



А.Г.Шапкин, М.В.Голобородько, В.В.Берденникова

---

Эффективность Кортексина  
в терапии синдрома дефицита внимания  
с гиперактивностью по данным  
электроэнцефалографического исследования

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРТЕКСИНА В ТЕРАПИИ СИНДРОМА ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ С ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ ПО ДАННЫМ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

А. Г. ШАПКИН, М. В. ГОЛОБОРОДЬКО, В. В. БЕРДЕННИКОВА

Отделение нейрохирургии и отделение функциональной диагностики Областной клинической больницы;  
Кафедра нервных болезней Государственного медицинского университета, г. Иркутск

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) является наиболее распространенной формой нервно-психических нарушений в детском возрасте. Частота встречаемости СДВГ среди детей дошкольного и школьного возраста достигает 5–20% [1–5]. Из инструментальных методов диагностики электроэнцефалограмма (ЭЭГ) является основным и наиболее доступным методом исследования, применяемым для оценки нарушений функционального состояния головного мозга у пациентов данной группы [6–10]. Цифровая обработка сигналов позволяет увеличить диагностическую ценность метода. Потенциально перспективными являются способы, позволяющие локализовать отдельные частотные компоненты сигнала во времени. Однако существующие подходы к анализу нестационарных сигналов – локальное преобразование Фурье (short-time Fourier transform) и непрерывное wavelet-преобразование (continue wavelet transform) не получили широкого распространения при анализе ЭЭГ [11, 12].

Не менее важной задачей, является поиск методов коррекции функциональных и психоневрологических

нарушений у пациентов с СДВГ [13, 14]. Перспективными лекарственными препаратами для коррекции неврологических нарушений являются биологически активные вещества пептидной природы, в частности Кортексин. Этот препарат представляет собой комплекс низкомолекулярных регуляторных полипептидов, имеющих тканеспецифический церебропротективный, ноотропный и противосудорожный эффекты [15].

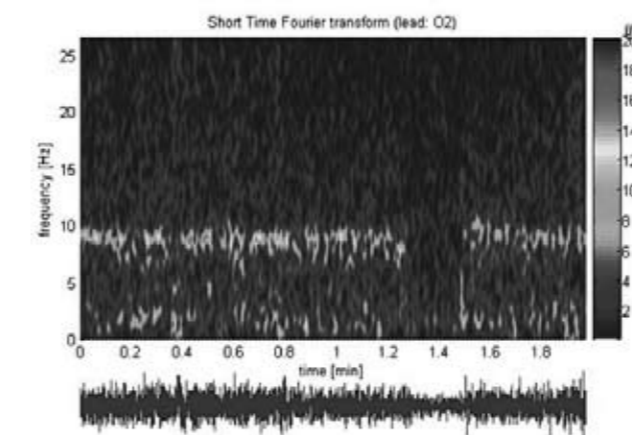
Цель исследования – электрофизиологическая оценка эффективности применения Кортексина для коррекции электрофизиологических и психоневрологических нарушений у пациентов с СДВГ [11].

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-ЭЭГ исследование 68 пациентов (56 мальчиков и 12 девочек) с диагнозом СДВГ в возрасте от 6 до 13 лет (средний возраст  $9,7 \pm 1,5$  года), наблюдавшихся в поликлинике Иркутской областной детской клинической больницы в период с 2005 по 2008 г., и 50 здоровых детей (средний возраст  $10,1 \pm 2,4$  года; распределение по полу 1:1).

