторов [3—7].

Генетический фактор, по мнению некоторых авторов, подразумевает возможность наследования тех или иных форм когнитивного дефицита, так как более 50% умственной отсталости составляют наследственные формы [3, 7].

Однако большинство исследователей признают ведущую роль в происхождении когнитивных расстройств *экзогенно-органического фактора* [8—13]. В частности, установлена связь когнитивных расстройств с наследственной отягощенностью сомато-инфекционной и эндокринологической патологией, хроническим алкоголизмом, а также частыми осложнениями беременности и родов, нейроинфекцией, черепно-мозговыми травмами, особенно на первых годах жизни [14, 15]. Большое значение в генезе когнитивных расстройств придается интра- и перинатальной патологии, обусловленной многими причинами, вызывающими нарушение развития плода. К ним относятся тяжелые хронические заболевания матери во время беременности (сердечно-сосудистая недостаточность, болезни крови, почек, эндокринопатии), неправильное положение и предлежание плода, фетоплацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития, слабость родовой деятельности, быстрые или затяжные роды, преждевременные роды, асфиксия при рождении внутриутробное инфицирование и др. [3, 16]. Внутриутробные инфекции как этиологический фактор диагностируются у 4—5% больных с глубокой

умственной отсталостью и менее чем у 1% больных с более легкой степенью интеллектуального недоразвития [7].

Одной из причин когнитивных нарушений у детей может быть фетальный алкогольный синдром, который лежит в основе 8% всех случаев легкой задержки развития у детей [8, 9].

Кроме того, на возникновение психического недоразвития влияет дефицит сенсорной стимуляции (активации) в раннем возрасте (психическая депривация), т.е. *неблагоприятные социальные условия развития ребенка* играют важнейшую роль в формировании задержки нервно-психического, речевого развития, когнитивной недостаточности, нарушений контроля поведения и эмоций, коммуникативного поведения [5, 13].

Клиническая фармакология холина альфосцерата (препарата Церетон)

Холина альфосцерат [холина гидроксида (R)-2,3-дигидроксипропилгидрофосфат (внутренняя соль); брутто-формула: C8H20NO6P; молекулярная масса 257,22 г/моль] является представителем класса фосфохолинов и представляет собой холиновый эфир sn-глицеро-3-фосфата. Холина альфосцерат (Церетон) является компонентом фосфатидилхолинов (лецитинов), в котором две гидроксигруппы глицерина этерифицированы жирными кислотами, а также противодействует воздействию мочевины на ферменты и другие макромолекулы. Холина альфосцерат (Церетон) является предшественником биосинтеза фосфолипидов головного мозга и увеличивает биодоступность холина в нервной ткани [17].

Холина альфосцерат (Церетон) — один из осмолитов, который содержит 40,5% метаболически защищенного холина и представляет собой нейрометаболическое, нейротрофическое, нейропротективное лекарственное средство, активирующее церебральную ацетилхолинергическую систему.

Среди фармакокинетических параметров существенные индивидуальные различия демонстрирует константа скорости абсорбции холина альфосцерата при проведении популяционного ФК-моделирования. Максимальная концентрация (Cmax) холина альфосцерата (капсулы) в крови и время ее достижения (Tmax) составляют соответственно 0,359±0,14 нг/мл и 2,502±1,82 ч [18]. Холина альфосцерат (Церетон) имеет высокую биодоступность, равную 88%, легко проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) на 45%, накапливается преимущественно в ткани головного мозга и метаболизируется с образованием двух основных действующих веществ — холина (предшественника ацетилхолина) и глицерофосфата (компонента мембран нейронов). Холин активирует синтез ацетилхолина в пресинаптических структурах (терминалях) холинергических нейронов ЦНС, что способствует улучшению холинергической трансмиссии и оказывает прямое положительное воздействие на когнитивные функции, кроме того, показано, что холина альфосцерат (Церетон) обладает способностью стимулировать выделение ацетилхолина из пресинаптических терминалей и в естественных условиях. Терапевтическая эффективность холина альфосцерата (Церетона) определяется также прямым влиянием на другие церебральные нейротрансмиттерные системы — норадренергическую и дофаминергическую, при этом альфа-адреноблокирующее действие препарата, как предполагается, может способствовать улучшению кровотока и нормализации пространственно-временных характеристик спонтанной биоэлектрической активности мозга.

Второй образующийся метаболит холина альфосцерата — глицерофосфат является предшественником фосфатидилхолина, входящего в состав фосфолипидов (гидрофобного слоя) нейрональных мембран, и способствует нейропротекции и активации церебральных репаративных процессов. Кроме того, холина альфосцерат непосредственно связан с синтезом гормона роста, что определяет его эффективное нейротрофическое действие.

Холина альфосцерат выводится преимущественно через легкие в виде диоксида углерода (85%), а также через почки и кишечник (15%). Период полувыведения ($T_{1/2}$) после приема капсулы и таблетки холина альфосцерата оказался равным 6,82±6,80 ч и 5,25±3,80 ч соответственно [19].

Таким образом, Церетон обладает разнообразным спектром положительного комплексного действия, способствуя восстановлению нейротрансмиссии (как универсальный донор холина и за счет стимуляции высвобождения ацетилхолина из пресинаптических терминалей), а также активации процессов нейропластичности с восстановлением поврежденных мембран, увеличением числа холинергических нейронов, повышением секреции нейротрофических факторов и рецепторов к ним, стимуляцией аксонального спраутинга, восстановлением роста и ветвления дендритных отростков, усилением роста дендритных шипиков, что определяет его широкое успешное применение в клинической неврологической практике.

