На правах рукописи

ФЕДОТОВА ЛЮБОВЬ ЭДУАРДОВНА

ДЕФИЦИТ МАГНИЯ У ДЕТЕЙ С МИНИМАЛЬНОЙ МОЗГОВОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТОМ МАГНЕ-В6

14.00.13-нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Иваново 2003

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации» на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики.

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, профессор **Л.И. Краснощекова**

Научный консультант:
Доктор медицинских наук, профессор **О.А. Громова**

Официальные оппоненты:
Доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач России **А.В. Густов**

Кандидат медицинских наук **Т.Г. Гришина**

Ведущая организация: Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова.

Защита диссертации состоится « » сентября 2003 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208. 027. 01 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации» (153000, г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, д. 8).

С диссертацией можно ознакомится в библиотеке ГОУ ВПО ИвГМА Минздрава России.

Автореферат разослан «__» ____2003 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор_____**Л.А. Жданова**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Минимальная мозговая дисфункция (ММД) привлекает к себе значительный интерес неврологов и психиатров в связи с высокой распространенностью в детской популяции, выраженными трудностями обучения и нарушениями поведения у детей этой группы, большой социальной значимостью проблемы. ММД формируется после периода новорожденности и ассоциирована с перинатальной гипоксией (Л.А. Бадалян, 1992, М.С. Философова, 2000, О.В. Халецкая, 1999, Л.А.Жданова, 2001, Н.Н. Заваденко, 2001, 2003), выражающейся в возрастной незрелости отдельных высших психических функций, их дисгармоничным развитием (Т.В. Ахутина, 1998, А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов, 2001). По данным эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах, частота встречаемости ММД в дошкольном и школьном возрасте достигает 4,0%-9,5% (G. Esser, 1990). Мальчики подвержены этому заболеванию чаще, чем девочки (Т.Ю. Успенская, Н.Ю. Суворинова, 2001, Н.Н. Заваденко, 2002).

В сравнении со странами со стабильной и развитой экономикой, в России и в странах третьего мира отмечен более высокий темп роста ММД за последние 20 лет. Это связывают не столько с экологическими причинами (М.Я.Студеникин, 1998), сколько с недостаточным и несбалансированным питанием матери во время беременности, с быстро растущей алкоголизацией населения, с наркоманией, с проблемой педагогической запущенности, детского сиротства и голодания (А.С. Акопян, 1999, И.М. Воронцов, 1999, О.А.Громова, 2003).

Наиболее частым проявлением ММД является синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), реже СДВ с гипоактивностью.

Патогенез синдрома дефицита внимания сложен и полиморфен (существует множество гипотез - генетическая, нейробиологическая, нейроанатомическая, токсическая и другие). Патогенетическая картина синдрома дефицита внимания основывается на патологии биохимических реакций (J.Oleszkewicz, 1998, J.Biederman, 1999, Л.А.Щеплягина, 2000, 2003, А.А.Спасов 2000, И.В.Саноцкий, 2001). Так, дисбаланс нейромедиаторной сферы (норадреналин, дофамин, ацетилхолин) считается одной из наиболее вероятных патофизиологических основ для развития СДВ. Известно, что норадреналиновая активация влияет на высшие корковые функции, в частности на внимание. У детей с СДВГ имеются как нарушение сложного ветвления холинэргических терминалей в центральной коре (в орбифронтальной зоне), так и признанная микроальтерация развития мозга (K.B.Nelson, A.Leviton, 1999). Хотя молекулярно-генетические исследования СДВ находятся в периоде становления, представляют большой интерес появившиеся генетические и статистические лонгитудинальные исследования, в которых указывается на связи между СДВ и генами

деменции альцгеймеровского типа и дофаминового рецептора D4, а также корреляция между СДВ в детстве с последующим развитием болезни Альцгеймера в пожилом возрасте (T.Spencer, 1999). Генетическая концепция этиологии синдрома предполагает, что гиперактивность является разновидностью развития с врожденными характеристиками темперамента, биохимическими параметрами, низкой реактивностью центральной нервной системы. В основе гиперактивности лежит недостаточность тонуса коры головного мозга, при нормальной функции ретикулярной формации (РФ), в то время как в основу гипоактивности определяет недостаточное стимулирующее воздействие РФ на корковые структуры. Измененная функция генетически нормальной ретикулярной формации может быть обусловлена задержкой ее созревания до и после рождения ребенка. Важно учитывать, что гиперактивность у детей с синдромом дефицита внимания в ряде случаев может быть обусловлена и экзогенными воздействиями искусственных красителей, естественных пищевых салицилатов, а также неблагоприятными экологическими факторами (действием формальдегида, диоксида углерода, нейротоксичных микроэлементов, тяжелых металлов. Элиминация этих веществ из окружающей больного ребенка среды может приводить к значительному улучшению поведения и исчезновению трудностей обучения. В анамнезе у детей с гиперактивностью, по сравнению со здоровыми сверстниками, чаще обнаруживались токсикозы и эклампсия у матерей, алкоголизм и курение у родителей, а также недоношенность, низкая масса тела при рождении, гипотрофия в раннем детстве, что, безусловно, связано с факторами питания и с недостаточной обеспеченностью микронутриентами, в том числе и микроэлементами (Anthony M. 1995, M.Brophy, 1986, P.Bergner, 1998, А.А. Подколозин, К.Г. Гуревич, 2002). Дефицит микронутриентов при отсутствии коррекции, рано или поздно запускает цепь генотоксических событий, приводящих к манифестации более агрессивных генетических программ, которые формируют органическую необратимость или малую обратимость процессов развивающихся отклонений. В свете последних достижений мировой науки уже не подлежит сомнению грандиозное значение внешней среды, в первую очередь питания в развитии любых генетически-детерминированных программ (М.Я.Студеникин, 1998, Е.И.Гусев, 2002, А.А.Баранов, 2003, И.М.Воронцов, 2003).

