

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОТКЛОНЕНИЯ ПРИ НАРУШЕНИИ РЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ (ДИСФАЗИЯ) У ДЕТЕЙ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТИДИНДИФОСФОХОЛИНА

Joaquin Diaz Atienza, M.D., Francisco Compam, M.D., Pilar Blanquez, M.D.,
United Center of Infant-Juvenile Mental Health, Mental Health Center,
Peripheral Center of Specialties, Almeria, Spain
Francisca Sanchez, Ph.D., Temporary Attention Center, Almeria, Spain

РЕЗЮМЕ

Цитидиндифосфохолин (CDP-холин) обладает репаративным действием на мембрану нейронов. Доказана эффективность CDP-холина в лечении ряда психологических расстройств в детском возрасте. В данном исследовании изучалась реакция (ответ) нейрофизиологических отклонений при применении CDP-холина у детей с нарушением речевого развития. Было обследовано 92 больных, у 31 ребенка отмечались нарушения передачи звука щелчка при измерении вызванных слуховых потенциалов. Эти пациенты получали CDP-холин в дозе 300 мг/сутки на протяжении 6 месяцев, после чего проводилась повторная оценка нейрофизиологических нарушений. Нарушения исчезли у 16 пациентов. Частичное улучшение состояния было отмечено у 4 детей, однако результаты лабораторных исследований остались неизменными у 11 пациентов. Полученные нами результаты свидетельствуют, что CDP-холин является эффективным в коррекции нейрофизиологических отклонений при нарушении речевого развития (дисфазии).

Ключевые слова: нарушение речевого развития (дисфазия), CDP-холин, нейрофизиологические нарушения

ВВЕДЕНИЕ

Дисфазия развития описывает нарушение развития речи, начиная с младенчества, при котором происходит нарушение образования речи и ее понимания. Нейрофизиологическая оценка дисфазии развития не является такой распространенной, как физиологическая оценка, но это, тем не менее, неинвазивный диагностический метод, который может помочь установить функциональную этиологию и прогноз заболевания. Нейрофизиологическое исследование является также полезным дополнением к нейрофармакологической оценке нарушений развития.

Протокол исследования был разработан с целью сбора психологических и нейрофизиологических данных о клинических и этиологических аспектах задержки речевого развития у детей с данной патологией. Пациентам, у которых наблюдались симптомы нейрофизиологических нарушений, включая стволовую передачу слуховых стимулов, назначался CDP-холин, с последующей нейрофизиологической оценкой его действия. CDP-холин назначался на основании данных, доказывающих, что препарат обладает свойством восстанавливать мембрану нейронов¹⁻³, может применяться для лечения различных психологических нарушений в детском возрасте⁴⁻⁵ и может нормализовать определенные нейрофизиологические показатели у пациентов с «органическим мозговым синдромом»⁶.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

Пациенты были отобраны среди детей с задержкой речевого развития, включая выражение и понимание, находящихся в отделении детского - юношеского психического здоровья. Пациенты систематически были обследованы с помощью специфических тестов, среди которых психологическая оценка, неврологический осмотр, в том числе тесты на малые неврологические симптомы, и нейрофизиологическое исследование. Последнее включало определение вызванных слуховых потенциалов (evoked auditory stem potentials, EASPs).

У 31 ребенка из обследованных 92 мальчиков и девочек были выявлены различные нарушения передачи звука щелчка, которые описаны ниже. В эту группу вошли 9 девочек (возрастной диапазон от 2 до 5 лет, средний возраст 3,33 года) и 22 мальчиков (возрастной диапазон от 2 до 12 лет, средний возраст 4,40 лет) (табл.1).

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту и полу

Возраст	Мальчики	Девочки
2*	4	2
3	6	4
4	4	1
5	2	2
6	3	–
7	1	–
8	1	–
12	1	–

* – указаны цифры в абсолютных значениях

Определение вызванных слуховых потенциалов

Вызванные слуховые потенциалы оценивались с помощью применения ипсилатерального звука щелчка величиной 85 децибел. Противоположное ухо было защищено посредством разрежения звуков до 50 децибел. Интерлатентные промежутки I-III, III-V и I-V измерялись в миллисекундах. Все записи оценивались опытным нейрофизиологом в сфере вызванных потенциалов. Лабораторные условия и межэлектродное сопротивление были стандартизированы с целью обеспечения достоверности результатов.

Лекарственные препараты

CDP-холин – соединение, которое включается в клеточный метаболизм, в том числе, участвует в синтезе структурных глицерофосфолипидов мембраны нейронов. В настоящее время известно, что CDP-холин оказывает репаративное (восстановительное) действие на клеточные мембраны, а также вызывает изменение количества нейротрансмиттеров и их производных (дериватов) в центральной нервной системе¹⁻³.