Холина альфосцерат (Церетон) оказывает значительное влияние на когнитивные функции с хорошим профилем безопасности и переносимости [20].

Принципы применения препарата Церетон и ожидаемые преимущества для врача и для пациента

Церетон разработан с учетом современных данных о биологических свойствах, механизмах действия, фармакокинетических параметрах его компонентов, а также результатов проведенных в соответствии с требованиями доказательной медицины исследований по оценке эффективности и безопасности применения отдельных его компонентов.

Церетон выпускается в 3 лекарственных формах (капсулы, раствор для приема внутрь, раствор для в/в и в/м введения), две из которых разрешены к применению в детской клинической практике: капсулы по 400 мг (с 16.03.22 разрешено к применению у детей с 11 лет) и питьевой раствор 120 мг/мл (с 20.12.22 разрешено к применению у детей с 6 лет) во флаконах по 30 мл и 100 мл.

Продолжительность курса лечения препаратом Церетон составляет 2 мес.

Анализ фармакокинетических параметров показал, что мягкая капсула холина альфосцерата (референсный препарат) и препарат раствора для приема внутрь (исследуемый препарат) биоэквивалентны (n=65 здоровых добровольцев) по показателю «площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время» от начального момента времени до бесконечности» ($AUC_{0-\infty}$)»: $AUC_{0-\infty}$=1,642±0,71 нг·ч/мл (капсула) и $AUC_{0-\infty}$=1,740±0,84 нг·ч/мл (раствор для приема внутрь) [18].

Холина альфосцерат (Церетон) может применяться для профилактики и лечения когнитивных нарушений у детей с учетом основной нозологии.

Ожидаемым преимуществом приема холина альфосцерата (Церетон) является высокая приверженность лечению за счет наличия двух лекарственных форм препарата (капсулы и раствор для приема внутрь) у детей и подростков, что позволит обеспечить максимальную эффективность комплексной вспомогательной профилактики и поддержание эффекта предшествующей терапии когнитивных нарушений, достигнутого при применении других лекарственных средств из группы ноотропных препаратов.

Возможности применения холина альфосцерата (препарата Церетон) при заболеваниях нервной системы у взрослых пациентов

Холина альфосцерат включен в стандарты оказания специализированной медицинской помощи взрослым при:
- инфаркте мозга (Приказ МЗ РФ от 29.12.12 №1740н);
- поражениях отдельных нервов, нервных корешков и сплетений (Приказ МЗ РФ от 07.11.12 №616н);
- дегенеративных заболеваниях позвоночника и спинного мозга (Приказ МЗ РФ от 07.11.12 №653н);
- первом клиническом проявлении рассеянного склероза (Приказ МЗ РФ от 20.12.12 №1085н);
- рассеянном склерозе в стадии ремиссии (Приказ МЗ от 24.12.12 РФ №1542н);
- остром рассеянном энцефаломиелите (Приказ МЗ РФ от 24.12.12 №1409н);
- травме позвоночника, спинного мозга и нервов спинного мозга (Приказ МЗ РФ от 29.09.22 №639н);
- внутричерепной травме (Приказ МЗ РФ от 07.11.12 №635н);
- последствиях позвоночно-спинномозговой травмы на шейном, грудном, поясничном уровнях (Приказ МЗ РФ от 20.12.12 №1264н);
- когнитивных расстройствах у пациентов пожилого и старческого возраста (Приказ МЗ от 17.02.22 № 81н).

В серии клинических исследований был показан положительный эффект Церетона у взрослых пациентов в отношении когнитивных и других неврологических нарушений при ОНМК (как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте), хронической недостаточности мозгового кровообращения, болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе, черепно-мозговой травме, нейросенсорной тугоухости, постковидном синдроме [21—27].

Современные возможности и результаты применения холина альфосцерата (препарата Церетон) в нейропедиатрии

Холина альфосцерат с 2015 г. включен в клинические рекомендации, а в 2023 г. в федеральное руководство по детской неврологии [8, 9] для терапии следующих состояний у детей и подростков:
- черепно-мозговая травма и ее последствия в промежуточном и отдаленном периоде в дозировке 1000 мг в сутки по следующей схеме: через 6—7 дней после травмы в течение 10 дней; далее через 3 мес и 2 года после травмы курс лечения повторяется, рекомендован прием препарата по 1 капсуле 2 раза в день в течение 1 мес;
- вирусные энцефалиты.

Также холина альфосцерат включен в стандарт специализированной медицинской помощи детям при менингеальной форме клещевого вирусного энцефалита тяжелой степени тяжести (Приказ МЗ РФ от 09.11.12 №803н).

Холина альфосцерат входит в следующие стандарты оказания медицинской помощи детям при спинальной мышечной атрофии:
- стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при спинальных мышечных атрофиях (Приказ МЗ РФ от 29.12.12 №1741н) в средней суточной дозе 1200 мг, курсовой дозе 10 800 мг.
- стандарт специализированной медицинской помощи детям при спинальных мышечных атрофиях (Приказ МЗ РФ от 29.12.12 №1691н) в средней суточной дозе 1200 мг, курсовой дозе 25 200 мг.

Холина альфосферат включен в клинические рекомендации оказания медицинской помощи детям, больным полиомиелитом (с раннего восстановительного периода), разработанные ФГБУ «НИИДИ ФМБА России», Общественной организацией «Евроазиатское общество по инфекционным болезням», Общественной организацией «Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (АВИСПО) (2015 г.).