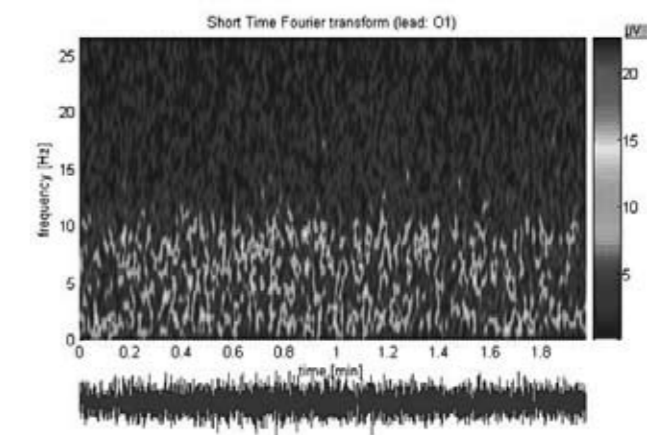
**Рис. 1. Результаты локального преобразования Фурье ЭЭГ у здоровых детей.**

Пациент Артем В., 8 лет. Визуализируется выраженный  $\alpha$ -ритм с частотой 8-9 Гц, депрессия  $\alpha$ -ритма при открывании глаз.



**Рис. 2. Результаты локального преобразования Фурье ЭЭГ у детей с СДВГ до курса лечения Кортексином.**

Пациент Максим З., 9 лет: ЭЭГ характеризуется доминированием низких частот  $\delta$ - и  $\tau$ -диапазона. Характер изменений ЭЭГ соответствует 3-му типу (см. таблицу).



**Таблица. Классификация электрофизиологических нарушений у пациентов с СДВГ [3]**

Группа	Электрофизиологические особенности
1-я	Наличие в амплитудном спектре 2 доминирующих частотных диапазонов на границе $\delta$ - и $\tau$ -диапазонов (3-4 Гц) и $\tau$ - и $\alpha$ -диапазонов (6-7 Гц)
2а	Наличие в амплитудном спектре 1 доминирующей частоты на границе $\delta$ - и $\tau$ -диапазонов (3-4 Гц)
2 $\beta$	Наличие в амплитудном спектре 1 доминирующей частоты на границе $\tau$ - и $\alpha$ -диапазонов (6-7 Гц)
3-я	Высокоамплитудный спектр, отсутствие дополнительных доминирующих частот, кроме $\alpha$ -ритма

Все дети с СДВГ прошли курс лечения с применением Кортиксина (10 мг внутримышечно, №20), у пациентов данной группы другие ноотропные и нейрометаболические препараты не использовались. Во всех случаях было получено согласие на проведение исследования.

ЭЭГ проводилась по стандартной методике (10–20%) на 21-канальном электроэнцефалографе «Энцефалан-131-01». Для активации биоэлектрической активности мозга применялись методы гипервентиляции и фотостимуляции. Регистрацию биоэлектрической активности головного мозга осуществляли до и после курса лечения Кортиксином. Для дальнейшего математического анализа в записи ЭЭГ выделяли продолжительные безартефактные участки с минимальной длительностью сигнала от 30с до 2 мин. Построение ЭЭГ-спектрограмм осуществляли с использованием локального преобразования Фурье (short-time Fourier transform), в качестве оконной функции – симметричное окно Блэкмана, в качестве критерия возбудимости коры головного мозга – индекс пароксизмальности, который рассчитывался как отношение общей продолжительности всплесков высокоамплитудной активности на безартефактных участках ЭЭГ к общей продолжительности анализируемого фрагмента записи ЭЭГ [7]. Классификация электрофизиологических нарушений у пациентов с СДВГ осуществлялась согласно ранее опубликованным принципам электрофизиологической классификации ЭЭГ изменений при малых мозговых дисфункциях [16]. Согласно данной классификации, у детей с СДВГ при локальном преобразовании Фурье на ЭЭГ могут регистрироваться 4 основных типа нарушений, связанных с появлением в сигнале дополнительных гармоник в тета-диапазоне (таблица). По нашим данным, 1 и 2а типы являются наиболее неблагоприятными вариантами ЭЭГ: дети, с подобными нарушениями находятся в группе риска по развитию эпилептического синдрома [16].

Для оценки степени гиперактивности проводили расчет частоты двигательных артефактов (RMA) как отношения суммарной продолжительности ЭЭГ-артефактов, связанных с беспокойным поведением пациента во время обследования, к общей продолжительности ЭЭГ-записи. Суть данного критерия заключается в том, что у более усидчивых детей с менее выраженной гиперактивностью при регистрации ЭЭГ должно наблюдаться меньше двигательных артефактов. Значения индекса пароксизмальности и частоты двигательных артефактов усреднялись по всем отведениям.

