

Применение препарата Когитум при синдроме дефицита внимания и гиперактивности у детей с субклинической эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме

М.Ю. Бобылова

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5, 8;
ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119571 Москва, ул. Акад. Анохина, 9

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова mariya_bobylova@mail.ru

Представлены современные данные о патогенезе синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) с позиций нейроанатомии и нарушений нейромедиаторного обмена. Важнейшую роль в формировании СДВГ играют N-ацетил-аспартат и N-ацетиласпартилглутамат – вещества, участвующие во взаимодействии нейрональных сетей, созревании миелина и функции основной возбуждающей системы нейромедиаторов (глутаматергической). Синтетическим аналогом молекулы N-ацетиласпартата является действующее вещество препарата Когитум. Представлены данные исследования у 249 детей с СДВГ (исключены дети с детским церебральным параличом и эпилептическими приступами) с наличием субклинической эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме или без нее. Применение Когитума оказалось наиболее эффективным в отношении внимания, памяти и речевого развития. Нарастания эпилептиформной активности не отмечено ни в одном случае, так же как и не отмечено провокации эпилептических приступов. Таким образом, Когитум представляется безопасным препаратом для уменьшения проявлений СДВГ в группе детей с субклинической эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме.

Ключевые слова: синдром дефицита внимания и гиперактивности, субклиническая эпилептиформная активность у детей, Когитум

Для цитирования: Бобылова М.Ю. Применение препарата Когитум при синдроме дефицита внимания и гиперактивности у детей с субклинической эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме. Русский журнал детской неврологии 2022;17(4):54–62. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-4-54-62

Cogitum in the treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder and subclinical epileptiform activity on the electroencephalogram

M. Yu. Bobylova

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5, 8 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia;
Svt. Luka's Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akad. Anokhina St., Moscow 119571, Russia

Contacts: Mariya Yuryevna Bobylova mariya_bobylova@mail.ru

This article outlines the current concept of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) pathogenesis from the standpoint of neuroanatomy and impairments of neurotransmitter metabolism. N-acetyl-aspartate and N-acetyl-aspartyl-glutamate are crucial for ADHD development. These substances are involved in the interaction of neuronal networks, myelin maturation, and functioning of excitatory neurotransmitters (glutamatergic system). The active substance of Cogitum is a synthetic analogue of N-acetyl-aspartate. We analyzed the efficacy of Cogitum in 249 ADHD children with or without subclinical epileptiform activity on the electroencephalogram (children with cerebral palsy and epileptic seizures were excluded). Cogitum was most effective in improving attention, memory, and speech. None of the children had aggravation of epileptiform activity or developed epileptic seizures during treatment. Therefore, Cogitum is a safe drug to alleviate ADHD manifestations in children with subclinical epileptiform activity on the electroencephalogram.

Keywords: attention deficit hyperactivity disorder, subclinical epileptiform activity in children, Cogitum

For citation: Bobylova M.Yu. Cogitum in the treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder and subclinical epileptiform activity on the electroencephalogram. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(4):54–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-4-54-62

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: F90) — психоневрологическое расстройство, характеризующееся не соответствующей возрасту степенью выраженности невнимательности (концентрация внимания, отвлекаемость), гиперактивности и импульсивности; симптомы могут возникать в различных комбинациях в школе, в домашней обстановке и в других ситуациях [8].

Распространенность СДВГ в разных странах зависит от применяющихся тестов и критериев диагностики и потому вариабельна (1–3 % в Великобритании, 4–20 % в США) [4].

Коррекция СДВГ (как медикаментозная, так и немедикаментозная) зависит от степени выраженности синдрома, а также от принятого в данной стране подхода. Например, в США препаратом выбора при СДВГ является метилфенидат, агонист опиоидных рецепторов, который запрещен в РФ. Также в США активно применяют биологически активные добавки, что связано с особенностями страховой медицины (не нужно получать рецепт у врача). В странах Европейского союза при СДВГ лекарственные препараты в большинстве случаев не назначаются до тех пор, пока не разовьется острая ситуация, требующая экстренной госпитализации ребенка. Таким детям обычно назначают атомоксетин и методы психологической коррекции (сопровождение тьютора). В РФ исторически широко применяют ноотропные препараты (пантогам, фенибут, кортексин и др.) и методы коррекционной педагогики, которая включает занятия с психологом, нейропсихологом, социальным педагогом, логопедом, дефектологом, семейным психологом, инструктором лечебной физкультуры [6]. Независимо от того, является врач приверженцем доказательной медицины или нет, в любой стране помимо коррекционных мероприятий рекомендуют модификацию образа жизни (ежедневные прогулки, рациональную диету, соблюдение режима сна, ограничение эмоциональных нагрузок) [7].

