INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
ORIGINAL RESEARCHES

УДК 612.843.7-053.2:[612.846.81/.82:617.751.6]-053.2. *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.4.2022.954*

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О.
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна

Клінічна оцінка ефективності нейропротекторної терапії в дітей з порушеннями мовленнєвого й когнітивного розвитку

Резюме. ***Актуальність.*** *Пошук нових методів нейропротекторної і нейрометаболічної терапії у дітей з розладами нейророзвитку є важливим завданням сучасної дитячої неврології. До перспективних засобів впливу на когнітивні й мовленнєві функції у дітей з розладами аутистичного спектра належить, зокрема, Когнітіум.* ***Мета:*** *оцінити клінічну ефективність застосування засобу Когнітіум у дітей з розладами нейророзвитку, що супроводжуються порушеннями когнітивного й мовленнєвого розвитку, та оцінити вплив його застосування за допомогою клінічних і об'єктивних методів дослідження.* ***Матеріали та методи.*** *У дослідження було включено 50 дітей з порушеннями когнітивного й мовленнєвого розвитку віком від 2 до 7 років (середній вік 4,3 ± 2,2 року). Обстежені діти були розподілені на дві групи: I група (основна) — діти від 2 до 7 років, які отримували засіб Когнітіум протягом 60 днів (30 осіб); II група (група порівняння) — діти від 2 до 7 років, які не отримували засіб Когнітіум (20 осіб). Усім дітям було проведено загальноклінічне й неврологічне обстеження, відеоелектроенцефалографічний моніторинг, тестування за шкалами Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) і Global Clinical Impression (CGI-I). Також 10 дітям було проведено магнітно-резонансну томографію головного мозку і магнітно-резонансну (МР) трактографію до початку і після закінчення лікування.* ***Результати.*** *Після курсу лікування проведено оцінювання за шкалою CGI-I, згідно з якою у 83,3 % дітей зміни в результаті лікування оцінені як позитивні, при цьому в 13,3 % дітей відзначалося дуже значне покращання, у 46,7 % — значне покращання, у 23,3 % — мінімальне покращання. Лише у 5 дітей (16,7 %) не відзначено жодних позитивних змін у результаті лікування. За шкалою ATEC у дітей основної групи було виявлено зменшення кількості балів за субшкалами I (мовлення і комунікативні функції) і III (сенсорні й когнітивні функції), а також загальної кількості балів, що свідчить про покращання мовленнєвих і когнітивних навичок після проведеного курсу лікування. За результатами МР-трактографії в обстежених відзначалося збільшення середніх показників фракційної анізотропії і вимірюваного коефіцієнту дифузії в передніх і задніх відділах дугоподібного тракту домінантної півкулі, що свідчить про покращання мієлінізації центрів Брока і Верніке, а також обох гачкоподібних трактів, які відповідають за розвиток когнітивних функцій.* ***Висновки.*** *Проведене дослідження дозволяє стверджувати, що нейропротекторний засіб Когнітіум доцільно призначати дітям віком від 2 років з метою покращання когнітивного й мовленнєвого розвитку в комплексі з іншими лікувально-корекційними заходами на термін не менше ніж 60 днів.*

Ключові слова: *розлади нейророзвитку; розлади аутистичного спектра; когнітивні функції; нейропротекторна терапія; МР-трактографія; засіб Когнітіум*

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2022
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Мірошников Олександр Олександрович, к.м.н., учений секретар ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», вул. Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: a.mirosh@ukr.net; контактний тел.: +380638980224
For correspondence: Oleksandr Miroshnykov, PhD, scientific secretary of SI "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Platona Mayborody st., 8, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: a.mirosh@ukr.net; contact phone: +390638980224
Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Порушення мовленнєвого і когнітивного розвитку у дітей з розладами нейророзвитку залишаються серйозною проблемою для сучасної нейропедіатрії [1]. У широкому розумінні до розладів нейророзвитку належать синдром гіперактивності з дефіцитом уваги, порушення навчальних навичок, інтелектуальна недостатність, поведінкові розлади, дитячий церебральний параліч, порушення зору й слуху, розлади аутистичного спектра (РАС) тощо [2].