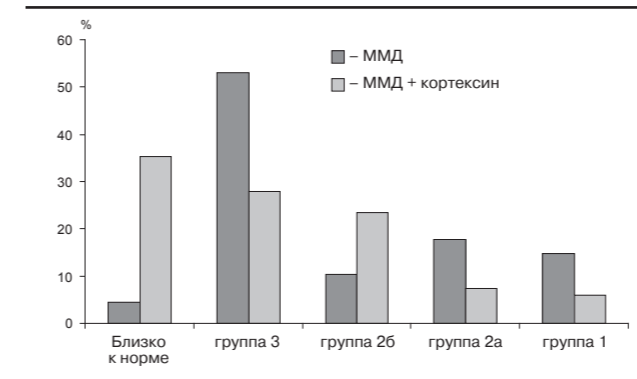
Математический и статистический анализ данных проводился в программной среде «MATLAB 7.0.1» с использованием стандартных функций. Для оценки статистической значимости полученных результатов использовали непараметрические критерии Вилкоксона (S) и Ман-на-Уитни (U). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

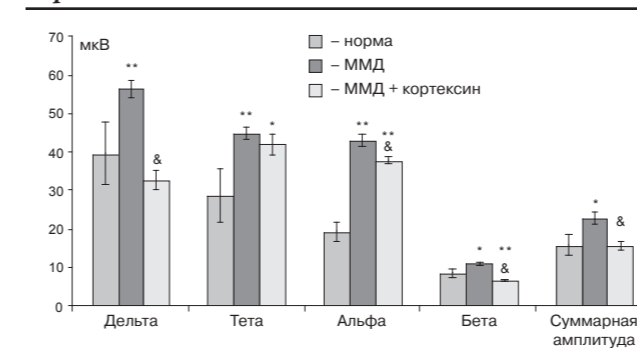
В контрольной группе у 71,4% пациентов в спектрограммах ЭЭГ отмечалось доминирование  $\alpha$ -ритма со средней частотой  $9,5 \pm 0,4$  Гц и амплитудой  $26,0 \pm 4,9$  мкВ (рис. 1). Максимальная амплитуда  $\alpha$ -ритма регистрировалась в затылочных отведениях и составляла в среднем  $55,1 \pm 9,8$  мкВ. В 42,8% случаев в анализируемых фрагментах ЭЭГ наблюдались непродолжительные всплески высокоамплитудной активности, занимающие в записи в среднем по всем отведениям  $2,1 \pm 0,9\%$  времени записи с максимальной плотностью в левых лобных и центральных отведениях. Частота двигательных артефактов в контрольной группе составляла  $0,32 \pm 0,04\%$ . Отмечалась тенденция к снижению RMA в более старших возрастных группах. Во всех группах выявлялась высокая корреляция между RMA и индексом пароксизмальности ( $r = 0,89$ ,  $p < 0,05$ ).