Патогенез СДВГ связан с нарушением контролирующего влияния лобных отделов коры мозга и межполушарных взаимодействий [2]. Известна роль нарушений нейромедиаторов в нейрональных сетях между лобной корой и подкорковыми образованиями, включая миндалевидное тело и добавочное ядро. С помощью магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) было установлено, что у детей с СДВГ, невнимательностью, импульсивностью, снижением коркового

контроля поведения и движений снижен уровень N-ацетиласпартата (NAA) в лобных долях и повышены уровни глутамата и глутаминна в полосатом теле по сравнению с группой детей без нейропсихологических нарушений [14].

N-ацетиласпартат — нейрометаболит, содержащийся в большом количестве в головном мозге. Поскольку его уровень можно оценить с помощью МРС и хроматографии, предложено использовать NAA в качестве биомаркера нейромедиаторных нарушений, в частности при острых психозах любой этиологии [17]. Внутриклеточная концентрация NAA выше, чем в межклеточном пространстве. NAA синтезируется в митохондриях нейронов из аспартата и ацетил-коэнзима А. Далее NAA метаболизируется в важнейший нейромедиатор — N-ацетиласпартилглутамат (NAAG). В метаболизме NAA принимают участие такие молекулы, как L-аспартат, NAAG, L-глутамат. NAA синтезируется в нейронах, высвобождается ими в межклеточное пространство и захватывается олигодендроцитами, в которых и катаболизируется, становясь источником аспартата и ацильных групп для синтеза миелина [19]. Это единственный известный метаболический цикл аминокислот в мозге, для завершения которого требуются все 3 типа клеток (нейроны, олигодендроциты и астроциты) [15]. Поэтому NAA считают сигнальной молекулой в системе взаимодействия между нейронами и глией, которое необходимо для нормальной когнитивной и двигательной активности [18]. В раннем постнатальном периоде для завершения миелинизации необходима повышенная продукция NAA. Мутации в гене *ASPA*, при которых нарушается синтез миелина из NAA, приводят к тяжелому заболеванию — болезни Канавана из группы лейкодистрофий [1]. NAA является ключевым метаболитом для синтеза миелина [19]. После завершения постнатальной миелинизации NAA участвует в обмене миелиновых липидов у взрослых, но, по-видимому, он играет и другие роли (активность митохондрий, аксон-глиальная синаптическая передача, осморегуляция нейронов) [1].

В центральной нервной системе NAA может соединяться с глутаматом, образуя NAAG, также достаточно важный нейрометаболит [15].

N-ацетиласпартилглутамат является нейромодулятором глутаматергических синапсов. Он высвобождается в ответ на глутамат и обеспечивает обратную связь для ингибирования чрезмерной трансмиссии глутамата. Вместе с глутаматом NAAG играет роль в

патогенезе таких заболеваний и состояний, как инсульт, черепно-мозговая травма, эпилепсия, возрастные нейродегенеративные процессы, психоз и боль. NAAG является антагонистом или агонистом NMDA-рецепторов. Доказано, что при нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона) уровни NAAG значительно ниже, чем в норме. На животных моделях показано, что повышение концентрации NAAG восстанавливает кратковременную память, модели двигательного реагирования [15]. Предполагают, что препараты, повышающие уровень NAAG, помогут в лечении многих заболеваний, которые сопровождаются глутаматергической эксайтотоксичностью. У людей в острой фазе черепно-мозговой травмы доказано повышение уровня NAAG по данным МРС [19].

Глутамат — один из основных возбуждающих нейромедиаторов; повышение его концентрации в межклеточном пространстве приводит к увеличению тока кальция и способствует возникновению эпилептиформной активности (ЭА). Модуляция NAAG снижает уровень глутамата и обладает антиэпилептической активностью. Таким механизмом действия обладает препарат ламотриджин, который блокирует пресинаптические потенциалзависимые натриевые каналы. Животные модели демонстрируют, что вводимый при эпилептическом статусе агонист mGluR3 обладает антиэпилептической активностью, в 70 раз более мощной, чем ламотриджин. Установлено, что агонист глутамата усиливает эффект диазепама. Имитация эффекта NAAG при введении агониста mGluR3, а также увеличение концентрации эндогенного NAAG в синаптической щели за счет ингибирования GCP II обладают высокой антиэпилептической активностью. Обнаружено, что количество NAAG-положительных нейронов и экспрессия mGluR3 снижены в пилокарпиновой модели височной эпилепсии. Предполагают, что NAAG участвует в эпилептогенезе [15].

Синтетическим аналогом молекулы NAA является действующее вещество препарата Когитум. Следует подчеркнуть, что Когитум — это не янтарная кислота, от которой он отличается наличием ацетатной и аминокислотной групп. Химическая формула янтарной кислоты — $C_4H_6O_4$, а у препарата Когитум — $C_6H_9NO_5$. Препарат обладает ноотропным, вегетостабилизирующим, тимолептическим действием, нормализует сон, повышает работоспособность, концентрацию, устойчивость и объем внимания, улучшает память.

