

Когитум в детской неврологии и психиатрии (опыт практического применения)

© А.В. ГОРЮНОВА, Ю.С. ШЕВЧЕНКО, А.В. ГОРЮНОВ

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия; ФГБНУ НЦПЗ, Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Россия

Резюме

В обзорной части статьи приведены современные данные о роли синтетического аналога аспарагиновой кислоты N-ацетиласпартата (NAA) в различных биохимических реакциях метаболизма в центральной нервной системе (ЦНС). Отмечено его важное значение в качестве биомаркера психоневрологических нарушений, выявленное при использовании магнитно-резонансной спектроскопии. Представлены собственные результаты применения препарата Когитум, синтетического аналога NAA, у детей при последствиях черепно-мозговой травмы, задержке психоречевого развития, гиперкинетическом расстройстве и в комплексной терапии шизотипического расстройства. Оценено его влияние на когнитивный дефицит, астению. Показан нейротрофический эффект Когитума, который прицельно воздействует на когнитивные и астенические нарушения при этих заболеваниях.

Ключевые слова: Когитум, N-ацетиласпартат, когнитивный дефицит, астения, задержка психического развития, гиперкинетическое расстройство, шизотипическое расстройство.

Сведения об авторах:

Горюнова А.В. — e-mail: avgorjuvova@mail.ru; моб. тел.: +7(916)282-3688; <https://orcid.org/0000-0002-9774-6575>

Шевченко Ю.С. — e-mail: europsy@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1968-5823>

Горюнов А.В. — e-mail: alvgor21@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2851-8843>

Как цитировать:

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(?)1-9. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190721>

Cogitum in children's neurology and psychiatry (experience in the practical use)

© A.V. GORYUNOVA, YU.S. SHEVCHENKO, A.V. GORYUNOV

Russian Medical Academy of Advanced Professional Education, Moscow, Department of Children's Psychiatry and Psychotherapy, Mental Health Research Center, Department of Child Psychiatry, Moscow, Russia

Abstract

The authors review current data on the role of the synthetic aspartic acid analogue N-acetylaspartate (NAA) in various biochemical metabolic reactions in the CNS. Its importance as a biomarker for neuropsychiatric disorders identified using magnetic resonance spectroscopy (MRS) is noted. The authors present their own results of the use of cogitum, a synthetic analogue of NAA, in children with the effects of traumatic brain injury, mental retardation, hyperactivity disorder and in the complex therapy of schizotypal disorder. Effects of cogitum on cognitive deficit, asthenia are evaluated. The neurotrophic effect of the drug, which specifically affects cognitive and asthenic disorders in these diseases, is shown.

Keywords: cogitum, N-acetylaspartate, cognitive deficit, asthenia, impaired mental function, hyperactivity disorder, schizotypal disorder.

Information about the authors:

Goryunova A.V. — e-mail: avgorjuvova@mail.ru; tel.: +7(916)282-3688; <https://orcid.org/0000-0002-9774-6575>

Shevchenko Yu.S. — e-mail: europsy@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1968-5823>

Goryunov A.V. — e-mail: alvgor21@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2851-8843>

To cite this article:

Goryunova AV, Shevchenko YuS, Goryunov AV. Cogitum — audit of the accumulated experience and the prospect of application in children's neurology and psychiatry. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(?)1-9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190721>

Автор, ответственный за переписку: Горюнова А.В. — e-mail: avgorjuvova@mail.ru

Corresponding author: Goryunova A.V. — e-mail: avgorjuvova@mail.ru

Действующее вещество препарата Когитум — синтетический аналог 2-й по распространенности в головном мозге молекулы N-ацетиласпартата (NAA), который является калийной солью ацетиламиноуксина (соль ацетиламиноянтарной кислоты). Препарат часто ошибочно путают с янтарной кислотой, от которой он отличается наличием ацетатной и аминной групп. Так, химическая формула янтарной кислоты — $C_4H_6O_4$, а у препарата Когитум — $C_6H_9NO_5$. NAA является производным аспарагиновой кислоты, неэссенциальной (заменяемая) аминокислоты, синтезирующейся в организме из аспарагина. Аспарагиновая кислота представляет собой эндогенное биоспецифическое соединение, которое содержится преимущественно в тканях центральной нервной системы (ЦНС) [1—4]. NAA отличается от аспарагиновой кислоты дополнительной ацетатной группой.

Как показали работы J. Moffett и соавт. (2007 г.), специфичный для нервной системы метаболит NAA синтезируется из аспартата и ацетил-кофермента А в митохондриях нейронов и, по-видимому, является ключевым звеном в различных биохимических реакциях метаболизма в ЦНС [4—6]. Одной из первых была доказана важная роль NAA в регуляции осмотических процессов в мозге и аксоноглиального сигналинга [6, 7]. В дальнейшем было обнаружено участие NAA в образовании пиримидиновых оснований, метаболизме азотистых веществ и синтезе мочевины, участие в реакциях переаминирования, трансформации углеводов в глюкозу (с последующим созданием запасов гликогена) [7]. Во время раннего развития ЦНС, в постнатальном периоде, идет увеличение продукции NAA в нейронах, одновременно повышается экспрессия липогенных ферментов в олигодендроцитах, включая расщепляющий NAA фермент аспартоциклазу (АСПА) [7, 8]. Важным открытием явилось обнаружение мутации гена АСПА при генетически обусловленном заболевании детей раннего возраста — болезни Канавана, которая приводит к фатальной лейкодистрофии. NAA транспортируется из нейронов в цитоплазму олигодендроцитов, где АСПА расщепляет ацетатный фрагмент для использования в синтезе жирных кислот и стероидов. Полученные жирные кислоты и стероиды затем используются в качестве строительных блоков для синтеза миелиновых липидов [9]. Когда постнатальная миелинизация завершена, NAA может продолжать участвовать в обмене липидов миелина у взрослых, но, по-видимому, имеет и другие функции, включая биоэнергетическую роль в нейрональных митохондриях [4, 10].

