

Современные подходы к диагностике и лечению последствий черепно-мозговой травмы у детей и подростков

© С.А. НЕМКОВА

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Статья посвящена важной проблеме современной детской неврологии и реабилитологии — вопросам диагностики и комплексного восстановительного лечения последствий черепно-мозговой травмы (ЧМТ) у детей и подростков. Известно, что ЧМТ характеризуется высокой частотой инвалидизации, при этом ведущими в клинической картине являются астенические, вегетативные, когнитивные, эмоциональные, двигательные и поструральные расстройства. Показано, что факторами, влияющими на выраженность последствий ЧМТ у детей, являются не только тяжесть самой травмы, но и возраст, в котором произошла травма, а также локализация поражения. В статье описаны современные методики комплексной диагностики и реабилитации последствий ЧМТ у детей, а также патогенетически обоснованные подходы к медикаментозной терапии, при этом показана высокая эффективность препарата холина альфосцерата (Церетон) в восстановлении когнитивных функций и улучшении клинического состояния у детей с последствиями ЧМТ по результатам двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового рандомизированного исследования.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, когнитивные нарушения, дети, астения, посттравматическая энцефалопатия, холина альфосцерат, Церетон.

Информация об авторе:

Немкова С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9679-9640>

Автор, ответственный за переписку: Немкова С.А. — e-mail: nemkova-sa@yandex.ru

Как цитировать:

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. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206120>

Modern approaches to the diagnostics and treatment of the consequences of traumatic brain injury in children and adolescents

© S.A. NEMKOVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The article is devoted to an important problem of modern pediatric neurology and rehabilitation, — the issues of diagnosis and comprehensive restorative treatment of the consequences of traumatic brain injury (TBI) in children and adolescents. It is known that TBI is characterized by a high frequency of disability, while asthenic, vegetative, cognitive, emotional, motor and postural disorders are leading in the clinical picture. It is shown that the factors influencing the severity of the consequences of TBI in children are not only the severity of the injury itself, but also the age at which the injury occurred, as well as the localization of the lesion. The article describes modern methods of complex diagnosis and rehabilitation of the consequences of TBI in children, as well as pathogenetically justified approaches to drug therapy, while showing the high effectiveness of the drug choline alfoscerate (Cereton) in restoring cognitive functions and improving the clinical condition in children with the consequences of TBI, according to the results of a double-blind placebo-controlled multicenter randomized trial.

Keywords: traumatic brain injury, cognitive impairment, children, asthenia, post-traumatic encephalopathy, choline alfoscerate, Cereton.

Information about the author:

Nemkova S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9679-9640>

Corresponding author: Nemkova S.A. — e-mail: nemkova-sa@yandex.ru

To cite this article:

Nemkova SA. Modern approaches to the diagnostics and treatment of the consequences of traumatic brain injury in children and adolescents. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(6):20–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206120>

В Российской Федерации (РФ) отмечается неуклонное увеличение детского травматизма: за последние 15 лет количество впервые зарегистрированных случаев травмы у детей в возрасте до 1 года составило более 50%, до 14 лет — 26% [1]. В 2019 г. в России травмы получили более 3,5 млн детей и подростков, из них черепно-мозговую травму (ЧМТ) — более 1 млн, что определяет актуальность и социальную значимость проблемы [1, 2]. Распространенность ЧМТ в РФ в целом — от 300 до 900 случаев на 100 тыс. населения, в Москве — около 1400 случаев на 100 тыс. [3, 4]. Среди всех случаев ЧМТ в России дети в возрасте 0—17 лет занимают 24,6% [3]. Чаще всего ЧМТ связаны с бытовыми и дорожно-транспортными происшествиями [2—4]. По степени тяжести преобладает легкая ЧМТ — около 90%, среднетяжелая составляет около 16%, тяжелая — 4% [5, 6]. В связи с тем, что у детей после ЧМТ часто имеются более выраженные, чем у взрослых остаточные явления, некоторые авторы склонны пересматривать критерии тяжести травмы в детском возрасте, предлагая относить к легкой ЧМТ только сотрясение мозга, а к среднетяжелой — ушибы мозга легкой и средней степени тяжести [5—9].

Факторы, влияющие на рост последствий ЧМТ у детей

Увеличение числа пациентов с последствиями ЧМТ в последние годы обусловлено снижением смертности ввиду совершенствования технологий интенсивной терапии [2, 3, 10]. В России в этот период также фиксировалось снижение детской смертности, обусловленной травмами, с уменьшением смертности от ЧМТ на 72% [3]. Практически повсеместно отмечается сокращение сроков госпитализации в остром периоде ЧМТ и сроков реабилитации [1, 3]. В Москве в 2009—2018 гг. также прослеживались тенденции снижения уровня госпитализации детей с ЧМТ [3]. В 2009—2018 гг. в Москве доля ЧМТ среди всех обусловленных травмой детских госпитализаций сократилась с 26,4 до 20,4% [3]. Только 46,9% детей госпитализировались в первые 2 сут после ЧМТ, а период от момента травмы до госпитализации увеличивается с возрастом [2]. С 2009 по 2018 гг. длительность госпитализации детей с ЧМТ в Москве уменьшилась с 5 до 3,2 дня (в России в целом — с 7,7 до 5,9 дня) [3], дети возвращаются домой и начинают учиться уже в раннем восстановительном периоде, что создает предпосылки для появления неврологических, психологических расстройств и социальной дезадаптации [2, 5, 7, 10]. Хотя за последние 15 лет достигнуты успехи в лечении тяжелых последствий ЧМТ и число детей-инвалидов вследствие таких травм снизилось в 2,5 раза [1], недостаточная эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий приводит к тому, что более чем у 60% детей и подростков сохраняются остаточные явления ЧМТ [1, 2, 8—11].

Формирование последствий ЧМТ

Последствия ЧМТ — эволюционно предопределенный и патогенетически закрепленный комплекс процессов, развивающихся в ответ на повреждение головного мозга, который может приводить к формированию патологического состояния, требующего лечения [6, 7, 10—12]. Формирование последствий таких травм начинается в промежуточном и продолжается в отдаленном периоде таких травм [6, 12]. В основе формирования отдаленных последствий лежит ряд таких патологических процессов, как очаговое или диффузное повреждение вещества мозга, острые и/или хронические нарушения мозгового кровообращения и ликвороди-

намики, патологические процессы (эксайтотоксичность), нарушения нейротрансмиттерных систем, рубцовые изменения в мозговой ткани [5, 6, 13—16].

Согласно МКБ-10, последствия ЧМТ классифицируются в рубрике Т90 «Последствия травм головы» (Т90.5 «Последствия внутричерепной травмы»). В России предложена классификация последствий ЧМТ, которая учитывает патогенетические особенности, клинические формы, морфологические изменения, особенности течения [12]. Рабочая классификация клинических синдромов, возникших в результате ЧМТ, выделяет астенические расстройства, синдромом вегетативной дисфункции, ликвородинамические нарушения, очаговые расстройства, психопатологические нарушения, посттравматическую эпилепсию [17]. Исходы ЧМТ и связанные с ними социальная активность и работоспособность оцениваются через 3, 6, 12 мес после травмы по дифференцированной шкале [6, 18]. Факторами, влияющими на исходы ЧМТ и выраженность ее последствий в детском возрасте, являются тяжесть травмы, возраст ребенка, в котором произошла травма, длительность промежутка времени с момента травмы, локализация и объем повреждения [5, 15, 19—23].