Характер электрофизиологических нарушений у пациентов с СДВГ определялся одним из 4 вариантов ЭЭГ изменений при малых мозговых дисфункциях (см. таблицу). ЭЭГ большинства пациентов до лечения характеризовалась высокоамплитудным спектром и отсутствием дополнительных доминирующих частот, кроме  $\alpha$ -ритма (3-я группа) (рис. 2), у 17,6% детей отмечалось наличие в амплитудном спектре ЭЭГ 1 доминирующей частоты на границе  $\delta$ - и  $\tau$ -диапазонов –  $3,85 \pm 0,14$  Гц со средней амплитудой  $78,5 \pm 8,1$  мкВ (группа 2а). Доминирование в амплитудном спектре двух гармоник с частотами  $3,6 \pm 0,2$  Гц и  $6,1 \pm 0,3$  Гц со средними амплитудами  $64,5 \pm 4,9$  мкВ и  $56,7 \pm 5,1$  мкВ зарегистрировано у 14,7% детей (1-я группа). 10,3% детей с СДВГ были выделены в группу 2б, которая характеризовалась наличием в амплитудном спектре 1 доминирующей частоты на границе  $\tau$ - и  $\alpha$ -диапазонов –  $6,8 \pm 0,2$  Гц со средней амплитудой  $56,45 \pm 9,98$  мкВ. ЭЭГ, близкая по своим амплитудно-частотным компонентам к норме, зарегистрирована только у 4,4% детей с СДВГ (рис. 3). Суммарно у детей с СДВГ зарегистрирована высокоамплитудная ЭЭГ с доминированием низкочастотных компонентов преимущественно  $\delta$ - и  $\tau$ -диапазонов (рис. 4). У пациентов 1-й группы с СДВГ отмечался максимальный индекс пароксизмальности:  $11,9 \pm 2,7\%$  ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой,  $p < 0,05$  – с группами 2б и 3 пациентов с СДВГ, различий с группой 2а у детей с СДВГ не выявлено). Частота двигательных артефактов в ЭЭГ у пациентов данной группы также была максимальной по сравнению с другими подгруппами и составляла  $1,98 \pm 0,09\%$  ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой). Индекс пароксизмальности у пациентов групп 2а и 2б составлял в среднем  $11,04 \pm 2,72\%$  и  $5,79 \pm 2,5\%$  соответственно от общего времени записи. Частота двигательных артефактов составляла соответственно  $1,74 \pm 0,07\%$  ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой) и  $1,08 \pm 0,09\%$  ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной и 1-й группами). У пациентов 3-й группы отмечались минимальные значения индекса пароксизмаль-

**Рис. 3. Распределение пациентов с СДВГ по группам до и после лечения.**



**Рис. 4. Изменение амплитуды отдельных частотных диапазонов у пациентов с СДВГ на фоне лечения Кортиксином.**



Примечание: \* $p < 0,01$ ; \*\* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; & $p < 0,005$  по сравнению с нелечеными пациентами.

ности и частоты двигательных артефактов –  $6,9 \pm 1,8\%$  и  $0,77 \pm 0,03\%$  ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной и 2б группами,  $p < 0,01$  – с группами 2а и 1).

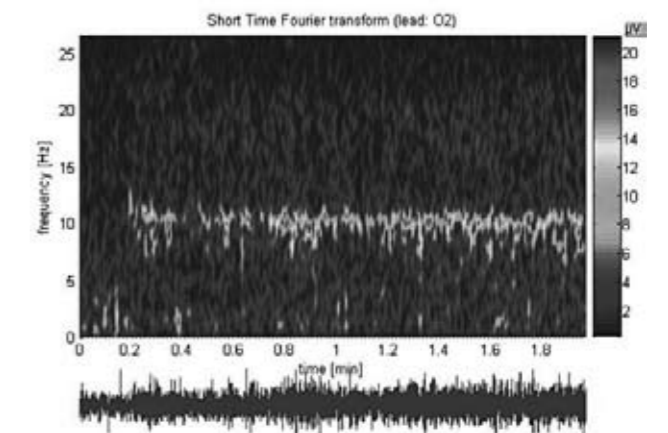
На фоне лечения Кортиксином у пациентов с СДВГ отмечалось снижение суммарной амплитуды ЭЭГ до контрольного уровня преимущественно за счет снижения амплитуды  $\delta$ - и  $\tau$ -диапазонов (рис. 5). Изменения амплитуды  $\tau$ -ритма были менее значимы (рис. 4). Отмечалось перераспределение частоты пациентов в разных подгруппах СДВГ: у большинства (35,3%) пациентов электрофизиологические показатели были близки к норме. У 30,9% пациентов в ЭЭГ отмечалось доминирование (кроме  $\alpha$ -ритма) одного частотного диапазона, при этом у 23,5% регистрировался ритм с частотой  $6,8$ – $7,4$  Гц (группа 2б), 27,9% пациентов по своим ЭЭГ-признакам относились к 3-й группе СДВГ (рис. 3).