Клиническую картину ММД определяют в значительной степени избыточная двигательная активность, расстройства внимания и импульсивность поведения, которые сопровождаются слабой успеваемостью в школе, заниженной самооценкой (О.В. Халецкая, В.М. Трошин, 1995, M.B. Denckla, 1998, Н.Н. Заваденко, 2002). Характерная для детей с ММД двигательная неловкость обусловлена статико-локомоторной недостаточностью. Все базисные компоненты триады синдрома - дефицит внимания, а также моторный дефицит и неконтролируемое поведение во время стресса могут быть зависимы от содержания в организме различных

макро- и микроэлементов с нейроактивными функциями (Zn, Mg, Cu, Se, Co и др.).

Действие магния в организме многогранно. Нормальное течение магний контролируемых биохимических процессов регулирует программу развития и формообразования нервной системы во все периоды жизни ребенка.

При отсутствии лечения прогноз для детей с ММД достаточно тревожный: у 40% детей симптомы сохраняются и во взрослой жизни, влияя на профессиональный и социальный статус больных. У 25% больных развивается серьезная психопатология в виде антисоциальных и личностных расстройств, алкоголизма и наркомании (В.Р. Кучма, 1994, И.П. Брязгунов, Е.В. Касатикова, 1999).

Имеются единичные работы, анализирующие роль нарушений элементного гомеостаза у детей с ММД. Работ посвященных оценке состояния магниевого гомеостаза при ММД мы не встретили. Не изучена роль магния в патогенезе развития дефицита внимания и двигательных нарушений при СДВ в гипо- и гиперактивной форме. Это определяет актуальность диагностики уровня магния в организме у детей с ММД с целью оказания целенаправленной фармакологической и диетологической коррекции баланса элемента.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ.

Выявить зависимость двигательных нарушений при минимальной мозговой дисфункции у детей от уровня содержания магния в организме и его соотношения с нейроактивными и нейротоксичными элементами, предложить прогностические критерии, позволяющие определить возможную степень их тяжести и оценить результативность медикаментозной коррекции дефицита магния.

ЗАДАЧИ НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Определить содержание магния и его сезонные колебания в организме у детей с синдромом дефицита внимания в зависимости от наличия у них гипер- или гипоактивной формы.
2. Установить особенности соотношения магния, нейроактивных и нейротоксичных элементов в клинике гипер- и гипоактивных форм минимальной мозговой дисфункции.
3. Выявить особенности церебральной гемодинамики в зависимости от характера двигательных нарушений и степени снижения уровня магния у детей с минимальной мозговой дисфункцией.
4. Оценить влияние препарата Магне-В6 на клиническую картину, состояние церебральной гемодинамики и элементного гомеостаза при минимальной мозговой дисфункции.

5. Разработать прогностические критерии, позволяющие оценивать возможную степень тяжести, характер двигательных нарушений и эффективность терапии препаратом Магне-В6.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

- Установлено, что у подавляющего большинства детей с минимальной мозговой дисфункцией при системном элементном анализе (по 23 элементам) наиболее часто выявляется дефицит магния;
- установлены сезонные колебания уровня магния в организме детей с минимальной мозговой дисфункцией;
- установлено, что у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью на фоне дефицита магния преобладают дефицитные изменения нейроактивных металлов (цинк, кальций, железо, медь, марганец, селен), в структуре избыточных состояний ведущее место принадлежит нейротоксичным элементам (свинец, алюминий);
- установлено, что у детей с синдромом дефицита внимания с гипоактивностью уровень магния находится на нижней границе нормы, а дефицит нейроактивных элементов незначительно снижен;
- выявлена зависимость клинической формы двигательных нарушений у детей с минимальной мозговой дисфункцией от глубины дефицита магния;
- получена сравнительная характеристика показателей церебральной гемодинамики у детей с синдромом дефицита внимания с гипер- и гипоактивностью, выявлено, что у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью при изучении мозгового кровотока преобладают гиперконстрикторные реакции, у детей с синдромом дефицита внимания с гипоактивностью гиперконстрикторные реакции не обнаружены;
- выявлено нормализующее действие на тонус сосудов головного мозга у детей с минимальной мозговой дисфункцией с дефицитом магния применения препарата Магне-В6;
- установлены оптимальные подходы к терапии, направленные на преодоление дефицита магния;
- установлена эффективность применения препарата Магне-В6 для коррекции патологического дисбаланса элементного статуса у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

- Разработана методика коррекции дефицита магния у детей с ММД с помощью препарата Магне-В6.
- Разработан комплекс исследований, способных подтвердить эффективность нейрореабилитационных мероприятий у детей с дефицитом магния.
- Разработаны рекомендации для коррекции питания ребенка с ММД с дефицитом магния.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Дефицит магния наиболее часто встречающееся отклонение в элементном статусе у детей с ММД, оказывающий существенное влияние на клинические проявления.
2. Дефицит магния у детей с СДВГ наиболее часто сочетается с дефицитом цинка, кальция, железа, меди и марганца, а также с избытком свинца и алюминия.
3. Коррекция дефицита магния с помощью препарата Магне-В6 способствует позитивной клинико-неврологической динамике, а также восстановлению уровня магния у детей с ММД.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Основные положения работы доложены на конференции молодых ученых ИвГМА, Иваново, 21 апреля 1998, на 3-м съезде Магниевого общества имени проф. Ю.Александровича 15-16 октября 1998, г. Познань, Польша, на конференции молодых ученых ИвГМА, Иваново, 26 апреля 2000, на межкафедральной конференции в ГОУ ВПО «ИвГМА» МЗ РФ, 2 июня 2003. По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ.

Диссертация изложена на страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики больных и описания методов исследования, главы отражающей результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и литературного указателя, содержащего 100 отечественных и 127 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 16 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации» на базе детской клинической больницы №3 г. Иванова и детских поликлиник №1 и №2 г. Иваново.