Холина альфосцерат также входит в клинические рекомендации по ведению детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с атонически-астатическим синдромом (утвержденные на заседании исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России на Всероссийской научно-практической конференции «Фармакотерапия и диетология в педиатрии», 2013 г.), с режимом применения по следующей схеме: в/м 1—2 мг 1 раз в сутки до №16, затем *per os* до 200 мг в сутки курсом до 2—3 мес [28].

Холина альфосцерат (Церетон) может использоваться как способ профилактики токсических поражений нервной системы новорожденных алкоголем [8, 9] на основании положительных результатов доклинических исследований, в которых беременным самкам крыс проводилась добавка в рацион 250 мг/кг хлорида холина в день, что позволяло снизить тяжесть воздействия алкоголя на плод и проявлялось впоследствии у потомства при выполнении задач, требующих хорошей памяти и гибкости поведения [29]. Данное исследование открывает перспективы клинического исследования эффективности применения холина альфосцерата как у беременных женщин для профилактики ФАС, так и у детей (в форме раствора) с периода новорожденности, когда установление диагноза ФАС становится возможным, для улучшения у них когнитивных функций.

Современные возможности и результаты применения холина альфосцерата в нейропедиатрической практике

В одном из исследований изучались фармакологические эффекты холина альфосцерата в терапии нарушений развития речи у детей. Были обследованы 48 детей в возрасте от 4 до 7 лет с нарушением формирования рецептивной и экспрессивной речи (F80.1, F80.2), а также с тяжелыми речевыми расстройствами, которые сопровождались нарушением коммуникативного поведения. Холина альфосцерат применялся внутримышечно: у детей в возрасте 3—4 лет по 2—4 мл через день №10, в возрасте 5—6 лет через день в дозе 2,5—4 мл №10, в возрасте 7—8 лет через день в дозе

3—4 мл №10, в возрасте 9—14 лет ежедневно по 4 мл №15. До и после двух курсов терапии проводились: обследование по Векслеру (WPSI), диагностика у коррекционного педагога с определением уровня достижений и готовности к обучению по методике Стенфорда—Бине (Stanford-Binet Revised — SBR), электроэнцефалография (с выделением дельта-, тета- и пароксизмальной активности как показателей функционально-органической патологии мозга), клинико-неврологическое обследование. После применения холина альфосцерата отмечалось положительное влияние на показатели IQ и уровень обучаемости пациентов, а также позитивная динамика показателей функциональной активности мозга на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) (в виде уменьшения индекса медленноволновой активности, редукции пароксизмальных проявлений) [30].

Целью другого исследования являлось определение показаний к назначению холина альфасцерата и оценка терапевтических эффектов 8-недельного курса лечения при детском аутизме. Были обследованы 20 детей с аутизмом в возрасте 3—8 лет (средний возраст 6 лет; 16 мальчиков, 4 девочки), которые получали холина альфасцерат 400 мг в сутки 8 нед в амбулаторных условиях. 17 пациентов также получали базисную нейролептическую терапию этаперазином, сульпиридом, левомепромазином. Выраженность аутизма оценивалась по шкале оценки детского аутизма (CARS): 10 пациентов — с легкой степенью аутизма (30—33 балла), 3 пациента — с умеренной степенью аутизма (33,5—36,5), 7 пациентов — с умеренной/выраженной степенью аутизма (37—43 балла). Оценка эффективности терапии проводилась до и после курса терапии (56-й день) по клиническим и психометрическим тестам (шкале общего клинического впечатления — CGI и оригинальной шкале оценки позитивных и негативных симптомов у дошкольников — PANS PrCh). Результаты исследования показали, что позитивный эффект отмечен по шкале CGI у 89% пациентов: значительное улучшение — у 61%, минимальная эффективность — у 28%. У 11% пациентов не отмечены изменения клинического статуса. Также наблюдались достоверно значимые позитивные изменения в поведении, социальных и коммуникативных навыках (самообслуживание, нарушения речи) и двигательных функциях, расширение активности и продуктивности обучения, улучшение концентрации внимания, подражания, социальной игровой деятельности, понимания речи, мышления, эмоционального реагирования, при этом отмечена хорошая переносимость терапии без ухудшения состояния больного. У некоторых пациентов наблюдалось усиление аффективной лабильности в течение первых 2—3 нед лечения, которое ослабевало к 4-й неделе по мере снижения дозы холина альфасцерата до 400 мг через день. Таким образом, холина альфасцерат может быть рекомендован для комбинированной терапии с нейролептиками как эффективный и безопасный препарат для лечения когнитивных и поведенческих расстройств у детей с аутизмом [31].

Еще в одном исследовании было проведено обследование 228 больных в возрасте с 3 до 11 лет с синдромом нарушения внимания с гиперактивностью, у которых в комплексном лечении применялся холина альфосцерат. Оценка эффективности лечения проводилась с применением клинико-неврологического, нейропсихологического обследования (позволяющего оценить показатели внимания и памяти, интеллектуального развития, уровень социальной адаптации детей, степень «школьной зрелости», развития навыков речи, письма и чтения, поведение ребенка), а также компьютерной электроэнцефалографии (с использованием кросскорреляционного и спектрального анализа записи). Результаты исследования свидетельствуют о значительном улучшении клинико-неврологического состояния и результатов психометрических исследований у 94% детей, что сопровождалось положительной динамикой на ЭЭГ в виде восстановления межструктурного взаимодействия в головном мозге [32].

Место холина альфосцерата (препарата Церетон) в самостоятельных и интегрированных алгоритмах ведения детей и подростков с когнитивными нарушениями врожденного и приобретенного генеза

Церетон в настоящее время является единственным препаратом холина альфосцерата, применение которого разрешено в педиатрической практике в России.

