DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.3.013
УДК 616.89-008.485-059.96-071

Кирилова Л.Г., Мирошников А.А., Юзва А.А.
Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

Kyrylova L., Miroshnykov A., Yuzva A.
Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Клинико-генетические аспекты нарушений развития речи, ассоциированных с эпилептическими энцефалопатиями и расстройствами аутистического спектра у детей

Clinical and Genetic Aspects of Speech Development Disorders Associated with Epileptic Encephalopathies and Autism Spectrum Disorders in Children

Резюме

Введение. В статье рассмотрены проблемы нарушений развития речи у детей, в том числе при расстройствах аутистического спектра у детей раннего возраста, в основе которых лежат эпилептические энцефалопатии. Проанализировано современное состояние научной проблемы относительно этиологии и патогенеза, а также классификации нарушений развития речи у детей. Впервые показана роль препаратов нейроадаптогенного действия в коррекции нарушений развития речи у детей.

Цель. Изучить эффективность нейроадаптогенных препаратов когивис и силента в комплексной терапии нарушений речи у детей.

Материалы и методы. Было обследовано 68 детей в возрасте от 2 до 7 лет. Из них 28 соответствовали критериям РАС. У 40 детей было диагностировано специфическое расстройство речи. Обследование и лечение проводилось на базе отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины».

Всем детям было проведено комплексное обследование, которое включало сбор анамнеза с уточнением особенностей течения пре- и перинатального периода, клинико-неврологическое обследование, оценку по шкале Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), а также Global Impression Clinical Scale, инструментальные методы: видео-ЭЭГ-мониторинг во время ночного сна, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с использованием магнитно-резонансного томографа Philips Achieva 3.0 Tesla. Биоэлектрическую активность головного мозга регистрировали стандартным способом на 16-канальном диагностическом комплексе Спектр+ в составе блока ЭЭГ-сигналов Нейрон-Спектр+. Кроме углубленного обследования состояния нервной системы детей, оценивалось также состояние их речевых функций. Все

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

пациенты перед началом курса лечения были проконсультированы логопедом с использованием методик стандартного логопедического осмотра и установления степени недоразвития речи. При первичном логопедическом осмотре была установлена степень недоразвития речи: у 14 детей (21%) она соответствовала 1-му уровню, у 35 детей (52%) – 2-му уровню, у 19 детей (27%) – 3-му уровню. Среди детей с РАС степень недоразвития речи была более выражена: у 18 детей (65%) – 1-го уровня, у 20 детей (35%) – 2-го уровня.

Все 68 детей получали в течение 4 недель базовое лечение, которое включало логопедическую коррекцию 3 раза в неделю по 60 минут, курсы массажа и лечебной физкультуры. Методом рандомизации все дети были разделены на две равные группы по 34 ребенка. Дети из первой группы в дополнение к базовому лечению получали медикаментозную терапию, состоящую из приема препарата когивис по 5 мл 2 раза в день в утреннее и дневное время, а также приема 5 мл препарата силента в вечернее время. Длительность лечения составляла 4 недели.

Результаты. При применении комплексной терапии с включением препаратов когивис и силента у 38 детей со специфическими расстройствами речи положительный результат (в виде улучшения речевой активности, понимания обращенной речи, снижения количества грамматических ошибок, астенических проявлений, а также повышения внимания и усидчивости) отмечен у 27 (71%) детей, страдающих расстройством экспрессивной и рецептивной речи. Среди детей с недоразвитием речи 1-го уровня позитивная динамика в виде повышения развития речи на 1 уровень наблюдалась у 57,7% детей, среди детей с недоразвитием речи 2-го уровня – у 65,7%, 3-го уровня – у 88,3%. В подгруппе с нарушением развития преимущественно экспрессивной речи положительная динамика отмечена в 67,8% случаев. В подгруппе со специфическим расстройством артикуляции наблюдали улучшение речевой активности у 71,5% детей.

Заключение. Детям с нарушениями речевого развития следует включать в состав комплексной терапии препараты нейроадаптогенного действия когивис и силента. Совместное назначение данных препаратов детям с нарушениями речи приводит к улучшению качества их жизни благодаря стойкому улучшению речевого развития, словарного запаса и качества речи, нормализации эмоциональной и поведенческой сферы.

Ключевые слова: нарушения речи, расстройства аутистического спектра, эпилептические энцефалопатии, спектр эпилепсия – афазия, когивис, силента.

Abstract

Introduction. The article deals with the problems of speech development disorders in children, including young children with autism spectrum disorders that are based on epileptic encephalopathy. The current state of the scientific problem of the etiology and pathogenesis, as well as the classification of speech development disorders in children, was analyzed. For the first time, the role of neuroadaptogenic drugs in the correction of speech disorders in children was showed.

Purpose. Evaluation of the effectiveness of neuroadaptogenic drugs cogivis and silenta in the complex therapy of speech disorders in children.