Тяжесть психоневрологических расстройств в остром периоде ЧМТ у детей во многом определяется исходной тяжестью травмы, и хотя в отдаленном периоде такая связь наблюдается далеко не всегда [15, 23—25], ряд исследований убедительно доказывают, что при легкой ЧМТ отмечаются менее выраженные нарушения, чем при более тяжелой [19—21]. Отдаленные последствия легкой ЧМТ у 30—80% детей и подростков проявляются в виде посткоммоционного синдрома, который характеризуется астенией, снижением памяти и концентрации внимания, хроническими цефалгиями, головокружением, расстройствами сна [19, 26—30]. Остаточные явления часто связаны с повреждением аксиальных структур (ретикулярная формация), модулирующих функциональную активность коры, что может приводить к развитию астенического синдрома [19, 20]. В структуре когнитивных нарушений (КН) после легкой ЧМТ наблюдаются нарушения памяти и внимания, способности переключения, негрубое снижение интеллекта, церебрастенические нарушения, которые сопровождаются трудностями в обучении [19, 26, 31—34]. Легкая ЧМТ может быть связана с повышенным риском развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности, поведенческими проблемами, злоупотреблением психоактивными веществами [34]. В неврологическом статусе могут отмечаться легкие нарушения мышечного тонуса, координации, черепной иннервации, снижение вертикальной устойчивости, которое компенсируется увеличением роли зрительного анализатора в поддержании вертикальной позы [19].

Последствия среднетяжелой и тяжелой ЧМТ более серьезны и могут проявиться не сразу, а спустя месяцы и даже годы [12, 20, 21]. После ЧМТ средней степени тяжести регресс неврологической симптоматики наблюдается у 60% больных, стабилизация — у 30%, ухудшение — у 10%, а при тяжелой ЧМТ стабилизация состояния происходит у 41%, может отмечаться значительное количество неблагоприятных исходов [5, 6]. Двигательные нарушения после ЧМТ у детей наиболее часто проявляются расстройствами координации, которые наблюдаются у 86% больных с последствиями среднетяжелой ЧМТ и у 91% — тяжелой, координация нарушается соответственно степени тяжести травмы [21]. При тяжелой ЧМТ чаще, чем при средней тяжести,

помимо расстройств координаторной сферы, формируются параличи и парезы [19]. Ведущими в клинической картине являются нарушения вертикальной устойчивости, причем у больных с последствиями среднетяжелой травмы отмечалось более значительное снижение вертикализации, чем у пациентов с легкой травмой, обусловленное как посттравматическим очаговым поражением головного мозга (особенно при повреждении теменно-затылочных отделов, ответственных за реализацию схемы тела), так и сенсорной дисафферентацией с измененного двигательного аппарата ввиду наличия патологических установок и деформаций [19, 30, 31]. Наиболее выраженное снижение вертикальной устойчивости отмечалось у больных со спастическим тетрапарезом, атактическим синдромом. У подростков со среднетяжелой ЧМТ нарушения вертикальной устойчивости выражены в большей степени, чем у детей, у которых отмечалось компенсаторное увеличение роли зрительного анализатора в регуляции вертикальной позы, возможно, ввиду большей возможности компенсаторных перестроек в детском возрасте. После тяжелой ЧМТ снижение вертикальной устойчивости выражено наиболее грубо ввиду как органического поражения мозга, так и наличия контрактур в суставах нижних конечностей [19]. У пациентов с последствием ЧМТ наблюдается нарушение моторики верхних конечностей, их выраженность зависит от тяжести заболевания [19]. После среднетяжелой и тяжелой ЧМТ часто отмечаются расстройства речи — у 78 и 94% пациентов соответственно, КН — у 90 и 100%, нарушения способности к обучению — у 36 и 61%, ограничения самообслуживания — у 62 и 83% [19].

Зависимость клинических проявлений ЧМТ от возраста и локализации поражения

Обсуждается предположение, что у детей не только тяжесть ЧМТ, но и возраст, в котором она была перенесена, влияют на проявления ее последствий, так как механическая энергия воздействует на головной мозг, развитие и рост которого не закончены [32, 33]. Хотя существует мнение, что острый период ЧМТ у детей клинически протекает менее тяжело, чем у взрослых, за счет эластичности костей черепа, неполной дифференцировки ЦНС, высокой пластичности развивающегося мозга, последствия перенесенной в детском возрасте ЧМТ могут сохраняться спустя многие годы, так как раннее повреждение головного мозга влияет не только на функции, связанные с поврежденной структурой («эффект очага»), но и на функции, развитие которых еще не завершено («эффект вторичного недоразвития») [27, 28, 32, 33]. Более ранний возраст детей с ЧМТ связан с худшим восстановлением когнитивных функций, более высокие результаты лечения наблюдались у детей старшего возраста с тяжелой ЧМТ и детей с менее тяжелыми травмами [32]. Пациенты с легкой или среднетяжелой ЧМТ (перенесенной в возрасте до 2,5 лет) спустя 3 и 12 мес, как правило, не отставали в психическом развитии, а дети с тяжелой ЧМТ чаще имели задержку формирования когнитивных функций [23].

Ранние поражения у детей вызывают преимущественно диффузные нарушения, менее зависящие от внутривисочного расположения очага, а ведущим механизмом восстановления в детском возрасте является внутри- и межполушарный перенос функции [19, 34]. Известно, что восстановление речевых функций при раннем травматическом поражении речевых зон обеспечивается межполушарным

переносом, но если поражение небольшое по объему или возникло в последующие периоды жизни, то центры речи остаются в левом полушарии, а компенсация обеспечивается за счет соседних областей, поэтому у детей могут наблюдаться нарушения речи, которые сопровождаются расстройствами слухоречевой памяти, недостаточностью понимания сложных вербальных и логико-грамматических структур [22, 35].

Ряд нарушений высших психических функций после ЧМТ определяется типичной локализацией очагов повреждения в лобных и теменно-височно-затылочных долях, так как ведущим механизмом травмы наиболее часто является «удар—противоудар» [5, 6, 36—38]. При проведении КТ и МРТ у 91 ребенка с последствиями среднетяжелой и тяжелой ЧМТ были выявлены как локальные (посттравматические кисты), так и диффузные (гидроцефально-атрофические изменения) изменения. Полученные результаты свидетельствуют о преимущественной локализации очаговых изменений в лобных и теменных областях, что согласовалось с данными о наличии постуральных нарушений и КН [19].

КН после ЧМТ у детей

Нарушения когнитивных функций после ЧМТ рассматриваются, согласно МКБ-10, как постконтузионный синдром (F07.2) [21, 39—42]. В структуре КН при ЧМТ типичны нарушения памяти, внимания, скорости обработки информации, которые наблюдаются у обследуемых любого возраста и практически при любой степени тяжести травмы [43—47]. КН у детей с ЧМТ также часто характеризуются нарушениями управляющих функций (планирование, организация, принятие решений), реализация которых обеспечивается префронтальными отделами полушарий головного мозга [35—37]. Результаты обследования детей 3—12 лет с легкой и тяжелой ЧМТ показали стойкие расстройства управляющих функций наряду с нарушениями поведенческими и социальной адаптации [28]. Выраженные КН после тяжелой ЧМТ наблюдаются часто, возможно развитие психоорганического синдрома, снижение интеллекта, нарушение критики, эмоциональной сферы [19—21]. Выделяют 3 основных уровня посттравматических КН: 1) травматическая церебрастения (характеризуется преимущественно негрубыми функционально-динамическими нарушениями); 2) травматическая энцефалопатия (проявляется нарушениями памяти, интеллекта, аффективными расстройствами); 3) травматическая деменция [20, 21, 39].