В марте 2022 г. получено разрешение Минздрава России на применение Церетона в капсулах (по 400 мг) при когнитивных нарушениях легкой и средней степени тяжести, обусловленных ЧМТ и/или геморрагическим инсультом (включая восстановительный период и отдаленные последствия вышеуказанных состояний) у детей с 11 лет и старше.

В декабре 2022 г. получено разрешение Минздрава России на применение Церетона в форме питьевого раствора (120 мг/мл) при когнитивных нарушениях легкой и средней степени тяжести, в том числе обусловленных ЧМТ и/или геморрагическим инсультом (включая восстановительный период и отдаленные последствия вышеуказанных состояний) у детей с 6 лет и старше.

Результаты проведенного в 2019—2021 гг. двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового рандомизированного исследования возможностей применения препарата Церетон (III фаза) у детей с когнитивными нарушениями легкой и средней степени тяжести в восстановительном периоде ЧМТ и геморрагического инсульта продемонстрировали выраженный комплексный положительный эффект препарата [33]. В это исследование были рандомизированы 222 пациента обоего пола в возрасте 6—17 лет с диагнозами: ранний восстановительный период ЧМТ или геморрагического инсульта (период начиная с 22 дней до 6 мес от начала заболевания); постгеморрагические или посттравматические когнитивные нарушения легкой и средней степени тяжести. К критериям включения в исследование также относились: показатель IQ 70—109 баллов на основании теста Векслера, соответствующего возрасту пациента (для детей 6—15 лет — WISC, для детей 16—17 лет — WAIS); результаты МРТ головного мозга, подтверждающие анамнестические сведения об особенностях этиологии и патогенеза когнитивных нарушений (возможно учитывать результаты КТ, если они подтверждают этиологию нарушений). Обследуемые были разделены на 2 группы, одна из которых получала Церетон, другая — плацебо. Пациенты в возрасте 6—10 лет получали препарат в виде раствора для приема внутрь (по 200 мг 1 раз в сутки до приема пищи), пациенты 11—15 лет принимали препарат по 1 капсуле (400 мг) утром и днем, после еды, а пациенты в возрасте 16—17 лет — по 2 капсулы (800 мг) утром и 1 капсуле (400 мг) днем, после еды. Курс лечения составил 60 дней.

Для оценки эффективности применения Церетона использовались следующие методики:
- оценка показателя IQ по тесту Векслера, соответствующего возрасту пациента (для детей 6—15 лет — WISC, для детей 16—17 лет — WAIS);
- оценка сумм вербальных и невербальных показателей («шкальные» оценки) по тесту Векслера;
- оценка балла по каждому субтесту («шкальные» оценки) по тесту Векслера;
- динамика показателей нейропсихологического тестирования на запоминание 10 слов;
- динамика оценки врачом эффективности терапии по 5-балльной шкале;
- динамика показателей клинического состояния по шкале CGI-C.

Результаты исследования свидетельствуют, что оценка величины эффекта, рассчитанная по тесту Векслера к 60-му дню терапии, показала достоверное различие по величине эффекта (d Коэна) между группами препарата Церетон и плацебо в возрастных подгруппах. Отмечалась положительная динамика общего показателя IQ по тесту Векслера (с возрастанием показателя с 79 до 86 баллов), которая составила 9% в группе Церетон (в группе плацебо всего 5%). Также наблюдалась позитивная динамика общей суммы оценок вербального и невербального показателей теста Векслера (с увеличением показателя с 70 до 82 баллов) — на 17,2% (в контрольной группе всего на 8,7%).

Изучение динамики показателей нейропсихологического тестирования на запоминание 10 слов выявило статистически значимые различия «до — после» в группе терапии Церетон, а также между группами Церетон и плацебо по итогам терапии во всех возрастных группах. После курса Церетона процент потери информации через час после запоминания уменьшался в 2,5 раза в группе детей в возрасте 6—10 лет, в 1,8 раза в группах пациентов 11—15 лет и 16—17 лет.

При анализе динамики оценки врачом эффективности терапии по 5-балльной шкале, а также показателей клинического состояния по шкале CGI-C определялись выраженные положительные изменения, при этом статистически значимые различия (p<0,00001) между группами Церетона и плацебо отмечались во всех возрастных группах уже с 11-го дня терапии.

При анализе безопасности применения препарата Церетон встречаемость нежелательных реакций составила 2,7% (6 человек), при этом у большинства пациентов нежелательные реакции (диарея, вирусная инфекция) не были связаны с приемом препарата, у остальных пациентов связь оценивалась как сомнительная, во всех случаях наблюдалось выздоровление, что позволяет сделать вывод о высокой безопасности использования препарата [33].

При анализе результатов комплексного 3-месячного лечения с применением препарата Церетон (по 400—800 мг ежедневно *per os*) у 46 подростков 16—17 лет с нарушением школьной адаптации и затруднениями обучения выявлялась положительная динамика в виде регресса субъективной и объективной клинико-поведенческой симптоматики практически у всех обследованных, при этом выраженность патологических поведенческих и эмоциональных нарушений снижалась в 2 раза, частота симптомов нарушений обучаемости и школьной дезадаптации — в 9 раз, симптомов нарушений сна — в 7 раз. Отмечалось повышение показателей когнитивных функций (памяти, концентрации внимания, продуктивности запоминания), при этом количество пациентов с нарушениями внимания снижалось в 3 раза, с нарушениями памяти — в 2 раза, с затруднениями логического мышления — в 5 раз, с церебрастеническим синдромом — в 3,5 раза. Наблюдалось улучшение поведения в школе, а также позитивная динамика на ЭЭГ [34].