Materials and methods. We examined 68 children aged from 2 to 7 years. Among them, 28 ones had the ASD criteria. A specific speech disorder was diagnosed in 40 children. The examination and treatment was carried out on the base of the Department of Psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases of the State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

All children underwent a comprehensive examination, which included taking anamnesis with clarification of the features of the course of the prenatal and perinatal period, clinical and

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

neurological examination, assessment on the Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) scale, as well as the Global Impression Clinical Scale, and instrumental methods: video-EEG monitoring during night sleep, magnetic resonance imaging (MRI) of the brain using the Philips Achieva 3.0 Tesla magnetic resonance imager. The bioelectrical activity of the brain was recorded in the standard way on the 16-channel diagnostic complex Spectrum+ as a part of the Neuron-Spectrum+ EEG signal unit. In addition to clinical and neurological examination, the state of their speech functions was also assessed. Before starting the course of treatment, all patients were consulted by a speech therapist using the methods of standard speech therapy examination and establishing the degree of speech disorder. During the initial speech therapy examination, the degree of speech disorder was established: in 14 children (21%), it corresponded to the 1st level, in 35 children (52%) – to the 2nd level, 19 children (27%) – to the 3rd level. Among children with ASD, the degree of speech disorder was more pronounced: in 18 children (65%) – level 1, in 20 children (35%) – level 2.

All 68 children received basic treatment for 4 weeks, which included speech therapy correction 3 times a week for 60 minutes, massage courses, and physiotherapy exercises. All children were randomized into two equal groups of 34 children each. Children from the first group, in addition to basic treatment, received drug therapy, which consisted of taking the drug cogivis 5 ml 2 times a day in the morning and afternoon, as well as taking 5 ml of the drug silenta in the evening. The duration of treatment was 4 weeks.

Results. Complex therapy with cogivis and silenta in 38 children with specific speech disorders showed a positive result in improving speech activity, understanding the addressed speech, decrease of the number of grammatical errors, asthenic manifestations, and increased attention and perseverance in 27 (71%) children with expressive and receptive speech disorders. Among children with speech disorders of the 1st level, positive dynamics in the form of the increase of the development of speech by the level 1 was observed in 57.7% of children, in children with speech disorders of the 2nd level – in 65.7%, of the 3rd level – 88.3%. In the subgroup with impaired development of predominantly expressive speech, positive dynamics was noted in 67.8% of cases. In the subgroup with a specific articulation disorder, an improvement of speech activity was observed in 71.5% of children.

Conclusion. In children with speech disorders, it is necessary to include the drugs with neuroadaptogenic action cogivis and silenta in the complex therapy.

Joint prescription of drugs with neuroadaptogenic action silenta and cogivis in children with speech disorders leads to improvement of their quality of life due to persistent improvement of speech development, improvement of vocabulary and speech quality, normalization of the emotional and behavioral sphere.

Keywords: speech disorders, autism spectrum disorders, epileptic encephalopathies, epilepsy – aphasia spectrum, cogivis, silenta.

■ ВВЕДЕНИЕ

Клиницисты педиатрического профиля, особенно детские неврологи, находятся на передовой профилактики, выявления и коррекции речевых нарушений у детей. Необходимость скрининга и своевременной диагностики задержек развития речи требует от специалиста глубоких знаний особенностей речевого развития у детей и причин его нарушений. Несмотря на то что такие факторы, как мужской пол, воспитание в двуязычной среде, порядок рождения и хронические или рецидивирующие воспаления среднего уха, могут играть определенную роль в формировании транзиторной задержки речевого развития,

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

большинству таких детей показано проведение скрининга на наличие расстройства аутистического спектра (РАС) и детальное неврологическое обследование [1]. Важно своевременно выявлять детей с нарушениями речи, возникающими на фоне общей задержки развития, расстройств аутистического спектра, генетических, неврологических и метаболических нарушений.

Речь – одна из самых сложных и важных функций нашей психики, которая развивается исключительно в социальной среде. Традиционно речь разделяют на рецептивную (возможность понимать речь) и экспрессивную (способность продуцировать речь). Для овладения навыками речи критически необходимо общение с окружающими людьми. К сожалению, в современном обществе все больше времени ребенок общается не с взрослыми, а со смартфоном или компьютером. Профилактика задержки развития речи заключается в обеспечении ребенка богатой языковой средой в рамках положительных социальных отношений. Всем родителям младенцев и детей раннего возраста необходимо давать рекомендации часто разговаривать с ребенком с использованием простых предложений и доброжелательной интонации, читать ребенку книги, использовать речь, чтобы описать и объяснить, что делает или видит ребенок в данный момент (комментирующая речь), разговаривать с ребенком во время игр и других активностей [2, 3]. Использование телефонов и других электронных устройств должно быть значительно ограниченным, особенно у детей до 2 лет [4].

Первые слова дети произносят примерно в возрасте 1 года. В течение первого года рост словарного запаса происходит медленно, примерно 1–2 слова в неделю. Как только словарный запас достигает около 50 слов, темпы развития ускоряются. Ребенок начинает усваивать 1–2 новых слова в день и объединять слова в двусоставные фразы. Увеличение темпов овладения языком соответствует процессам самоорганизации нейронных сетей и миелинизации белого вещества речевых путей [5]. В возрасте от 2 до 4 лет дети формируют свои лексические и грамматические навыки. К школьному возрасту, как правило, полностью формируются все аспекты речи. До 8 лет дети все еще могут иметь незрелые моторные навыки, но разборчивость речи в школьном возрасте должна составлять около 100% [1, 5].

Расстройства развития речи достаточно распространены среди детей. Около 16% детей имеют задержку на начальных этапах овладения речью, среди них примерно у 50% в дальнейшем развиваются стойкие нарушения в этой сфере [6]. Стойкие нарушения речи могут серьезно препятствовать повседневному функционированию, в том числе обучению, общению со сверстниками и социальному взаимодействию, что может приводить к развитию инвалидности.