Мы исследовали влияние Когитума у детей с СДВГ и субклинической эпилептиформной активностью (СЭА) в сравнении с детьми с СДВГ без ЭА на электроэнцефалограмме (ЭЭГ).

Целью исследования было определить положительные эффекты и выявить возможное негативное влияние Когитума как нейростимулятора на ЭА.

Прежде чем перейти к обсуждению результатов, во избежание недопонимания между автором и читателями необходимо обсудить термины, касающиеся СЭА. СЭА могут сопровождаться следующие синдромы детского возраста с дебютом в возрастном интервале от 2 до 12 лет [10]:

1. Фокальные эпилепсии неустановленной этиологии, большинство из которых представляют собой возрастзависимые синдромы:
 - возрастзависимая эпилепсия с центрально-темпоральными спайками;
 - возрастзависимая эпилепсия с вегетативными приступами;
 - детская затылочная эпилепсия со зрительными приступами;
 - фотосенситивная затылочная эпилепсия.
2. Генерализованные эпилепсии, которые предположительно имеют генетическую основу:
 - детская абсансная эпилепсия;
 - эпилепсия с миоклоническими абсансами;
 - эпилепсия с миоклонией век.
3. Энцефалопатии развития и/или эпилептические, при которых в большинстве случаев имеются как генерализованные, так и фокальные приступы:
 - эпилепсия с миоклоническо-атоническими приступами;
 - синдром Леннокса-Гасто;
 - энцефалопатия развития и/или эпилептическая со спайк-волновой активацией во сне;
 - эпилепсия с гемиконвульсивными приступами и гемиплегией (ННЕ);
 - эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией (FIRES).

Этиология большинства возрастзависимых синдромов генетическая. Патогенез отражает процессы созревания головного мозга и генетическую предрасположенность к приступам [9, 16, 20]. Возрастзависимые эпилептические синдромы возникают в определенном возрасте без явных провоцирующих факторов. При некоторых других эпилептических синдромах дети, развивающиеся совершенно нормально, переносят острую энцефалопатию с последующим исходом в фармакорезистентную эпилепсию с когнитивными нарушениями (синдромы ННЕ и FIRES).

Возрастзависимые фокальные эпилепсии детского возраста (ВЗФЭД) (прежние названия: идиопатические (доброкачественные) фокальные эпилепсии детского возраста, роландическая эпилепсия) характеризуются специфическим возрастом дебюта, изменениями на ЭЭГ по типу доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД), а также самолимитирующим течением. ВЗФЭД составляют до 25 % всех форм эпилепсии детского возраста. Семейный анамнез таких пациентов отягощен по фебрильным приступам (33 %) и мигрени (9–16 %). Специфические

генетические мутации диагностируются редко. Отсутствуют значимые структурные изменения в мозге. В типичных случаях когнитивные функции не нарушены. До начала приступов у детей могут наблюдаться СДВГ, когнитивные и речевые нарушения. Заболевание хорошо отвечает на терапию и прекращается в подростковом возрасте, но в редких случаях может трансформироваться в синдром энцефалопатии развития и эпилептической со спайк-волновой активацией во сне (ЭРЭ-СВАС). В этих случаях возникает когнитивный регресс. В настоящее время ЭРЭ-СВАС включает в себя хорошо известные формы эпилепсии, называемые ранее как синдром Ландау–Клеффнера, эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне и атипичная доброкачественная фокальная эпилепсия (синдром псевдо-Леннокса). Все заболевания этого спектра имеют схожие клинические проявления и подходы к терапии.

Электроэнцефалографический паттерн, необходимый для диагностики данного синдрома, называется продолженной спайк-волновой активностью во сне и клинически проявляется как электрический эпилептический статус во сне. Этот паттерн занимает более 85 % медленного сна. Нарушения поведения и развития возникают одновременно с появлением и нарастанием спайк-волновой активности во сне более 50 %. Установлено, что значительный регресс когнитивных функций и нарушения поведения может вызывать даже менее высокий уровень ЭА во сне.

