

УДК 612.821

## НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВОЗРАСТНОЙ ДИНАМИКИ НАРУШЕННОГО ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ

© 2018 г. Н.Ю. Кожушко\*, С.А. Евдокимов, Ю.К. Матвеев

ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург

\*E-mail: kozhushko@ihb.spb.ru

Поступила в редакцию 16.05.2017 г.

Проведен лонгитюдный анализ спектральной мощности основных диапазонов ЭЭГ в состоянии бодрствования при открытых и закрытых глазах у детей с отставанием в психическом развитии на разных этапах коррекции с использованием транскраниальных микрополяризаций (ТКМП). Выявлен достоверный прирост уровня основного ( $\alpha$ ) ритма в теменно-затылочных отделах коры, а также значимое снижение медленной активности в лобно-височных областях левой гемисферы в ходе коррекционного процесса. Полученные данные могут быть рассмотрены в качестве нейрофизиологических маркеров эффектов ТКМП (формирования возрастных параметров ЭЭГ отстающих детей), а также подтверждают связь описанных феноменов с мозговыми механизмами нарушений речи и других психических процессов вследствие перинатального поражения ЦНС.

*Ключевые слова:* электроэнцефалограмма (ЭЭГ), транскраниальные микрополяризации (ТКМП), нарушения психического развития, перинатальная патология ЦНС, лонгитюдные исследования.

DOI: 10.7868/S0131164618020133

Постоянный рост числа детей с нарушениями психического развития делает актуальным поиск ранних маркеров риска отставания в развитии, а также анализ возрастной динамики отстающих психических процессов на разных этапах онтогенеза, в том числе под влиянием различных воздействий (фармакотерапии, электрических стимуляций и т.п.). Ранее нами были выделены гипотетические источники медленной активности в лобно-височных отделах коры, показано повышение мощности медленных компонент в соответствии со степенью тяжести отставания в психическом развитии [1]. Курсовые эффекты ТКМП в отношении поведения, состояния высших психических функций (ВПФ) описаны нами ранее [2]. Показано существенное повышение результативности воздействий при использовании левополушарных ТКМП.

Недостаточно исследованным остается характер взаимосвязей между проводимыми курсами транскраниальных микрополяризаций (ТКМП) и параметрами перестроек биоэлектрической активности в различных отделах правой и левой гемисферы, а также индивидуальные особенности возрастной динамики у детей с разными исходными типами ЭЭГ. Лонгитюдные исследования в нейрофизиологии у детей с трудностями обучения и коммуникации единичны [3, 4].

Цель исследования – изучение особенностей перестроек биоэлектрической активности в основных диапазонах ЭЭГ (1–20 Гц) на разных этапах коррекционного процесса с использованием ТКМП у детей с нарушениями психического развития перинатального генеза (лонгитюдное исследование).

### МЕТОДИКА

Проведены лонгитюдные ЭЭГ-исследования у детей 4–12 лет: у 38 человек с отставанием в психическом развитии перинатального генеза в ходе коррекции с использованием ТКМП (1 группа) и у 17 детей без отставания в развитии, но также имевших в анамнезе перинатальную энцефалопатию (группа 2, контрольная). Средний возраст в 1-й группе в первичных исследованиях составлял 6.13 лет ( $SD = 1.76$ ), при повторных – 7.03 лет ( $SD = 1.84$ ); во 2 группе соответственно 6.35 лет ( $SD = 2.15$ ) и 7.29 лет ( $SD = 2.31$ ). Интервал между лонгитюдными обследованиями (повторными ЭЭГ у одних и тех же детей) в обеих группах был около 11 мес.