До недавнего времени между специалистами не было согласованности в вопросе, какие термины необходимо употреблять при обозначении нарушений речи у детей. Традиционно применяются термины «общее недоразвитие речи» (ОНР), реже «дисфазия развития», «специфические речевые нарушения», «задержка развития речи» или «расстройство речи», а также «моторная алалия» [7].

Прояснить ситуацию была призвана мультинациональная команда из 59 экспертов в различных областях, результаты работы которой в

2015–2016 годах были обобщены в консенсусе относительно нарушений речи у детей [8, 9].

Экспертами были предложены термины для обозначения двух уровней нарушений речи у детей, которые отличаются по тяжести и прогнозу:

1. Developmental Language Disorder, DLD (расстройство развития речи) – нарушение речи у ребенка не связано с какими-либо медицинскими причинами (например, с органическим повреждением мозга). При этом DLD может сочетаться с другими нарушениями, например, с РАС или синдромом гиперактивности с дефицитом внимания.
2. Language Disorder (расстройство речи) – этот термин соответствует нашему термину «общее недоразвитие речи». Рекомендуется применять в том случае, если нарушение речи сохраняется у ребенка 6 лет и старше, вызывая серьезные проблемы в повседневной жизни. Прогноз для дальнейшего развития речи в таком случае неудовлетворительный.

Эксперты согласились с тем, что термин «расстройство речи» (language disorder) следует использовать для описания серьезных речевых проблем, которые, скорее всего, не исчезнут в дальнейшем. Эти проблемы затрудняют общение или способность к обучению ребенка. Часто сопутствующими для такого расстройства речи являются органические повреждения головного мозга, генетические синдромы, расстройства аутистического спектра и другие серьезные нарушения.

Хуже прогноз для дальнейшего развития речи [8, 9]:

- у детей с сопутствующими нарушениями коммуникации и социальных функций;
- у детей, которые при достижении 5 лет все еще имеют проблемы с речью;
- у детей с семейным анамнезом нарушений речи.

Не существует единой причины, которая бы определяла возникновение у ребенка нарушения речи, ведь чаще всего такое нарушение – это результат взаимодействия генетических, когнитивных и социальных факторов.

У мальчиков может наблюдаться незначительная задержка развития речевых навыков в сравнении с девочками. Также частота развития нарушений речи у мальчиков выше, а прогноз хуже, чем у девочек [10].

Дети, которые воспитываются в двуязычной среде (билингвы), способны изучать два языка одновременно, однако могут иметь меньший словарный запас из каждого отдельного языка, хотя их общий словарный запас может быть сопоставимым по размеру со словарным запасом одноязычных детей. Вначале дети-билингвы могут смешивать слова из двух языков, но со временем происходит их разъединение [11].

Другим источником транзиторной задержки речи может быть очередность рождения ребенка в семье. Детям, родившимся вторыми и позже, может уделяться несколько меньше внимания, чем первенцам, соответственно, они могут слышать меньше сформированной взрослой речи, общаясь в основном со старшими детьми [12].

Хронический средний отит с выпотом сам по себе не вызывает задержки развития речи, однако более распространен в семьях с

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

неудовлетворительными материально-бытовыми условиями, большим количеством детей, короткой продолжительностью грудного вскармливания, курением родителей и другими социальными факторами, которые могут предрасполагать к нарушениям речи [13].

Примерно 50% детей с задержкой речи в возрасте 2 лет догоняют речевые навыки до 3 лет. Дети с хорошими навыками символической игры и нормальным развитием рецептивной речи имеют лучший прогноз, чем дети с задержкой в этих сферах. Тем не менее все дети с задержкой речи должны пройти комплексное обследование у невролога и скрининг РАС [14].

Различные речевые нарушения также могут быть связаны со специфическими генетическими мутациями. Одиночная замена нуклеотидов в гене FOXP2, расположенном на хромосоме 7q31, может приводить к развитию расстройств из спектра детских речевых апраксий. При этих нарушениях страдает преобразование звуков в слова, моторное планирование речи, плавность, звукопроизношение и другие функции. Ген FOXP2 влияет на экспрессию другого гена – CNTNAP2, кодирующего нейрексин, который важен для развития мозга. Дети с мутациями FOXP2 могут страдать от задержки экспрессивной или рецептивной речи разной степени выраженности, оральной моторной диспраксии, дизартрии, нарушений чтения и правописания и др. При этих состояниях, как правило, не страдают ни интеллект, ни крупная или мелкая моторика, изредка отмечаются черты РАС [15].

Другие известные гены, связанные с нарушениями речи, включают AUTS14 (интеллектуальная недостаточность, РАС, нарушения речи), WBSCR (задержка экспрессивной речи, оральная апраксия, дислалия), KANSL1 (задержка моторного и речевого развития, нарушения экспрессивной и рецептивной речи, оральная диспраксия), GRIN2A (спектр эпилепсия – афазия, дизартрия, оральная диспраксия), SRCAP (дизартрия, гиперназальность, серьезные нарушения экспрессивной и рецептивной речи), GALT (нарушения экспрессивной и рецептивной речи, интеллектуальная недостаточность, дизартрия) и многие другие [15].