Под наблюдением находилось 126 детей в возрасте от 3 до 10 лет, из них 75 мальчиков и 51 девочка. Контрольная группа составила 30 здоровых

детей с нормальным нервно-психическим развитием того же возраста. Клиническая группа представлена 96 детьми с синдромом дефицита внимания (СДВ).

Применялись следующие методы обследования:

1. Клиническое (общесоматический и неврологичсский статусы).
2. Оценка концентрации химических элементов в волосах у детей.
3. Нейропсихологическое тестирование.
4. Ультразвуковая транскраниальная допплерография.
5. Прочие методы (лабораторные исследования, проводившиеся по показаниям).

Среди обследованной группы детей (96 человек) преобладали мальчики, они составили 54,16%(52), девочки соответственно 45,8%(44). При уточнении синдрома по признаку гипо- и гиперактивности из 96 обследованных детей, СДВ на фоне гиперактивности был выявлен у 70 (72,9%) детей, а СДВ с гипоактивностью у 26(27,1%) обследованных. Нарушение внимания наблюдалось в 100 % случаев (96 детей), повышенная двигательная активность - в 72,9%(70), а импульсивность - в 64,5%(62). Симптоматика церебральной ангиодистонии (практически все больные жаловались на головные боли) отмечалась у 49(51,04%). Головная боль была преимущественно височно-лобной и теменной локализации, как одно-, так и двусторонняя. Чаще всего эта боль средней интенсивности, сжимающего, пульсирующего характера. Общий уровень интеллектуального развития детей был нормальный. Головокружение отмечалось у 30(31,2%) детей и носило несистемный характер. Чаще всего вестибулярные нарушения проявлялись ощущением неловкости при выполнении сложных заданий на уроках физкультуры, неустойчивостью при ходьбе и резких движениях головой, плохой переносимостью поездок в транспорте. Головокружение усиливалось при физической нагрузке. Среди симптомов вегетативной дисфункции, у 10(10,4%) детей отмечались проявления гипервентилляционного синдрома (учащение дыхательного ритма, чувство удушья). Кардиалгия, тахикардия отмечалась у 9(9,4%) детей. Астенический синдром 31(32,3%) характеризовался общей слабостью, повышенной утомляемостью, снижением работоспособности. Жалобы на расстройства мочеиспускания (поллакиурия, цисталгии) предъявляли 8 (8,3%) больных.

При исследовании неврологического статуса у всех 96 (100%) детей отмечался дефицит внимания, проявляющийся трудностью сосредоточения, легкой отвлекаемостью, быстрой истощаемостью, забывчивостью, неумением организовать работу. Большинство детей (82-85%) отличались эмоциональной неустойчивостью; у детей отмечались перепады настроения, плаксивость, агрессивность. Эмоциональная сфера у 26 детей, страдающих СДВ с гипоактивностью, характеризовалась также неустойчивостью настроения, плаксивостью, с преобладанием аффективной вялости, снижением интереса к окружающему и пассивностью.

Обморочные состояния выявлялись у 16(16,6%) детей. Они характеризовались нарушением сознания, вплоть до его утраты на 1-2 минуты, снижением артериального давления, брадикардией и тахикардией, появлением холодного пота, мышечной гипотонией. У 96(100%) больных отмечались мнестические нарушения, приводившие к значительным трудностям обучения. Длительность проявлений СДВ составляла не менее 6 месяцев.

У 70 (72,9%) из 96 детей отмечался чрезмерный уровень двигательной активности в школе и дома. Дети страдали неусидчивостью, не могли долго находиться на одном месте, постоянно меняли положение, многие даже во сне двигали ногами. Их характеризовала быстрая подвижность, приводящий к нарушению поведения, при этом у детей отмечалась эмоциональная лабильность, частая смена различного рода деятельности, необузданность поведения. Ведущие клинические признаки у этих детей можно характеризовать как неустойчивость и дефицит внимания и двигательная расторможенность. В школе учителям не удавалось привлечь внимание этих детей, они не слышали объяснений учителя на уроках, часто не знали, что задано на дом, при письме пропускали буквы, недописывали слова и предложения, в простейших примерах он допускали нелепые ошибки, но не из-за отсутствия способностей, а из-за невнимательности и торопливости.

Нам не удалось обнаружить грубой очаговой симптоматики. Вместе с тем отмечались отдельные рассеянные микросимптомы поражения ЦНС: непостоянный нистагм, неравномерность глазных щелей, носогубных складок, повышение сухожильных рефлексов, наличие хоботковых рефлексов. Дети часто выделялись своей неловкостью. При проведении координаторных проб более чем в половине случаев, обнаруживалась неврологическая симптоматика в виде дискоординации движений по типу элементов статико-локомоторной и динамической атаксии, недостаточности тонкой моторики, отдельных тикоидных движений. Тесты на чередование движений стоп, кистей, пальцев рук выявили избыточные и зеркальные движения, а также синкинезии конечностей, туловища, головы, мимических мышц, языка.

Оценка элементного баланса

Оценивали концентрацию магния и других 23 химических элементов (Al, As, Be, Bi, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, K, Mn, Mo, Li, Na, Ni, P, Pb, Se, Si, Sn, V, Ti, Zn) в волосах. Определение элементного состава волос отражает устойчивые показатели, сформировавшиеся за достаточно большой промежуток времени (недели, месяцы, годы) и неинвазивно. Элементы в волосах хорошо фиксированы и, по сравнению с кровью не подвержены значительным колебаниям в зависимости от приема пищи. Элементный анализ волос для определения выше перечисленных элементов предлагается как основной скрининговый метод в рекомендациях, утвержденных МЗ РФ и

КЗ г. Москвы (П.Н. Любченко, 1988). За норму концентрации элементов в волосах приняты диапазоны определенные АНО "ЦБМ" (А.В.Скальный, 2001). По данным многочисленных исследований волосы достоверно отражают дефицит или избыток в организме таких макро- и микроэлементов, как Mg, P, Ca, Se, Zn, As, B, Cu, Fe, Pb, As, Al, Cd, Sr, Ca, Mg, P, Se, Zn, B, Cu, Fe (H.P.Bertran, 1992, WHO, 1996, J.M. Mates, 1999).