Новые технологии для изучения нейрофизиологических и нейрохимических механизмов мозговой деятельности (функциональная ЭЭГ, МРТ-спектроскопия, когнитивная спектроскопия), молекулярно-генетические методы исследования выявили новые характеристики NAA и ее роль в процессах на

микроструктурном и молекулярном уровнях. Так, NAA самостоятельно не принимает непосредственного участия в глутаматергической нейрональной передаче, но, являясь прямым предшественником нейромедиатора N-ацетиласпартилглутамата, наиболее концентрированного нейропептида в мозге человека, играет важную роль в процессах нейротрансмиссии [4, 11]. Среди новых методов прижизненной визуализации головного мозга большое значение имеет протонная H-MRS, чаще называемая в отечественной медицине магнитно-резонансной спектроскопией (MRS), которая обеспечивает неинвазивное количественное определение нейрохимических веществ и их метаболитов в определенных областях ЦНС. В ходе многочисленных исследований с использованием MRS было установлено диагностическое значение протонного сигнала NAA как индикатора дисфункции нейрона [12—15]. Сниженные уровни NAA, обнаруженные с помощью MRS, могут быть чрезвычайно ценным маркером повреждения головного мозга после инсульта или гипоксии [15]. Прогнозы исходов, основанные на уровнях NAA и лактата при MRS, оказались довольно точными для церебральной ишемии, инсульта [15—19] и гипоксии новорожденных [20, 21]. В дальнейших исследованиях было показано, что NAA как маркер в методах нейровизуализации нейропсихологических оценок и шкал позволяет исследовать индивидуальные изменения когнитивных способностей с методологической точностью [22, 23]. Эти исследования показывают, что NAA может играть ключевую роль в качестве маркера при MRS для оценки целостности, количества и функциональности нейронов.

В ряде исследований [22, 23] было отмечено, что NAA как маркер при использовании методов нейровизуализации позволяет выявлять индивидуальные изменения когнитивных способностей. В свете этих данных большой интерес представляют результаты работ, приведенные в обзоре Н.В. Баймеевой и И.И. Мирошниченко [24]. Они показали, что болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрению, рассеянный склероз и болезнь Канавана характеризуют разные концентрации NAA и N-ацетиласпартата в ткани головного мозга. Это подтверждает мнение о том, что NAA и N-ацетиласпартат можно считать маркерами и некоторых форм психических и неврологических заболеваний. Об этом свидетельствуют и факты изменения содержания NAA в определенных отделах мозга в ответ на проводимую лекарственную терапию [25]. Отдельного внимания заслуживают исследования, изучающие связь NAA и когнитивных способностей как у здоровых, так и у пациентов с нарушениями в интеллектуальной сфере [26].

Весьма перспективными в онкологии считаются исследования, связанные с изучением роли NAA/N-ацетиласпартата при глиомах [27]. Привлекают к себе внимание и выраженные протекторные свойства

аспарагиновой кислоты (включая нейротропное и гепатотропное действие), а также ее способность снижать негативные последствия воздействия радиации на организм [28]. Аспарагиновая кислота обладает также выраженным иммуномодулирующим действием (стимулирует образование антител и иммуноглобулина); играет важную роль в процессе передачи генетической информации (участвует в процессах синтеза РНК и ДНК). Участвуя в ряде метаболических реакций, включая упоминавшийся выше процесс накопления гликогена в тканях, она способствует повышению физической выносливости [6, 29].

Исходя из современных представлений о свойствах и функциях НАА в ЦНС, можно сделать заключение о терапевтических возможностях препарата Когитум, который не отличается по химическим и терапевтическим свойствам от НАА¹. В России и странах ближнего зарубежья препарат Когитум, который относят к фармакологической группе «Общетонирующие средства и адаптогены»², широко применяется с середины 90-х годов прошлого века в неврологии, в том числе и детской, а также в педиатрии, психиатрии, реабилитологии [30—35]. В авторской классификации нейротропных, ноотропов и нейрометаболитов И.С. Зозули и соавт. (2005) относят Когитум к подгруппе «Препараты с комбинированным механизмом действия (коррекция энергетического обмена)» [30].

Полученные к настоящему времени клинические данные свидетельствуют о том, что препарат обладает ноотропным, вегетостабилизирующим, тимолептическим действием, он также нивелирует психоэмоциональные нарушения, нормализует сон, повышает работоспособность. Активируя процесс умственной деятельности, повышая концентрацию, устойчивость и объем внимания, улучшая память, Когитум выступает в качестве корректора нарушений когнитивных функций. Кроме того, он обладает антиастеническим, антидепрессивным и психостимулирующим свойствами. Очень важным является мозг-специфическое адаптогенное действие Когитума, связанное с повышением устойчивости нервных клеток к повреждающим воздействиям различной природы. Увеличивая энергетический потенциал организма, он повышает физическую выносливость. Отраженные в существующей литературе наблюдения применения Когитума при разных заболеваниях [34—44] показали, что его целесообразно назначать при соматогенных астенических состояниях, после черепно-мозговых травм (ЧМТ), общих инфекций и нейроинфекций при синдроме хронической усталости, синдроме вегетативной дисфункции, хронической головной боли напря-