При обследовании 149 подростков с последствиями ЧМТ было показано, что даже в отдаленном периоде у них сохранялись КН, что может быть обусловлено как травматическим поражением, так и недоразвитием теменно-затылочных и лобных ассоциативных отделов мозга [19]. У подростков с последствиями легкой ЧМТ отмечалось небольшое снижение интеллектуально-мнестических функций, обусловленное наличием церебрастенического синдрома. У больных с последствиями среднетяжелой и тяжелой ЧМТ наблюдались более выраженные КН со снижением показателей невербального интеллекта до 39 и 55%, а вербального — до 54 и 79% соответственно. Существует предположение, что нижнетеменная, височно-теменно-затылочная области в филогенезе формируются поздно, поэтому при повреждении ЦНС на ранних стадиях онтогенеза страдают филогенетически молодые структуры [34]. Учитывая, что патогенез ЧМТ в детском возрасте обусловлен действием

повреждающих факторов на еще функционально несформировавшийся мозг, возможно предположение о преимущественном нарушении у детей с последствиями ЧМТ вербальных функций как наиболее филогенетически молодых, так как их становление происходит в более позднем возрасте [19]. При изучении психического развития детей, перенесших ЧМТ в возрасте до 6 лет, были выявлены значимые различия интеллекта, вербального восприятия и развития вербальных функций в целом [22].

Пароксизмальные расстройства после ЧМТ у детей

После перенесенной в детском возрасте ЧМТ часто наблюдаются пароксизмальные расстройства: посттравматическая головная боль, посттравматическая эпилепсия, эпилептиформная активность на ЭЭГ [48, 49]. Посттравматическая эпилепсия может сопровождать и усугублять КН [48]. Риск появления эпилептических приступов наиболее высок в течение 1-го года после травмы и уменьшается в дальнейшем [49]. Намного чаще определяется эпилептиформная активность на ЭЭГ, которая выявляется у $1/3$ подростков с последствиями ЧМТ [48]. Накоплены данные, свидетельствующие о патологическом влиянии на ЦНС длительно персистирующей эпилептической активности даже при отсутствии в клинической картине приступов эпилепсии [48]. Эпилептиформная активность, нарушая межнейрональное взаимодействие, оказывает негативное влияние на состояние внимания, памяти, а также двигательной и координаторной сфер, что указывает на необходимость динамического наблюдения пациентов, перенесших ЧМТ [47—49]. Эмоциональные и поведенческие расстройства в промежуточном и отдаленном периодах ЧМТ проявляются импульсивностью, расторможенностью, агрессивностью, колебаниями настроения, тревожно-депрессивными расстройствами и часто приводят к трудностям в обучении, общении с окружающими и трудностям в социальных контактах в целом [49, 50]. Предшествующие поведенческие нарушения и материнский дистресс являются значимыми предикторами исхода ЧМТ в детском возрасте [50]. Социально-психологические последствия ЧМТ у детей разнообразны и серьезны, что определяет необходимость ранней комплексной диагностики и коррекции [21, 49, 50].

Комплексная реабилитация детей с ЧМТ

Лечение детей с ЧМТ должно начинаться максимально рано и носить комплексный характер с применением широкого спектра средств медицинской реабилитации, логопедической и психолого-педагогической коррекции, трудотерапии и социально-средовой адаптации, при этом более эффективные результаты лечения, как правило, наблюдаются в течение первых 4 мес после травмы, в меньшей степени выраженные — через 1 год и более [19, 21, 51]. Важное значение имеет использование препаратов с ноотропной, нейротрофической и нейромедиаторной активностью [7, 20, 21, 52, 53]. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЧМТ предусматривают применение у детей в отдаленном периоде ЧМТ препаратов с ноотропным действием (уровень доказательности С): холина альфосцерата (ХА), кортексина, производных гопантеновой и аминифенилмасляной кислот, церебролизина, актовегина, магне В₆ [8, 9].

Препарат ХА (Церетон, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) содержит 40,5% метаболически защищенного холина и представляет собой нейрометаболическое, нейро-

трофическое, нейропротективное лекарственное средство, активирующее церебральную ацетилхолинергическую систему [54—56]. ХА легко проникает через гематоэнцефалический барьер, накапливается преимущественно в ткани головного мозга и метаболизируется с образованием двух основных действующих веществ — холина (предшественника ацетилхолина) и глицерофосфата [56, 57]. Холин активирует синтез ацетилхолина в пресинаптических терминалях холинергических нейронов ЦНС, что способствует улучшению холинергической нейротрансмиссии и оказывает прямое положительное воздействие на когнитивные функции [56]. Терапевтическая эффективность Церетона определяется также влиянием на другие 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 [53, 56, 58]. Второй метаболит ХА — глицерофосфат — является предшественником фосфатидилхолина, входящего в состав фосфолипидов нейрональных мембран, и способствует нейропротекции и активации репаративных процессов. ХА связан с синтезом гормона роста [56, 58]. Препарат характеризуется хорошей переносимостью, высоким профилем безопасности, выводится преимущественно через легкие в виде диоксида углерода (85%), а также через почки и кишечник (15%) [56]. Церетон обладает широким спектром положительных эффектов, способствуя восстановлению нейротрансмиссии, а также активации процессов нейропластичности (увеличение количества холинергических нейронов, повышение секреции нейротрофических факторов и рецепторов к ним, стимуляция аксонального спраутинга, восстановление ветвления дендритных отростков, усиление роста дендритных шипиков), что определяет его широкое успешное применение в клинической практике [59—65].

Показан положительный эффект Церетона в отношении КН и других нарушений при остром инсульте, хронической ишемии головного мозга (ХИМ), болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе, ЧМТ [66—71]. В наиболее крупном исследовании, включавшем более 2 тыс. пациентов, у которых лечение начиналось не позднее 10 дней после инсульта или транзиторной ишемической атаки, была подтверждена эффективность ХА при восстановлении неврологических и психических расстройств [59]. После курса терапии Церетоном у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта улучшились показатели неврологического статуса, повседневной активности, повысилось значение содержания фактора роста нервов в 13 раз (с 140 до 1839 пг/мл), в то время как в контрольной группе — только в 5 раз (с 202 до 1018 пг/мл), что свидетельствует об активации трофических систем головного мозга [68]. У пациентов с ХИМ показан положительный эффект Церетона в виде улучшения концентрации внимания и умственной работоспособности, регресса эмоционально-поведенческих нарушений, головной боли, головокружения [64]. При ХИМ и умеренных КН Церетон способствовал достоверному улучшению памяти, концентрации внимания, гибкости мышления, умственной работоспособности, что сопровождалось снижением показателей уровней тревоги и депрессии [69]. У пациентов с мягкими КН отмечалось уменьшение содержания в липидах плазмы крови уровня фосфатидилхолина. Прием Церетона в течение 3 мес при-

водил к значительному повышению уровня фосфатидилхолина, что не только соответствовало норме, но даже несколько превышало уровень по сравнению со здоровыми обследованными, при этом высокий уровень фосфатидилхолина сохранялся спустя 3 мес после окончания терапии, что свидетельствовало о его пролонгированном действии [62, 68]. При лечении Церетоном (1000 мг/сут в/в капельно в течение 5 дней, затем в/м в течение 10 дней) у больных с ХИМ отмечались улучшение самочувствия, нормализация сна, улучшение памяти, уменьшение выраженности очаговой неврологической симптоматики, что сопровождалось уменьшением представленности медленноволновой активности и увеличением альфа-ритма на ЭЭГ [70].