Оценка эффективности применения препарата Церетон (в капсулах по 400 мг 2 раза в течение 1 мес) у 30 детей (в возрасте 7—10 лет) с жалобами на быструю утомляемость, слабость, снижение внимания и памяти, трудности обучения в школе, плохой сон свидетельствовала об уменьшении проявления астенического и церебрастенического синдромов с уменьшением утомляемости, головных болей, при этом у пациентов улучшалось эмоциональное состояние, нормализовался сон [35]. Церетон также является эффективным средством для лечения постинфекционного астенического синдрома у детей [36].

Другое исследование продемонстрировало, что включение препарата Церетон (по 400 мг перорально 2 раза в день, курс 14 дней) в комплексную терапию 30 больных с детским церебральным параличом (в возрасте 7—15 лет) способствовало у большинства (56,7%) пациентов уменьшению выраженности патологической неврологической симптоматики, улучшению когнитивных функций (памяти, продуктивности запоминания, скорости реакции), ночного сна, уменьшению раздражительности, кроме того, у 46% больных наблюдались положительные изменения на ЭЭГ в виде уменьшения индекса медленноволновой активности, нормализации альфа-ритма. Эффект лечения как положительный оценивали 80% пациентов, хорошую и очень хорошую переносимость отмечали 90% больных [37].

При изучении клинической эффективности и безопасности применения препарата Церетон (2,0 мл в/м по схеме «1—1—0» с перерывом на 3-й день, №6—10 внутримышечно) у детей и подростков (41 пациент в возрасте 7—17 лет) в комплексном восстановительном лечении заболеваний нервной системы, развившихся в результате органического поражения ЦНС, уже к концу второй недели лечения отмечалось снижение выраженности неврологической симптоматики, нормализация выполнения координаторных проб, увеличение мышечной силы. Оценивали эффект от лечения как очень хороший 14,6% пациентов, как хороший — 70,7% пациентов, как удовлетворительный — 14,6% пациентов. При повторном нейропсихологическом исследовании после курса терапии Церетоном отмечалось улучшение процессов запоминания и памяти, концентрации внимания, повышение настроения и интереса к жизни, улучшение скорости выполнения когнитивных тестов, что сопровождалось положительной динамикой биоэлектрической активности мозга по данным ЭЭГ [38].

Таким образом, Церетон хорошо зарекомендовал себя при лечении детей с когнитивными нарушениями вследствие врожденных и перенесенных заболеваний с повреждением головного мозга в пре-/пери- и постнатальном периодах. Основными преимуществами использования препарата Церетон у детей и подростков с когнитивными нарушениями являются мультимодальность механизма действия, высокая эффективность, безопасность применения и хорошая переносимость по результатам клинических исследований у детей и подростков, положительное влияние на функциональное состояние ЦНС по результатам инструментальных нейрофизиологических исследований, наличие дет-

ской лекарственной формы и разрешенное в РФ торговое наименование по МНН.

Необходимыми являются рассмотрение и утверждение включения препарата Церетон в клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи в нейропедиатрии.

Резолюция совета экспертов

1. Учитывая широкую распространенность и высокую социальную значимость когнитивных нарушений врожденного и приобретенного генеза у детей применение препарата холина альфосцерата (Церетона) является высоко востребованным для практической медицины.
2. Холина альфосцерат (Церетон) является препаратом базисной терапии и может быть рекомендован на старте и на всех последующих этапах лечения у детей когнитивных нарушений врожденного и приобретенного генеза.
3. Основные проявления нарушений когнитивного развития у детей, при которых может быть рекомендован Церетон: снижение концентрации внимания, памяти, интеллектуальных функций, нарушения обучения, речевые расстройства.
4. Эффективность и безопасность препарата Церетон у детей с когнитивными нарушениями врожденного и приобретенного генеза доказаны в клинических и наблюдательных исследованиях.
5. Церетон может быть рекомендован и требует разработки клинических рекомендаций для терапии когнитивных нарушений при следующих заболеваниях и патологических состояниях у детей:
   — когнитивные нарушения у детей с последствиями черепно-мозговой травмы, ишемическим и геморрагическим инсультом (включая восстановительный период и отдаленные последствия вышеуказанных состояний);
   — резидуально-органическое поражение ЦНС (нарушения нервно-психического развития, в том числе задержка речевого и психомоторного развития, как последствие перинатального поражения ЦНС);
   — детский церебральный паралич;
   — нарушения школьного обучения (в том числе дислексия, дисграфия, дискалькулия);
   — нарушения речи;
   — вирусные энцефалиты и последствия перенесенных нейроинфекций;
   — СДВГ;
   — нейродегенеративные заболевания;
   — фетальный алкогольный синдром;
   — детский аутизм (в составе сопутствующей терапии нарушений поведения и адаптации);
   — астенический и церебрастенический синдром, в том числе синдром хронической усталости, синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни;
   — хроническая головная боль (ГБН, ХПГД, цервикалгия).
6. Церетон выпускается в удобных формах — это капсулы и раствор для перорального приема, что повышает приверженность пациентов курсовому приему данного препарата.
7. Дозы препарата Церетон у детей применяются с учетом возраста и лекарственной формы, длительность курса терапии Церетоном определена медицинской инструкцией. Назначение препарата Церетон у детей в возрасте до 6 лет требует дополнительного изучения эффективности и безопасности.
8. Длительный опыт практического применения препарата Церетон позволяет считать благоприятным соотношение возможной пользы и потенциального риска его применения.
9. Представляются перспективными следующие направления изучения возможностей применения препарата Церетон:
   — исследование эффективности и безопасности применения препарата Церетон у детей в период новорожденности (с 1 мес и старше, в том числе у недоношенных детей), раннего и дошкольного возраста с учетом его благоприятного терапевтического воздействия на ранних этапах созревания головного мозга, наиболее перспективного для лечения нарушений нервно-психического развития, когнитивных, речевых расстройств;
   — исследование фармакокинетики жидкой лекарственной формы препарата Церетон с помощью фармакокинетического моделирования и методов хронофармакологии с целью персонализации терапии когнитивных нарушений у детей;
   — разработка режима дозирования форм (инъекции, капсульная или жидкая форма) препарата Церетон в зависимости от массы тела ребенка, нозологии и степени тяжести клинических симптомов патологии ЦНС;
   — оптимизация последовательности применения препарата Церетон в разных лекарственных формах (инъекции, капсульная или жидкая форма), особенно у детей с тяжелой органической патологией (ЧМТ, инсульты, нейродегенеративные заболевания);
   — разработка назальной лекарственной формы введения препарата Церетон с применением наноформ доставки;
   — разработка нутрицевтических препаратов — донаторов холина с целью их применения как самостоятельно (например, у матерей из групп риска по ФАС), так и в схемах последовательного приема с курсом Церетона с целью вспомогательной нутрицевтической поддержки у детей с патологией нервной системы.