ЭЭГ-исследования проводили в состоянии бодрствования при открытых и закрытых глазах в течение 2–4 мин. Расположение хлорсеребряных электродов по международной схеме «10–20», запись осуществляли монополярно по отношению

к правому и левому ушному хлорсеребряным электродам. Регистрация ЭЭГ производилась с помощью компьютерного энцефалографа ООО «Мицар». Сопротивление ЭЭГ-электродов не превышало 5 кОм, частота оцифровки сигнала – 250 Гц. Использовали монополярный монтаж с общим средним референтом. Параметры фильтров верхних частот (ФВЧ) и фильтров нижних частот (ФНЧ) составляли соответственно 1.5 Гц и 35 Гц. Коррекция артефактов глазных движений осуществляли методом фильтрации независимых компонент, соответствующих этим движениям [5].

Проводили сравнительный анализ спектров мощности по основным диапазонам ЭЭГ:  $\theta$  – (4–8 Гц),  $\alpha$  – (8–13 Гц),  $\beta$  – (13–20 Гц) при помощи  $t$ -критерия Стьюдента. Параметры вычисления спектров: стандартная эпоха анализа 2 с, полуперекрывание эпох 50%, временное окно Хеннинга.

ТКМП проводили с акцентом на области левого полушария – вблизи проекций зон Брока, Вернике, мелкой (ручной) моторики и некоторых других (подробно схемы и параметры воздействия изложены [2, 6]).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ спектров мощности ЭЭГ у детей с нарушениями психического развития на разных этапах коррекции с использованием ТКМП выявил следующее. При открытых глазах в 1-й группе достоверные различия в лонгитюдных исследованиях выявлены лишь в центральной области слева (область  $C_3$ ) и представлены увеличением мощности на частотах 8–10 Гц по ходу курсов ТКМП (при  $p < 0.03$ ).

В группе контроля в тех же условиях (бодрствование, глаза открыты) возрастные изменения были представлены увеличением спектральной мощности  $\theta$ -диапазона в передне-лобных и височно-теменных отделах с акцентом в правом полушарии, но носили характер тенденции (были статистически недостоверны).

В то же время при закрытых глазах в 1 группе (отстающие дети) достоверный прирост спектральной мощности  $\alpha$ -активности в ходе курсов ТКМП выявлен в возрастном теменно-затылочном фокусе (рис. 1, А, Б). В то же время во 2 группе (контроль) достоверные различия в лонгитюдных исследованиях не выявлены (рис. 1, В), поскольку данный фокус  $\alpha$ -ритма исходно уже был сформирован в соответствии с возрастом.

Что касается медленных волн, в 1 группе обнаружено достоверное снижение мощности  $\theta$ -активности на более поздних курсах коррекции ТКМП в левой лобно-височной области (отведения  $Fp_1$ ,  $F_7$ ,  $F_3$ ;  $p < 0.05$ ) (рис. 1, А, Б). Во 2 группе достовер-

ные различия с возрастом были разнонаправленными: в  $Fp_1$  отмечено увеличение мощности медленных волн, в  $F_7$  – их снижение (соответственно при  $p < 0.04$  и  $p < 0.03$ ).

В возрастном аспекте надо отметить, что тенденция к приросту альфа-активности при закрытых глазах в затылочных отделах (отведения  $O_1$  и  $O_2$ ) по ходу курсов ТКМП более заметна в возрасте до 9 лет (индивидуальные значения прироста – рис. 2).