У 40 пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом сравнительное плацебо-контролируемое исследование показало эффективность Церетона (при применении в дозе 1000 мг/сут в/в капельно в течение 10 дней) в восстановлении памяти и других когнитивных функций (увеличение показателей по шкале MMSE, а также повышение уровня запоминания 10 слов), с уменьшением уровня депрессии по шкале Бэка и тревожности по шкале Спилбергера [71]. Церетон показал себя как высокоэффективное и безопасное средство, которое хорошо переносилось пациентами и вызывало минимум побочных эффектов.

Имеются многочисленные данные об эффективности ХА у больных с острой ЧМТ и ее последствий [53–60]. Важная роль в развитии КН после ЧМТ отводится диффузному аксональному поражению мозга (ДАП) [6, 13, 14, 36], которое обнаруживается при ЧМТ любой тяжести [14, 15, 36]. Даже сотрясение мозга представляет собой легкую форму ДАП, которая проявляется обратимым нарушением функциональной активности аксонов (так называемая функциональная асинапсия) [13, 36]. После легкой ЧМТ могут длительное время сохраняться структурные и функциональные повреждения белого вещества, которые можно выявить при использовании методов функциональной нейровизуализации в лобной и височной коре, мозолистом теле, внутренней капсуле, таламусе и мозжечке [15, 35–37], что определяет важное значение применения в комплексном лечении препаратов ХА, стимулирующих процессы нейропластичности [52, 56].

Продемонстрировано развитие у пациентов с ЧМТ комплекса нарушений нейротрансмиттерных систем, что является точкой приложения восстановительных мероприятий [52, 54, 72, 73]. После ЧМТ отмечается быстрое высвобождение ацетилхолина с повышением его внеклеточной концентрации, с последующим подавлением активности холинергических систем [72]. Связывание рецепторов и плотность транспортера ацетилхолина уменьшается уже через 1 ч после травмы, сохраняясь в гиподифункциональном состоянии длительное время, при этом отмечается преимущественное поражение холинергических путей, сохранность которых имеет важнейшее значение для восстановления мозговых функций [72]. При ЧМТ могут возникать структурные нарушения связей переднего мозга и утрата холинергических нейронов переднего мозга [73]. Таким образом, ввиду значительных изменений холинергической системы после ЧМТ для восстановления когнитивных функций патогенетически обосновано применение Церетона, нормализующего работу нейротрансмиттерных систем и обеспечивающего коррекцию холинергической передачи, обладающего нейротрофическими свойствами [52, 56, 75, 76].

Применение ХА при острой тяжелой ЧМТ у взрослых ускоряет выход из комы, уменьшает длительность проведения ИВЛ, улучшает неврологический статус [54, 60]. ХА в остром периоде ЧМТ не только приводит к регрессу неврологического дефицита, но и улучшает мнестические функции, оказывает позитивное влияние на кровоток в бассейне средней мозговой артерии [53]. Применение ХА в комплексной терапии больных с ЧМТ позволяет достичь улучшения у 78% пациентов в когнитивной и психоэмоциональной сферах с повышением концентрации и устойчивости внимания, уменьшением тревожности, облегчением центрального и периферического головокружения, уменьшением частоты приступов цефалгии [55].

Изучена эффективность Церетона (1000 мг/сут в течение 10 дней в/в) у 39 пациентов (в возрасте 21–56 лет), перенесших сотрясение головного мозга и обратившихся за медицинской помощью на 3–10-й день после ЧМТ. Проводилась оценка общего состояния, неврологического и вегетативного статуса, уровня астении, тревоги и депрессии в момент обращения, через 1, 3, 6 и 12 мес. Через 1 мес наблюдения у пациентов, получавших Церетон, уровень астении, тревоги и депрессии и выраженность вегетативных расстройств были невысокими, что позволило всем обследованным вернуться к труду. Через 3, 6 и 12 мес после травмы пациенты основной группы не предъявляли жалоб, лишь у небольшой их части наблюдались астения легкой степени, редкая умеренная головная боль и легкие нарушения сна, что свидетельствовало о благоприятном течении посттравматического периода при использовании Церетона. В группе сравнения у большинства пациентов на протяжении 1 года наблюдения сохранялись жалобы на головную боль, повышенную утомляемость, нарушение сна и другие расстройства, при этом большинству пациентов для купирования патологических проявлений потребовались назначения лекарственных средств (анальгетики, вазоактивные препараты, антиоксиданты и др.), проведение курсов массажа и физиотерапии, при этом к концу 1-го года наблюдения жалобы сохранялись у 35% пациентов. Применение Церетона в комбинированной терапии позволило быстро купировать вегетативный и астенический синдромы, уменьшить тревогу и депрессию, ускорить сроки восстановления трудоспособности, отказаться от дополнительного лечения [57].

Результаты открытого 10-дневного исследования применения ХА (по сравнению с пирацетамом) при КН вследствие ЧМТ свидетельствовали, что улучшение при использовании ХА наблюдалось достоверно чаще, чем при использовании пирацетама (40 и 25% соответственно). Применение ХА повышает кровоток на стороне травматического поражения мозга и улучшает метаболические процессы в ЦНС, что связано с улучшением неврологического статуса, памяти и других когнитивных функций [52].

При назначении Церетона (4 мл в/в капельно 10 дней) пациентам с ХИМ и больным с последствиями ЧМТ наблюдается достоверный регресс КН и астено-депрессивных расстройств [58]. Пациенты исходно жаловались на снижение памяти и концентрации внимания, повышенную утомляемость и общую слабость, снижение настроения, цефалгии, головокружения и неустойчивость при ходьбе. В результате проведенного лечения у всех больных уменьшились частота и интенсивность головных болей, головокружения, жалобы астенического характера и проявления эмоциональной лабильности. Наблюдалась положительная динамика

при оценке самочувствия, активности, настроения, выявлялось увеличение показателей по шкале MMSE, параметров слуховой памяти, внимания и скорости мышления. Церетон оказывал выраженное положительное влияние на когнитивные, эмоциональные, координаторные нарушения, улучшал общее состояние у пациентов с ЧМТ [58].

Эффективность применения ХА в детском возрасте

Исследования, демонстрирующие эффективность применения ХА в детском возрасте, немногочисленны и проводились преимущественно за рубежом (Узбекистан). При анализе результатов 3-месячного лечения с применением препарата Церетон (по 400–800 мг ежедневно) у 46 подростков 16–17 лет с нарушением школьной адаптации и затруднениями обучения выявлена положительная динамика в виде регресса субъективной и объективной симптоматики, повышения показателей когнитивных функций (памяти, концентрации внимания, продуктивности запоминания), уменьшения симптомов школьного невроза, повышения интереса и улучшения отношения к учебе, поведения [74]. Другое исследование продемонстрировало, что включение препарата Церетон (400 мг перорально 2 раза в день, курс 14 дней) в комплексную терапию 30 больных с детским церебральным параличом способствовало у большинства пациентов уменьшению выраженности неврологической симптоматики, улучшению когнитивных функций (памяти, запоминания, скорости реакции), ночного сна, уменьшению раздражительности, у 46% больных наблюдалось уменьшение индекса медленноволновой активности, нормализации альфа-ритма на ЭЭГ [77].

ХА с 2015 г. включен в национальные клинические рекомендации по лечению последствий ЧМТ у детей и подростков в промежуточном и отдаленном периодах [8, 9]. Церетон в настоящее время является единственным препаратом ХА, применение которого разрешено в педиатрической практике в России. В марте 2022 г. получено разрешение Минздрава России на применение Церетона при когнитивных нарушениях легкой и средней степени тяжести, обусловленных ЧМТ и/или геморрагическим инсультом (включая восстановительный период и отдаленные последствия вышеуказанных состояний) у детей 11 лет и старше.