Таким образом, представленные в настоящей резолюции междисциплинарного экспертного совета результаты фармацевтических, доклинических и клинических, наблюдательных исследований холина альфосцерата в составе препарата Церетон в лекарственных формах капсул и жидкого раствора для перорального приема, описанных в релевантной научной литературе, позволяют заключить, что данный препарат эффективен и безопасен для терапии и профилактики когнитивных нарушений у детей врожденного и приобретенного генеза. Результаты экспериментальных и клинических исследований и опыт практического применения холина альфосцерата в составе препарата Церетон позволяют считать благоприятным соотношение возможной пользы и потенциального риска его применения.

Участники экспертного совета:

Заваденко Н.Н. — д.м.н., проф., заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва),

Зыков В.П. — д.м.н., проф., заведующий кафедрой неврологии детского возраста РМАНПО, сопредседатель детской секции Общества неврологов России, член Международной ассоциации детских неврологов (Москва),

Гайнетдинова Д.Д. — д.м.н., проф., академик Академии наук Республики Татарстан, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, заслуженный врач РФ (Казань),

Агранович О.В. — д.м.н., проф., заведующий кафедрой неврологии и нейрореабилитации ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Главный внештатный детский невролог Ставропольского края и Северо-Кавказского федерального округа (Ставрополь),

Чутко Л.С. — д.м.н., проф., руководитель Центра поведенческой неврологии и заведующий лабораторией коррекции психического развития и адаптации Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой, врач-невролог, врач-психотерапевт (Санкт-Петербург),

Ковалев Г.И. — д.м.н., проф., руководитель лаборатории радиоизотопных методов исследований ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (Москва),

Немкова С.А. — д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва),

Рогаткин С.О. — д.м.н., профессор кафедры неонатологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва),

Чекалова С.А. — д.м.н., проф., заместитель руководителя НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков по научной работе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва),

Панова Л.Д. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа),

Сарвилина И.В. — д.м.н., клинический фармаколог, главный врач ООО «Медицинский центр «Новомедицина» (Ростов-на -Дону),

Нестеровский Ю.Е. — к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва),

Ганина Н.В. — к.м.н., главный детский специалист-невролог МЗ НСО, ассистент кафедры клинической неврологии и нейрогериатрии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России (Новосибирск),