На фоне лечения Кортиксином также отмечалось снижение индекса пароксизмальности, что объективно выражалось в статистически значимом снижении частоты всплесков высокоамплитудной активности с  $8,91 \pm 0,93\%$  (в среднем у пациентов с СДВГ) до  $3,02 \pm 0,22\%$  от общего времени записи ЭЭГ.

Частота двигательных артефактов на фоне лечения Кортиксином снизилась с  $1,34 \pm 0,02\%$  (в среднем по всем группам;  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой) до  $0,74 \pm 0,05\%$  ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой;  $p < 0,01$  – с уровнем до лечения), что объективно свидетельствует о снижении степени гиперактивности на фоне лечения.

**Рис. 5. Результаты локального преобразования Фурье ЭЭГ у детей с СДВГ после курса лечения Кортиксином.**

Пациент Максим 3, 9 лет: на фоне лечения отмечается снижение выраженности низкочастотного диапазона ЭЭГ, появление хорошо выраженного  $\alpha$ -ритма. Изменения ЭЭГ близки к норме.



## ОБСУЖДЕНИЕ

Природа СДВГ гетерогенна, в его этиологии и патогенезе играют роль раннее органическое поражение головного мозга в перинатальном периоде, а также генетические и социально-психологические факторы [1, 3, 5, 10]. Структурные и функциональные исследования предполагают, что возможной причиной СДВГ является дисфункция корково-подкорковых соотношений, в частности минимальные морфологические и функциональные изменения лобной области коры и структурах лимбической системы [1, 4]. Органическое повреждение и хроническая гипоперфузия распространенных участков головного мозга сопровождаются уменьшением афферентных потоков, приходящих на интегративные нейроны, и продолжительным снижением лабильности нервных клеток. В легких случаях заболевания подобные изменения будут сопровождаться доминированием низкочастотной активности ЭЭГ [17]. Подобные изменения были зарегистрированы у пациентов 3 группы с СДВГ, у которых отмечалось преобладание в спектре низкочастотного компонента ЭЭГ ( $\delta$ - и  $\tau$ -диапазоны) с минимальным повышением индекса пароксизмальности и частоты двигательных артефактов, что предполагает более благоприятное течение заболевания.

В более тяжелых случаях повреждения центральной нервной системы при СДВГ можно предположить формирование стационарных патологических очагов на уровне подкорковых образований и коры головного мозга. При этом филогенетически более древние структуры мозга при нарушении функции новой коры будут навязывать ей свое влияние и вовлекать в свой ритм более или менее распространенные участки мозга [18]. Это может объяснять формирование наблюдаемого в нашем исследовании высокочастотного  $\tau$ -ритма у 42,6% пациентов с СДВГ (1-я и 2-я группы). Формирование подобных корково-подкорковых патологических функциональных образований, в частности со структурами лимбической системы, может приводить к более грубому нарушению поведения, эмоциональной сферы

и внимания у пациентов с СДВГ. Полученные данные позволяют также сопоставить особенности частотных составляющих ЭЭГ у пациентов с СДВГ с выраженностью возбудимости коры головного мозга (по индексу пароксизмальности) и уровнем гиперактивности (по частоте двигательных артефактов).

Как видно из результатов исследования, большее вовлечение и дифференциация в спектре гармоник в  $\theta$ -диапазоне и преобладание более низких частотных диапазонов ЭЭГ у пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению с 3-й группой сопровождается большими значениями индекса пароксизмальности и частоты двигательных артефактов, что предполагает менее благоприятное течение эмоционально-двигательных нарушений у данных пациентов. После курса инъекций Кортексина происходит объективное снижение возбудимости коры головного мозга и частоты двигательных артефактов, перераспределение пациентов с преобразованием характеристик ЭЭГ из 1–2-й подгрупп в 3-ю подгруппу (более благоприятное течение и прогноз). В 35,3% случаев на

фоне лечения Кортексином значения показателей ЭЭГ пациентов приближаются к норме.