жения, при интенсивных физических или интеллектуальных нагрузках [34, 35]. Помимо этого, в детской психоневрологии препарат активно применяется при задержке моторного, психоречевого развития, последствиях перинатальной церебральной ишемии, детском церебральном параличе, гидроцефалии [32, 33]. Когитум оказался эффективным при лечении детей и подростков с синдромом вегетативной дистонии [36], а также в комплексной терапии эпилепсии у детей [37]. Отмечена эффективность Когитума при астенических состояниях различного генеза [35, 38, 39], умственной отсталости различной степени, посттравматическом стрессовом расстройстве, синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [40, 41]. Есть основания считать, что рассматриваемый препарат может быть успешно применен и при расстройствах шизофренического и аутистического спектров в детском возрасте [42—44].

Несмотря на достаточно большое число исследований по применению Когитума в детской неврологии и психиатрии, спектр его терапевтической активности с учетом особенностей неврологической и психопатологической симптоматики при отдельных заболеваниях остается недостаточно изученным. Это послужило основанием для обобщения накопленных нами наблюдений, касающихся влияния Когитума на когнитивные функции и астенические расстройства при неврологической и психиатрической патологии разного генеза у детей на основе применения методов клинического неврологического, психопатологического и патопсихологического анализа.

Работа проводилась на базе кафедры детской психиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования и в Отделе детской психиатрии Научного центра психического здоровья в 2010—2019 гг. Перед началом исследования было получено информированное согласие родителей на обследование и прием препарата, а также одобрение локального этического комитета учреждения.

В данной статье приведены результаты наблюдения четырех групп детей 5—15 лет. В 1-ю группу вошли 12 пациентов с диагнозом «закрытая черепно-мозговая травма (ЗЧМТ)», во 2-ю — 12 пациентов с диагнозом «задержка психоречевого развития» (ЗППР), в 3-ю — 10 человек с диагнозом «гиперкинетическое расстройство», 4-ю группу составили 11 пациентов с диагнозом «шизотипическое расстройство». Оценивали изменение когнитивных показателей и выраженность астенических расстройств в процессе терапии Когитумом, который назначали по 250 мг 2 раза в день в течение 30 дней. Анализ эффективности препарата проведен и изложен последовательно в каждой группе. В работе соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и Правилами клинической практики в Российской Феде-

¹Инструкция по применению лекарственного препарата Когитум для медицинского применения. 2006, П N01 1377/01-020811.

²Регистр лекарственных средств в России (РЛС) 2000 г.

Таблица 1. Динамика показателей психофизиологических процессов у детей после ЗЧМТ

Table 1. Dynamics of indicators of psychophysiological processes at children after closed craniocerebral trauma

| Показатель | До лечения | После лечения | 10–11 лет (N) |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|
| | <i>M±m</i> | <i>M±m</i> | <i>M±m</i> |
| Арифметические вычисления, % успешных ответов | 84,00±4,47 | 91,00±2,23 | 99,81±0,96 |
| Память на цифры, среднее число правильных ответов | 4,57±0,53 | 5,12±0,77 | 5,71±0,75 |
| Память на буквы, среднее число правильных ответов | 3,75±0,5 | 4,1±0,5 | 4,71±0,72 |
| Красно-черные таблицы | 2 мин 20 с ± 20 с | 1 мин 50 с ± 18 с | 1 мин 30 с ± 20 с |

рации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Применение Когитума у больных с последствиями ЗЧМТ

Основанием для назначения Когитума в ранний период после ЗЧМТ послужили результаты исследований MRS [45], показавшие снижение уровня NAA при ЧМТ, а также установление основного повреждающего механизма при сотрясении головного мозга — нарушение целостности нейрональных аксонов. В исследование включены 12 детей (8 мальчиков и 4 девочки) в возрасте от 10 до 13 лет (средний возраст 11,3 года), перенесших ЗЧМТ, с жалобами на головные боли, быструю утомляемость, раздражительность, трудности в обучении, снижение памяти, невнимательность. При решении поставленных задач применяли шкалу ВАШ для оценки болевого синдрома, с целью объективизации когнитивных нарушений использовали серию компьютерных программ: «Арифметические вычисления» для определения скорости и точности простейших арифметических действий, для исследования зрительной памяти «Память на цифры и буквы» и тесты «Красно-черные таблицы» и «Внимание по расстановке чисел» из тестовой компьютерной системы (ТКС) «Психомат» до и после приема препарата Когитум.

Обследование после окончания лечения показало улучшение общего соматического состояния. В неврологическом статусе у 86% детей сохранились рассеянные неврологические знаки в виде горизонтального нистагама, асимметрии и оживления сухожильных рефлексов, мягких координаторных нарушений. Выраженность симптомов вегетативной дисфункции значительно уменьшилась. В психическом состоянии также отмечена заметная положительная динамика: выровнялось настроение, снизилась раздражительность, улучшились успеваемость, память, уменьшились головные боли. Средняя оценка по ВАШ в начале исследования составила 7,4 балла, после исследования — 6,1 балла. У 27% детей головные боли прекратились.

Анализ результатов психометрических тестов ТКС «Психомат» у детей после сотрясения головного мозга при первом обследовании до лечения показал худшие показатели по сравнению с нормативными. После курса лечения Когитумом отмечено

достоверное улучшение зрительной и слухоречевой памяти, улучшилась способность к сосредоточению, расширились объем и распределение внимания. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Из побочных эффектов следует отметить возникшие на первой неделе терапии усиление раздражительности, плаксивость, гиперактивность, расстройства сна у 2 детей, что потребовало уменьшения дозы препарата до 250 мг/сут.