Хромосомные и другие генетические синдромы также во многих случаях сопровождаются нарушениями речевого развития. При синдроме Дауна речевые навыки часто страдают сильнее, чем невербальная коммуникация и моторика. При синдроме Вильямса отмечается позднее начало речи, частично связанное с задержкой моторного развития, в особенности с задержкой начала ритмических движений руками, которые обеспечивают моторный субстрат для появления канонического лепета (в норме 8–11 месяцев). Дефицит эластина, а также низкий мышечный тонус, которые приводят к общей задержке моторики, тоже могут быть вероятными причинами нарушений речи, которые отмечаются более чем у 50% детей с синдромом Вильямса. Несмотря на задержку, к школьному возрасту большинство детей с синдромом Вильямса компенсируют речевое развитие [16–19].

Синдром ломкой Х-хромосомы обусловлен тринуклеотидными повторами или мутациями гена FMR1. Дети с этим расстройством обычно страдают от задержки и нарушений речевых и коммуникативных навыков, высокого уровня тревоги, гиперактивности, а также в 20–25% случаев соответствуют критериям РАС [20].

Структурные поражения мозга могут негативно влиять на нормальное развитие речи. У детей с поражением лобных или височных участков левого или правого полушария может наблюдаться задержка на ранних стадиях развития речи. Например, при туберозном склерозе нарушение речи может быть связано как с локализацией туберсов в лобно-височных отделах, так и с генетически детерминированной задержкой миелинизации речевых трактов [21].

Эпилептические энцефалопатии (ЭЭ) также могут быть связаны с речевыми расстройствами. Специфической группой ЭЭ с нарушением речевых навыков в клинической картине являются расстройства спектра эпилепсии – афазии. При расстройствах данного спектра нарушения речи сопровождаются эпилептиформной активностью на ЭЭГ, эпилептическими припадками и расстройствами поведения и интеллекта. Спектр эпилепсии – афазии включает синдром Ландау – Клефнера, эпилептическую энцефалопатию с продолженной пик-волновой активностью во время медленного сна (ECSWS), аутосомно-доминантную роландическую эпилепсию с речевой диспраксией (ADRESD), промежуточное расстройство спектра эпилепсии – афазии (IEAD), атипичную детскую эпилепсию с цетрального-височными спайками (ACECTS) и детскую эпилепсию с центрально-височными спайками (CECTS). Также для обозначения расстройств спектра эпилепсии – афазии используют синоним «фокальная эпилепсия с расстройствами речи с наличием или без умственной отсталости» (epilepsy, focal, with speech disorder and with or without mental retardation (FESD)) [23–27].

Синдром Ландау – Клефнера (LKS) и эпилептическая энцефалопатия с продолженной пик-волновой активностью во время сна (ECSWS) представляют собой наиболее тяжелые формы ЭЭ из данного спектра. Оба расстройства характеризуются наличием продолженной пик-волновой активности в фазу медленного сна (CSWS). Большинство детей с синдромом Ландау – Клефнера переживают регресс в развитии речи в возрасте около 5 лет. В отличие от регрессивной формы РАС, когда потеря навыков происходит в возрасте до 3 лет, регресс при LKS начинается в более старшем возрасте (5–6 лет), с развитием вербальной агнозии (утраты способности понимать речь), в дальнейшем поражается экспрессивная речь с формированием афазии. Позже наблюдается развернутая картина болезни: отсутствие понимания речи, ребенок не выполняет инструкции, становится неуправляемым, вместо связной речи появляется словесная «окрошка», эхолалии, бессмысленное аутистикоподобное поведение, вербальная слуховая агнозия, ребенок изъясняется отдельными словами, проявляет агрессивность. Примерно 70% детей с LKS имеют эпилептические припадки, обычно фокального характера, поскольку эпилептиформная активность обычно регистрируется в лобно-височных отделах мозга. Абсансы встречаются у 50% пациентов, нередко возникают ночные фаринго-оральные феномены (как при роландической эпилепсии), особенно при пробуждении, реже генерализованные или гемиклонические приступы. У 40% детей афазия развивается через 1–2 года после начала припадков [28, 29].

При ECSWS около 50% детей имеют нормальное развитие в течение первых 2 лет жизни, в то же время остальные 50% развиваются с задержкой моторного и психо-речевого развития. Одновременно с

возникновением эпилептиформной активности во время фазы медленного сна большинство детей теряют приобретенные речевые, двигательные и поведенческие навыки, однако не у всех детей развивается тотальная афазия. Эпилептические припадки отмечаются у 80% детей с ECSWS, обычно в виде атипичных абсансов, гемиклонических или генерализованных тонико-клонических приступов [30]. Причиной развития ECSWS могут быть мутации в широком спектре генов, среди которых SCN2A, SLC9A6, DRPLA/ATN1, SRPX2, OPA3, KCNQ2, KCNA2, GRIN2A, CNKSR2, SLC6A1, KCNB1, а также наиболее часто GRIN2A [31].

Детская эпилепсия с центрально-височными спайками (CECTS) представляет собой более мягкую форму расстройств спектра эпилепсии – афазии. Дети с CECTS имеют типичные роландические приступы во время ночного сна и эпилептиформную активность в центрально-височных участках в виде роландических спайков или доброкачественных эпилептиформных паттернов детского возраста.

Эпилептические припадки при CECTS обычно возникают во время сна и проявляются подергиванием, покалыванием или онемением лица или языка, вызывают слюнотечение и нарушение речи. У большинства детей с данной формой эпилепсии приступы исчезают самостоятельно до конца подросткового возраста. Как правило, развитие ребенка не нарушается, однако некоторые дети испытывают трудности с координацией движений рта (оральная диспраксия) или нарушения речевого развития [25–27].