Юрлова О.В. — к.м.н., доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ИГМУ» Минздрава России, доцент кафедры педагогики и психологии ГАУ ДПО «ИРО» (Новосибирск).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник*. Росстат. М. 2021.
Zdravookhranenie v Rossii. 2021. Statisticheskij sbornik. Rosstat. M. 2021. (In Russ.).
2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Модестов А.А. и др. Заболеваемость детского населения России (итоги комплексного медико-статистического исследования). *Здравоохранение Российской Федерации*. 2012;5:21-26.
Baranov AA, Albitsky VYu, Modestov AA, et al. Morbidity of the Russian child population (results of a comprehensive medical and statistical study). *Zdravookhranenie Rossijskoj Federatsii*. 2012;5:21-26. (In Russ.).
3. Заваденко Н.Н., Немкова С.А. *Нарушения развития и когнитивные дисфункции у детей с заболеваниями нервной системы*. М.: МЕДпресс-информ; 2016.
Zavadenko NN, Nemkova SA. *Narusheniya razvitiya i kognitivnye disfunktsii u detej s zabolevaniyami nervnoj sistemy*. M.: MEDpress-inform; 2016. (In Russ.).
4. Каркашадзе Г.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Актуальные проблемы диагностики и лечения легких когнитивных нарушений у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(5):37-41.
Karkashadze GA, Maslova OI, Namazova-Baranova LS. Current problems of diagnosis and treatment of mild cognitive impairments in children. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2011;8(5):37-41. (In Russ.).
5. Немкова С.А. *Когнитивные нарушения при детском церебральном параличе*. М.: Триада-Х; 2013.
Nemkova SA. *Kognitivnye narusheniya pri detskom tserebral'nom paraliche*. M.: Triada-Kh; 2013. (In Russ.).
6. Гайнетдинова Д.Д., Семенов В.В., Исмагилов М.Ф. и др. Кластогенные, анеугенные, прооксидантные и антиоксидантные свойства некоторых нейротропных препаратов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006;69(3):58-62.
Gainetdinova DD, Semenov VV, Ismagilov MF, et al. Clastogenic, aneugenic, prooxidant and antioxidant properties of some neurotropic drugs. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2006;69(3):58-62. (In Russ.). https://doi.org/10.30906/0869-2092-2006-69-3-58-62
7. Маслова О.И., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. и др. Современные аспекты изучения когнитивной сферы в развитии ребенка. *Педиатрическая фармакология*. 2012;9(6):72-78.
Maslova OI, Baranov AA, Namazova-Baranova LS, et al. Modern aspects of studying the cognitive sphere in child development. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2012;9(6):72-78. (In Russ.).
https://doi.org/10.15690/pf.v9i6.521
8. *Детская неврология. Клинические рекомендации*. Под ред. Гузевой В.И. М.: ИМК; 2015.
Detskaya nevrologiya. Klinicheskie rekomendatsii. Guzeva VI, ed. M.: IMK; 2015. (In Russ.).
9. *Федеральное руководство по детской неврологии*. Под ред. Гузевой В.И. 2023.
Federal'noe rukovodstvo po detskoj nevrologii. Guzeva VI, ed. 2023. (In Russ.).
10. Чутко Л.С., Яковенко Е.А., Сурушкина С.Ю. и др. Клиническая и нейрофизиологическая гетерогенность синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016,10:117-121.
Chutko LS, Yakovenko EA, Surushkina SYu, et al. Clinical and neurophysiological heterogeneity of attention deficit hyperactivity disorder. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016,10:117-121. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20161161011117-121
11. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Никишена И.С. и др. Лечение синдрома дефицита внимания с коморбидными тикозными гиперкинезами. *Журнал неврологии психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2008;2:45-48.
Chutko LS, Surushkina SYu, Nikishena IS, et al. Treatment of attention deficit syndrome with comorbid tic hyperkinesis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2008;2:45-48. (In Russ.).
12. Зыков В.П. *Ишемический инсульт у детей*. М.: МАИ-Принт; 2011.
Zykov VP. *Ischemic stroke in children*. M.: MAI-Print; 2011. (In Russ.).

13. Чекалова С.А., Воробьева В.А., Богомолова Е.С. и др. Современный взгляд на проблему школьной адаптации. *Ремедиум Приволжье*. 2014;5(125):24-27.
Chekalova SA, Vorobyeva VA, Bogomolova ES, et al. Modern view on the problem of school adaptation. *Remedium Privolzh'e*. 2014;5(125):24-27. (In Russ.).

14. Немкова С.А. Современные подходы к диагностике и лечению последствий черепно-мозговой травмы у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(6):20-29.
Nemkova SA. Modern principles of integrated diagnostics and rehabilitation of perinatal lesions of the nervous system and their consequences. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(3):40-49. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20171173140-49.

15. Zavadenko N, Nesterovskiy Y, Kholin A, et al. *Neurobehavioral, Cognitive, and Paroxysmal Disorders in the Long-Term Period of Pediatric Traumatic Brain Injury.* Advancement and New Understanding in Brain Injury. Intech-Open; 2021, Chapter 11.

16. Немкова С.А. Современные принципы комплексной диагностики и реабилитации перинатальных поражений нервной системы и их последствий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3):40-49.
Nemkova SA. Modern principles of integrated diagnostics and rehabilitation of perinatal lesions of the nervous system and their consequences. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(3):40-49. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20171173140-49

17. Hishida M, Anjum R, Anada T, et al. Effect of Osmolytes on Water Mobility Correlates with Their Stabilizing Effect on Proteins. *J Phys Chem B.* 2022;126(13):2466-2475.
https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.1c10634

18. *Liquid syrup preparation containing choline alfoscerate*, 2018. WO2019208898A1.

19. Ae-Gyeoing Im, Go-Wun Choi, Dong Wook Kang, et al. Population pharmacokinetic modeling and simulation of choline in healthy Korean subjects after oral administration of choline alfoscerate. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2022;52:331-339.
https://doi.org/10.1007/s40005-022-00562-2

20. Lee S, Choi B, Kim J, et al. Late treatment with choline alfoscerate (l-alpha glycerylphosphorylcholine, α-GPC) increases hippocampal neurogenesis and provides protection against seizure-induced neuronal death and cognitive impairment. *Brain Res.* 2017;1654(Pt A):66-76.
https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.10.011

21. Старчина Ю.А. Применение препарата церетон в неврологической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(2):81-84.
Starchina YuA. The use of the drug cereton in neurological practice. *Nevrologiya, nejropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2011;3(2):81-84. (In Russ.).

22. Шишкова В.Н. Современные возможности нейрореабилитации: перспективы медикаментозной поддержки в разные периоды восстановления. *Нервные болезни.* 2020;2:75-77.
Shishkova VN. Modern possibilities of neurorehabilitation: prospects of drug support in different periods of recovery. *Nervnye bolezni*. 2020;2:75-77. (In Russ.).

23. Стулин И.Д., Мусин Р.С., Солонский Д.С. Эфективность холина альфосцерата (Церетона) у больных с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;7:87-89.
Stulin ID, Musin RS, Solonsky DS. The effectiveness of choline alfoscerate (Cereton) in patients with chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2009;7:87-89. (In Russ.).