Таким образом, на основании полученных результатов можно рекомендовать применение Когитума в дозе 250–500 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней как непосредственно после сотрясения головного мозга, так и повторными курсами с интервалом в 3–6 мес.

Применение Когитума для коррекции задержки психоречевого развития у детей дошкольного возраста

Задержка психического развития обычно диагностируется в возрасте от 2 до 7 лет. В инструкции по медицинскому применению препарата Когитум сообщается, что «отсутствуют клинические данные» по его применению у детей до 7 лет.

Вместе с тем результаты экспериментальных исследований с помощью протонной МР-спектроскопии головного мозга детей с задержками развития старше 2 лет (средний возраст 5 лет) показывают снижение соотношения NAA/креатинина (Cr) в лобных ($p < 0,001$) и париетозатылочных ($p < 0,017$) областях в белом веществе по сравнению с контрольными субъектами соответствующего возраста [46]. Полученные данные косвенно свидетельствуют о нарушении миелинизации и развития нейронов и их дендритов в этих областях головного мозга и дают основания для назначения Когитума детям дошкольного возраста. За последние 5 лет появились сообщения о положительном опыте применения Когитума у детей дошкольного возраста с неврологическими и психическими расстройствами [32, 33, 41]. Опираясь на эти данные, мы провели открытое исследование применения Когитума у 12 детей с ЗППР раннего школьного возраста — 5–7 лет (средний возраст 6,4 года). Основной причиной ЗППР являлись последствия перинатального поражения: церебральной ишемии (8 детей) и инфекционно-гипоксических факторов (4 детей). На передний план выступали нарушения

Таблица 2. Показатели внимания и памяти до и после терапии Когитумом у детей с ЗППР

Table 2. Indicators of attention and memory before and after therapy Cogitum at children with psycho-speech development delay

| Показатель | До лечения ЗППР (средний показатель) | После лечения ЗППР (средний показатель) |
|--|---|--|
| Тест на произвольное внимание «Фигурные таблицы» | 32,2 | 21,1 |
| Исследование объема внимания | 4,2 (точки) | 6,2 |
| Исследование вербальной памяти (10 слов) | 4,6 | 5,6 |
| Диагностика образной памяти (6 слов и более) | 5,4 | 6,1 |

запоминания, трудности включения в процесс обучения, низкая скорость осмысления, отвлекаемость, задержка развития речи.

Контроль динамики познавательных и речевых функций осуществляли с помощью проверочных таблиц, в которых регистрировали результаты заданий на понимание и использование речи, уровень активного словаря, коммуникативную функцию речи, использование личных местоимений, формирование понятий (форма, цвет, счет) и обобщений, пространственных представлений. Для определения уровня интеллекта использовали тест Векслера (модифицированный вариант), тест на простые аналогии, сюжетные картинки.

Для объективизации динамики показателей внимания и памяти использовали психологические методики и тесты, которые представлены в **табл. 2**.

После проведенного курса лечения родители обследуемых детей отметили значительное расширение активного словаря, улучшение внимания и включения в процесс обучения, поведения. Наши данные подтверждают эффективность Когитума при задержке психического и речевого развития, в том числе сенсомоторной алалии у детей.

Применение Когитума в терапии гиперкинетического расстройства у детей

Известно, что гиперкинетическое расстройство, или СДВГ, напрямую связано с нарушениями в системе торможения, что сопровождается дефицитом функции контроля поведения. В основе СДВГ нередко лежат резидуальные явления раннего органического поражения ЦНС различного генеза, включая перинатальные поражения, последствия перенесенной ЧМТ, нейроинфекции, поэтому необходимость включения церебропротекторов в схему терапии СДВГ, в том числе Когитума, отмечена многими исследователями [40, 41].

В амбулаторных условиях обследовали 10 детей (все мальчики) с диагнозом «гиперкинетическое расстройство» в возрасте от 8 до 11 лет. Диагноз установлен на основании критериев МКБ-10. Для объективизации изменений использовали шкалу оценки симптомов гиперактивного расстройства внимания (СДВГ), основанную на критериях диагностики МКБ-10 (версия для воспитателей и учителей детей в возрасте от 6 до 12 лет). Шкала включает субшка-

лы: когнитивные проблемы, связанные с нарушением внимания; гиперактивность; импульсивность [47].

В ходе обследования детей с СДВГ с целью исследования внимания и памяти использовали тест Тулуз—Пьерона с измерением скорости и точности выполнения заданий. Исследование слухоречевой осуществляли по методике А.Р. Лурия «Запоминание 10 слов», которая позволяет исследовать такие процессы памяти, как запоминание, сохранение и воспроизведение, а также оценить активность и произвольность внимания, запоминание, сохранение, воспроизведение, утомляемость. Обследование детей с гиперкинетическим расстройством проводили двукратно: перед началом лечения и после его окончания (30-й день).

На фоне терапии Когитумом отмечена положительная динамика скорости выполнения теста Тулуз—Пьерона. До лечения у детей 8—9 лет скорость составила 16—17 с, а после курса терапии — 21—30 с при норме 33—41 с, у старших детей (10—12 лет) скорость увеличилась с 16—23 до 24—28 с при норме 26—36 с.

Показатели точности выполнения теста Тулуз—Пьерона у обследуемых до лечения была несколько ниже возрастной нормы — 0,87—0,89 у детей 8—9 лет (норма 0,92) и 0,89—0,91 у детей 10—12 лет (норма 0,93—0,95). После лечения точность также оставалась ниже нормы, но отмечена положительная динамика: 0,90 (8—9 лет), 0,92 (10—12 лет).