К спектру эпилепсии – афазии также относится приобретенный оперкулярный синдром, который проявляется эпизодами длительной гиперсаливации, сиалореи и оральной диспраксии в сочетании с роландическими спайками или ДЭРД без признаков эпилептического статуса медленного сна [32].

Также описан синдром ранней дисфазии, который проявляется тяжелой задержкой речи и нечастыми эпилептическими припадками с паттерном генерализованной пик-волновой активности или полиспайк-волн в височной, затылочной или роландической зоне. Эпилептиформная активность усиливается во время сна, однако эпилептический статус медленного сна развивается редко [23–24].

Другие состояния из спектра эпилепсии – афазии встречаются реже. У детей с промежуточным расстройством спектра эпилепсии – афазии (IEAD) отмечается задержка или регресс развития речи и эпилептиформная активность на ЭЭГ во время сна, с наличием эпилептических приступов или их отсутствием. При этом клиническая картина не соответствует критериям ЭЭ с продолженной пик-волновой активностью во время сна (ECSWS). При атипичной форме детской эпилепсии с центрально-височными спайками (ACECTS) регресс развития может приводить к нарушению речи, моторики, атаксии, диспраксии. Эпилептиформная активность при этой форме отмечается в лобно-височных или роландических участках мозга в виде ДЭРЖ. Речевые нарушения включают оральную диспраксию, трудности с развитием экспрессивной и рецептивной речи [33].

Все приведенные расстройства могут быть вызваны мутациями гена GRIN2A. Дети с мутациями данного гена имеют более тяжелое течение расстройств речи и эпилепсии, в частности, мутации гена GRIN2A

обнаруживают в 20% случаев LKS и ECSWS и лишь у 5% детей с CECTS. Ген GRIN2A кодирует субъединицу NMDA-рецептора, нормальная работа которых обеспечивает процессы синаптической пластичности, обучения, памяти и речи. NMDA-рецепторы также расположены в речевых центрах мозга и регулируют работу мозга во время стадии медленного сна. Мутации гена GRIN2A вызывают повреждение функции NMDA-рецепторов, что приводит к повышенному возбуждению нейронов и как результат – эпилептическим припадкам и эпилептиформной активности на ЭЭГ, приводящей к гибели нейронов. Изменения в GluN2A нарушают проведение нервного импульса в языковых центрах и разрушают нормальную активность мозга в стадии медленного сна [27–29].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность нейроадаптогенных препаратов когивис и силента в комплексной терапии нарушений речи у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы и получали лечение 68 детей в возрасте от 2 до 7 лет. Из них 28 соответствовали критериям РАС. У 40 детей было диагностировано специфическое расстройство речи. Обследование и лечение проводилось на базе отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины».

Всем детям было проведено комплексное обследование, которое включало сбор анамнеза с уточнением особенностей течения пре- и перинатального периода, клинико-неврологическое обследование, оценку по шкале Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), а также Global Impression Clinical Scale, инструментальные методы: видео-ЭЭГ-мониторинг во время ночного сна, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и МР-трактография с использованием магнитно-резонансного томографа Philips Achieva 3.0 Tesla. Биоэлектрическую активность головного мозга регистрировали стандартным способом на 16-канальном диагностическом комплексе Спектр+ в составе блока ЭЭГ-сигналов Нейрон-Спектр+. Видео-ЭЭГ-мониторинг ночного сна проводился в течение 8 часов с использованием того же прибора. Кроме углубленного обследования состояния нервной системы детей, оценивалось также состояние их речевых функций. Все пациенты перед началом курса лечения были проконсультированы логопедом с использованием методик стандартного логопедического осмотра и установлением степени недоразвития речи. При первичном логопедическом осмотре была установлена степень недоразвития речи. В группе детей со специфической задержкой речи у 8 детей (20%) она соответствовала 1-му уровню, у 21 ребенка (52,5%) – 2-му уровню, у 11 детей (27,5%) – 3-му уровню. Среди детей с РАС степень недоразвития речи была более выражена: у 18 детей (65%) – 1-го уровня, у 20 детей (35%) – 2-го уровня.

Все 68 детей в течение 4 недель получали лечение, которое включало логопедическую коррекцию 3 раза в неделю по 60 минут, курсы массажа и лечебной физкультуры. Методом рандомизации все дети были разделены на две равные группы по 34 ребенка. Дети из первой

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

группы в дополнение к базовому лечению получали медикаментозную терапию, состоящую из приема препарата когивис по 5 мл 2 раза в день в утреннее и дневное время, а также приема 5 мл препарата силента в вечернее время. Длительность лечения составляла 4 недели.

Состояние речевых функций детей оценивалось до и после начала лечения совместно с логопедом, а также по шкалам ATEC (субшкала I – речь и коммуникативные функции) и GCIS.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ SPSS Statistic.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При применении комплексной терапии с включением препаратов когивис и силента у 38 детей со специфическими расстройствами речи положительный результат (в виде улучшения речевой активности, понимания обращенной речи, снижения количества грамматических ошибок, астенических проявлений, а также повышения внимания и усидчивости) отмечен у 27 (71%) детей, страдающих расстройством экспрессивной и рецептивной речи. Среди детей с недоразвитием речи 1-го уровня позитивная динамика в виде повышения развития речи на 1 уровень наблюдалась у 57,7% детей, среди детей с недоразвитием речи 2-го уровня – у 65,7%, 3-го уровня – 88,3%.