24. Менделевич Е.Г., Сурженко И.Л., Дунин Д.Н. и др. Церетон в лечении когнитивных нарушений у больных дисциркуляторной и посттравматической энцефалопатией. *Русский медицинский журнал*. 2009;17(5):384-386.
Mendelevich EG, Surzhenko IL, Dunin DN, et al. Tsereton in the treatment of cognitive impairment in patients with dyscirculatory and post-traumatic encephalopathy. *Russkij meditsinskij zhurnal.* 2009;17(5):384-386. (In Russ.).

25. Камчатнов П.Р., Абусуева Б.А., Евзельман М.А. и др. Эффективность церетона при остром ишемическом инсульте (результаты исследования СОЛНЦЕ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(3-2):10-14.
Kamchatnov PR, Abusueva BA, Evzelman MA, et al. The effectiveness of cereton in acute ischemic stroke (results of the SUN study). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012;112(3-2):10-14. (In Russ.).

26. Маслова Н.Н., Пысина А.М. Рассеянный склероз: состояние проблемы. *Медицинские вести регионов*. 2009;1:23-27.
Maslova NN, Pysina AM. Multiple sclerosis: the state of the problem. *Meditsinskie vesti regionov*. 2009;1:23-27. (In Russ.).

27. Zafonte R, Friedewald W, Lee S, et al. The Citicoline Brain Injury Treatment (COBRIT) Trial: Design and Methods. *J Neurotrauma*. 2009;2(12):2207-2216.

28. *Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с диффузной мышечной гипотонией*. М.: Союз педиатров России; 2013.
Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with the consequences of perinatal damage to the central nervous system with diffuse muscular hypotension. M.: Soyuz pediatrov Rossii; 2013. (In Russ.).

29. Thomas J, Warren K, Hewitt B. Fetal alcohol spectrum disorders: from research to policy. *Alcohol Res Health*. 2010;33(1-2):118-126.

30. Литвин Л.Б. Применение Глиятона в лечении нарушений психологического развития у детей. *Международный неврологический журнал*. 2014;N5(67):159-162.
Litvin LB. The use of Gliaton in the treatment of disorders of psychological development in children. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*. 2014;N5(67):159-162. (In Russ.).

31. Krasnoperova MG, Bashina VM. *Gliatilin in childhood autism treatment.* 9th International Multidisciplinary Conference of Biological Psychiatry "Stress and Behavior". Proceedings of the 9th International Multidisciplinary Conference "Stress and behavior". Saint Petersburg, Russia, May 16-19, 2005.

32. Фесенко Ю.В., Фесенко Ю.А. Психофармакотерапия в комплексном лечении детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью. *Практическая медицина*. 2009;6(38):71-76.
Fesenko YuV, Fesenko YuA. Psychopharmacotherapy in the complex treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Prakticheskaya meditsina*. 2009;6(38):71-76. (In Russ.).

33. Гайнетдинова Д.Д., Агранович О.В., Немкова С.А. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования по оценке эффективности, безопасности и переносимости препарата Церетон при лечении когнитивных нарушений у детей в восстановительном периоде черепно-мозговой травмы и геморрагического инсульта. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2024;20(14):6-14.
Gainetdinova DD, Agranovich OV, Nemkova SA, et al. The results of a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the drug Cereton in the treatment of cognitive impairment in children in the recovery period of traumatic brain injury and hemorrhagic stroke. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikhiatriya*. 2024;20(14):6-14. (In Russ.).
https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-14-6-14

34. Рафикова З.Б., Нурматова Д.А., Ташбекова Д.Б. Эффективность амбулаторного комплексного лечения подростков с затруднениями обучения и школьной адаптации с применением препарата Церетон. *РМЖ*. 2015;16:938.
Rafikova ZB, Nurmatova DA, Tashbekova DB. The effectiveness of outpatient comprehensive treatment of adolescents with learning difficulties and school adaptation using the drug Cereton. *RMZh*. 2015;16:938. (In Russ.).

35. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. и др. Коррекция когнитивных нарушений у детей с использованием ноотропных препаратов. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2015;3:109-113.
Potupchik TV, Veselova OF, Evert LS, et al. Correction of cognitive impairment in children using nootropic drugs. *Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2015;3:109-113. (In Russ.).

36. Потупчик Т.В., Эверт Л.С., Бурлакова А.В. Возможности применения ноотропных средств при когнитивных нарушениях у детей в постковидном периоде. *Медицинская сестра*. 2022; 24 (4): 3-7.
Potupchik TV, Evert LS, Burlakova AV. The possibilities of using nootropic drugs for cognitive impairment in children in the postcovid period. *Meditsinskaya sestra*. 2022;24(4):3-7. (In Russ.).
https://doi.org. 10.29296/25879979-2022-04-01

37. Нурматова Ш.О., Шерова З.Н., Турабекова Ш.Х. *Включение препарата Церетон в комплексную терапию пациентов с детским церебральным параличом*. Мировые научные исследования и разработки в эпоху цифровизации. Ростов-на-Дону. 2021:288-291.
Nurmatova ShO, Sherova ZN, Turabekova ShKh. *Inclusion of the drug Cereton in the complex therapy of patients with cerebral palsy*. Mirovye nauchnye issledovaniya i razrabotki v epokhu tsifrovizatsii. Rostov-na-Donu. 2021:288-291. (In Russ.).

38. Полушина Н.В. Применение препарата Церетон в лечении заболеваний нервной системы у детей и подростков. *Русский медицинский журнал*. 2009;17(11):770-773.
Polushina NV. The use of the drug Cereton in the treatment of diseases of the nervous system in children and adolescents. *Russkij meditsinskij zhurnal*. 2009;17(11):770-773. (In Russ.).

Поступила 22.06.2024
Received 22.06.2024
Принята к печати 26.06.2024
Accepted 26.06.2024