Степень тяжести регресса когнитивных функций широко вариабельна. Регресс может включать нарушение только речевой функции или быть более глобальным, захватывая также и двигательные навыки. У детей может наблюдаться слуховая агнозия, когда они не распознают даже обычные звуки, такие как звук дверного звонка или телефона. В результате расстройства понимания (сенсорная алалия) развивается приобретенная афазия. Нарушаются коммуникация, пространственно-временная ориентация, самоконтроль, внимание и социальная интеграция. Также возможно появление двигательного регресса с диспраксией или дистонией. Необходимо наблюдение пациентов в динамике с клиническим осмотром, электроэнцефалографией с включением сна и психологическим тестированием для оценки развития синдрома. Эпилептические приступы констатируются не у всех детей. Если же они возникают, то их характер может быть самый различный: от легко контролируемых антиэпилептическими препаратами фокальных моторных приступов до абсолютно резистентных к лекарственной терапии приступов разных типов. Улучшение показателей ЭЭГ с разрешением эпилепсии констатируется в подростковом возрасте. Однако когнитивные нарушения не всегда исчезают по мере улучшения картины ЭЭГ. Они могут быть достаточно выраженными и ограничивают

самостоятельное существование примерно у половины всех пациентов. Риск формирования умственной отсталости возникает, если СВАС сохраняется на ЭЭГ более 2 лет и при раннем начале (до 2 лет жизни). Поэтому очень важны ранняя диагностика и адекватная терапия, даже если сам этиологический фактор является некурабельным и у некоторых больных не будет получено отчетливого клинического улучшения когнитивных функций после блокирования СВАС на ЭЭГ.

Синдром фокальной эпилепсии детства со структурными изменениями в мозге и ДЭПД на ЭЭГ проявляется возрастзависимой эпилепсией, обусловленной поражением белого вещества головного мозга. Обычно это пациенты с детским церебральным параличом (ДЦП) и интеллектуальной недостаточностью; однако тип эпилептических приступов соответствует ВЗФЭД с центрально-темпоральными спайками, вегетативными или зрительными приступами.

При электроэнцефалографическом исследовании основная активность в бодрствовании в норме. Во сне выражена активация ЭА с почти постоянной медленной (1,5–2,0 Гц) спайк-волновой активностью в медленном сне, часто занимающей более 50 % всего медленного сна. Типично возникновение данной активности во II стадию сна. Пик-волновая активность во сне обычно возникает диффузно, но может проявлять признаки фокальности (обычно в лобных отведениях) или быть мультифокальной. В REM-сне разряды становятся менее частыми или могут полностью отсутствовать. Электроэнцефалографическая архитектура сна (острые волны вертекса, сонные веретена, К-комплексы) обычно нарушена или вовсе отсутствует. Для диагностики ЭРЭ-СВАС необходима ночная запись ЭЭГ, так как медленный сон может быть не достигнут при проведении дневной электроэнцефалографии в амбулаторных условиях.

Дифференциальный диагноз включает другие формы эпилепсии, расстройство аутистического спектра с интеллектуальной недостаточностью или без нее, но без регресса когнитивных и поведенческих функций. Также следует учитывать когнитивный регресс иной (кроме эпилептической) этиологии.

Представляем анализ собственных данных.

Материалы и методы

Всего обследовано 249 детей с СДВГ, при этом были исключены дети с ДЦП и эпилептическими приступами. СЭА была выявлена у 231 ребенка (189 мальчиков и 42 девочки) в возрасте от 2 до 11 лет. Распределение детей в зависимости от возраста представлено в табл. 1.

Основные установленные у пациентов диагнозы распределились следующим образом: умственная отсталость — 108 пациентов, аутизм — 48, СДВГ — 72, диспраксия речи (сенсорная или сенсомоторная алалия) — 48, дисграфия — 60 пациентов.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от возраста

Table 1. Distribution of children by their age

Возраст, лет	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Число детей Number of children	11	15	28	41	26	41	27	13	17	12

Примечание. Серым цветом выделены пациенты, включенные в исследование.
Note. Patients included in the study are in grey.

Сопутствующие проблемы, не являющиеся основными жалобами: головные боли (27 детей), тики (149 детей), энурез (83 ребенка), нарушения сна (189 детей).

Эпилептические приступы в данной группе детей не регистрировались (критерий включения).

Неврологический статус был в норме у 185 детей, у остальных 46 отмечались неловкость мелкой моторики и нарушения координационных проб, диффузная мышечная гипотония, псевдобульбарный синдром.

В дальнейшем для удобства сравнения данных тестирования были оставлены только пациенты в возрасте от 5 до 10 лет, их число составило 165 (138 мальчиков и 27 девочек).

Критерии включения: возраст от 5 до 10 лет; прием Когитума; отсутствие эпилептических приступов; нарушения речи, письма, чтения, внимания.

Характер речевых нарушений представлен в табл. 2.

Всем детям проводили ночной видеозлектроэнцефалографический мониторинг (НВЭМ) для выявления

причин речевых нарушений (а именно, исключали СВАС во время сна) и определения возможности речевой реабилитации, в том числе с применением логопедического массажа и ноотропных препаратов.