В подгруппе с нарушением развития преимущественно экспрессивной речи положительная динамика отмечена в 67,8% случаев (в виде повышенной активности использования словарного запаса, улучшения грамматического строя речи, увеличения количества слогов в повторяемых фразах). В подгруппе со специфическим расстройством артикуляции наблюдали улучшение речевой активности у 71,5% детей. Кроме улучшения речевой функции, выявлена положительная динамика таких коморбидных состояний, как импульсивность, тревога, дефицит внимания, гиперактивность, нарушения ночного сна.

Для оценки эффективности лечения также использовалась шкала Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), которая состоит из 4 субшкал: I – речь и коммуникативные функции; II – социальные функции; III – сенсорные и когнитивные функции; IV – физические функции, поведение. Оценивалось количество баллов, набранных по субшкале I (речь и коммуникативные функции) до и после лечения. Оценка эффективности проводилась по следующим критериям:

a) отсутствие улучшения (увеличение количества баллов по соответствующей шкале менее чем на 20%);
b) умеренное улучшение (увеличение количества баллов по соответствующей шкале на 20–50%);
c) значительное улучшение (увеличение количества баллов по соответствующей шкале более чем на 50%).

Клинические результаты проведенного лечения приведены в таблице.

Данные ЭЭГ свидетельствовали об увеличении частоты α-ритма в затылочных отведениях у 78,5% детей и снижении индекса медленной активности дельта- и тета-диапазона в лобно-височных отделах мозга у 82,3% детей.

По результатам динамического наблюдения за детьми основной группы в течение 6 месяцев после окончания курса лечения было

Результаты лечения обследованных детей по субшкале I шкалы ATEC, абс. (%)

The results of treatment of the examined children according to subscale I of the ATEC scale, abs. (%)

Уровень ОНР	Количество детей со значительным улучшением после курса лечения в разных группах	
	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=34)
I	10 (76,9)	7 (53,8)
II	14 (70,0)	12 (60,5)
III	5 (83,3)	3 (50,0)

установлено, что достигнутая позитивная динамика имела стойкий характер у 89,5% детей. Выраженный эффект в виде продолжающегося улучшения словарного запаса в течение 2–3 месяцев после окончания лечения отмечался у 55,3% детей из основной группы, которые получали медикаментозную терапию с включением препаратов когивис и силента, у детей контрольной группы идентичный эффект наблюдался у 31,6% детей.

В предыдущих исследованиях показано позитивное влияние терапии с включением препаратов когивис и силента на речь, сенсорные и когнитивные функции детей с когнитивной эпилептиформной дезинтеграцией (88,2% пациентов). Также, по данным МР-трактографии, отмечено повышение средних показателей фракционной анизотропии и коэффициента диффузии в передних и задних отделах дугообразного тракта доминантного полушария, правого и левого крючкообразных трактов, а также в колене и валике мозолистого тела ($p<0,01$). Полученные показатели фракционной анизотропии свидетельствуют об относительном увеличении толщины и длины указанных трактов, а также увеличении объема миелиновых оболочек [34].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения речи у детей представляют собой полиэтиологическую группу расстройств, причины возникновения и механизмы развития которых остаются дискутабельными. Известно, что нарушения речи могут развиваться на фоне общей задержки развития, расстройств аутистического спектра, генетических, неврологических и метаболических нарушений. Отдельную группу нозологий представляют собой расстройства спектра эпилепсии – афазии, при которых нарушения речи развиваются на фоне злокачественной эпилептиформной активности в сочетании с эпилептическими припадками или без них.

У детей с нарушениями речевого развития следует включать в состав комплексной терапии препараты нейроадаптогенного действия когивис и силента. Когивис, как препарат стимулирующего действия, содержащий в составе глутамин, назначается в первой половине дня (утром и днем). Препарат особенно показан детям с задержкой развития речи в сочетании с нарушениями моторики, гипотонией, повышенной утомляемостью, дефицитом внимания, снижением памяти или когнитивным дефицитом.

В вечернее время и перед сном терапия дополняется приемом препарата силента, который содержит магний, L-триптофан, а также травяные экстракты с седативным действием. Данный препарат показан

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

детям с нарушениями речи в сочетании с проявлениями гиперактивности, импульсивности, тревоги, повышенной возбудимости, нарушениями засыпания и сна, наличием парасомний, эмоциональной лабильности, вегетативных нарушений.

Таким образом, совместное назначение препаратов нейроадаптогенного действия силента и когивис имеет позитивное кумулятивное действие благодаря балансу между стимулирующим и седативным действием, у детей с нарушениями речи приводит к улучшению качества их жизни благодаря стойкому улучшению речевого развития, словарного запаса и качества речи, нормализации эмоциональной и поведенческой сферы.

Вклад авторов: Кирилова Л.Г. – выбор темы, дизайн исследования, формирование выводов; Мирошников А.А. – литературный обзор, проведение исследования; Юзва А.А. – редактирование статьи.