Образцы волос получали путем состригания с 3-5 мест на затылочной части головы, помещали в специальные пакеты, затем конверты с идентификационными записями. Анализ образцов волос и ногтей проводили методом атомной эмиссионной спектрометрии с индукционно связанной аргоновой плазмой (АЭС-ИСП, МС-ИСП) согласно методикам, изложенным в рекомендациях «Современные методы анализа и оборудование в санитарно-гигиенических исследованиях» под ред. Г.Г. Онищенко, Н.В. Шестопалова, 1999. Непосредственно перед растворением волосы отмывали и обезжиривали эфиром, затем просушивали и взвешивали на аналитических весах с точностью до 0,1 мг. После помещения волос в специальные пробирки их минерализовали методом "мокрого" озоления концентрированной азотной кислотой с добавлением перекиси водорода. Полученный таким образом прозрачный раствор светло-желтого цвета доводили бидистилированной водой до конечного объема (фактор разбавления 1:40). Для контроля чистоты анализа отдельно был приготовлен раствор «холостой пробы» с содержанием HNO_3, H_2O_2, H_2O в пропорциях идентичных содержанию этих реагентов в исследуемых образцах. Методика пробоподготовки с использованием СВЧ нагрева в тефлоновых «бомбах» позволяет проводить быстрое «вскрытие» биопробы и избежать потерь летучих элементов (As, Se и т.д.), а также с высокой эффективностью разложить биологическую матрицу влияющую на результаты анализа (Г. Зейлер 1993). В качестве внутреннего стандарта в растворы вводили индий в концентрации 25 мкг/л. Калибровочные растворы были приготовлены из стандартных растворов фирмы VTRC с известным содержанием в диапазоне от 5-1000 мгк/л (10^{-7}%). Полученные растворы анализировались на масс-спектрометре с ионизацией в индуктивно-связанной плазме «VG Plasma Quad PQ2 Turbo" (Англия), рабочая мощность СВЧ генератора 1,3 кВтб расход плазмообразующего газа (аргон) 14 л/мин, расход транспортирующего газа 0,89 мл/мин. Проводилось 3 экспозиции каждого образца, время интегрирования сигнала 60 сек. Результаты анализа «холостой пробы» автоматически вычитались в анализе. Единицы измерения мкг/г. Количественные значения сравнивалась с диапазоном нормы и рассчитывалась кратность отклонения по каждому элементу.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программы Microsoft Excel с определением средней ошибки полученных данных. Достоверность полученных данных оценивалась с помощью критерия t.

Нейропсихологическое обследование включало:

1. Анкетирование родителей с помощью структурированного опросника C.K.Conners, 1986;
2. Исследование координаторной сферы и "мягкой" неврологической симптоматики по методике M.B.Denckla;
3. Исследование сферы внимания:
   - корректурная проба в модификации Bourdon-Vos;
   - субтест «кодирование» из методики Д.Векслера;
   - тест Струпа.

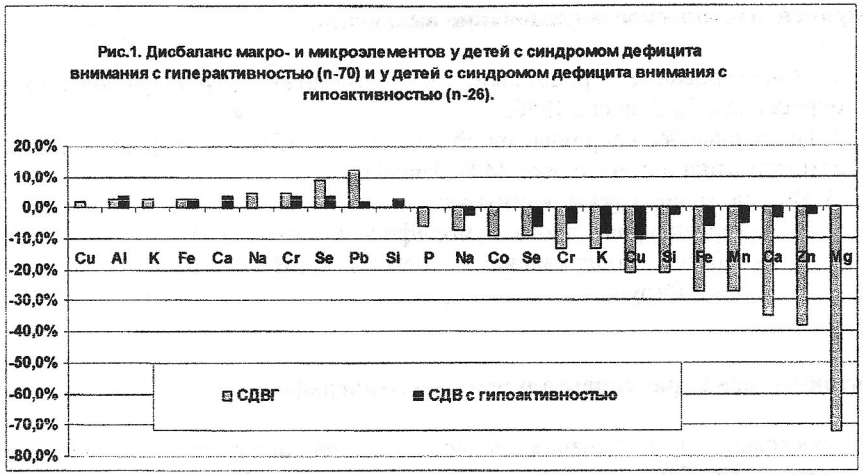
Ультразвуковая транскраниальная допплерография

Настоящее исследование проводилось на аппарате «Лабодоп» и "Премьер". Прибор «Лабодоп» (Франция) и "Премьер" (Россия), предоставляет широкие возможности для исследования интра- и экстракраниальных сосудов. Он объединяет в себе спектральный анализатор высокого качества, работающий в непрерывном режиме излучения с датчиком 4 и 8 МГц, и блок импульсного допплера на 2 МГц для транскраниальных исследований.

Кровоток в сосудах оценивался по качественным (аудиовизуальным) и количественным характеристикам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ элементного состава волос у 96 обследованных детей с ММД дал информацию, представляющую значительный научный и практический интерес. Так, у всех обследованных детей были выявлены отклонения от нормы в элементном составе минимум по 2-м и максимум по 12-ти элементам. То есть, практически "нормальных" по элементному составу детей в исследуемой группе не обнаружилось. У обследованных детей с ММД отклонения обмена элементов носили полиэлементный характер.



Полученные данные представленные в таблице 1 свидетельствуют о нарушении у детей с ММД обмена металлов, преимущественно дефицитного плана.

Таблица 1. Частота встречаемости отклонений в концентрации макро- и микроэлементов в волосах среди детей с СДВ в процентах (n=96).