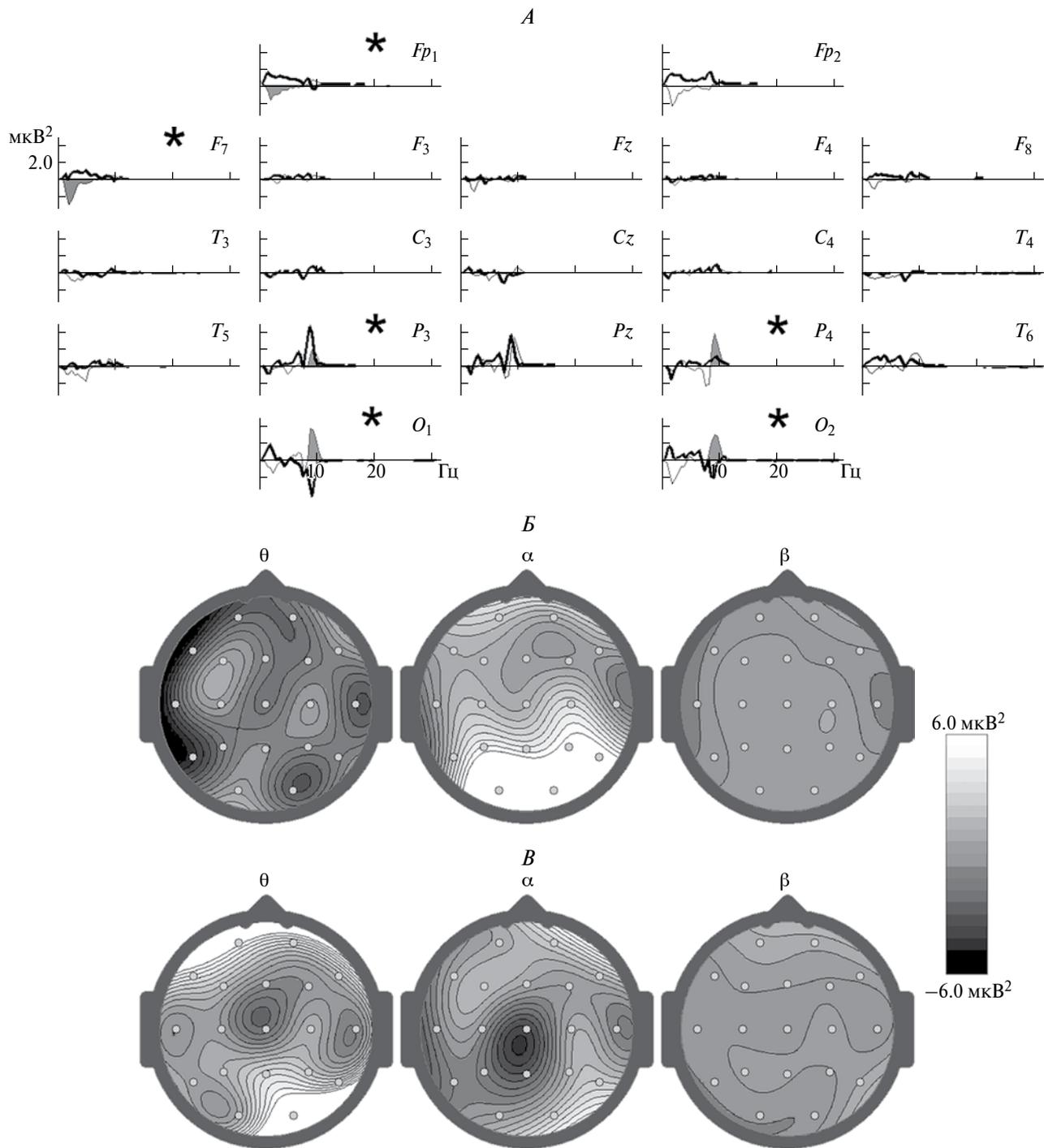
В проекции  $F_7$  выявлена также обратная корреляционная связь медленной активности и повторными курсами ТКМП: по мере удлинения коррекционного процесса спектральная мощность  $\theta$ -диапазона снижается (рис. 3),  $r = -0.67$  при  $p < 0.002$ . Аналогичная корреляция была выявлена и в отношении общего числа проведенных сеансов данных курсов ТКМП ( $r = -0.46$  при  $p < 0.05$ ).

При сравнении результатов повторных курсов ТКМП детей с разной степенью отставания описанная корреляция более заметна в случаях грубых расстройств (умственная отсталость, расстройства аутистического спектра) – по сравнению с детьми с общим недоразвитием речи, моторной алалией и др., у которых нарушения корковой ритмики до курса ТКМП менее выражены исходно [1, 2].