На первом обследовании слухоречевой памяти при третьем предъявлении ни один ребенок не воспроизвел 9—10 слов, меньше количество слов (8—7) повторили 63% детей, остальные — меньше 6 слов. У всех детей появились «лишние» слова, на которых они застревают. Это свидетельствует о нарушении концентрации внимания и расторможенности. Воспроизвели меньше слов 8 (66,7%) детей, что может свидетельствовать об утомляемости или нарушении внимания. Объем слуховой кратковременной памяти до обследования составил 5 ± 1 слово, а долговременной 4 ± 2 слова (нормой считается объем, равный 7 ± 2 слова).

После курса лечения Когитумом у детей с СДВГ отмечено увеличение объема слухоречевой памяти, как кратковременной, так и долговременной, уменьшилась утомляемость. При клинической оценке состояния пациентов неблагоприятных явлений за вре-

мя лечения Когитумом не было зарегистрировано ни в одном случае. Отмечено положительное влияние терапии Когитумом на выраженность сопутствующих нарушений: у 3 пациентов наблюдали регресс тиков, у 2 — головных болей напряжения, у 2 детей улучшилось засыпание.

В нашем исследовании не было достигнуто статистически значимого улучшения в клинических проявлениях СДВГ, но на уровне тенденции отмечено улучшение в сфере внимания и импульсивности. Не вызывает сомнения, что позитивное влияние Когитума на когнитивную сферу, в том числе на показатели управляющего контроля, концентрацию направленного и распределенного внимания, слухоречевой памяти, достигается уже через месяц фармакотерапии. Эти начальные позитивные изменения могут служить основой для достижения значимых клинических результатов и преодоления типичных для СДВГ нарушений в различных сферах деятельности, а также в социально-психологической адаптации при проведении длительной лекарственной терапии и оказании комплексной междисциплинарной помощи пациентам с СДВГ.

Применение Когитума в комплексной терапии шизотипического расстройства у детей

Изменение концентрации NAA в определенных отделах головного мозга при заболеваниях шизофренического спектра отмечено в многочисленных исследованиях [48—52]. Учитывая эти данные, изучают предположение, что с уменьшением содержания NAA и NAA/Cr наиболее связаны ранние признаки шизофрении [48]. Не исключено, что снижение отношения NAA/Cr в префронтальной коре головного мозга можно будет использовать как маркер предрасположенности к развитию шизофрении. Одним из важных определяющих прогноз симптомов, часто предвещающих развитие шизофренического процесса, являются когнитивный дефицит у пациентов с заболеваниями шизофренического спектра, включая шизотипическое расстройство, при котором описаны нарушения произвольного внимания, снижение слухоречевой памяти, внимания [52, 53]. Не менее важным с точки зрения тяжести состояния является наличие в клинической картине шизотипического расстройства у детей, различных психомоторных нарушений (тики, гримасничанье, гиперкинезы, двигательные стереотипии, изменение мышечного тонуса, нарушения движений глазных яблок) и неврологических симптомов, среди которых преобладают расстройства регуляции и интеграции движений, разнообразные экстрапирамидные нарушения [54]. Наиболее часто встречающимися при всех вариантах шизотипического расстройства являются симптомокомплексы астенического круга, которые, по мнению ряда исследователей, могут представлять собой са-

мостоятельную психопатологическую категорию в рамках астенического дефекта [55].

Были обследованы 11 амбулаторных пациентов с диагнозом «шизотипическое расстройство», из них с неврозоподобной формой — 4 больных, психопатоподобной — 4, шизотипическим личностным расстройством — 3. На момент назначения Когитума состояние определялось как терапевтическая ремиссия, пациенты получали поддерживающую нейролептическую терапию. Клиническую картину определяли астенические расстройства, дефицитарные нарушения в интеллектуальной сфере процессуального генеза, проявляющиеся негрубой диссоциированной задержкой психического развития, пониженной способностью к приобретению и сохранению навыков, повышенной отвлекаемостью, гипердинамическими расстройствами, нарушением концентрации внимания и запоминания. Сопутствующая нейролептическая терапия не изменялась за 2 нед до начала терапии Когитумом. В зависимости от ведущей психопатологической симптоматики пациенты получали rispoleпт до 2 мг/сут, алимемазин до 15 мг/сут, неулептил до 15 мг/сут, тригексифенидил, антидепрессанты из группы СИОЗС. До начала терапии, непосредственно после окончания и через 2 нед после окончания терапии Когитумом проведено комплексное патопсихологическое обследование всех больных. Больные были обследованы при помощи психолого-образовательного теста (англ. абр.: РЕР), а также комплекса специально подобранных методик, используемых в патопсихологии для оценки когнитивных функций. Шкалами РЕР оценивали уровень развития интеллектуальных, моторных и социальных навыков: подражания, восприятия крупной моторики, мелкой моторики, вербальных когнитивных функций и исполнительных когнитивных функций. Слухоречевое запоминание оценивали при помощи методики «10 слов», внимание — с помощью таблиц Шульте и методики Когана.