РАС на сьогодні визначаються як гетерогенна група патологічних станів, що мають різноманітну етіологію, але характеризуються загальними симптомами, які включають комунікативні порушення, дефіцит соціальної взаємодії і стереотипну поведінку або інтереси [3].

В останнє десятиріччя проблема РАС у дітей раннього віку вийшла за рамки психіатрії і є однією з домінуючих у дитячій психоневрології. Дані наукових досліджень вказують на те, що РАС у дітей раннього віку є не окремою нозологічною одиницею, а симптомокомплексом при багатьох інших захворюваннях нервової системи, зокрема при епілептичних енцефалопатіях, орфанних захворюваннях, уроджених вадах розвитку центральної нервової системи (ЦНС) тощо [4, 5].

Відомо, що в основі РАС у дітей раннього віку можуть лежати порушення розвитку білої речовини головного мозку, що формує провідні шляхи, які забезпечують розвиток вищих психічних функцій, зокрема мовлення, комунікативних і соціальних навичок [5].

Порушення експресивного мовлення характеризується затримкою розвитку фонематичної та артикуляційної сторін мовлення. При даній патології недорозвиток експресивності мовлення обумовлений органічним ураженням мовленнєвих зон мозку, а саме центру Брока, локалізованого в лобній частці. Розлади рецептивного мовлення — це різного ступеня порушення здатності розуміти мовлення, пов'язані з ураженням центру Верніке, розташованого в скроневій ділянці мозку. У дітей з РАС можуть бути як поєднання порушень експресивного і рецептивного мовлення, так і ізольовані порушення. За наявності клінічних проявів РАС у частини дітей реєструються фокальні зміни епілептиформного характеру на електроенцефалограмі (ЕЕГ) у ділянках мозку, відповідальних за розвиток мовлення, а саме в лобних і скроневих [6–8].

У значного відсотка дітей з РАС відзначається регрес раніше набутих навичок з подальшим розвитком дефіциту соціальних, комунікативних і когнітивних навичок [9]. Частота регресу при РАС оцінюється на рівні 22–40 %. На сьогодні механізми регресу при РАС до кінця не відомі, однак з огляду на високу частоту епілептичних нападів і епілептиформної активності в дітей з регресивними формами РАС, імовірно, у більшості випадків в основі регресу лежить епілептичний процес у мозку [10].

Більшість закордонних дослідників вважають, що в основі розладів аутистичного спектра у дітей лежать структурні зміни головного мозку (наприклад, дисгенезії кори), що виникають у процесі його аномального розвитку. Структурні зміни стають органічним субстратом епілептогенезу, який, у свою чергу, призводить до формування когнітивних, мовленнєвих і комунікативних порушень [11].

З'являється все більше доказів того, що в основі розвитку симптомів РАС може лежати дифузна синаптична дисфункція [12]. Деякі з множинних генетичних мутацій, ідентифікованих при РАС, порушують роботу синаптичних білків, призводячи до дефіциту як збудливої, так і гальмівної синаптичної функції [13]. Синаптична дисфункція призводить до зміни сенсорної обробки під час раннього постнатального розвитку, що може клінічно проявлятися соціальним і сенсорним дефіцитом уже протягом перших місяців життя [14]. Ранні відмінності в зоровій і слуховій обробці також можна побачити щодо психічних функцій вищого рівня, включно з увагою до соціально значущих стимулів [15]. Ці дослідження немовлят надають докази зміненої траєкторії сенсорного й когнітивного розвитку в немовлят при РАС [16].

Зміни метаболізму в нервовій системі можуть відігравати значну роль у патогенезі когнітивних порушень. Генетичні мутації, що впливають на метаболічні функції в нейронах, зокрема в мітохондріях, можуть безпосередньо призводити до синаптичної дисфункції в дітей з РАС [17]. З огляду на це можна стверджувати, що корекція мітохондріальної недостатності може покращити синаптичну функцію і, відповідно, зменшити прояви симптомів РАС. Є також докази того, що деяким дітям з недіагностованими метаболічними розладами, які, можливо, пропущені під час скринінгу новонароджених, можуть помилково діагностувати РАС.