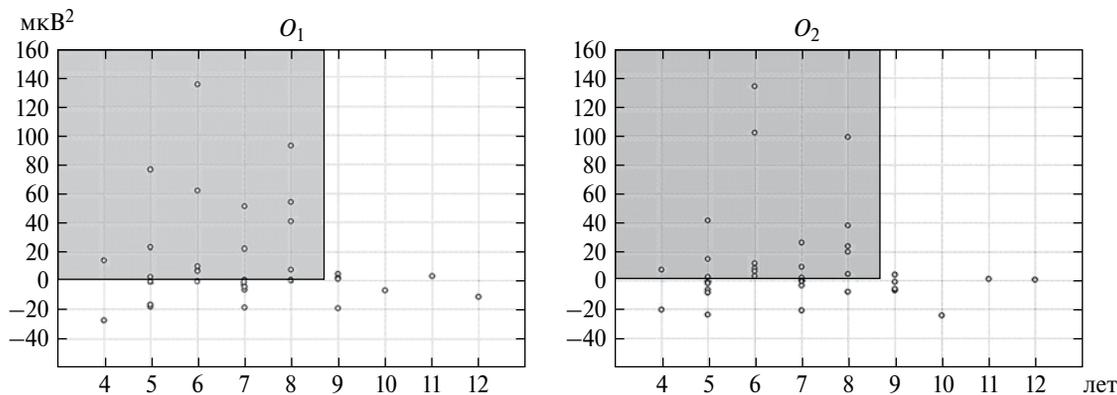
## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Новизна используемых нами запатентованных схем ТКМП была обусловлена выбором левой гемисферы как основной мишени и отходом от принципа выбора ведущей руки и других критериев [7–9]. Данная смена позволила существенно сократить время появления положительных эффектов ТКМП в отношении речевых и иных ВПФ и повысить процент результативности однократного применения ТКМП в проекциях речевых центров левого полушария [2, 6]. Однако нейрофизиологические механизмы преимуществ левополушарного выбора были недостаточно понятны.

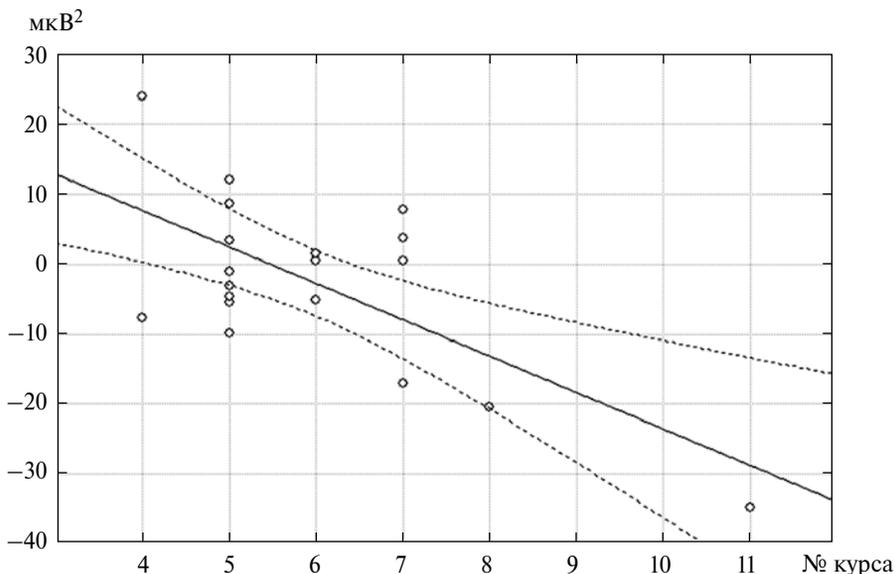
Есть данные многолетних наблюдений детей (с раннего возраста до 18 лет), которые демонстрируют преимущественно левополушарную дисфункцию мозга при действии вредностей в пре- и перинатальный период, что более характерно для недоношенных и детей с задержками внутриутробного развития и гипотрофией [10]. В то же время правополушарная симптоматика чаще ассоциировалась с пери- и интранатальными вредностями, и была типична для зрелых и переносенных детей, родившихся с большой массой тела. Правополушарный акцент изменений спектральной мощности ЭЭГ в лобно-центральных отделах был отмечен в исследованиях у детей с психическими расстройствами [11].