Authors' contribution: Kyrylova L. – selection of the topic, design of research, writing conclusions; Miroshnykov A. – literary review, research; Yuzva A. – editing the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Feldman H.M. (2019) How Young Children Learn Language and Speech. *Pediatrics in review,* no 40 (8), pp. 398–411. Available at: https://doi.org/10.1542/pir.2017-0325.
2. Thiessen E.D., Girard S., Erickson L.C. (2016) Statistical learning and the critical period: how a continuous learning mechanism can give rise to discontinuous learning. *Wiley interdisciplinary reviews. Cognitive science*, no 7 (4), pp. 276–288. Available at: https://doi.org/10.1002/wcs.1394.
3. Weisleder A., Fernald A. (2013) Talking to children matters: early language experience strengthens processing and builds vocabulary. *Psychological science*, no 24 (11), pp. 2143–2152. Available at: https://doi.org/10.1177/0956797613488145.
4. (2016) Council on Communications and Media. Media and Young Minds. *Pediatrics*, no 138 (5), e20162591. Available at: https://doi.org/10.1542/peds.2016-2591.
5. Joanisse M.F., McClelland J.L. (2015) Connectionist perspectives on language learning, representation and processing. *Wiley interdisciplinary reviews. Cognitive science*, no 6 (3), pp. 235–247. Available at: https://doi.org/10.1002/wcs.1340.
6. Rosenbaum S., Simon P., Committee on the Evaluation of the Supplemental Security Income (SSI) Disability Program for Children with Speech Disorders and Language Disorders, Board on the Health of Select Populations, Board on Children, Youth, and Families, Institute of Medicine, Division of Behavioral and Social Sciences and Education, & National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016) *Speech and Language Disorders in Children: Implications for the Social Security Administration's Supplemental Security Income Program*. National Academies Press (US).
7. Bobylova M.Yu., Kapustina A.A., Braudo T.A., Abramov M.O., Klepikov N.I., Panfilova E.V. (2017) Motornaya i sensornaya alaliya: slozhnosti diagnostiki [Motor and sensory speech delay: diagnostic difficulties]. *Russkij zhurnal detskoj nevrologii,* no 2 (4), pp. 32–42. Available at: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2017-12-4-32-42.
8. Bishop D.V., Snowling M.J., Thompson P.A., Greenhalgh T., CATALISE consortium (2016) CATALISE: A Multinational and Multidisciplinary Delphi Consensus Study. Identifying Language Impairments in Children. *PloS one*, no 11 (7), e0158753. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158753.
9. Bishop D., Snowling M.J., Thompson P.A., Greenhalgh T. and the CATALISE-2 consortium (2017) Phase 2 of CATALISE: a multinational and multidisciplinary Delphi consensus study of problems with language development: Terminology. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, no 58 (10), pp. 1068–1080. Available at: https://doi.org/10.1111/jcpp.12721.
10. Barbu S., Nardy A., Chevrot J.P., Guellaï B., Glas L., Juhel J. (2015) Sex Differences in Language Across Early Childhood: Family Socioeconomic Status does not Impact Boys and Girls Equally. *Lemasson AFront Psychol*., no 6, 1874. DOI=10.3389/fpsyg.2015.01874
11. Hoff E., Core C. (2015) What Clinicians Need to Know about Bilingual Development. *Seminars in speech and language*, no 36 (2), pp. 89–99. Available at: https://doi.org/10.1055/s-0035-1549104.
12. Oshima-Takane Y., Goodz E., Derevensky J. (1996) Birth Order Effects on Early Language Development: Do Second-born Children Learn from Overheard Speech? *Child Development,* no 67 (2), pp. 621–634. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.1996.tb01755.x.