При изучении клинической эффективности и безопасности применения Церетона (2,0 мл в/м по схеме «1–1–0», с перерывом на 3-й день, 6–10 введений) у детей и подростков (41 пациент 7–17 лет) в комплексном восстановительном лечении резидуально-органического поражения ЦНС, а также после ЧМТ уже к концу 2-й недели лечения отмечались снижение выраженности неврологической симптоматики, нормализация выполнения координаторных проб, уменьшение шаткости и пр. Оценивали эффект от лечения как «очень хороший» 14,6% пациентов, «хороший» 70,7%, «удовлетворительный» 14,7%. Отмечались улучшение процессов запоминания и памяти, концентрации внимания, повышение настроения, что сопровождалось положительной динамикой биоэлектрической активности мозга [76].

Результаты проведенного в 2019–2021 гг. двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового рандомизированного исследования возможностей применения препарата Церетон у детей с КН легкой и средней степени тяжести в восстановительном периоде ЧМТ и геморрагического инсульта продемонстрировали выраженный комплексный положительный эффект препарата. Были обследованы 148 пациентов в возрасте 11–17 лет, рандомизи-

рованные в 2 группы, одна из которых получала Церетон, другая — плацебо. Пациенты в возрасте 11–15 лет принимали препарат по 1 капсуле (400 мг) утром и днем, после еды, в течение 60 дней, в возрасте 16–17 лет — по 2 капсулы (800 мг) утром и 1 капсуле (400 мг) днем, после еды, курс лечения 60 дней.

Критерии включения: мужской и женский пол, возраст 11–17 лет включительно; ранний восстановительный период ЧМТ или геморрагического инсульта (начиная с 22-го дня до 6 мес от начала заболевания); постгеморрагические или посттравматические КН легкой и средней степени тяжести; показатель IQ 70–109 баллов на основании теста Векслера, соответствующего возрасту пациента (для детей 11–15 лет — WISC и 16–17 лет — WAIS); результаты МРТ головного мозга, подтверждающие анамнестические сведения об особенностях этиологии и патогенеза КН.

Критерии не включения: повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, врожденная галактоземия; тяжелые КН (умственная отсталость, олигофрения и деменция) в анамнезе; данные о предыдущей тяжелой ЧМТ, тяжелых последствиях травм и заболеваний нервной системы, нейрохирургической патологии, тяжелых психических заболеваниях; КН, зафиксированные до текущей ЧМТ/геморрагического инсульта; пороки развития головного мозга (шизэнцефалия, лизэнцефалия, пахигирия, фокальная корковая дисплазия и др.); генетические заболевания и хромосомные аномалии; перинатальная патология ЦНС; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания.

Для оценки эффективности лечения использовали показатель IQ по тесту Векслера, соответствующего возрасту пациента (для детей 11–15 лет — WISC и 16–17 лет — WAIS); сумму вербальных и невербальных показателей по тесту Векслера; балл по каждому субтесту по тесту Векслера; показатели запоминания 10 слов; оценку врачом эффективности терапии по 5-балльной шкале; показатели состояния по шкале CGI-C на 11, 31 и 61-й дни терапии. В соответствии с протоколом исследования доказательством гипотезы превосходства терапии препаратом Церетон являлось установление статистически значимого различия между группами терапии Церетоном и плацебо по среднему значению величины эффекта (по возрастным подгруппам). За величину эффекта принималось значение d по Коэну, рассчитанное на основании данных до и после лечения в каждой группе терапии.

Полученные данные свидетельствовали, что в результате сравнительного анализа баллов вербального, невербального и общего показателя IQ были выявлены статистически значимые различия между группами препарата Церетон и плацебо (**табл. 1**), при этом вербальный показатель IQ при лечении Церетоном улучшился на 9,4%, плацебо — на 5,9%, невербальный — на 11,3 и 8,9% соответственно, общий показатель IQ — на 10,9 и 7,5%.

В результате оценки выполнения теста Векслера были выявлены статистически значимые различия между группами препарата Церетон и плацебо (**табл. 2**), отмечалось улучшение показателей вербальных оценок теста Векслера на 21,8% (в группе плацебо — на 14,3%), невербальных — на 19,8% (в группе плацебо — на 15,6%), общей суммы оценок — на 20,8% (в группе плацебо — на 14,9%), эффективность Церетона в 1,5 раза превышала эффективность плацебо.

Таблица 1. Динамика значений IQ в процессе лечения, баллы

Table 1. Dynamics of average IQ values in the course of treatment, points

Среднее значение показателей IQ	До лечения		После лечения (61-й день)	
	Церетон	плацебо	Церетон	плацебо
Вербальный	80,53±4,78	79,35±5,45	88,08±6,34*	84,08±4,05
Невербальный	78,67±4,58	77,90±4,26	87,54±6,00**	84,81±5,29
Общий	78,14±4,42	77,14±4,68	86,72±6,20***	82,96±4,44

Примечание. * — $p=0,00001$, ** — $p=0,0043$, *** — $p=0,00005$ (описание в тексте).

Note. * — $p=0.00001$, ** — $p=0.0043$, *** — $p=0.00005$ (description in the text).

Таблица 2. Динамика показателей теста Векслера в процессе лечения, баллы

Table 2. Dynamics of the values of the Wexler test in the course of treatment, points

Среднее значение показателей теста Векслера	До лечения		После лечения (61-й день)	
	Церетон	плацебо	Церетон	плацебо
Вербальные оценки	34,22±4,23	33,06±4,91	41,68±6,26*	37,79±3,68
Невербальные оценки	33,58±4,3	33,03±4,02	40,24±3,95**	38,17±3,31
Общая сумма оценок	67,81±7,99	66,08±8,56	81,92±9,3***	75,96±6,31

Примечание. * — $p=0,00001$, ** — $p=0,0008$, *** — $p=0,00001$ (описание в тексте).

Note. * — $p=0.00001$, ** — $p=0.0008$, *** — $p=0.00001$ (description in the text).

Таблица 3. Динамика показателей клинического состояния по шкале CGI-C в процессе исследования, баллы

Table 3. Dynamics of clinical status indicators on the CGI-C scale during the study, points

Группа обследованных	Продолжительность терапии		
	11 дней	31 день	61 день
Церетон	3,03±0,45***	2,69±0,62****	2,36±0,49*
Плацебо	4,00±0,00	3,94±0,23	3,86±0,35**

Примечание. * — $p<0,001$; ** — $p<0,0422$; *** — $p<0,0001$; **** — $p<0,00001$ (описание в тексте).

Note. * — $p<0.001$; ** — $p<0.0422$; *** — $p<0.0001$; **** — $p<0.00001$ (description in the text).

Анализ динамики теста запоминания 10 слов выявил значимые различия до и после применения Церетона ($p<0,05$), а также между показателями в группах Церетона и плацебо ($p=0,0052$). При оценке эффективности терапии по 5-балльной шкале отмечалась достоверная положительная динамика ($p<0,00001$) до и после лечения Церетоном, в группе плацебо значимые различия выявлены не были ($p<0,2231$). При анализе динамики показателей клинического состояния по шкале CGI-C отмечалась выраженная достоверная положительная динамика после лечения Церетоном ($p<0,00001$), вместе с тем были выявлены статистически значимые различия между группами Церетона и плацебо ($p<0,00001$) начиная уже с 11-го дня лечения (табл. 3).

Церетон, будучи предшественником ацетилхолина, восстанавливает нейротрансмиссию, а также активирует процессы нейропластичности, что способствует улучшению когнитивных функций. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования, описанного выше, продемонстрировали улучшение показателей оперативной памяти и ряда других параметров, оценивающих когнитивные функции, в группе детей, получавших Церетон. В группе пациентов, получавших Церетон, не было зарегистрировано нежелательных

явлений, что свидетельствовало о высокой безопасности применения препарата.