Низка вітчизняних фахівців акцентують увагу на ефективності проведення дітям з когнітивними порушеннями курсів нейропротекторної і нейрометаболічної терапії, що підтверджується позитивною клінічною і електроенцефалографічною динамікою [18–21].

Перспективним напрямком подальших досліджень є вивчення особливостей впливу засобів нейрометаболічної дії, до яких, зокрема, належить Когнітіум, на динаміку когнітивного й мовленнєвого розвитку в дітей з РАС. У клінічному спостереженні, проведеному на базі відділення психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», вивчалася ефективність застосування препарату Когнітіум у дітей з розладами нейророзвитку, що супроводжуються порушеннями когнітивного і мовленнєвого розвитку.

Діюча речовина препарату Когнітіум (N-ацетил-L-аспарагінова кислота) є синтетичним аналогом молекули N-ацетиласпартату (NAA), який являє собою калієву сіль ацетиламіносукцинату. NAA є похідною аспарагінової кислоти, що синтезується в організмі з аспарагіну. Як було показано в дослідженнях [22], специфічний для нервової системи метаболіт NAA синтезується з аспартату й ацетил-коферменту А в мітохондріях нейронів і, схоже, є ключовою ланкою в різних біохімічних реакціях у ЦНС. Зокрема, доведено роль NAA у регуляції осмотичних процесів у мозку, аксоно-гліального сиг-

налінгу, утворенні піримідинових основ, метаболізмі азотистих речовин і синтезі сечовини, участь в реакціях переамінування, трансформації вуглеводів у глюкозу [23]. Активуючи процеси метаболізму в ЦНС, Когнітіум також сприяє синтезу сечовини з аміаку, що має виражену нейротоксичну дію [24]. Також N-ацетиласпартат є джерелом ацетату, що необхідний для синтезу ліпідів мієліну аксональних відростків [25].

Мета дослідження: вивчити клінічну ефективність застосування препарату Когнітіум у дітей з розладами нейророзвитку, що супроводжуються порушеннями когнітивного й мовленнєвого розвитку, та оцінити вплив його застосування за допомогою клінічних і об'єктивних методів дослідження.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 50 дітей з РАС і порушеннями когнітивного і мовленнєвого розвитку віком від 2 до 7 років (середній вік 4,3 ± 2,2 року). Обстежені діти були розподілені на дві групи:

— I група (основна) — діти від 2 до 7 років, які отримували Когнітіум протягом 60 днів (30 дітей);

— II група (група порівняння) — діти від 2 до 7 років, які не отримували Когнітіум (20 дітей).

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

— вік від 2 до 7 років;

— наявність у дитини діагностованого РАС з порушеннями мовленнєвого або когнітивного розвитку;

— наявність інформованої згоди, підписаної батьками чи законним опікуном дитини.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження:

— поточна участь в іншому клінічному дослідженні;

— тяжкий соматичний стан пацієнта з декомпенсацією вітальних функцій;

— відмова пацієнтів або їхніх батьків від участі в дослідженні;

— відома гіперчутливість до компонентів засобу;

— вік обстежуваних до 2 років або понад 7 років;

— наявність клінічно значимих епілептичних нападів або епілептиформної активності на ЕЕГ, які, на думку дослідника, є протипоказанням до призначення засобу;

— наявність будь-яких інших неврологічних або соматичних станів, які, на думку дослідника, є протипоказанням до призначення засобу.

У дослідженні були застосовані наступні методи обстеження:

— збір анамнезу;

— реєстрація скарг батьків або опікунів пацієнта;

— загальносоматичний і неврологічний огляд;

— загальний аналіз крові (лейкоцити, еритроцити, гемоглобін, швидкість осідання еритроцитів тощо);

— біохімічний аналіз крові (загальний білірубін, АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, креатинін, сечовина);

— шкала Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC);

— шкала загального клінічного враження (Global Clinical Impression, CGI-I);

— стандартна ЕЕГ (30 хв);

— відео-ЕЕГ-моніторинг під час нічного сну (до початку дослідження);

— магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку і магнітно-резонансна трактографія.