CDP-холин назначался в суточной дозе 300 мг, которая была разделена на 3 приема. Результаты нейрофизиологических изменений оценивались через 6 месяцев лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Патологические отклонения исчезли у 16 из 31 детей (9 мальчиков и 7 девочек). У одного из 16 детей произошло возрастание III-IV интерзадержки в левом слуховом пути, у другого пациента отмечалось билатеральное возрастание в I-V интерзадержках. У остальных детей были выявлены патологические отклонения в правом слуховом тракте: I-V – замедлены у 8, III-V – замедлены у 2 и I-III – у 3 (табл.2).

Таблица 2. Пациенты, у которых отклонения нейрофизиологических показателей исчезли после лечения CDP-холином

Сл /чай	Пол	Слуховой путь	Межпиковая латентность, миллисек. (до лечения).			Межпиковая латентность, миллисек. (после лечения)		
			I-III	III-V	I-V	I-III	III-V	I-V
1	М	Левое ухо		2,16			2,13	
2	М	Правое ухо			4,48			3,92
3	М	Правое ухо			4,48			3,91
4	М	Правое ухо			4,50			4,30
5	Ж	Правое ухо			5,00			4,30
6	Ж	Правое ухо			4,48			4,20
7	Ж	Правое ухо		2,40			1,84	
8	Ж	Правое ухо	2,52			2,32		
9	Ж	Правое ухо	2,70			2,08		
10	Ж	Левое ухо	2,70			1,90		
11	Ж	Правое ухо			4,60			4,06
12	М	Правое ухо/Левое ухо			4,48/4,48			4,01/4,05
13	М	Правое ухо			4,70			3,88
14	М	Правое ухо			4,48			4,20

15	М	Правое ухо		3,00			2,11	
16	М	Правое ухо			4,60			4,12
Точки отсечки для межпиковой латентности: I-III = 2,50; III-IV = 2,15; I-V = 4,46								

У 4 мальчиков было зарегистрировано улучшение на фоне терапии CDP-холином, несмотря на то, что удлиненное время интерлатентности не восстановилось до нормальных показателей. В частности, у двух мальчиков отмечалось I-IV замедление в правом звуковом тракте, а у двоих мальчиков – билатеральное I-V замедление (табл.3).

Таблица 3. Пациенты, у которых зарегистрировано улучшение после терапии CDP-холином

Случай	Пол	Слуховой путь	Межпиковая латентность (до лечения)			Межпиковая латентность (после лечения)		
			I-III	III-V	I-V	I-III	III-V	I-V
1	М	Правое ухо			5,00			4,51
2	М	Правое ухо/Левое ухо			4,51/4,50			4,50/4,40
3	М	Правое ухо			4,80			4,69
4	М	Правое ухо/Левое ухо			4,60/4,88			4,30/4,80

У 11 пациентов улучшение не было достигнуто (9 мальчиков и 2 девочки). У этих детей изначально был отмечен широкий спектр функциональных отклонений (табл.4).

Таблица 4. Пациенты, у которых не было зарегистрировано улучшение после терапии CDP-холином

Случай	Пол	Слуховой путь	Межпиковая латентность (до лечения)			Межпиковая латентность (после лечения)		
			I-III	III-V	I-V	I-III	III-V	I-V
1	М	Правое ухо		2,55			2,56	
2	М	Правое ухо/Левое ухо			4,48/4,50			4,48/4,50
3	М	Правое ухо/Левое ухо	2,52 (левое ухо)		5,01 (правое ухо)	2,52 (левое ухо)		5,01 (правое ухо)
4	М	Левое ухо			4,60			4,60
5	М	Левое ухо			4,64			4,64
6	М	Правое ухо/Левое ухо			4,56/4,56			4,56/4,53
7	М	Правое ухо/Левое ухо		2,55/2,50			2,54/2,50	
8	М	Левое ухо	2,75			2,70		
9	М	Правое ухо			4,50			4,48
10	Ж	Правое ухо/Левое ухо			4,47/4,47			4,45/4,44
11	Ж	Левое ухо		2,30			2,30	

ОБСУЖДЕНИЕ

Речевое развитие частично может быть описано как биологический процесс, который зависит от взаимодействия между генетическими факторами, целостностью специфических мозговых структур и соответствующей внешней стимуляцией. В том случае, если нарушение речи представляет собой комплекс, включающий нарушение, как восприятия так и продукции речи, мы говорим об эволюционной афазии или афазии развития⁷.