Элемент	Дефицит	норма	Избыток
Al	0	89(92,7%)	7(7,3%)
As	0	96(100%)	0
Be	0	96(100%)	0
Ca	36(37,5)	59(61,4%)	1(1,04%)
Cd	0	94(97,9%)	2(2,1%)
Co	11(11,4%)	84(87,5%)	1(1,1%)
Cr	20(20,8%)	66(68,7%)	10(10,4%)
Cu	33(34,4%)	61(63,5%)	2(2,1%)
Fe	36(37,5%)	56(58,3%)	4(4,2%)
K	25(26%)	66(68,8%)	5(5,2%)
Li	0	96(100%)	0
Mg	70(72,9%)	26(27,1%)	0
Mn	32(33,3%)	62(64,5%)	2(2,1%)
Mo	0	96(100%)	0
Na	11(11,4%)	78(81,2%)	7(7,3%)
Ni	0	96(100%)	0
P	6(6,2%)	90(93,8%)	0
Pb	0	82(85,4%)	14(14,6%)
Se	15(15,6%)	68(70,8%)	13(13,5%)
Si	23(23,9%)	71(73,9%)	2(2,1%)
Sn	0	96(100%)	0
Ti	0	96(100%)	0
V	0	96(100%)	0
Zn	38(39,6%)	58(60,4%)	0
Число проб 2304	326	1908	70

Выявленные у детей с ММД дефициты по анализам волос образуют в порядке убывания ряд: Mg (100%) > Zn (39,63%) > Ca (37,54%) > Fe (36,41%) > Cu (33,34%) > Mn (32,34%) > K (25,18%) > Si (23,82%) > Cr (20,83%) > Se (14,51%) > Co (11,41%) > Na (11,41%) > P (6,27%). Ядро дефицитов составляют 6 металлов Mg, Zn, Ca, Fe, Cu, Mn ($p<0,001$ по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни). Дефицит элементов у детей с синдромом дефицита внимания колебался от показателей, близких к нижней границе нормы, до восьмикратного отклонения от нее. Однако наиболее часто как дефицитные, так и избыточные значения исследуемых металлов укладывались в интервале от 1,1- до 2,1-кратного отклонения от нормы. Такие отклонения в элементном составе относят к разряду начальных, неглубоких, легких проявлений элементозов.

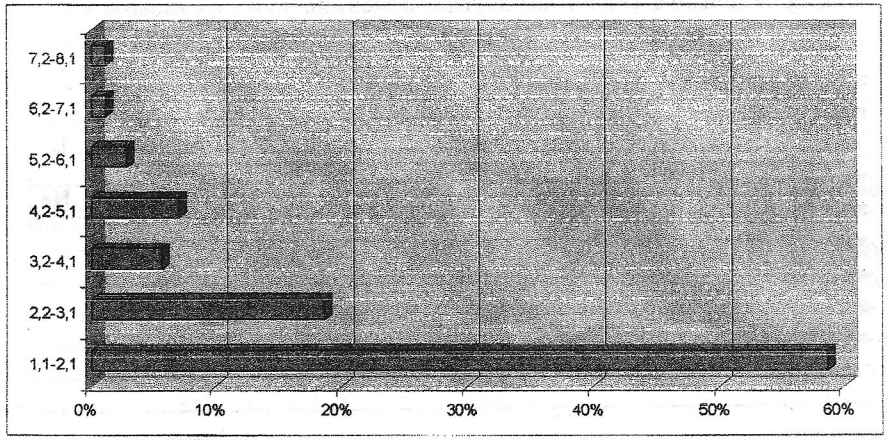


Рис. 2. Дефицит магния, распределение по глубине отклонений (n=70)

Лидирующую позицию в структуре отклонений элементного статуса у детей с ММД в форме СДВГ удерживает магний. Глубина дефицита магния оценивалась по кратности отклонения от нормы и достигала у одного ребенка 8-кратного снижения. Распределение детей с дефицитом магния по степени отклонения от нижней границы нормы представлено в рис.2 и табл. 2.

Таблица 2. Распределение детей с дефицитом Mg по глубине дефицита (n=70)

Глубина дефицита магния	Число случаев	%
1,1-2,0	41	58,6
2,1-3,0	13	18,6
3,1-4,0	4	5,7
4,1-5,0	5	7,1
5,1-6,0	2	2,8
6,1-7,0	1	1,4
7,1-8,0	1	1,4
Нижняя граница нормы	26 (от 96 обследованных)	27,1

Из данных, представленных на рис.3 видно, что дефицит магния сочетался не только с дефицитом других элементов, но и с их избытком.

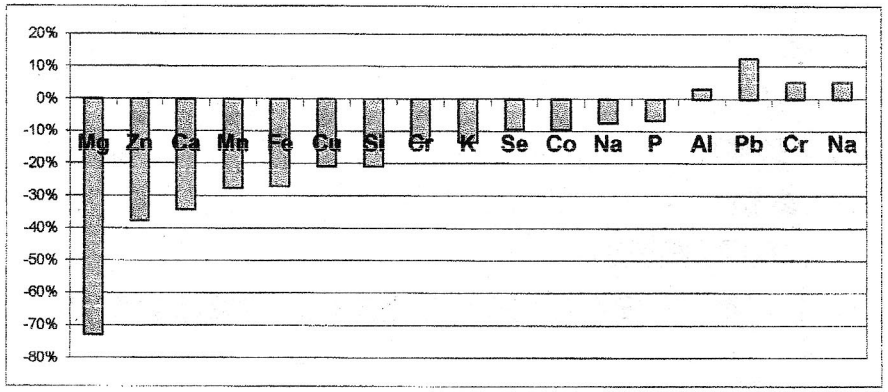


Рис. 3. Изменение содержания макро- и микроэлементов на фоне дефицита Mg у детей с ММД (n=70).