Полученные результаты могут являться критерием, подтверждающим диагноз, нацеливающим специалистов на необходимость выработки мероприятий, обеспечивающих устранение имеющегося неврологического дефекта на ранних этапах наблюдения. Своевременные терапевтические мероприятия, если не могут полностью устранить проблему, то в значительной степени позволяют уменьшить выраженность клинических проявлений, обеспечить профилактику негативных последствий в будущем и благоприятное развитие ребенка.

Регулярный клинический и ЭЭГ контроль за больными, своевременная диагностика, правильная тактика ведения пациентов позволит в значительной степени снизить нервно-психическую заболеваемость у детей, предотвратить развитие дезадапционного синдрома, а также трансформацию патологического процесса в другие формы патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Заваденко Н.Н. *Современные подходы к диагностике и лечению минимальной мозговой дисфункции у детей*. М., 2003.
2. Цыган В.Н., Богословский М.М., Миронов А.В. *Электроэнцефалография*. Ред. ММДьяконов. СПб.: Наука, 2006.
3. Biederman J. *Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview*. *Biol Psychiatry* 2005; 5/(11): 1215-20.
4. Krain A.L., Castellanos F.X. *Brain development and ADHD*. *Clin Psychol Rev* 2006; 26 (4): 433-44
5. Spencer TJ Biederman J, Mick E. *Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology*. *J Pediatr Psychol* 2007; 32 (6): 631-42.
6. Благосклонова Н.К. *Оценка патологических знаков на ЭЭГ детей и подростков*. В кн.: Благосклонова Н.К., Новикова Л.А. *Детская клиническая электроэнцефалография*. М.: Медицина, 1994; с. 54-61.
7. Гнездицкий В.В. *Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография*. Таганрог, 2000; с. 134-7.
8. Banaschewski T, Brandeis D. *Annotation: what electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us – a child psychiatric perspective*. *J Child Psychol Psychiatry* 2007; 48 (5):
9. Becker K, Holtmann M. *Role of electroencephalography in attention-deficit hyperactivity disorder*. *Exp Rev Neurother* 2006; 6 (5): 731-910. Loo SK, Barkley RA *Clinical utility of EEG in attention deficit hyperactivity disorder*. *Appl Neuropsychol* 2005; 12 (2): 64-76.
11. Петрухин А.С. *Неврология детского возраста*. М.: Медицина, 2004; с. 683-9.
12. Zhan Y, Halliday D, Jiang P et al. *Detecting time-dependent coherence between non-stationary electrophysiological signals: a combined statistical and time-frequency approach*. *J Neurosci Methods* 2006; 156 (1-2): 322-32.
13. Заваденко Н.Н. *Ноотропные препараты в практике педиатра и детского невролога*. М., 2003.
14. Заваденко Н.Н., Петрухин А.С., Семенов П.А. и др. *Лечение гиперактивности с дефицитом внимания у детей: оценка эффективности различных методов фармакотерапии*. *Моск. мед. журн.* 1998; с. 19-23.
15. *Кортексин – пятилетний опыт отечественной неврологии* (ред. А.А.Скоромец, М.М.Дьяконов. СПб.: Наука, 2006.
16. Голобородько МВ., Шапкин АГ., Быков Ю.Н., Берденникова ВВ. *Роль электроэнцефалографии в диагностике и лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью*. *Здоровье детей Сибири*. 2008; 1: 21-7.
17. Murik SE, Shapkin AG. *Simultaneous recording of eeg and direct current (DC) potential makes it possible to assess functional and metabolic state of nervous tissue*. *Int J Neurosci* 2004; 114 (8): 977-97.
18. Murik SE. *Polarization processes in the nervous system and behavior*. *Int J Neuroscience* 1998; 94: 213-21.
19. Wigal SB, Wigal TL. *Special considerations in diagnosing and treating attention-deficit/hyperactivity disorder*. *CNS Spectr* 2007; 12 (6): 1-14.