По результатам НВЭМ выделили 2 группы:

- 1-я группа – пациенты без ЭА на ЭЭГ ($n = 103$);
- 2-я группа – пациенты с СДВГ с СЭА на ЭЭГ ($n = 62$), по морфологии соответствующей ДЭПД, причем у 22 из них отмечался высокий индекс ЭА (более 60 %). Эпилептических приступов в анамнезе не имелось, все случаи сопровождались субклинической эпилептиформной активностью.

После коллегиального обследования неврологом, психологом, логопедом, психиатром детям назначалась комплексная реабилитация, которая включала логопедический массаж и артикуляционную гимнастику, занятия с дефектологом, психологом, нейропсихологом, остеопатическую коррекцию, массаж, лечебную физкультуру и др.

Таблица 2. Речевые нарушения у пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности ($n = 165$)

Table 2. Speech disorders in patients with attention deficit hyperactivity disorder ($n = 165$)

Характер речевых нарушений Type of speech disorders	Число детей Number of children
Грамматически речь соответствует возрасту, но нарушено произношение The speech is age-appropriate in terms of grammar, but pronunciation is impaired	39
Речь бедная, аграмматичная, с нарушением произношения The speech is poor, agrammatic, with impaired pronunciation	27
Речь фразами и отдельными словами, аграмматичная, с нарушением произношения Speech consists of phrases and individual words; it is agrammatic with impaired pronunciation	9
Речь отдельными словами и звукоподражаниями, нарушение понимания речи Speech consists of separate words and is based on onomatopoeia; impaired understanding	21
Связной речи нет. Объем понимаемой речи сформирован на бытовом уровне No coherent speech. The child understands speech at the household level	23
Связной речи нет. Обращенную речь понимает ситуативно или не понимает No coherent speech. The child only understands the speech situationally or does not understand at all	31
Речь состоит только из эхолалий и шаблонов Only echolalia and speech patterns	15

Все 165 детей получали Когитум: дети с массой тела менее 30 кг — в дозе 10 мл/сут, дети с массой тела более 30 кг — 20 мл/сут.

Через 1 год наблюдения проводили контрольный НВЭМ.

Результаты

Субклиническую эпилептиформную активность на ЭЭГ в динамике выявили у 45 детей (на 17 случаев меньше, чем исходно), эпилептических приступов не отмечено. Не зарегистрировано нарастания индекса ЭА.

У подавляющего большинства детей индекс ЭА снизился по сравнению с предыдущим исследованием.

На ЭЭГ бодрствования отмечено улучшение организации корковой ритмики, увеличение индекса и доминирующей частоты основного коркового альфаритма, снижение индекса медленных волн. На ЭЭГ во сне отмечены улучшение дифференцировки сна на стадии, увеличение продукции физиологических сомнологических паттернов.

Клинические эффекты Когитума представлены в табл. 3 (в общей группе и в сравнении между группами

Таблица 3. Клинические эффекты Когитума, n (%)

Table 3. Clinical effects of Cogitum, n (%)

Эффект комплексной терапии Effect of comprehensive therapy	В группе детей без эпилептиформной активности (n = 103) In children without epileptiform activity (n = 103)	В группе детей с эпилептиформной активностью (n = 62) In children with epileptiform activity (n = 62)	Всего (n = 165) Total (n = 165)
Увеличение речевой активности у неговорящих детей: Improved speech activity in non-speaking children:	25 (24,0)	13 (21,0)	38 (23,0)
прогрессивное progressive	18 (17,0)	5 (8,0)	23 (13,9)
с дальнейшим угасанием после окончания приема with regression after treatment discontinuation	9 (8,7)	6 (9,7)	15 (9,0)
Улучшение звукопроизношения Improved sound reproduction	49 (47,0)	27 (43,0)	78 (47,0)
Увеличение словарного запаса Improved vocabulary	18 (14,5)	15 (24,0)	33 (20,0)
Улучшение внимания и сотрудничества на занятиях Improved attention and cooperation in a classroom	71 (69,0)	40 (64,0)	111 (67,0)
Улучшение внимания Improved attention	54 (52,0)	14 (22,6)	68 (41,0)
Улучшение памяти Improved memory	86 (83,0)	28 (45,0)	114 (69,0)
Улучшение настроения Improved mood	72 (69,9)	37 (59,7)	109 (66,0)
Возбуждение (усиление гиперактивности) Agitation (increased hyperactivity)	19 (18,0)	6 (9,7)	29 (17,6)
Нарушение ночного сна Problems with night sleep	5 (4,8)	3 (4,8)	8 (4,8)
Аллергия Allergy	3 (2,9)	0	3 (1,8)
Отмена препарата из-за аллергии или возбуждения Treatment discontinued due to allergic reactions or agitation	8 (7,8)	9 (14,5)	17 (10,0)

детей с ЭА и без ЭА). Клинический эффект в отношении внимания, усидчивости, настроения, памяти оценивали при психологическом исследовании (методика Лурия «10 слов», таблицы Шульте), речевые улучшения оценивались по характеристике логопеда-дефектолога и анкетированию родителей.