Когнітіум призначався дітям 1-ї групи на період 60 днів у такому дозуванні:

— дітям віком 2–5 років — по 2,5 мл двічі на день (09:00 і 14:00);

— дітям, старшим від 5 років — по 5 мл двічі на день (09:00 і 14:00).

Результати та обговорення

Усього в дослідженні взяли участь 50 дітей (у тому числі 29 хлопчиків і 21 дівчинка) з порушеннями когнітивного і мовленнєвого розвитку віком від 2 до 7 років. Суттєвих відмінностей за віком і статтю серед обстежених груп виявлено не було (табл. 1).

Таблиця 1. Склад обстежених груп дітей за віком і статтю

Показник	Група1 (n = 30)	Група 2 (n = 20)
Вік, років	5,4 ± 2,2	5,7 ± 2,2
Стать, n (%): — хлопчики — дівчатка	 18 (60,0) 12 (40,0)	 11 (55,0) 9 (45,0)

Примітка: p > 0,05.

Для клінічної оцінки ефективності терапії було використано шкалу загального клінічного враження, згідно з якою результати оцінювалися батьками таким чином: 1 бал — дуже значне покращання; 2 — значне покращання; 3 — мінімальне покращання; 4 — без змін; 5 — мінімальне погіршення; 6 — значне погіршення; 7 — дуже значне погіршення. Результати оцінки терапії подані в табл. 2.

Таблиця 2. Результати оцінки ефективності лікування засобом Когнітіум за шкалою CGI-I

Кількість балів	Кількість дітей, n (%)	
	Група 1 (n = 30)	Група 2 (n = 20)
1	4 (13,3)	–
2	14 (46,7)	–
3	7 (23,3)	3 (15,0)
4	5 (16,7)	12 (60,0)
5	–	5 (25,0)
6	–	–
7	–	–

У табл. 2 наведено кількість дітей, які, на думку дослідників, мали позитиві зміни після проведеного курсу лікування препаратом Когнітіум. Згідно з оцінкою за шкалою CGI-I, у 83,3 % дітей зміни в результаті лікування оцінені як позитивні, при цьому в

13,3 % дітей відзначалося дуже значне покращання у вигляді збільшення словникового запасу й чіткості мовлення, покращання пам'яті, уваги й поведінки, у 46,7 % — значне покращання, у 23,3 % — мінімальне покращання. Лише у 5 дітей (16,7 %) не відзначено жодних позитивних змін у результаті лікування. Погіршення в результаті лікування не відзначено в жодної дитини.

У дітей із групи порівняння, які не отримували лікування засобом Когнітіум, мінімальні позитивні зміни були відзначені в 15 %, не відзначили жодних змін у стані дитини в 60 %, а у 25 % відзначалося мінімальне погіршення стану.

Для оцінки динаміки показників мовленнєвого й когнітивного розвитку було використано шкалу ATEC, що складається з 4 субшкал: I — мовлення і комунікативні функції; II — соціальні функції; III — сенсорні й когнітивні функції; IV — фізичні функції, поведінка. Оцінювання проводилося до і після лікування. Статистична вірогідність відмінностей у показниках до і після лікування оцінювалась за допомогою t-критерію Стьюдента для залежних вибірок з довірчім інтервалом 95 %. Результати обстеження в обох групах дітей подані в табл. 3.

Згідно з проведеним оцінюванням показників мовленнєвого й когнітивного розвитку (з використанням шкали ATEC) у дітей основної групи було виявлено зменшення кількості балів за субшкалами I (мовлення і комунікативні функції) і III (сенсорні й когнітивні функції), а також загальної кількості балів, що свідчить про покращання мовленнєвих і когнітивних навичок після проведеного курсу лікування. У дітей групи порівняння суттєвих змін у кількості балів за жодною субшкалою виявлено не було. Також суттєво не змінився середній показник загальної кількості балів до і після лікування.

Поставлене завдання щодо оцінки мієлінізації трактів білої речовини головного мозку виконувалося за допомого методу МР-трактографії. Серед учасників дослідження було обрано групу з 10 дітей, яким проводилися МРТ головного мозку і МР-трактографія до початку лікування і через 2 місяці після завершення курсу прийому засобу Когнітіум.