У всех 11 больных отмечена положительная динамика в когнитивной сфере — улучшились познавательная активность, внимание, речь, уменьшились проявления задержки психического развития. Результаты оценки по методике Шульте показали сокращение времени, затрачиваемого на выполнение заданий, отмечено улучшение вработываемости и концентрации внимания. При использовании методики Когана также наблюдали сокращение времени, затрачиваемого испытуемыми на выполнение задания на совмещение ряда признаков, уменьшение количества ошибок, что, по-видимому, также связано с улучшением произвольной регуляции деятельности и концентрации внимания и является показателем редукции астенической симптоматики. Наблюдали положительную динамику в отношении объема непосредственного слухоречевого запоминания и отсроченного воспроизведения.

В этой группе пациентов психический статус в целом оставался стабильным. Следует отметить, что у 2 из 11 больных после 6 дней приема Когитума усилились психопатоподобные расстройства в виде дисфорических реакций, протестности, вербальной агрессии, которые не потребовали отмены препарата. В остальных случаях усиления психопатологических симптомов не отмечено.

Проведенное комплексное исследование показало эффективность лечения Когитумом в сочетании с базисной терапией нейролептиками больных с шизотипическим расстройством вне обострения. Как оказалось, наибольшее влияние Когитум оказывает на такие когнитивные функции, как внимание — улучшается концентрация; вработываемость, распределяемость, устойчивость и переключаемость; непосредственная (кратковременная) и отсроченная (долговременная) память — улучшается объем непосредственной слухоречевой памяти и отсроченное воспроизведение; мышление — наблюдается улучшение продуктивности и качества в методиках, требующих предметно-содержательного анализа. Усиления процессуальных психопатологических расстройств в нашем исследовании не выявлено.

Приведенные в настоящей статье наблюдения позволяют положительно оценить эффективность препарата Когитум, в том числе на уровне мозга. Нуждаются в теоретической разработке и многие фундаментальные вопросы действия Когитума, в частности выявление общих элементов и особенностей его влияния, а также сопряженности действия (в частности, по нейрофизиологическим показателям) на астенические проявления и когнитивные процессы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tallan HH, Moore S, Stein WH. N-Acetyl-L-aspartic acid in brain. *J Biol Chem.* 1956;219:257-264.
2. Bluml S, Moreno-Torres A, Shic F, Nguy CH, Ross BD. Tricarboxylic acid cycle of glia in the in vivo human brain. *NMR Biomed.* 2002;15:1-5. <https://doi.org/10.1006/jmre.1998.1618>
3. Pan JW, Takahashi K. Interdependence of N-acetyl aspartate and high-energy phosphates in healthy human brain. *Ann Neurol.* 2005;57:92-97. <https://doi.org/10.1002/ana.20317>
4. Moffett John R, Brian Ross, Peethambaran Arun, Chikkathur N. Madhavarao, Aryan M.A. Nambodiri Progress in Neurobiology. 2007;81:2:89-131. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.12.003>
5. Baslow MH, Suckow R, Sapirstein V, Hungund BL. Expression of aspartoacylase activity in cultured rat macroglial cells is limited to oligodendrocytes. *J Mol Neurosci.* 1999;13:47-53. <https://doi.org/10.1385/JMN:13:1-2:47>
6. Мартинчик А.Н., Маев КВ., Янушевич О.О. *Общая нутрициология.* Учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ; 2005. Martinchik AN, Maev KB, Yanushevich OO. *Obshchaya nutriciologiya.* Uchebnoe posobie. М.: MEDpress-inform; 2005. (In Russ.).
7. Baslow MH. Functions of N-acetyl-L-aspartate and N-Acetyl-L-aspartyl-glutamate in the vertebrate brain: role in glial cell-specific signaling. *Journal of Neurochemistry.* 2000;75(2):453-459. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0750453.x>
8. Baslow MH. Evidence supporting a role for N-acetyl-L-aspartate as a molecular water pump in myelinated neurons in the central nervous system. An analytical review. *Neurochem Int.* 2002;40(4):295-300. [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(01\)00095-x](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(01)00095-x)
9. Tavazzi B, Lazzarino G, Leone P, Amorini AM, Bellia F, Janson CG, Di Pietro V, Ceccarelli L, Donzelli S, Francis JS, Giardina B: Simultaneous high performance liquid chromatographic separation of purines, pyrimidines, N-acetylated amino acids, and dicarboxylic acids for the chemical diagnosis of inborn errors of metabolism. *Clin Biochem.* 2005;38(11):997-1008. PubMed:16139832.
10. Berger UV, Luthi-Carter R, Passani LA, Elkabes S, Black I, Konradi C, Coyle JT. Glutamate carboxypeptidase II is expressed by astrocytes in the adult rat nervous system. *Journal of Comparative Neurology.* 415:1:52-64. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19991206\)415:1<52::AID-CNE4>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19991206)415:1<52::AID-CNE4>3.0.CO;2-K)
11. Matalon R, Michals K, Sebesta D, Deanching M, Gashkoff P, Casanova J. Aspartoacylase deficiency and N-acetylaspartic aciduria in patients with Canavan disease. *Am J Med Genet.* 1988;29(2):463-471. PubMed:3354621 <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320290234>
12. Luyten PR, den Hollander JA. Observation of metabolites in the human brain by MR spectroscopy. *Radiology.* 1986;161:795-798. <https://doi.org/10.1148/radiology.161.3.3786735>
13. Fan TW, Higashi RM, Lane AN, Jardetzky O. Combined use of 1H-NMR and GC-MS for metabolite monitoring and in vivo 1H-NMR assignments. *Biochim Biophys Acta.* 1986;882:154-167. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(86\)90150-9](https://doi.org/10.1016/0304-4165(86)90150-9)
14. Barany M, Spigos DG, Mok E, Venkatasubramanian PN, Wilbur AC, Langer BG. High resolution proton magnetic resonance spectroscopy of human brain and liver. *Magn Reson Imaging.* 1987;5:393-398. [https://doi.org/10.1016/0730-725X\(87\)90128-7](https://doi.org/10.1016/0730-725X(87)90128-7)