При анализе данных таблицы можно сделать следующие выводы. Улучшение речевого развития у говорящих детей отмечено у 23 % обследованных, с небольшим преобладанием в группе пациентов без ЭА. Показалось интересным, что у части детей произошел скачок в развитии, и в дальнейшем речь продолжала улучшаться без дополнительных назначений (17 % в группе пациентов без ЭА и 8 % в группе пациентов с СЭА). У части детей увеличение речевой активности отмечалось на фоне приема Когитума, но по мере окончания курса речевая активность вновь угасла (8,7 % в группе пациентов без ЭА и 9,7 % в группе пациентов с СЭА). Данные показывают, что временный стимулирующий эффект оказался примерно одинаковым в обеих группах, независимо от наличия ЭА. В то же время улучшение речевого развития на фоне терапии Когитумом в целом несколько преобладало в группе детей без ЭА. Качество звукопроизношения улучшалось примерно одинаково в обеих группах и в целом составило 47 %. А вот эффект в отношении увеличения словарного запаса (т.е. прогресса речевого развития у уже говорящих детей) оказался выше в группе детей с СЭА (24 % по сравнению с 14,5 % в группе детей без ЭА).

На фоне приема Когитума родители и педагоги отмечали улучшение внимания и сотрудничества во время занятий, что повышало мотивацию к выполнению заданий и работоспособность (67 % в общей группе, без выраженной разницы по подгруппам).

Интересно, что улучшение внимания в быту (не на занятиях) также отмечалось, но в меньшей степени, причем лучший эффект выявлен в группе пациентов без ЭА (52 % по сравнению с 22 % в группе пациентов с СЭА). Аналогичные данные получены и относительно памяти: в общей группе улучшение памяти отмечено в 69 % случаев, в группе пациентов без ЭА — в 83 %, в группе пациентов с СЭА — в 45 %.

Помимо положительного эффекта были выявлены нежелательные эффекты: возбуждение с усилением гиперактивности отмечено у 17 % детей в общей группе, причем чаще этот эффект отмечался в подгруппе детей без ЭА. Нарушение сна встречалось с одинаковой частотой в обеих подгруппах — в 4,8 % случаев, аллергические реакции выявлены у 2,9 % детей. Отмена препарата из-за нежелательных явлений проведена у 17 (10 %) детей из 165, причем чаще она проводилась в группе детей с СЭА из-за опасений родителей ухудшить показатели их ЭЭГ.

Таким образом, применение Когитума оказалось наиболее эффективным в отношении внимания на

занятиях с повышением их эффективности, а также в отношении памяти, и в меньшей степени — улучшения речевого развития. Общее число нежелательных эффектов, приведших к отмене препарата, составило 10 %.

Следует заметить, что в отношении ЭА применение Когитума не только не вызвало ухудшений, но даже продемонстрировало улучшение. При проведении контрольного НВЭМ через 1 год наблюдения у 17 из 62 детей ЭА редуцировалась. Нарастания ЭА не отмечено ни в одном случае, так же как и не отмечено провокации эпилептических приступов.

Таким образом, Когитум представляется безопасным препаратом для снижения проявлений СДВГ в группе детей с СЭА.

Обсуждение

В работе А.А. Савенкова и О.Л. Бадаляна (2013) рассматриваются возможности применения ноотропных препаратов при эпилепсии. Авторы подчеркивают, что основное внимание в процессе лечения пациента с эпилепсией уделяется противосудорожной терапии, целью которой является предотвращение эпилептических приступов. Однако эпилепсия сопровождается не только приступами, но и нарушениями эмоциональных, волевых, когнитивных процессов. С этой точки зрения в комплексе с базовой противосудорожной терапией обосновано применение ноотропных препаратов [17]. Существует мнение, что применение ноотропов при эпилепсии может вызывать утяжеление течения заболевания. По данным Л.Р. Зенкова (2010), при лечении эпилепсии следует избегать факторов, снижающих эпилептический порог, таких как гиперинсоляция и гипертермия, избыточный прием чая и кофе, прием некоторых лекарственных препаратов, в том числе ноотропных [5]. Вместе с тем известны публикации, сообщающие об улучшении показателей ЭЭГ и уменьшении ЭА при лечении пирacetамом [19].