**Рис. 1.** Сравнительный анализ спектральной мощности ЭЭГ в состоянии бодрствования с закрытыми глазами (лонгитюдное исследование – более поздние данные минус более ранние). *А*– локальные спектры мощности по отведениям системы «10–20», по оси абсцисс частота (Гц), по оси ординат – значения мощности (мкВ<sup>2</sup>); тонкая линия – данные по 1 группе (отстающие дети на курсе ТКМП), **жирная линия** – данные контрольной группы (2), залиты области достоверных различий между группами (обозначено звездочкой); *Б* – топография вышеуказанных различий спектров по основным диапазонам ЭЭГ у детей 1 группы; *В* – у детей 2 группы (контроль)



**Рис. 2.** Возрастная динамика прироста  $\alpha$ -активности в затылочных отделах коры при проведении курсов ТКМП (бодрствование, глаза закрыты). По оси абсцисс – возраст детей на курсе ТКМП (лет); по оси ординат – прирост спектральной мощности  $\alpha$ -активности частотой 8.5–10 Гц (мкВ<sup>2</sup>); серым цветом выделена область положительного прироста мощности с возрастом



**Рис. 3.** Анализ корреляционных связей изменений спектральной мощности ЭЭГ у детей с нарушениями развития в бодрствовании с закрытыми глазами при повторении курсов ТКМП. По оси абсцисс – порядковый номер курса ТКМП; по оси ординат – изменения мощности медленных частот 3–5 Гц в левой лобно-височной области (отведение  $F_7$ ) в мкВ<sup>2</sup>.

Есть гипотезы о патологическом происхождении леворукости вследствие неблагоприятных средовых влияний, «смещающих рукость» в сторону левшества, что делает вероятным предположение о связи изменений моторного доминирования с аномальным развитием межполушарных взаимоотношений [12–16]. Ранее авторами было проведено сравнение нормативной базы ЭЭГ практической здоровых детей и детей с последствиями перинатальной энцефалопатии (однократные исследования без проведения ТКМП) [2, 17]. При наличии достоверных межгрупповых различий спектров мощности по фактору «группа» и «группа-локализация» отмечена инверсия межполушарной асим-

метрии в отделах левой гемисферы: в частности, в  $\theta$ - и  $\alpha$ -диапазонах – в отведениях  $F_3$  и  $C_3$ , в  $\beta_1$ -диапазоне (12–15 Гц) – в  $F_3$ ,  $C_3$  и  $P_3$ , а в  $\beta_2$ -диапазоне (15–18 Гц) – в  $C_3$ ,  $T_3$ ,  $T_5$ ,  $P_3$ .

Интерес к возрастной динамике ЭЭГ в  $\alpha$ -диапазоне в нейрофизиологии традиционен [18–21]. Известно, что дети группы риска (с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС) в процессе онтогенеза, несмотря на резервы естественного роста, а также огромные компенсаторные возможности мозга, при освоении возрастных нагрузок имеют исходно ряд ограничений [2, 12, 22–24]. Это проявляется в том числе в виде «незре-

лости» возрастной структуры биоритмов, т.е. несформированности теменно-затылочного фокуса  $\alpha$ -ритма, а также повышения доли медленных волн  $\theta$ -диапазона по сравнению с возрастными нормативами [18, 19, 25].