Таким образом, анализ результатов экспериментальных и диагностических исследований, по данным литературы, указывает на важную роль NAA в метаболизме и функциях ЦНС, отмечена ее возрастающая диагностическая роль при нервных и психических заболеваниях с использованием MRS. Собственные наблюдения позволяют положительно оценить эффективность препарата Когитум в отношении когнитивных функций и астенических проявлений у детей с самыми разными по генезу и клиническим проявлениям заболеваниями нервной системы (последствия ЗЧМТ, нарушения психического и речевого развития, СДВГ, шизотипическое расстройство). Результаты собственных исследований показали, что терапевтическая активность Когитума направлена в первую очередь на уменьшение астенических проявлений и улучшение когнитивных способностей путем активизации метаболизма нервных клеток и увеличения энергетического баланса. Полученные результаты важны для расширения рекомендаций по практическому применению Когитума в детской неврологии и психиатрии, педиатрии. Однако требуют специального изучения вопросы, касающиеся места этого препарата в комплексной терапии психоневрологических расстройств, возможности его сочетания с другими лекарственными препаратами, особенно с учетом лекарственного взаимодействия.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

15. Wild JM, Wardlaw JM, Marshall I, Warlow CP. N-acetylaspartate distribution in proton spectroscopic images of ischemic stroke: relationship to infarct appearance on T2-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2000;31:1524-4628. Ссылка активна на 20.04.19. <http://www.biomedsearch.com/nih/N-acetylaspartate-distribution-in-proton/11108764.html>
16. Barker PB, Lin D. In vivo proton MR spectroscopy of the human brain. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. 2006;49(2):99-128. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2006.06.002>
17. Parsons MW, Li T, Barber PA, Yang Q, Darby DG, Desmond PM, Gerraty RP, Tress BM, Davis SM. Combined (1)H MR spectroscopy and diffusion-weighted MRI improves the prediction of stroke outcome. *Neurology*. 2000;55:498-505. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.4.498>
18. Wild JM, Wardlaw JM, Marshall I, Warlow CP. N-acetylaspartate distribution in proton spectroscopic images of ischemic stroke: relationship to infarct appearance on T2-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2000;31:3008-3014.
19. Jasperse B, Jakobs C, Eikelenboom MJ, Dijkstra CD, Uitdehaag BM, Barkhof F, Polman CH, Teunissen CE. N-acetylaspartic acid in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients determined by gaschromatography-mass spectrometry. *J Neurol*. 2007;254:631-637. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0415-5>
20. Barkovich AJ, Baranski K, Vigneron D, Partridge JC, Hallam DK, Hajnal BL, Ferriero DM. Proton MR spectroscopy for the evaluation of brain injury in asphyxiated, term neonates. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20:1399-1405. <http://www.ajnr.org/content/ajnr/20/8/1399.full.pdf>
21. Cappellini M, Rapisardi G, Cioni ML, Fonda C. Acute hypoxic encephalopathy in the full-term newborn: correlation between Magnetic Resonance Spectroscopy and neurological evaluation at short and long term. *Radiol Med (Torino)*. 2002;104:332-340. <http://www.ajnr.org/content/23/3/371>
22. Jung RE, Haier RJ, Yeo RA, Rowland LM, Petropoulos H, Levine AS, Sibbitt WL, Brooks WM. Sex differences in N-acetylaspartate correlates of general intelligence: an 1H-MRS study of normal human brain. 2005;26:965-972. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.039>
23. Haier RJ. Neuro-intelligence, neuro-metrics and the next phase of brain imaging studies. *Intelligence*. 2009;37:121-123. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2008.12.006>
24. Баймеева Н.В., Мирошниченко И.И. N-ацетиласпартат — биомаркер психических и неврологических нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(8):54-58. Bajmееva NV, Miroshnicenko II. N-acetylaspartate is a biomarker of neuropsychiatric disorders in the brain (review). *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(8):54-58. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20151158194-98>
25. Gan JL, Cheng ZX, Duan HF, Yang JM, Xi-Quan Zhu, Cun You Gao. Atypical antipsychotic drug treatment for 6 months restores N-acetylaspartate in left prefrontal cortex and left thalamus of first-episode patients with early onset schizophrenia: A magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2014.04.010>
26. Patel T, Blyth JC, Griffiths G, Kelly D and Talcott JB (2014) Moderate relationships between NAA and cognitive ability in healthy adults: implications for cognitive spectroscopy. *Front Hum Neurosci*. 8:39. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00039>
27. Long PM, Moffett JR, Nambodiri AMA, Viapiano MS, Lawler SE, Jaworski DM. N-Acetylaspartate (NAA) and N-Acetylaspartylglutamate (NAAG) Promote Growth and Inhibit Differentiation of Glioma Stem-like Cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(36):26188-26200. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.487553>