В.М. Трепилец и соавт. (2021) оценивали влияние препарата Когитум у 84 пациентов с ДЦП и речевыми нарушениями. Были обследованы дети с ДЦП (спастической диплегией, гемипаретической и атонически-астатической формами), способные к самостоятельному передвижению (I–III уровень двигательных нарушений по GMFCS), в возрасте от 7 до 10 лет. Отмечена положительная динамика развития экспрессивной речи, формирования грамматического строя речи, просодической стороны речи благодаря регулярным логопедическим занятиям и применению методов физической реабилитации. В группе пациентов, получавших Когитум, улучшились функциональные возможности речи, увеличились активный словарный запас и длина предложений, речь стала более разборчивой. Переносимость препарата была хорошей,

аллергии не отмечалось. При динамическом контроле ЭЭГ после повторных курсов терапии Когитумом не обнаружено появления ЭА и провокации эпилептических приступов. Авторы подчеркивают, что хорошая переносимость терапии препаратом Когитум при отсутствии значимых побочных эффектов, влияющих на отказ от предложенной схемы лечения, позволяет рассматривать возможность использования препарата для лечения речевых расстройств у пациентов детского возраста с ДЦП [12].

И.О. Шедеркина и соавт. (2021) изучали эффективность применения Когитума в комплексной терапии астенического синдрома. В исследование было включено 112 детей обоего пола, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Средний возраст пациентов составил 9,8 года. Основными жалобами были быстрая утомляемость, истощаемость, головные боли, плохая переносимость учебных и физических нагрузок, эмоциональная лабильность, отсутствие мотивации к учебе, нарушение сна. В работе использовались клинические, анамнестические, ультразвуковые и нейрофизиологические методы исследования. Дети и подростки обеих групп по показаниям занимались с психологом, логопедом, им проводились физиотерапия, лечебная физкультура, массаж. Одна группа детей получала Когитум, другая группа не получала данный препарат. По результатам проведенного исследования было отмечено уменьшение астенических проявлений у детей в обеих группах, но в большей степени в 1-й группе, получавшей Когитум. Наиболее значимым на фоне лечения был эффект в отношении общей астении, активности, физической астении [13].

В исследовании, проведенном О.А. Миловановой и С.Ю. Астаниной (2016), положительные результаты применения Когитума были отмечены к концу 6-й недели у всех пациентов (улучшились способность к запо-

минанию учебного материала, концентрация внимания, кратковременная и долговременная память, школьная успеваемость в целом) [7].

А.В. Горюнова и соавт. (2019) изучали влияние Когитума на внимание и память у детей с проведением психологических тестов. После курса лечения родители обследуемых отметили у детей значительное расширение активного словаря, улучшение внимания, поведения и включения в процесс обучения [3].

О.Л. Лапочкин (2014) изучал затратную эффективность лекарственной терапии при СДВГ у 93 пациентов в возрасте от 6 до 11 лет, 25 из них получали курсовое лечение Когитумом, 21 — страттерой, 22 — пантогамом и 25 — тенотеном. Сопутствующей терапии не было. Наибольшую эффективность показал препарат Когитум, наименьшую — тенотен. Наименьшая стоимость курсового лечения отмечена у тенотена и пантогама, наибольшая — при лечении страттерой и Когитумом. Однако при анализе затратной эффективности наиболее целесообразным выглядело лечение Когитумом, так как у этого препарата определяется наименьший показатель затратной эффективности по сравнению со всеми другими исследуемыми лекарственными средствами. Таким образом, результаты проведенного фармакоэкономического исследования говорят о значительном преимуществе Когитума при выборе лекарственных средств для терапии СДВГ с точки зрения затратной эффективности [6].

Выводы

Таким образом, наши данные и данные литературы показывают, что Когитум эффективен при различных заболеваниях центральной нервной системы у детей, в том числе при СДВГ, астеническом синдроме, хронической головной боли, задержках речевого и психоречевого развития, ДЦП и др.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баймеева Н.В., Мирошниченко И.И. N-ацетиласпартат — биомаркер психических и неврологических нарушений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(8):94–8. DOI: 10.17116/jnevro20151158194-98
2. Baymeeva N.V., Miroshnichenko I.I. N-acetylaspartate is a biomarker of psychiatric and neurological disorders. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2015;115(8):94–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20151158194-98
3. Визель Т.Г. Основы нейропсихологии. Теория и практика. М.: АСТ, 2021. 544 с. Vigel T.G. Fundamentals of neuropsychology. Theory and practice. Moscow: AST, 2021. 544 p. (In Russ.)
4. Горюнова А.В., Шевченко Ю.С., Горюнов А.В. Когитум в детской неврологии и психиатрии (опыт практического применения). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(10):1–9. DOI: 10.17116/jnevro20191190721
5. Goryunova A.V., Shevchenko Yu.S., Goryunov A.V. Kogitum in child neurology and psychiatry (experience of practical application). Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2019;119(10):1–9. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20191190721
6. Заваденко Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. М.: Академия, 2005. 256 с. Zavadenko N.N. Hyperactivity and attention deficit in childhood. Moscow: Akademiya, 2005. 256 p. (In Russ.)
7. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). Руководство для врачей. М.: МИА, 2010. 408 с. Zenkov L.R. Clinical epileptology (with elements of neurophysiology). Guide for doctors. Moscow: MIA, 2010. 408 p. (In Russ.)
8. Лапочкин О.Л. Затратная эффективность применения лекарственной терапии при синдроме дефицита внимания с гипер-