Проводилося визначення середньої фракційної анізотропії і вимірюваного коефіцієнта дифузії таких провідних шляхів білої речовини мозку:

— переднього відділу дугоподібного тракту (центр Брока);

Таблиця 3. Результати оцінки ефективності лікування препаратом Когнітіум за шкалою ATEC

Субшкали ATEC	Середня кількість балів в обстежених дітей					
	Група 1 (n = 30)			Група 2 (n = 20)		
	До лікування	Після лікування	t-критерій	До лікування	Після лікування	t-критерій
I	22,1	16,5	p < 0,05*	21,5	20,8	p > 0,05
II	33,4	28,4	p > 0,05	32,3	31,5	p > 0,05
III	24,2	18,5	p < 0,05*	23,8	24,1	p > 0,05
IV	52,4	48,4	p > 0,05	60,8	59,6	p > 0,05
Загальний бал	82,5	74,5	p < 0,05*	86,5	84,9	p > 0,05

Примітка: * — відмінність між досліджуваними групами статистично значима.

Таблиця 4. Результати вимірювання показників фракційної анізотропії та коефіцієнта дифузії трактів білої речовини в дітей з РАС

Показник	Основна група				Референтні значення*	
	FA		ADC		FA	ADC
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування		
Дугоподібний тракт: — передній відділ — задній відділ	 0,326 0,334	 0,412 0,398	 0,603 0,619	 0,692 0,715	 0,517 0,492	 0,766 0,812
Гачкоподібні тракти: — правий — лівий	 0,326 0,351	 0,394 0,401	 0,655 0,630	 0,682 0,712	 0,434 0,462	 0,856 0,829

Примітка: * — референтні значення в здорових дітей згідно з Hrdlicka, 2019.

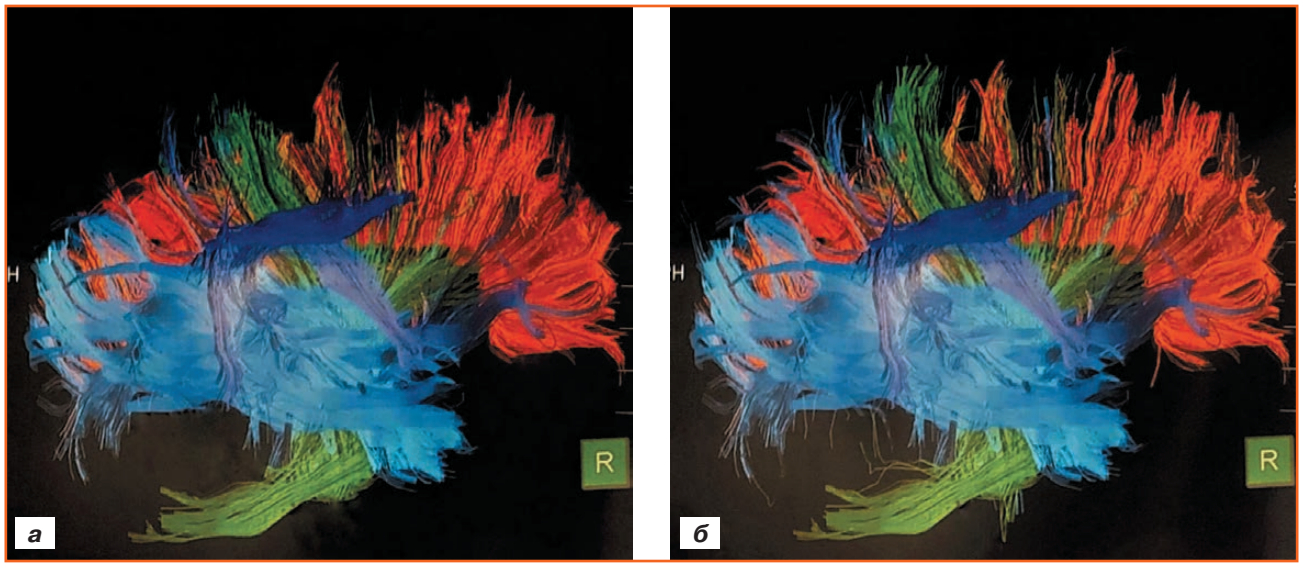


Рисунок 1. Хлопчик М., 3,5 р., з РАС: а) МР-трактографія до початку лікування демонструє ураження лівого гачкоподібного й дугоподібного трактів; б) через 2 міс. після початку лікування відзначається збільшення товщини волокон уражених трактів

— заднього відділу дугоподібного тракту (центр Верніке);

— правого і лівого гачкоподібних трактів (відповідають за когнітивну сферу).