Авторами также был описан достоверный рост доли «незрелого» типа ЭЭГ в соответствии со степенью тяжести отклонений в развитии [2]. Так, если у дошкольников без отставания в развитии доля «незрелого» типа составляла не более 15%, то у детей с отставанием в развитии она достигала 55.3%. Более того, при сравнении ЭЭГ отстающих детей, которые не давали позитивной динамики на традиционных схемах лечения (фармакотерапии), обнаружено, что доля «незрелых» ЭЭГ составляла у них 61.0% против 43.6% в группе детей с положительной динамикой на медикаментозной коррекции (достоверные различия при  $p < 0.001$ ). Это тем более важно, что на основании лонгитюдных исследований ранее было установлено также, что «незрелый» тип ЭЭГ у детей группы риска имеет высокую вероятность сохранения и на более поздних этапах онтогенеза.

Как показало настоящее исследование, в  $\alpha$ -диапазоне в ходе коррекции ТКМП происходят существенные позитивные изменения (при закрытых глазах, когда  $\alpha$ -ритм обычно более выражен). И речь идет не о диффузном нарастании мощности ритма, а об его усилении именно в возрастном (теменно-затылочном) фокусе. В соответствии с периодами активного формирования ВПФ в связи с предстоящим обучением в школе, более существенная положительная динамика отмечена до 9 лет, когда ресурс развития детского мозга, уровень его нейропластичности еще довольно высок.

Обращает на себя внимание то, что при ТКМП выявлено также снижение спектральной мощности медленных частот в левой лобно-височной области. Ранее нами были выявлены «генераторы замедления» ритмов ЭЭГ в лобно-височных отделах коры [1]. И акценту первых ТКМП на данные области могли быть своеобразным источником «ускорения» медленных ритмов. Сопряженная с воздействием ТКМП динамика  $\alpha$ -активности в соседних и удаленных от локализации тока областей коры, с одной стороны, может указывать на активацию относительно сохраненных функциональных связей или на замыкание, образование новых связей, с другой стороны, демонстрирует и системный эффект локального воздействия на мозг. Экспериментальные данные первых исследований эффектов ТКМП указывали на сходную динамику электросубкортикаграммы [26].

Известно, что реабилитационные мероприятия в неврологии (электромагнитные стимуляции и т.п.) менее эффективны в отношении поврежден-

ной структуры (при инсультах, например), но более результативны в отношении сохраненных звеньев системы, которые берут на себя компенсаторную функцию [27]. В исследованиях получается, что повреждение «речевой закладки» в пре/перинатальный период не означает, видимо, полной утраты функционального ресурса на развитие. И с помощью ТКМП есть возможность «пробудить», простимулировать пусть минимальный, но потенциальный резерв нейропластичности, который имеется практически у каждого ребенка даже в случае серьезных нарушений в развитии мозга. Обучение в таких случаях может быть успешным за счет вовлечения в работу более сохраненных (или интактных) мозговых систем [12, 28]. И отсюда проистекают различия в получаемых эффектах ТКМП, когда легким нарушениям (задержкам речевого развития) противостоят грубые формы отставания в развитии (тяжелая умственная отсталость, например).

Согласно одной из схем межполушарного взаимодействия, отношения между правой и левой гемисферами может осуществляться по принципу «часть—целое»: правое полушарие регулирует часть психических процессов, а левое — всю их целостность, в том числе и деятельность правого полушария [13]. Возможно, для интерпретации полученных данных больше подходит именно эта гипотеза, в соответствии с которой путь к центральным процессам, регулирующим системам мозга с помощью ТКМП через структуры левого полушария оказывается более коротким и эффективным.

Насколько эта модель соответствует особенностям межполушарной асимметрии в исследованиях, какой она должна быть в норме, или же она отражает особенности аномальной асимметрии у детей с последствиями перинатального поражения ЦНС, будет задачей последующих исследований в этом направлении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лонгитюдные исследования ЭЭГ у детей с отставанием в психическом развитии в ходе коррекции с использованием ТКМП выявили достоверный прирост спектральной мощности  $\alpha$ -активности в возрастном (теменно-затылочном) фокусе, а также значимое снижение медленной активности в лобно-височных отделах левой гемисферы, где ранее нами были описаны гипотетические источники замедления корковой ритмики. Системный психофизиологический эффект локальных воздействий может отражать активацию относительно сохраненных функциональных связей структур мозга и тогда результаты воздействия носят непосредственный характер (возникают по ходу курса ТКМП); а также может быть связан со стимулированием формирования возрастных параметров кор-