28. Напсо ЕВ. Фармакология ацетиламиноянтарной кислоты. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014;1:115-116. Ссылка активна на 17.04.19. Napsos EV. Pharmacology of Acetylaminosuccinic acid. *Mezhdunarodny Zhurnal Prikladnyh i Fundamental'nyh Issledovanij*. 2014;1:115-116. (In Russ.). URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=4599>
29. *Биохимия мозга*. Под ред. Ошмарина И.П., Стукалова П., Ещенко Н.Д. СПб.: СПб университет; 1999. *Biohimiya mozga*. Pod red. Oshmarina I.P., Stukalova P., Eshchenko N.D. SPb.: SPb universitet; 1999. (In Russ.).
30. Зозуля И.С., Мартынюк В., Майструк О.А. *Нейропротекторы, ноотропы, нейрометаболиты в интенсивной терапии поражений нервной системы*. К.: Интермед; 2005. Zozulya IS, Martynuk V, Majstruk OA. *Nejroprotektory, nootropyy, nejrometabolity v intensivnoy terapii porazhenij nervnoj sistemy*. K.: Intermed; 2005. (In Russ.).
31. Студеникин В.М., Балканская С.В., Шелковский В.И. О применении ацетиламиноянтарной кислоты в нейропедиатрии. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;7(3):91-94. Studenikin VM, Balkanskaya SV, Shelkovskiy VI. On application of acetylaminosuccinic acid in neuropediatrics. *Current Pediatrics*. 2008;7(3):91-94. (In Russ.). <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1404>
32. Барашнев Ю.И. *Перинатальная неврология*. М.: Триада-Н; 2001. (In Russ.). Barashnev YuI. *Perinatal'naya nevrologiya*. M.: Triada-N; 2001. (In Russ.).
33. Скоромец А.П., Крюкова И.А., Семичова И.Л., Шумилина М.В., Фомина Т.В. Задержки психического развития у детей и принципы их коррекции. *Лечащий врач*. 2011;5/11. Ссылка активна на 21.04.19. Skoromec AP, Kryukova IA, Semichova IL, Shumilina MV, Fomina TV. Delays of mental development in children and principles of their correction. *Lechashchij Vrach*. 2011;5/11. (In Russ.). <http://www.lvrach.ru/2011/05/15435193/>
34. Пивоварова А.М. Астенические состояния у детей и подростков. *Профилактика и лечение. Практика педиатра*. 2012;56-61. Ссылка активна на 21.05.19. Pivovarova AM. Asthenic states in children and teenagers. *Prevention and treatment. Praktika peditra*. 2012;56-61. (In Russ.). <https://medi.ru/info/8641/>
35. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача. *РМЖ*. 2016;13:824-829. Ссылка активна на 21.04.19. Kotova OV, Akarachkova ES. Asthenic syndrome in practice of the neurologist and the family doctor. *RMZH*. 2016;13:824-829. (In Russ.). https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Astenicheskiy_sindrom_v_praktike_nevrologa_i_semejnogo_vracha/#ixzz5IMLpTcZW
36. Григорьев К.И., Поважная Е.Л., Соловьева А.Л. Синдром вегетативной дистонии у детей и подростков. *Медицинская сестра*. 2013;7:28-32. Ссылка активна на 21.04.19. Grigor'ev KI, Povazhnaya EL, Solov'eva AL. Syndrome of vegetative dystonia at children and teenagers. *Medicinskaya Sestra*. 2013;7:28-32. (In Russ.). <https://medsestrajournal.ru/system/files/medsestra-2013-07-05.pdf>
37. Онегин Е.В., Онегина О.Е. Основные принципы лечения эпилепсии у детей. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2007;3(19):100-105. Ссылка активна на 21.04.19. Onegin EV, Onegina OE. The basic principles of treatment of epilepsy at children. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta*. 2007;3(19):100-105. (In Russ.). <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/1359/1270>
38. Милованова О.А., Астанина С.Ю. Коррекция астеноневротических расстройств у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(12):112-113. Milovanova OA, Astanina SYu. Treatment of asthenoneurotic disorders in children. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(12):112-113. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2016116121112-113>
39. Дюкова Г.М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия*. 2012;1:16-22. Djukova GM. Asthenic syndrome: problems of diagnostics and therapy. *Jeffektivnaja farmakoterapija. Nevrologija i PSIHIATRIJA*. 2012;1:16-22. (In Russ.).
40. Заваленко Н.Н. *Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте*. Учебное пособие для вузов. Серия: Авторский учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Юрайт; 2018. Ссылка активна на 21.04.19. Zavadenko NN. *Giperaktivnost' i deficit vnimaniya v detskom vozraste*. Uchebnoe posobie dlya vuzov. Seriya: Avtorskij uchebnik. 2-e izd., pererab. i dop. M.: Yurajt; 2018. (In Russ.). https://urajt.ru/uploads/pdf_review/A76055C2-EE74-43B4-82D8-4178BB867654.pdf
41. Лапочкин О.Л. Затратная эффективность применения лекарственной терапии при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью. Медицинские технологии. *Оценка и выбор*. 2014;4(18):60-63. Lapochkin OL. Zatratajna effektivnost' primeneniya lekarstvennoj terapii pri sindrome deficita vnimaniya s giperaktivnost'yu. *Medicinskie tehnologii. Ocenka i Vybor*. 2014;4(18):60-63. (In Russ.).
42. Симашкова Н.В. Эффективная фармакотерапия и реабилитация больных с расстройствами аутистического спектра. *Неврология и психиатрия*. 2011;3:14-22. Ссылка активна на 21.05.19. Simashkova NV. Effective pharmacotherapy and rehabilitation of patients with autism spectrum disorders. *Nevrologiya i Psihiatriya*. 2011;3:14-22. (In Russ.). <https://medi.ru/info/1072/>
43. Коваль-Зайцев А.А., Зверева Н.В. Симашкова Н.В., Применение психолого-образовательного теста для психологической квалификации тяжести состояния при раноначавшейся шизофрении. *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2007;1:82-90. Ссылка активна на 21.05.19.