В отсутствие структурных нарушений областей мозга, участвующих в развитии речи, наиболее состоятельными этиологическими гипотезами являются относящиеся к нарушению функции центральных слуховых путей или обработке информации, участвующей в их развитии, или обе гипотезы. В настоящее время, наиболее надежным и наиболее широко изучаемым методом обследования являются вызванные слуховые потенциалы (оценка первых 10 миллисекунд), принимая

во внимание, что результаты являются независимыми от состояния сознания и индивидуального уровня внимания. Тем не менее, это говорит нам об обработке слуховой информации в структурах коры головного мозга (ассоциированные зоны).

Результаты нейрофизиологического исследования при задержке речевого развития являются вариабельными и даже противоположными. Ornitz и соавторы⁸ не выявили различия в случае патологии и у здоровых лиц. Однако, Sohmer и Student⁹ обнаружили возрастание всех латентностей. Garreau¹⁰, обследовавший детей с аутизмом и ассоциированной афазией развития, выявил, что и абсолютные, и интерпиковые латентности были укорочены. Roncagliolo и соавторы¹¹, использовавшие контрольную группу здоровых лиц, зафиксировали укорочение абсолютных латентностей, а также укорочение волны I латентности. Последнее относится к расстройству контрольных механизмов периферического сенсорного входа или расстройства контроля ингибирующих механизмов кортикально-субкортикальной модуляции.

В проведенном нами исследовании встречались различные нарушения, но все они, имели форму увеличения абсолютных или интерпиковых латентностей. Подобным образом, эти отклонения могли быть уни- или билатеральными, однако было отмечено существенное доминирование нарушений правого звукового пути. Мы отнесли этот симптом к развитию латерализации когнитивных функций (включая речь) в полушариях головного мозга.

Принимая во внимание репаративное действие CDP-холина на мембраны нейронов и наблюдаемые преимущества лечения, мы считаем, что выявленные отклонения были вызваны минимальным повреждением. Важно отметить, что на фоне лечения не отмечались побочные эффекты.

ВЫВОДЫ

Мы пришли к выводу, что:

1. Нейрофармакологическое лечение является эффективным компонентом, дополняющим логопедические процедуры при задержке речевого развития (дисфазии)¹;
2. CDP-холин следует назначать всем детям с дисфазией развития, в случае наличия нейрофизиологических нарушений, описанных в данном исследовании, в свете отличных результатов, полученных при применении CDP-холина с восстановлением нейрофизиологических изменений до нормальных показателей²;
3. Необходимо проведение дальнейших психологических и нейрофизиологических исследований задержки речевого развития для уточнения еще неизвестных этиологических факторов.

Список литературы

1. Lozano R. La membrana neuronal: implicaciones terapeuticas. Boletin de Neurologin (Excerpta Medica). 1993;2:3-8.
2. Secades JJ, Lozano R. CDP-colina: perfil farmacologico y clinico. Farmacoterapia, 1994;11:128-131
3. Agut J. Neurtransrnisores y membrana neuronal, Rev Esp Geriatr Gerontol. 1989;24(suppl):16-21.
4. Espadaler JM. Ensayo de CDP-colina en el tratamiento de los trastornos del aprendizaje del nino, Med Clin, 1978;71:357-361.
5. Rey L. Ensayo clinico con CDP-colina en neuropsiquiatria infantil. Rev Esp Pediatr. 1980;26:3-6.
6. Franceschi M, Smirne S, Canal N. Trreatment of clinical signs and EEG patterns in patients with "organic brain syndrome," Effects of cytidinediphosphocholine". Clin. Trials J 1982; 19:74-78
7. Stefanatos GA, Creen GGR, Ratcliff GG. Neurophysiological evidence of auditory channel anomalies in developmental aphasia. Arch Neurol. 1989;46:871-875.
8. Ornitz EM, Mo A, Olson ST, Walter DO. Influence of click sound pressure direction or brain stem responses in children. Audiology. 1980;19:245-254.
9. Sohmer H, Sludent M, Auditory nerve and brain stem evoked response in normal, autistic, minimal brain dysfunction and psythomotor retarded children. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1978;44:380-388.
10. Garreau B. Etude des activites evoquees du tronc cerebral el de la region frontale chez. l'enfant autistique, Paris, France: Universite P et M. Curie, Faculte de Medicinte Pitie Salpetriere; 1985. Thesis.
11. Roncagliolo M, Benitez J, Pertz M. Auditory brain stern responses of children with developmen tal language disorders. Dev Med Child Neurol, 1994;36:26-33.