- активностью. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2014;4(18):60–3.
- Lapochkin O.L. Cost effectiveness of drug therapy in attention deficit hyperactivity disorder. Medicinskie tekhnologii. Ocenka i vybor = Medical Technologies. Evaluation and Selection 2014;4(18):60–3. (In Russ.).
7. Милованова О.А., Астанина С.Ю. Коррекция астеноневротических расстройств у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(12):112, 113. DOI: 10.17116/jnevro201611612112-113
Milovanova O.A., Astanina S.Yu. Treatment of asthenoneurotic disorders in children. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2016;116(12): 112, 113. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201611612112-113
 8. МКБ-10 – Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. СПб., 1994. 300 с.
ICD-10 – International Classification of Diseases (10th revision). Classification of mental and behavioral disorders. Research diagnostic criteria. Saint Petersburg, 1994. 300 p. (In Russ.)
 9. Мухин К.Ю. Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами – особая форма эпилепсии в детском возрасте. Русский журнал детской неврологии 2009;4(2):3–19.
Mukhin K.Yu. Idiopathic focal epilepsy with pseudogeneralized seizures is a special form of epilepsy in childhood. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2009;4(2):3–19. (In Russ.)
 10. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Какаulina В.С. Проект международной классификации эпилептических синдромов 2021 г. с обсуждением. М.: Русский печатный двор, 2022. 160 с.
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu., Kakaulina V.S. Position paper on the International classification of epileptic syndromes 2021 with discussion. Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2022. 160 p. (In Russ.)
 11. Савенков А.А., Бадалян О.Л., Авакян Г.Н. Применение ноотропов и антиоксидантов в комплексной терапии симптоматической посттравматической эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013;113(6):26–34.
Savenkov A.A., Badalyan O.L., Avakyan G.N. Nootropics and antioxidants in the complex therapy of symptomatic posttraumatic epilepsy Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2013;113(6): 26–34. (In Russ.)
 12. Трепилец В.М., Быкова О.В., Хачатрян Л.Г. Применение препарата Когитум у детей с детским церебральным параличом и нарушениями речи. Нервные болезни 2021;(1):28–33. DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12104
Trepilets V.M., Bykova O.V., Khachatryan L.G. The use of the drug Kogitum in children with cerebral palsy and speech disorders. Nervnye bolezni = Nervous Diseases 2021;(1):28–33. (In Russ.). DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12104
 13. Щедркина И.О., Овсянников Д.Ю., Глазырина А.А. и др. Астенический синдром у детей и подростков: выбор терапии. Нервные болезни 2021;(2). DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12322
Shchederkina I.O., Ovsyannikov D.Yu., Glazyrina A.A. et al. Asthenic syndrome in children and adolescents: choice of therapy. Nervnye bolezni = Nervous Diseases 2021;(2). (In Russ.). DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12322
 14. Bae S., Han D.H., Kim S.M. et al. Neurochemical correlates of internet game play in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) study. Psychiatry Res Neuroimaging 2016;254:10–7. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.05.006
 15. Baslow M.H. Evidence that the tri-cellular metabolism of N-acetylaspartate functions as the brain's "operating system": how NAA metabolism supports meaningful intercellular frequency-encoded communications. Amino Acids 2010;39(5):1139–45. DOI: 10.1007/s00726-010-0656-6
 16. Doose H., Neubauer B.A., Petersen B. The concept of hereditary impairment of brain maturation. Epileptic Disord 2000;2(Suppl 1):45–9.
 17. Kuan E., Chen X., Du F., Ongur D. N-acetylaspartate concentration in psychotic disorders: T2-relaxation effects. Schizophrenia Res 2021;232:42–44. DOI: 10.1016/j.schres.2021.04.012
 18. Moffett J.R., Ross B., Arun P. et al. N-acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. Prog Neurobiol 2007;81(2):89–131. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2006.12.003
 19. Morland C., Nordengen K. N-acetyl-aspartyl-glutamate in brain health and disease. International J Mol Sci 2022;23(3):1268. DOI: 10.3390/ijms23031268
 20. Panayiotopoulos C., Bureau M., Caraballo R. et al. Idiopathic focal epilepsies in children. In: Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. 5th edition with video. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 217–254.

ORCID автора / ORCID of author

М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: <https://orcid.org/0000-0001-6125-0618>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. Parents of patients signed an informed consent for the participation of children in the study.

Статья поступила: 15.09.2022. Принята к публикации: 05.10.2022.

Article submitted: 15.09.2022. Accepted for publication: 05.10.2022.