МР-трактографія була застосована при обстеженні 10 дітей віком від 2 до 7 років (середній вік 4,6 ± 1,7 року) з РАС (6 хлопчиків і 4 дівчинки).

Наводимо наочний приклад змін за даними МР-трактографії після проведеного лікування (рис. 1).

За результатами проведеного обстеження у дітей виявлено статистично вірогідне зниження середніх показників фракційної анізотропії та вимірюваного коефіцієнта дифузії в передніх і задніх відділах дугоподібного тракту домінантної півкулі, що свідчить про ураження центрів Брока і Верніке, а також обох гачкоподібних трактів, які відповідають за розвиток когнітивних функцій. FA відображає ступінь орієнтації більшості нервових волокон в основному напрямку в провідному тракті і надає інформацію про структурну цілісність білої речовини, ADC характеризує швидкість дифузії води в тракті, а зниження показника ADC вказує на зменшення швидкості води в провідних шляхах, що міститься переважно в мієлінових оболонках. Отже, зниження показника FA відображає зменшення товщини провідного шляху, а показника ADC — зменшення вмісту мієліну. Після курсу лікування засобом Когнітіум відзначалося збільшення показників FA та ADC в усіх обстежених трактах головного мозку.

Висновки

Проведено вивчення ефективності використання нейропротекторного засобу Когнітіум у дітей з розладами нейророзвитку, що мають мовленнєві й когнітивні порушення.

Застосування засобу Когнітіум у дітей з порушеннями когнітивного й мовленнєвого розвитку протягом 60 днів приводить до вираженого покращання когнітивного й мовленнєвого розвитку і не викликає побічних реакцій, сприяє покращанню показників якості життя дітей, гармонійному фізичному й нервово-психічному розвитку дітей.

Когнітіум має ноотропну, вегетостабілізуючу, тимолептичну дію, зменшує емоційні порушення, нормалізує сон, підвищує працездатність, концентрацію уваги та інші когнітивні процеси. Крім того, він має антиастенічні, антидепресивні й психостимулюючі властивості. Когнітіум сприяє покращанню мієлінізації трактів білої речовини головного мозку, що підтверджено методом МР-трактографії.

Завдяки тому, що в складі Когнітіуму є N-ацетил-L-аспарагінова кислота, якає є аналогом збуджуючого нейромедіатора N-ацетиласпартату, даний засіб позитивно впливає на когнітивний і мовленнєвий розвиток дитини, проте важливо призначати його в першій половині дня.

Проведене дослідження дозволяє стверджувати, що нейропротекторний засіб Когнітіум доцільно призначати дітям віком від 2 років з метою покращання когнітивного й мовленнєвого розвитку в комплексі з іншими лікувально-корекційними заходами на термін не менше ніж 60 днів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Zeidan J., Fombonne E., Scorah J., Ibrahim A., Durkin M.S., Saxena S. et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. Autism research: official journal of the International Society for Autism Research. 2022. 10.1002/aur.2696. Advance online publication. https://doi.org/10.1002/aur.2696

2. Morris-Rosendahl D.J., Crocq M.A. Neurodevelopmental disorders — the history and future of a diagnostic concept. Dialogues in clinical neuroscience. 2020. 22(1). 65-72. https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.1/macrocq.

3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th Edition (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.

4. Srivastava S., Sahin M. Autism spectrum disorder and epileptic encephalopathy: common causes, many questions. Journal of neurodevelopmental disorders. 2017. 9. 23. https://doi.org/10.1186/s11689-017-9202-0.