Так избыток свинца, зафиксированный у 12 из 70 детей с ММД, сопровождался дефицитом магния в 100% случаев. Избыток элементов встречается в 5,4 реже, чем дефицит, однако, повышенными являются в основном показатели металлов, обладающих нейротоксичными свойствами. В ряде случаев диагностировалось смешанное нарушение обмена, обусловленное как дефицитом, так и избытком элементов. На фоне повышения концентрации нейротоксичных элементов (Pb, Al, Ni, Cd) отмечалось выраженное снижение содержания Mg, а также Zn, Se, K и др., что может быть объяснено принципом их антагонистического взаимодействия. Мальчики представляют собой группу риска по развитию более глубоких отклонений в элементном статусе при ММД по сравнению с девочками и более выраженными клиническими проявлениями.

Интересно отметить тот факт, что из 96 детей с синдромом дефицита внимания, у 26(27,1%) детей не отмечалось проявлений гиперактивности. У всех 26 детей с гипоактивностью содержание магния укладывалось в норму, но находилось на нижней границе диапазона.

Таким образом, дефицит магния специфичен для синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и может рассматривается как характерная особенность элементного портрета у детей с СДВГ. У детей с синдромом дефицита внимания с гипоактивностью встречаемость дефицита магния в 2,7 раза ниже, чем у детей с СДВГ. Это может иметь значение для дифференциальной диагностики. УЗКТД проводилась для оценки церебральной гемодинамики при ММД и выявления вазоактивной компоненты препарата Магне-В6. УЗКТД позволяла в динамике приема препарата и в динамике проведения клинико-фармакологических проб (КФП) допплерографически характеризовать регистрируемые эффекты препарата.

Предварительно обследуемую группу разделили на две. 1-ю группу составили 26 ребенка с нормальным содержанием магния в волосах. Во 2-ю группу вошли 70 детей с дефицитом магния. 2-я группа была разделена на подгруппы по глубине дефицита биометалла по уровням снижения. У детей с ММД с латентным дефицитом магния (от 1,1 до 4,1 кратного снижения от нижней границы нормы) у больных отмечались гиперконстрикторные реакции, хотя в целом по подгруппам 2-1, 2-2, 2-3 достоверных отличий не было. У детей с глубоким дефицитом магния (ниже 4,2-х кратного снижения от нормы) при проведении УЗТКДГ отмечалось смещение порогов сосудистой ауторегуляции в сторону констрикторных реакций: увеличение коэффициента реактивности на гипервентиляцию Кро2 – 0,63±0,06 и 0,55±0,05, $p<0,05$, уменьшение коэффициента реактивности на пробу с апноэ Крсо2 – 1,31± 0,05 и, 1,39±0,06, $p<0,05$, а также появление торпидного переходного процесса после гипервентиляционного теста (увеличение ППО2–36,5±5,6 и 23,2±5,5, $p<0,05$). Это приводило к формированию стойких гиперконстрикторных реакций, клинически проявляющихся головной болью, головокружением и другой симтоматикой. У этих детей прослеживалось тенденция к увеличению сосудистого тонуса (нарастание величины Клд).

Патология реактивности церебральных сосудов зависима от выраженности дефицита магния. Начиная с 4,2-х кратного дефицита металла у подавляющего большинства детей отмечаются нарушения цереброваскулярной реактивности по гиперконстрикторному типу. Всем обследованным детям с ММД была проведена клинико-фармакологическая проба (КФП) с препаратом Магне-В6 под контролем ультразвуковой транскраниальная допплерографии (УЗТКДГ) до и через 1 час после применения препарата в дозе: 10 мг/кг. Все дети с ММД, у которых был выявлен дефицит магния, получали препарат Магне-В6 в течение 2-х месяцев.

При планировании КФП учитывались фармакокинетические значения препарата, в частности время достижения максимальной концентрации

препарата в крови ($T_{макс}$) для проведения контрольного ультразвукового допплерографического исследования именно в это время. При проведении КФП использовалась максимальная разовая терапевтическая доза для детей с учетом возраста и веса для изучаемого препарата. Проба с препаратом Магне-В6 у детей с СДВГ на фоне глубокого дефицита магния (↓ 4,2-х кратного отклонения от физиологической нормы) приводит к позитивной модификации церебраваскулярной реактивности, что на наш взгляд, можно рассматривать как доказательство вазоактивной грани воздействия у лекарства. Этот факт требует дальнейшего изучения, так как, вероятно, применение магнийсодержащих препаратов позволит снизить и в ряде случаев исключить фармакологическую нагрузку вазоактивными средствами.

В результате лечения у всех 70 детей получавших 2-х месяцев терапию магнием в дозе 10 мг/кг, отмечалась положительная клиническая динамика: уменьшение двигательной гиперактивности и эмоциональной лабильности. После проведения курса коррекции магниевого гомеостаза головные боли снизились с 70 до 30%, головокружения с 30 до 16% , обморочные состояния с 16 до 8% .

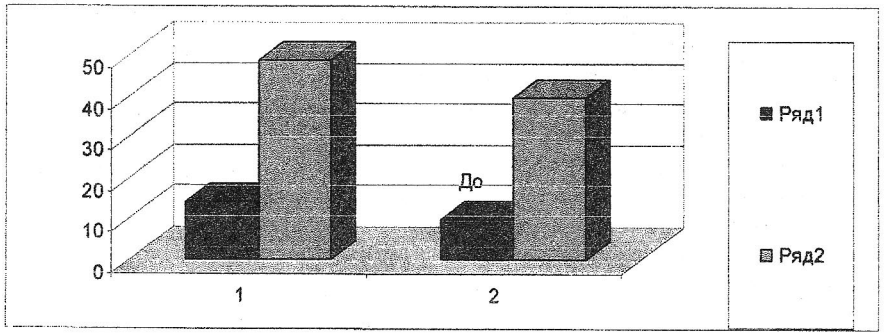


Рис. 4. Суммарные бальные оценки по результатам исследования координаторной сферы и неврологической симптоматики по методике M.B.Denckla у детей с СДВГ до (1) и после (2) лечения Магне-В6.