Помимо медикаментозной терапии, в комплексной реабилитации детей с последствиями ЧМТ также применяются современные методы кинезитерапии, аппараты для роботизированной механотерапии, тренажеры с биологической обратной связью. Показана высокая эффективность применения лечебно-нагрузочных костюмов Гравистат, Адели в коррекции различных последствий ЧМТ [19, 21]. Продемонстрирована эффективность применения в качестве когнитивного тренинга иммерсивной виртуальной среды, которая способствовала значительному улучшению когнитивных и моторных функций (таких как внимание, зрительно-моторная координация, равновесие), у детей с последствиями ЧМТ [77]. Таким образом, последствия ЧМТ в детском возрасте чрезвычайно многообразны и сложны, комплексный подход к диагностике и реабилитации с применением современных технологий способствует значительному повышению эффективности восстановительного лечения и социальной адаптации пациентов.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Здравоохранение в России 2021. *Статистический сборник/Росстат*. М. 2021. Zdravoohraneniye v Rossii, 2021. *Statisticheskij sbornik/Rosstat*. М. 2021. (In Russ.).
- Орел В.В. Медико-социальные аспекты последствий черепно-мозговой травмы у детей. *Медицина и организация здравоохранения*. 2020;5(2):11-18. Orel VV. Medico-social aspects of the consequences of traumatic brain injury in children. *Medicina i Organizaciya Zdravoohraneniya*. 2020;5(2):11-18. (In Russ.).
- Шарова Е.А., Валиуллина С.А. Черепно-мозговая травма у детей в городе Москве. *Здоровье мегаполиса*. 2021;2(2):35-45. Sharova EA, Valiullina SA. Traumatic brain injury in children in Moscow. *Zdorov'e Megapolisa*. 2021;2(2):35-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.47619/2713-2617.zm.2021.v2i2;35-45>
- Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В. и др. Клинические проявления и диагностика последствий черепно-мозговой травмы у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022;67(1):89-93. Guzeva VI, Guzeva VV, Guzeva OV, et al. Clinical manifestations and diagnosis of consequences of traumatic brain injury in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022;67(1):89-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-1-89-93>
- Артарян А.А., Иова А.С., Гармашов Ю.А., Банин А.В. *Черепно-мозговая травма у детей. Клиническое руководство*. М.: Антидор; 2001. Artaryan AA, Iova AS, Garmashov YuA, Banin AV. *Cherepno-mozgovaya travma u detej. Klinicheskoe rukovodstvo*. М.: Antidor; 2001. (In Russ.).
- Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. *Клиническое руководство по черепно-мозговой травме*. М.: Антидор; 1998. Konovalov AN, Lihтерman LB, Potapov AA. *Klinicheskoe rukovodstvo po cherepno-mozgovoј travme*. М.: Antidor; 1998. (In Russ.).
- Немкова С.А. Современные возможности комплексной диагностики и коррекции последствий черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10):94-102. Nemkova SA. Modern possibilities of complex diagnostics and correction of the consequences of traumatic brain injury. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(10):94-102. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911910194>
- Детская неврология. Клинические рекомендации*. Под ред. Гузевой В.И. М.: ИМК; 2014. Detskaya nevrologiya. *Klinicheskije rekomendacii*. Pod red. Guzevoj V.I. М.: IMK; 2014. (In Russ.).
- Федеральное руководство по детской неврологии*. Под ред. Гузевой В.И. М.: ИМК; 2016. Federal'noe rukovodstvo po detskoј nevrologii. Pod red. Guzevoj V.I. М.: IMK; 2016. (In Russ.).
- Lumba-Brown A, Yeates OK, Sarmiento K, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline on the Diagnosis and Management of Mild Traumatic Brain Injury Among Children. *JAMA Pediatr*. 2018;172(11):e182853. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.2853>
- Faul M, Xu L, Wald M, Coronado V. *Traumatic in the United States: emergency department visits, hospitalizations, and deaths*. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2010. <https://doi.org/10.15620/cdc.5571>
- Макаров М.Ю. Последствия черепно-мозговой травмы и их классификация. *Неврологический журнал*. 2001;6(2):38-42. Makarov MYu. The consequences of traumatic brain injury and their classification. *Nevrologicheskij Zhurnal*. 2001;6(2):38-42. (In Russ.).
- Карахан В.Б. *Травматическое поражение центральной нервной системы. Болезни нервной системы: руководство для врачей*. М.: Медицина; 2001. Karakhan VB. *Travmaticheskoe porazhenie central'noj nervnoj sistemy. Bolezni nervnoj sistemy: rukovodstvo dlya vrachej*. М.: Medicina; 2001. (In Russ.).
- Maas AIR. Traumatic brain injury: rethinking ideas and approaches. *Lancet Neurol*. 2012;11(1):12-13.
- Ахадов Т.А., Семенова Н.А., Ахлебинина М.И. и др. Магнитно-резонансная томография в прогнозировании исхода тяжелой черепно-мозговой травмы у детей. *Детская хирургия*. 2019;23(6):321-328. Akhadov TA, Semenova NA, Akhlebinina MI, et al. Magnetic resonance imaging in predicting the outcome of traumatic brain injury in children. *Detskaya Hirurgiya*. 2019;23(6):321-328. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-6-321-328>
- Сорокина Е.Г., Вольпина О.М., Семенова Ж.Б. и др. Аутоантитела к $\alpha 7$ -субъединицам нейронального ацетилхолинового рецептора при черепно-мозговой травме у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(4):56-60. Sorokina EG, Volpina OM, Semenova ZhB, et al. Autoantibodies to $\alpha 7$ -subunit of neuronal acetylcholine receptor in children with traumatic brain injury. *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2011;111(4):56-60. (In Russ.).
- Одинак М.М., Емельянов А.Ю. Классификация и клинические проявления последствий черепно-мозговых травм. *Военно-медицинский журнал*. 1998;1:46-51. Odinak MM, Emel'yanov AYu. Classification and clinical manifestations of the consequences of traumatic brain injuries. *Voenno-Medicinskij Zhurnal*. 1998;1:46-51. (In Russ.).
- Доброхотова Т.А. *Нейропсихиатрия*. М.: Бином; 2013. Dobrohotova TA. *Nejropsihiatriya*. М.: Binom; 2013. (In Russ.).
- Немкова С.А. *Реабилитация с использованием космических технологий детей с последствиями черепно-мозговой травмы*. М.: Медпрактика-М; 2003. Nemkova SA. *Reabilitaciya s ispol'zovaniem kosmicheskikh tekhnologij detej s posledstviyami cherepno-mozgovoј travmy*. М.: Medpraktika-M; 2003. (In Russ.).
- Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е. Когнитивные нарушения у детей с последствиями черепно-мозговой травмы. *Вопросы практической педиатрии*. 2015;10(3):48-57. Nemkova SA, Zavadenko NN, Nesterovskij YE. Cognitive impairment in children with the consequences of traumatic brain injury. *Voprosy Prakticheskoy Peditrii*. 2015;10(3):48-57. (In Russ.).
- Заваденко Н.Н., Немкова С.А. *Нарушения развития и когнитивные дисфункции у детей с неврологическими заболеваниями*. М.: МедпрессИнформ; 2016. Zavadenko NN, Nemkova SA. *Narusheniya razvitiya i kognitivnye disfunkcii u detej s nevrologicheskimi zabolevaniyami*. М.: MedpressInform; 2016. (In Russ.).
- Haarbauer-Krupa J, King TZ, Wise J, et al. Early Elementary School Outcome in Children With a History of Traumatic Brain Injury Before Age 6 Years. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2019;34(2):111-121. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000414>
- Keenan H, Presson A, Clark A, et al. Longitudinal Developmental Outcomes after Traumatic Brain Injury in Young Children: Are Infants More Vulnerable Than Toddlers? *J Neurotrauma*. 2019;36(2):282-292. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.5687>
- Ewing-Cobbs L, Barnes M, Fletcher J, et al. Modeling of longitudinal academic achievement scores after pediatric traumatic brain injury. *Dev Neuropsychol*. 2004;25(1-2):107-133.
- Михайленко А.А., Одинак М.М., Литвинцев С.В. и др. Легкая черепно-мозговая травма: актуальные и дискуссионные вопросы. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2015;1(49):199-203. Mikhailenko AA, Odinak MM, Litvintsev SV, et al. Mild traumatic brain injury: topical and debatable issues. *Vestnik Rossijskoј Voenno-Medicinskoј Akademii*. 2015;1(49):199-203. (In Russ.).
- McKinlay A, Grac R, Horwood J, et al. Adolescent psychiatric symptoms following mild traumatic brain injury: Evidence from a birth cohort. *J Phys Med Rehab*. 2009;24(3):221-227.
- Anderson V, Godfrey C, Rosenfeld J, et al. Predictors of cognitive function and recovery 10 years after traumatic brain injury in young children. *Pediatrics*. 2012;129(2):254-261.
- Kirkwood M. Mild Traumatic Brain Injury in Children and Adolescents. *Textbook of Traumatic Brain Injury*. 2018. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9781615372645.js36>
- Немкова С.А., Сологубов Е.Г., Яворский А.Б. Изучение вертикальной устойчивости у школьников с последствиями черепно-мозговой травмы при лечении методом динамической коррекции. *Вопросы современной педиатрии*. 2003;2(3):26-28. Nemkova SA, Sologubov EG, Yavorskij AB. The study of vertical stability in school children with the consequences of traumatic brain injury in the treatment of dynamic correction. *Voprosy Sovremennoј Peditrii*. 2003;2(3):26-28. (In Russ.).
- Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Аргунова Г.В. Особенности регуляции вертикальной устойчивости у детей и подростков с последствиями черепно-мозговой травмы. *Вопросы практической педиатрии*. 2014;1:70-75. Nemkova SA, Zavadenko NN, Argunova GV. Features of regulation of vertical stability in children and adolescents with the consequences of traumatic brain injury. *Voprosy Prakticheskoy Peditrii*. 2014;1:70-75. (In Russ.).