5. Кирилова Л.Г., Мирошников А.А., Юзва А.А. Эпилептические энцефалопатии у детей с расстройствами аутистического спектра: от молекулярно-генетической диагностики до таргетной терапии. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2021. № 2(12). С. 249-259. Scopus Q4 DOI 10.34883/PI.2021.12.2.006.

6. Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Мирошников О.О. Клинико-генетические аспекты нарушений развития речи, ассоциированных с эпилептическими энцефалопатиями и расстройствами аутистического спектра у детей. Педиатрия. Восточная Европа. 2021. Т. 9. № 3. С. 456-468. https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47079155

7. Кирилова Л.Г., Мирошников А.А., Юзва А.А. Когнитивная дезинтеграция как расстройство нейроразвития детского возраста: классификация, диагностика и возможности терапии. Педиатрия. Восточная Европа. 2021. Т. 9. № 1. С. 63-78.

8. Precenzano F., Parisi L., Lanzara V., Vetri L., Operto F.F., Pastorino G. et al. Electroencephalographic Abnormalities in Autism Spectrum Disorder: Characteristics and Therapeutic Implications. Medicina (Kaunas, Lithuania). 2020. 56(9). 419. https://doi.org/10.3390/medicina56090419.

9. Tuchman R. Autism and epilepsy: what has regression got to do with it? Epilepsy currents. 2006. 6(4). 107-111. https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2006.00113.x.

10. Al Backer N.B. Developmental regression in autism spectrum disorder. Sudanese Journal of Paediatrics. 2015. 15(1). 21-26.

11. Stafstrom C.E., Benke T.A. Autism and Epilepsy: Exploring the Relationship Using Experimental Models. Epilepsy currents. 2015. 15(4). 206-210. https://doi.org/10.5698/1535-7511-15.4.206.

12. Uchida D., Fujimoto A., Yamazoe T., Yamamoto T., Enoki H. Seizure frequency can be reduced by changing intracranial pressure: A case report in drug-resistant epilepsy. Epilepsy & Behavior Case Reports. 2018. 10. 14-17. https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2017.12.005.

13. Ebrahimi-Fakhari D., Sahin M. Autism and the synapse: emerging mechanisms and mechanism-based therapies. Current opinion in neurology. 2015. 28(2). 91-102. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000186.

14. Blasi A., Lloyd-Fox S., Sethna V., Brammer M.J., Mercure E., Murray L., Williams S.C., Simmons A., Murphy D.G., Johnson M.H. Atypical processing of voice sounds in infants at risk for autism spectrum disorder. Cortex. 2015. 71. 122-133. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.06.015.

15. Braukmann R., Lloyd-Fox S., Blasi A., Johnson M.H., Bekkering H., Buitelaar J.K., Hunnius S. Diminished socially selective neural processing in 5-month-old infants at high familial risk of autism. The European Journal of Neuroscience. 2018. 47(6). 720-728. https://doi.org/10.1111/ejn.13751.

16. Johnson M.H. Autism as an adaptive common variant pathway for human brain development. Developmental Cognitive Neuroscience. 2017. 25. 5-11. https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.02.004.

17. Cheng N., Rho J.M., Masino S.A. Metabolic Dysfunction Underlying Autism Spectrum Disorder and Potential Treatment Approaches. Frontiers in molecular neuroscience. 2017. 10. 34. https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00034.

18. Кириллова Л.Г., Мирошников А.А., Юзва А.А. Расстройства аутистического спектра у детей раннего возраста: эволюция взглядов и возможности диагностики (часть 2). Международный неврологический журнал. 2020. Т. 16(5). С. 48-53.

19. Мартинюк В.Ю., Борщенко Т.В., Майструк О.А. Когнум як м'який соціальний адаптоген для корекції проявів шкільної дезадаптації. Здоровье ребенка. 2022. Т. 17. № 1.

20. Танцура Л.М., Пилипець О.Ю., Третьяков Д.В. Концепція виникнення мінімальної мозкової дисфункції та можливі шляхи запобігання її розвитку. Український вісник психоневрології. 2016. Т. 24. Вип. 4. С. 5-7. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2016_24_4_3.

21. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О. Нейропротекторна терапія при неврологічних ураженнях у дітей раннього віку з пре- та перинатальною патологією. Український медичний часопис. 2015. № 4. С. 37-42. http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2015_4_14.

22. Martinez M.A., Florenzano N.V., Macchia E.A. Metabolismo del N-acetil-L-aspartato: valor diagnostico y pronostico [Metabolism of N-acetyl-L-aspartate: its diagnostic and prognostic value]. Revista de Neurología. 2016. 62(8). 361-370.

23. Warepam M., Moffett J.R., Ross B., Arun P., Madhavarao C.N., Namboodiri A.M. N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. Progress in neurobiology. 2007. 81(2). 89-131. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.12.003.

24. Ahmad K., Rahman S., Rahaman H., Kumari K., Singh L.R. N-Acetylaspartate Is an Important Brain Osmolyte. Biomolecules. 2020. 10(2). 286. https://doi.org/10.3390/biom10020286.

25. Moffett J.R., Tieman S.B., Weinberger D.R., Coyle J.T., Namboodiri M.A. N-Acetylaspartate: A Unique Neuronal Molecule in the Central Nervous System. NewYork, NY: Springer Science + Business Media; 2006. [GoogleScholar]

Отримано/Received 08.08.2022
Рецензовано/Revised 21.08.2022
Прийнято до друку/Accepted 12.09.2022

Information about authors

Lyudmyla G. Kyrylova, MD, Head of the Department of psyhoneurology for children with perinatal lesions of nervous system, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-9879-1132; https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223344153

Oleksandr O. Miroshnykov, PhD, scientific secretary of SI "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: a.mirosh@ukr.net; contact phone: +390638980224; https://orcid.org/0000-0002-7614-6335; https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223339141

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

L.G. Kyrylova, O.O. Miroshnykov
State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Clinical evaluation of the effectiveness of neuroprotective therapy in children with disorders of language and cognitive development

Abstract. ***Background.*** Searching for new methods of neuroprotective and neurometabolic therapy in children with neurodevelopmental disorders is an important task of modern pediatric neurology. Cognitium is a perspective agent for influencing cognitive and speech functions in children with autism spectrum disorders. The purpose of the study was to evaluate the clinical effectiveness of Cognitium in children with neurodevelopmental disorders accompanied by disorders of cognitive and language development and to evaluate its impact using clinical and objective research methods. ***Materials and methods.*** Fifty children with cognitive and language development disorders aged 2 to 7 years (average age of 4.3 ± 2.2 years) were included in the study. The examined patients were divided into two groups: group I (main group) — 30 children aged 2 to 7 years who received Cognitium for 60 days; group II (comparison group) — 20 children aged 2 to 7 years who did not received Cognitium. All patients underwent a general clinical and neurological examination, video electroencephalography monitoring, testing by Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) and Clinical Global Impression (CGI-I) scale. Also, 10 children underwent brain magnetic resonance (MR) imaging and MR tractography before and after treatment. ***Results.*** After the course of treatment, an assessment was made by the CGI-I scale according to which the changes were positive in 83.3 % of children, while 13.3 % of patients showed a very significant improvement, 46.7 % — a significant improvement, 23.3 % — a minimal improvement. Only 5 children (16.7 %) did not notice any positive changes as a result of treatment. According to the ATEC, the children of the main group showed a decrease in the number of points by scales I (language and communicative functions) and III (sensory and cognitive functions), as well as in the total number of points, which indicates an improvement in language and cognitive skills after the course of treatment. The results of MR tractography showed an increase in the average fractional anisotropy and the measured diffusion coefficient in the anterior and posterior parts of the arcuate tract of the dominant hemisphere that indicates an improvement in the myelination of Broca's and Wernicke's areas, as well as both arcuate tracts, which are responsible for the development of cognitive functions. ***Conclusions.*** The conducted study allows us to state that the neuroprotective agent Cognitium should be prescribed to children aged 2 years and older in order to improve cognitive and language development in combination with other medical and corrective measures for at least 60 days.

Keywords: neurodevelopmental disorders; autism spectrum disorders; cognitive functions; neuroprotective therapy; magnetic resonance tractography; Cognitium