Анкетирование родителей по опроснику Коннерса свидетельствовало об улучшении характеристик поведения детей к моменту окончания лечения. При исследовании неврологического статуса у детей с СДВГ после проведенного лечения наблюдалась положительная динамика симптомов. Отмечался регресс микроорганической неврологической симптоматики. При выполнении задания на ходьбу и равновесие уменьшилось число ошибок (например, отклонение от линии при ходьбе), выраженность пошатывания, тенденция к использованию вспомогательных установок рук. В пробах на чередование движений конечностей реже регистрировались гиперметрии, дизметрии, зеркальные движения, синкинезии. Все это обусловило статистически достоверное улучшение суммарных бальных оценок за качество выполнения обоих типов заданий (см. рис.4) после лечения Магне-В6 отмечалось существенное уменьшение числа ошибок в 1-ой, 2-ой, 3-ей

частях задания и в целом при выполнении корректурной пробы (см. табл.3, рис.5).

Таблица 3. Результаты корректурной пробы (число допущенных ошибок при выполнении пробы) у детей с СДВГ в динамике проведения восстановительной терапии с помощью препарата Магне-В6

Магне-В6	**1 часть**	**2 часть**	**3 часть**	**Итого**
День «0»	5,1±1,7	5,4±1,8	7,3±2,2	17,8±4,2
День «60»	6,6±1,7	1,8±0,8*	1,6±0,4*	10±2,4

*- звездочкой отмечены значения, достоверно отличающиеся по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни

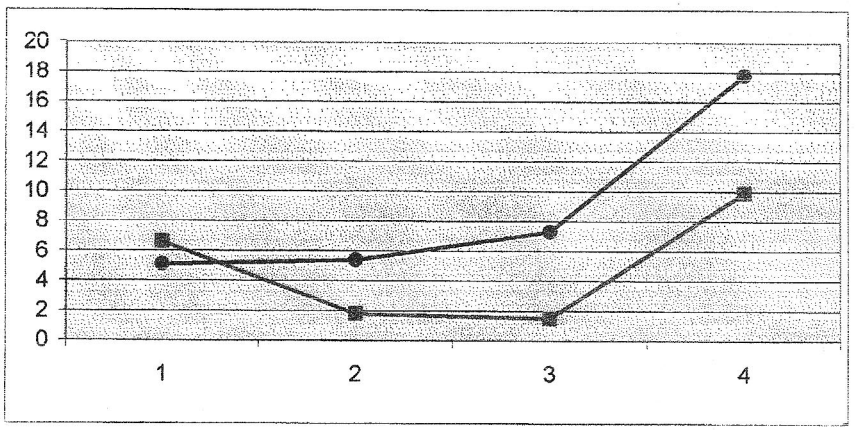


Рис. 5. Число ошибок (пропусков) в корректурной пробе у детей с СДВГ до (-•-) и после (-■-) лечения препаратом Магне-В6.

Коррекция магниевого дефицита с помощью 2-х месячного курса препарата достаточна для детей с СДВГ, имеющих нижнюю границу нормы по магнию, латентный дефицит магния, а также умеренные дефициты металла. У детей с более глубокими дефицитами терапия Магне-В6 повышает уровень магния, но не нормализует его. Происходит перемещение с более глубоких уровней дефицита на менее выраженные. Вероятно, что такая длительность лечения Магне-В6 у этих детей в первую очередь приводит к восполнению депо и внутриклеточного пула магния, потери которого у детей с глубокими дефицитами также более значительны. Несмотря на то, что норма концентрации магния в волосах у этих детей не

была достигнута, можно рассматривать терапию Магне-В6 как очень важный начальный этап восстановительной коррекции.

Полученные в нашем исследовании данные об изменении элементного спектра и тяжести течения СДВГ и СДВ с гипоактивностью могут являтся прогностически важными в плане коррекции и профилактики. В нашем исследовании получены данные о том, что сочетание глубоких дефицитов эссенциальных элементов (магния-3,2 и выше, марганца-3,2 и выше, кальция-3,2 и выше, цинка-3,2 и выше, селена-3,2 и выше, железа-3,2 и выше) и избыток нейротоксичных элементов: свинца, алюминия, ведет к более тяжелому течению СДВГ. Менее глубокие сочетанные дефициты этих элементов предполагают, по нашему мнению, формирование среднетяжелых форм СДВГ. Сочетание латентного дефицита магния, марганца, цинка, кальция, железа, селена ведет к развитию легкого течения СДВГ. При СДВ с гипоактивностью нами отмечено, что уровень магния на нижней границе нормы или незначительно снижен, а дефицит других элементов находится на уровне латентного.

Таблица 4. Прогнозирование степени тяжести СДВГ в зависимости от изменения уровня элементного спектра в волосах

Избыток элементов*		Форма и степень тяжести	Дефицит элементов*								
Pb	Al		Mg	Zn	Ca	Mn	Fe	Cu	Si	K	Se
>1,1	>1,2	СДВ с гиперактивностью легкой степени	>1,4	>1,4	>1,3	>1,2	>1,4	>1,2	>1,2	>1,4	>1,4
>2,2	>2,3	СДВ с гиперактивностью средней степени	>3,2	>3,2	>3,2	>3,2	>3,2	>3,2	>3,2	>3,2	>3,2
>4,5	>4	СДВ с гиперактивностью тяжелой степени	>4,2	>4,2	>4,2	>4,2	>4,2	>4,2	>4,2	>4,2	>4,2

* - звездочкой отмечена кратность отклонения от нормы

При анализе дисэлементозов учитывались сезонные колебания элементного состава волос у обследованных детей. В осенне-зимний период наблюдается минимальная обеспеченность организма не только Mg, но и Ca, Si, в меньшей степени Co. У детей в это время отмечено максимальное накопление потенциально опасных металлов Pb, Sn, Al, Ni. Концентрация Mg и Ca в волосах детей в зависимости от сезона значительно изменяется ($p<0,05$). Разница в содержании этих элементов в волосах детей в осенне-зимний и весенне-летний период составляет более чем 1,5-2 раза.