31. Anderson A, Catroppa C, Morse S, et al. Recovery of intellectual ability following traumatic brain injury in childhood. *Ped Neurosurg*. 2000;32:282-209.
32. Anderson V, Catroppa C, Haritou F, et al. Identifying factors contributing to child and family outcome after traumatic brain injury in children. *J Neurol Neurosurg Psych*. 2005;76:401-408.
33. Фарбер Д.А., Дубровинская Н.В. *Структурно-функциональное созревание мозга ребенка. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические аспекты)*. Под ред. Баранова А.А., Шеплягиной Л.А. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. Farber DA, Dubrovinskaya NV. *Struktorno-funkcional'noe sozrevanie mozga rebenka. Fiziologiya rosta i razvitiya detej i podroshtikov (teoreticheskie i klinicheskie aspekty)*. Pod red. Baranova A.A., Shcheplyaginoj L.A. M.: GEOTAR-Media; 2006. (In Russ.).
34. Ewing-Cobbs L, Barnes M. Linguistic outcomes following traumatic brain injury in children. *Sem Ped Neurology*. 2002;9(3):209-217.
35. Ozga J, Povroznik J, Engler-Chiurazzi E, et al. Executive dysfunction after traumatic brain injury: considerations for pharmacology. *Behavioural Pharmacology*. 2018;29(7):617-637. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000430>
36. Molteni E, Pagani E, Strazzer S, et al. Fronto-temporal vulnerability to disconnection in paediatric moderate and severe traumatic brain injury. *Eur J Neurol*. 2019;26(9):1183-1190. <https://doi.org/10.1111/ene.13963>
37. Levin H, Chapman S. Contribution of frontal lobe lesions to cognitive deficit after closed head injury in children. *Pediatric Neurology*. 2000;9:97-108.
38. Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Маслова О.И., Каркашадзе Г.А. Диагностика и коррекция когнитивных нарушений у детей с последствиями черепно-мозговой травмы. *Педиатрическая фармакология*. 2014;11(3):54-61. Nemkova SA, Zavadenko NN, Maslova OI, Karkashadze GA. Diagnosis and correction cognitive disorders in children with traumatic injury. *Ped Farmakol*. 2014;11(3):54-61. (In Russ.).
39. Downing M, Bragge P, Ponsford J. Cognitive Rehabilitation Following Traumatic Brain Injury: A Survey of Current Practice in Australia. *Brain Impairment*. 2019;20(1):24-36. <https://doi.org/10.1017/brimp.2018.12>
40. Hart T. *Cognitive Enhancement in Traumatic Brain Injury*. Oxford Univ. Press. 2017.
41. Teasdale T, Endberg A. Cognitive dysfunction in young men following head injury in childhood and adolescence: a population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:933-936. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.7.933>
42. Dennis M, Guger S, Roncadin C, et al. Attentional inhibitory control and social-behavioral regulation after childhood closed head injury: do biological, developmental, and recovery variables predict outcome? *J Int Neuro-psychol Soc*. 2001;7:683-692. <https://doi.org/10.1017/s1355617701766040>
43. Howell D, Ostermigh L, Van Donkelaar P, et al. Effects of Concussion on Attention and Executive Function in Adolescents. *Med Sci Sports Exercise*. 2013;45(6):1023-1029. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3182814595>
44. Wilson B, Vizer A, Bryant T. Predicting severity of cognitive impairment after severe head injury. *Brain Injury*. 1991;5:189-197. <https://doi.org/10.3109/02699059109008089>
45. Schultz R, Tate RL. Methodological Issues in Longitudinal Research on Cognitive Recovery after Traumatic Brain Injury: Evidence from a Systematic Review. *Cambridge University Press*. 2013. <https://doi.org/10.1017/BrImp.2013.24>
46. Levin H, Ewing-Cobbs L, Eisenberg H. *Neurobehavioral outcome in pediatric closed head injury*. Eds. Broman S.H., Michel M.E. *Traumatic Brain Injury in Children*. Oxford Press. 1995.
47. Semple B, Zamani A, Rayner G., Shultz SR, et al. Affective, neurocognitive and psychosocial disorders associated with traumatic brain injury. *Neurobiol Dis*. 2019;123:27-41. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.07.018>
48. Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е., Холин А.А. и др. Когнитивные и пароксизмальные расстройства в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(1):110-117. Zavadenko NN, Nesterovskiy YuE, Kholin A, et al. Cognitive and paroxysmal disorders in the long-term period of traumatic brain injury in children and adolescents. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(1):110-117. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119011110>
49. Ryan N, Anderson V, Bigler E, et al. Delineating the nature and correlates of social dysfunction childhood traumatic brain injury using common elements. *J Neurotr*. 2021;38(2):252-260. <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7057>
50. Gagner C, Landry-Roy C, Bernier A, et al. Behavioral consequences of mild traumatic brain injury in preschoolers. *Psychol Med*. 2018;48(9):1551-1559.
51. Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Шедеркина И.О. и др. Современные методы в комплексной реабилитации детей с последствиями инсульта, детским церебральным параличом и черепно-мозговой травмой. *Фарматека*. 2015;11:304. Nemkova SA, Zavadenko NN, Shchederkina IO, et al. Modern methods in complex rehabilitation of children with the consequences of stroke, cerebral palsy. *Farmateka*. 2015;11:304. (In Russ.).
52. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш. Когнитивные нарушения при черепно-мозговой травме. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2019;2:33-43. Levin OS, Chimagomedova AS. Cognitive impairment in traumatic brain injury. *Sovremennaya Terapiya v Psihiatrii i Nevrologii*. 2019;2:33-43. (In Russ.).
53. Дамилов В.Д., Германович В.В. Применение Глиатилина в лечении больных, перенесших черепно-мозговую травму. *Фарматека*. 2007;15:70-73. Damilov VD, Germanovich VV. Primenenie Gliatilina v kompleksnom lechenii bol'nykh, pereneshikh cherepno-mozgovuiu travmu. *Farmateka*. 2007;15:70-73. (In Russ.).
54. Сабиров Д.М., Красненкова М.Б. Нейромедиаторная терапия у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, сопровождающейся поражением стволовых структур мозга. *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2016;4:77-80. Sabirov DM, Krasnenkova MB. Neurotransmitter therapy in patients with brain injury accompanied by damage to brain stem. *Zhurnal Teoreticheskoy i Klinicheskoy Mediciny*. 2016;4:77-80. (In Russ.).