13. Carvalho A., Lemos S.M., Goulart L.M. (2016) Language development and its relation to social behavior and family and school environments: a systematic review. *CoDAS*, no 28 (4), pp. 470–479. Available at: https://doi.org/10.1590/2317-1782/20162015193.
14. Luyster R.J., Kadlec M.B., Carter A., Tager-Flusberg H. (2008) Language assessment and development in toddlers with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, no 38 (8), pp. 1426–1438. Available at: https://doi.org/10.1007/s10803-007-0510-1.
15. Morgan A., Fisher S.E., Scheffer I., Hildebrand M. (2016) *FOXP2*-Related Speech and Language Disorders. *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle.
16. Lang S., Bartl-Pokorny K.D., Pokorny F.B., Garrido D., Mani N., Fox-Boyer A.V., Zhang D., Marschik P.B. (2019) Canonical Babbling: A Marker for Earlier Identification of Late Detected Developmental Disorders? *Current developmental disorders reports*, no 6 (3), pp. 111–118. Available at: https://doi.org/10.1007/s40474-019-00166-w.
17. Iverson J.M., Hall A.J., Nickel L., Wozniak R.H. (2007) The relationship between reduplicated babble onset and laterality biases in infant rhythmic arm movements. *Brain and language,* no 101 (3), pp. 198–207. Available at: https://doi.org/10.1016/j.bandl.2006.11.004.
18. Masataka N. (2001) Why early linguistic milestones are delayed in children with Williams syndrome: late onset of hand banging as a possible rate-limiting constraint on the emergence of canonical babbling. *Developmental Science,* no 4, pp. 158–164. Available at: https://doi.org/10.1111/1467-7687.00161.
19. Mervis C.B., Velleman S.L. (2011) Children with Williams Syndrome: Language, Cognitive, and Behavioral Characteristics and their Implications for Intervention. *Perspectives on language learning and education,* no 18 (3), pp. 98–107. Available at: https://doi.org/10.1044/lle18.3.98.
20. Razak K.A., Dominick K.C., Erickson C.A. (2020) Developmental studies in fragile X syndrome. *Journal of neurodevelopmental disorders,* no 12 (1), p. 13. Available at: https://doi.org/10.1186/s11689-020-09310-9.
21. Lewis W.W., Sahin M., Scherrer B., Peters J.M., Suarez R.O., Vogel-Farley V.K., Jeste S.S., Gregas M.C., Prabhu S.P., Nelson C.A. 3rd, Warfield S.K. (2013) Impaired language pathways in tuberous sclerosis complex patients with autism spectrum disorders. *Cerebral cortex,* no 23 (7), pp. 1526–1532. Available at: https://doi.org/10.1093/cercor/bhs135.
22. Rowe M.L., Levine S.C., Fisher J.A., Goldin-Meadow S. (2009) Does linguistic input play the same role in language learning for children with and without early brain injury? *Developmental psychology*, no 45 (1), pp. 90–102. Available at: https://doi.org/10.1037/a0012848.
23. Carvill G.L., Regan B.M., Yendle S.C., O'Roak B.J., Lozovaya N., Bruneau N., Burnashev N., Khan A., Cook J., Geraghty E., Sadleir L.G., Turner S.J., Tsai M.H., Webster R., Ouvrier R., Damiano J.A., Berkovic S.F., Shendure J., Hildebrand M.S., Szepetowski P., Mefford H.C. (2013) GRIN2A mutations cause epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Nature genetics*, no 45 (9), pp. 1073–1076. Available at: https://doi.org/10.1038/ng.2727.
24. Lemke J.R., Lal D., Reinthaler E.M., Steiner I., Nothnagel M., Alber M., Geider K., Laube B., Schwake M., Finsterwalder K., Franke A., Schilhabel M., Jähn J.A., Muhle H., Boor R., Van Paesschen W., Caraballo R., Fejerman N., Weckhuysen S., De Jonghe P., von Spiczak S. (2013) Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nature genetics*, no 45 (9), pp. 1067–1072. Available at: https://doi.org/10.1038/ng.2728.
25. Lesca G., Rudolf G., Bruneau N., Lozovaya N., Labalme A., Boutry-Kryza N., Salmi M., Tsintsadze T., Addis L., Motte J., Wright S., Tsintsadze V., Michel A., Doummar D., Lascelles K., Strug L., Waters P., de Bellescize J., Vrielynck P., de Saint Martin A., Szepetowski P. (2013) GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nature genetics*, no 45 (9), pp. 1061–1066. Available at: https://doi.org/10.1038/ng.2726.
26. Tsai M.H., Vears D.F., Turner S.J., Smith R.L., Berkovic S.F., Sadleir L.G., Scheffer I.E. (2013) Clinical genetic study of the epilepsy – aphasia spectrum. *Epilepsia*, no 54 (2), pp. 280–287. Available at: https://doi.org/10.1111/epi.12065.
27. Turner S.J., Morgan A.T., Perez E.R., Scheffer I.E. (2015) New genes for focal epilepsies with speech and language disorders. *Current neurology and neuroscience reports*, no 15 (6), p. 35. Available at: https://doi.org/10.1007/s11910-015-0554-0.
28. Evtushenko S.K. (2006) Elektricheskij epilepticheskij status sna i epilepticheskie encefalopatii u detej (klinika, diagnostika, lechenie) [Electric epileptic status of sleep and epileptic encephalopathy in children (clinical manifestations, diagnostics, treatment)]. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal,* no 1 (5).
29. Evtushenko S.K. (2012) Destructive and difficult-to-treat epileptic forms and epileptic encephalopathies in children. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal,* no 6 (52), pp. 15–26.
30. Samanta D., Al Khalili Y. (2021) *Electrical Status Epilepticus In Sleep,* StatPearls Publishing. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553167/.
31. Caraballo R.H., Veggiotti P., Kaltenmeier M.C., Piazza E., Gamboni B., Lopez Avaria M.F., Noli D., Adi J., Cersosimo R. (2013) Encephalopathy with status epilepticus during sleep or continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: a multicenter, long-term follow-up study of 117 patients. *Epilepsy research*, no 105 (1–2), pp. 164–173. Available at: https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.02.010.
32. Sculier C., Tilmant A.S., De Tiège X., Giurgea S., Paquier P., Rudolf G., Lesca G., Van Bogaert P. (2017) Acquired epileptic opercular syndrome related to a heterozygous deleterious substitution in GRIN2A. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*, no 19 (3), pp. 345–350. Available at: https://doi.org/10.1684/epd.2017.0931.
33. Gobbi G., Boni A., Filippini M. (2006) The spectrum of idiopathic Rolandic epilepsy syndromes and idiopathic occipital epilepsies: from the benign to the disabling. *Epilepsia*, no 47, suppl. 2, pp. 62–66. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00693.x.
34. Kirilova L.G. (2021) Kognitivnaya dezintegraciya kak rasstrojstvo nejrorazvitiya detskogo vozrasta: klassifikaciya, diagnostika i vozmozhnosti terapii [Cognitive disintegration as a neurodevelopmental disorder of childhood: classification, diagnostics and options of therapy]. *Pediatriya. Vostochnaya Evropa,* no 9 (1), pp. 63–77. doi: https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.1.006

Подана/Submitted: 31.08.2021
Принята/Accepted: 20.09.2021
Контакты/Contacts:

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