ковых ритмов, когда результаты воздействия носят отсроченный характер. Ведущая роль в этом процессе принадлежит ТКМП вблизи проекций мозговых центров речи левого полушария и связана с исключительным значением речи в формировании других психических процессов, освоении социальной среды, обучении через вербальное взаимодействие.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кожушко Н.Ю., Евдокимов С.А., Матвеев Ю.К. и др. Исследование локальных особенностей ЭЭГ у детей с нарушениями психического развития методом независимых компонент // Физиология человека. 2014. Т. 40. № 5. С. 30.
2. Микрополяризации у детей с нарушением психического развития или как поднять планку ограниченных возможностей / Под ред. Н.Ю. Кожушко. СПб.: «КАРО», 2011. 336 с.
3. Горбачевская Н.Л., Кожушко Л.Ф. Динамика формирования ЭЭГ у мальчиков и девочек школьного возраста (по данным 9-летнего наблюдения) // Журн. неврол. психиат. им. С.С. Корсакова. 1990. Т. 90. № 8. С. 75.
4. Горбачевская Н.Л., Караханян К.Г., Давыдова Е.Ю. Особый одаренный ребенок. Лонгитюдное исследование памяти и ЭЭГ // Электрон. журнал «Клиническая и специальная психология». 2016. Т. 5. № 2. С. 63. doi: 10.17759/psyclin. 2016050205.
5. Vigario R. Extraction of ocular artifacts from EEG using independent component analysis // Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1997. V. 103. № 3. P. 395.
6. Кожушко Н.Ю., Кропотов Ю.Д., Матвеев Ю.К. и др. Структурно-функциональные особенности мозга детей с нарушениями психического развития и возможности направленного физиологического воздействия // Физиология человека. 2014. Т. 40. № 4. С. 36.
7. Пинчук Д.Ю. Транскраниальные микрополяризации головного мозга: клиника, физиология. СПб.: «Человек», 2007. 496 с.
8. Amatachaya A., Jensen M.P., Patjanasontorn N. et al. The short-term effects of transcranial direct current stimulation on electroencephalography in children with autism: a randomized crossover controlled trial // Behav. Neurol. 2015. V. 9. № 28. P. 631.
9. Schneider H.D., Hopp J.P. The use of the bilingual aphasia test for assessment and transcranial direct current stimulation to modulate language acquisition in minimally verbal children with autism // Clin. Linguistics & Phonetics. 2011. V. 25. № 6–7. P. 640.
10. Брин И.Л., Дунайкин М.Л. Функциональная асимметрия и врожденная гемигипоплазия у детей // Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии. М., 2001. С. 45.
11. Горбачевская Н.Л., Якупова Л.П., Кожушко Л.Ф., Башина В.М. Топографическое ЭЭГ – картирование в детской психиатрии // Физиология человека. 1992. Т. 18. № 6. С. 40.
12. Семенович А.В. Нейропсихологическая коррекция в детском возрасте. М.: «Генезис», 2017. 474 с.
13. Леутин В.П., Николаева Е.И. Функциональная асимметрия мозга: мифы и действительность. СПб.: «Речь», 2005. 368 с.
14. Floris D.L., Chura L.R., Holt R.J. et al. Psychological correlates of handedness and corpus callosum asymmetry in autism: the left hemisphere dysfunction theory revisited // J. of Autism and Developmental Disorders. 2013. V. 43. № 8. P. 1758.
15. Lindell A.K., Hudry K. Atypicalities in cortical structure, handedness, and functional lateralization for language in autism spectrum disorders // Neuropsychol. Review. 2013. V. 23. № 3. P. 257.
16. Доброхотова Т.А. Нейропсихиатрия. М.: БИНОМ. 2013, изд.2, 304 с.
17. Кожушко Н.Ю., Пономарев В.А., Матвеев Ю.К., Евдокимов С.А. Возрастные особенности формирования биоэлектрической активности мозга у детей с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС. Сообщение II. Типология ЭЭГ в норме и при нарушениях психического развития // Физиология человека. 2011. Т. 37. № 3. С. 5.
18. Мачинская Р.И., Курганский А.В. Фронтальные билатерально-синхронные тета-волны и когерентность фоновой ЭЭГ у детей 7–8 и 9–10 лет с трудностями обучения // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 1. С. 71.
19. Яковенко Е.А., Чутко Л.С., Пономарев В.А. и др. Особенности спектров мощности основных ритмов ЭЭГ у детей с разными типами синдрома дефицита внимания с гиперактивностью // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 1. С. 30.
20. Strzelecka J. Electroencephalographic studies in children with autism spectrum disorders // Research in Autism Spectrum Disorders. 2014. V. 8. № 3. P. 317.
21. Семенова О.А., Мачинская Р.И. Влияние функционального состояния регуляторных систем мозга на эффективность произвольной организации когнитивной деятельности у детей. Сообщение 2. Нейропсихологический и электроэнцефалографический анализ состояния регуляторных функций мозга у детей предпуберткового возраста с трудностями учебной адаптации // Физиология человека. 2015. Т. 41. № 5. С. 28.
22. Отеллин В.А., Хожай Л.И., Ордян Н.Э. Пренатальные стрессорные воздействия и развивающийся головной мозг (Адаптивные механизмы, непосредственные и отсроченные эффекты). СПб.: «Десятка», 2007. 240 с.
23. Шалимов В.Ф. Школьная адаптация детей с пограничными психическими расстройствами // Журн.

- неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2007. Т. 107. № 7. С. 24.
24. *Заваденко Н.Н., Немкова С.А.* Нарушения развития и когнитивные дисфункции у детей с заболеваниями нервной системы. М.: РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. 2016. 300 с.
25. *Горбачевская Н.Л., Заваденко Н.Н., Якупова Л.П. и др.* Электроэнцефалографическое исследование детской гиперактивности // Физиология человека. 1996. Т. 22. № 5. С. 49.
26. *Вартамян Г.А., Гальдинов Г.В., Акимова И.М.* Организация и модуляция процессов памяти. Л.: «Медицина», 1981. 208 с.
27. *Войтенков В.Б., Мэллу Ж., Скрипченко Н.В., Клишкин А.В.* Транскраниальная магнитная стимуляция как диагностическая и терапевтическая методика // Неврологический журнал. 2015. Т. 20. № 5. С. 4.
28. *Горбачевская Н.Л., Якупова Л.П., Кожушко Л.Ф. и др.* Нейробиологические причины школьной дезадаптации // Физиология человека. 1991. Т. 15. № 5. С. 72.

## Neurophysiological Markers of the abnormal development in Children with Mental Disorders

N.Yu. Kozhushko\*, S.A. Evdokimov, Yu.K. Matveev

\*E-mail: kozhushko@ihb.spb.ru

We performed a longitudinal analysis basing on the spectral power of spontaneous EEG (1–20 Hz) awake with eyes open and with eyes closed in children with mental disorders of perinatal origin at various stages of correction by transcranial direct current stimulation (tDCS). We observed a significant increase in the power of alpha-rhythm in the parietal-occipital areas and a decrease in the power of theta-rhythm in the left fronto-temporal areas. The data obtained may be considered as the neurophysiological markers of the effect of tDCS (age-related EEG parameters in children with mental disorders). The data also prove the correlation of described phenomena with the cortical mechanisms of speech disorders and other psychic processes caused by perinatal CNS disorders.

*Keywords:* EEG, transcranial direct current stimulation, mental disorder, perinatal CNS disorders, longitudinal study.