55. Куцемелов И.Б., Беркут О.А., Хошафян Д.В. Применение холина альфосцерата в комплексном лечении больных, перенесших черепно-мозговую травму легкой, средней и тяжелой степени. *Медицинский Совет*. 2016;5:42-46. Kutsemelov IB, Berkut OA, Khoshafyan DV. The use of choline alfoscerate in the treatment of patients with mild, moderate and severe traumatic brain injury. *Medicinskij Sovet*. 2016;5:42-46. (In Russ.).
56. 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, Neiropsihiatriya, Psihosomatika*. 2011;3(2):81-84. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-152>
57. Воропай Н.Г., Доронина О.Б., Доронин Б.М. Опыт применения холина альфосцерата при сотрясении головного мозга. *РМЖ*. 2011;11:4-6. Voropai NG, Doronina OB, Doronin BM. Experience of using choline alfoscerate in concussion of the brain. *RMZh*. 2011;11:4-6. (In Russ.).
58. Менделевич Е.Г., Сурженко И.Л., Дунин Д.Н. Церетон в лечении когнитивных нарушений у больных дисциркуляторной и посттравматической энцефалопатией. *РМЖ*. 2009;17(5):384-386. Mendelovich EG, Surzhenko IL, Dunin DN. Tsereton in the treatment of cognitive disorders in patients with dyscirculatory and post-traumatic encephalopathy. *RMZh*. 2009;17(5):384-386. (In Russ.).
59. Barbagallo G, Barbagallo M, Giordano M, et al. Alpha-Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. *Ann NY Acad Sci*. 1994;717(30):253-269.
60. 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.
61. Алексенко А.В., Гаврилова С.И., Гутнер У.А. и др. Исследование церетона при мягком когнитивном снижении амнестического типа на основе тестирования маркеров липидной природы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(6):21-27. Aleksenko AV, Gavrilova SI, Gutner UA, et al. Detection of treatment of amnesic mild cognitive impairment with cereton by testing of lipids markers. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(6):21-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171176121-27>
62. Гаврилова С.И., Алексенко А.В., Колыхалов И.В. и др. Клинико-биологические эффекты Церетона при лечении синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа. *Психиатрия*. 2017;73:5-15. Gavrilova SI, Alesenko AV, Kolyhalov IV, et al. Clinico-biological effects of Cereton in the treatment of the syndrome of mild cognitive decline of the amnesic type. *Psihiatrija*. 2017;73:5-15. (In Russ.).
63. 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.) <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2020-12183>
64. Соловьева А.В., Чичановская Л.В., Бахарева О.Н. и др. Изучение эффективности препарата церетон в лечении больных пожилого возраста. *PMЖ*. 2009;17(23):1522-1524.
Solovyova AV, Chichanovskaya LV, Bakhareva ON, et al. Study of the effectiveness of the drug cereton in the treatment of elderly patients. *RMZh*. 2009;17(23):1522-1524. (In Russ.).
 65. Пилипович А.А., Потапова Е.А. Церетон: проблема нарушения памяти. *Справочник поликлинического врача*. 2011;23:34-43.
Pilipovich AA, Potapova EA. Tsereton: the problem of memory impairment. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2011;23:34-43. (In Russ.).
 66. 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, Evzel'man MA, et al. Efficacy of cereton in acute ischemic stroke: results of the trial SOLNTSE. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(3-2):10-14. (In Russ.).
 67. Каракулова Ю.В., Амирахова Л.Ш. Роль нейротрофинов в восстановлении после ишемического инсульта под влиянием нейропротекторной терапии. *Неврологический журнал*. 2014;19(6):31-35.
Karakulova YuV, Amirakhova LSh. The role of neurotrophins in recovery after ischemic stroke under the influence of neuroprotective therapy. *Neurologicheskij Zhurnal*. 2014;19(6):31-35. (In Russ.).
 68. Гаврилова С.И. Исследование эффективности церетона при мягком когнитивном снижении амнестического типа на основе тестирования маркеров липидной природы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(6):21-27.
Gavrilova SI. Investigation of the effectiveness of cereton in mild cognitive decline of the amnesic type based on testing of markers of lipid nature. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakov*. 2017;117(6):21-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171176121-27>
 69. Пизова Н.В. Опыт применения Церетона у больных с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;12:78-83.
Pisova NV. The experience of using Cereton in patients with chronic cerebral ischemia and moderate cognitive disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakov*. 2014;12:78-83. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201411412178-83>
 70. Стулин И.Д., Мусин Р.С., Солонский Д.С. Эффективность 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. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakov*. 2009;7:87-89. (In Russ.).
 71. 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.).
 72. Conner J, Chiba A, Tuszynski M. The basal forebrain cholinergic system is essential for cortical plasticity and functional recovery following brain injury. *Neuron*. 2005;2:173-179.
 73. Schmidt R, Grady M. Loss of forebrain cholinergic neurons following fluid-percussion injury: implications for cognitive impairment in closed head injury. *J Neurosurg*. 1995;83:496-502.
 74. Рафикова З.Б., Нурматова Д.А., Ташбекова Д.Б. Эффективность амбулаторного комплексного лечения подростков с затруднениями обучения и школьной адаптации с применением препарата Церетон. *PMЖ*. 2015;16:938-941.
Rafikova ZB, Nurmatova DA, Tashbekova DB. Effectiveness of complex treatment of adolescents with learning difficulties and school adaptation using Tsereton. *RMZh*. 2015;16:938-941. (In Russ.).
 75. 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 epohu cifrovizacii*. Rostov-na-Donu. 2021;288-291. (In Russ.).
 76. Полушина Н.В. Применение препарата Церетон в лечении заболеваний нервной системы у детей и подростков. *PMЖ*. 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. *RMZh*. 2009;17(11):770-773. (In Russ.).
 77. De Luca R, Portaro S, Le Cause M, et al. Cognitive rehabilitation using immersive virtual reality young age: A case report on brain injury. *Appl Neuro-psychol: Child*. 2020;9:3-8.
<https://doi.org/10.1080/21622965.2019.1576525>

Поступила 04.05.2022
Received 04.05.2022
Принята к печати 12.05.2022
Accepted 12.05.2022