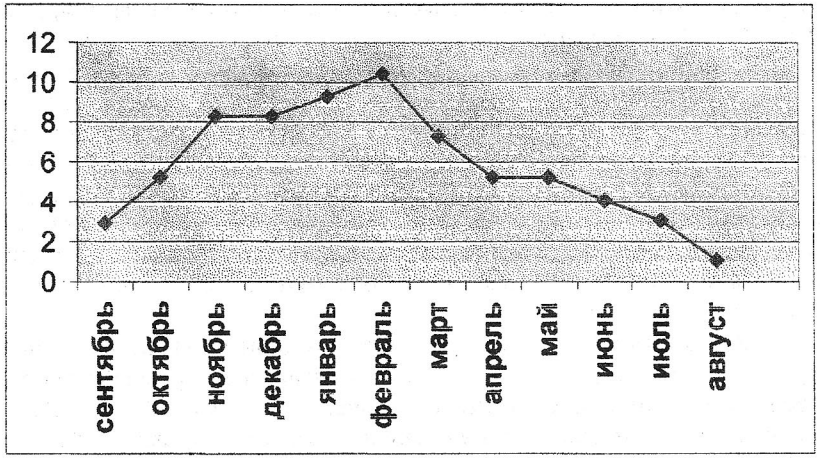


Рис. 6. Сезонные колебания уровня магния у детей с ММД (n-96).

Низкое содержание магния в организме в зимний период, может быть связан с дефицитом магнийсодержащих продуктов в рационе питания детей и с более частой заболеваемостью острыми респираторными заболеваниями в этот период. Магнийдефицитный диетический период совпадает с учебным процессом в школе, когда от детей требуется усидчивость и сосредоточение, и периодом повышенной заболеваемости ОРЗ, также усугубляющей потери магния. Возможность реализовывать избыточную двигательную активность у детей в период учебы сведена к минимуму. Дети во время пребывания в школе могут активно двигаться, бегать, прыгать только на занятиях физической культуры и в перемены между уроками. Многочисленные исследования по ММД отмечают улучшение состояния детей в период каникул, особенно летних, когда дети, как правило, меняют обстановку, не скованы рамками школьной дисциплины, не обременены плохо переносимыми этими детьми периодами вынужденной гиподинамии. Однако, как показали наши исследования, летнее улучшение состояния у детей с ММД, базируется не только на двигательной свободе в этот период и более благоприятной эпидемиологической обстановке по ОРЗ, но и на наилучшей в году диетической обеспеченности магнием. Несмотря на то, что повышенная физическая активность, характерная для этих детей, а также состояние стресса приводит к повышенному расходу магния вне зависимости от времени года (зима, весна, лето или осень), восполнение магниевого баланса за счет оптимального по магнию рациона питания в летние месяцы и в начале осени происходит более адекватно. Найденная нами закономерность требует более ответственного подбора продуктов питания для детей с ММД в период 9-ти месячного обучения в школе. Необходимо повысить диетическую грамотность родителей больных детей и школьных врачей с тем, чтобы в зимние месяцы в диету больных были дополнительно обязательно введены

продукты богатые легко усваиваемым магнием, например нерафинированные крупы (бурый рис, гречка, геркулес и др.), зеленолистные растения (салат, петрушка, укроп, капуста и т.д.), фрукты, орехи, а также рыба. Очень важно постоянно, а в период учебы особенно, избегать приема продуктов выводящих магний. Все эти напитки с искусственными подсластителями типа кока-кола, лимонада, а также растворимый кофе, чипсы, сладости (сахар, конфеты, сгущенное молоко, бисквиты, торты и т.д.). При диагностированном и лабораторно подтвержденном дефиците магния следует также дополнительно проводить коррекцию магнийсодержащими препаратами или магнийсодержащими биологически активными добавками к пище.

Таким образом, с середины осени до середины весны организм ребенка остро нуждается в макро- и микроэлементах для предупреждения как сезонного дефицита эссенциальных элементов Mg, Ca, Mn, Fe, Si, так и избыточного накопления потенциально опасных металлов Pb, Al, Ni. Профилактика возникновения дефицита магния и других дисэлементозов у детей с ММД важный резерв адаптации к школьным нагрузкам и «смягчения» сезонной акклиматизации.

Оценка дисбаланса магния и других элементов у детей с синдромом дефицита внимания по-новому раскрывает природу этого заболевания и дает дополнительные ключи к восстановительной терапии синдрома. Включение в восстановительную терапию у больных детей препаратов восстанавливающих уровень магния с помощью препарата Магне-В6 улучшает течение синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и оптимизирует прогноз у этих детей.

ВЫВОДЫ

1. Для детей с минимальной мозговой дисфункцией в форме синдрома дефицита внимания с гиперактивностью характерен низкий уровень магния в волосах, который встречается в 2,7 раза чаще, чем у детей с гипоактивностью.
2. Для детей с минимальной мозговой дисфункцией характерны сезонные колебания уровня магния в организме, проявляющиеся нарастанием его дефицита в осенне-зимний период.
3. У детей с гиперактивной формой минимальной мозговой дисфункцией дефицит магния сочетается с низким уровнем концентрации нейроактивных элементов - кальция, цинка, меди, железа, марганца и избыточным накоплением в волосах нейротоксичные элементов – свинец, алюминий, кадмий; при гипоактивной форме отмечается легкое снижение магния до нижней границы нормы и умеренное снижение нейроактивных элементов.
4. Для детей с синдромом дефицита внимания с гипоактивной формой минимальной мозговой дисфункцией состояние мозгового кровообращения не имеют существенных отклонений, при гиперактивной форме отмечается

гиперконстрикторный эффект, степень выраженности которого зависит от глубины дефицита магния.
5. Прием препарата Магне-В6 нормализует двигательную активность, улучшает состояние церебральной гемодинамики, полностью коррегирует умеренный дефицит магния.
6. Глубина дефицита магния и нарушений его соотношений с нейроактивными и нейротоксичными элементами позволяют прогнозировать возможную клиническую форму двигательных нарушений при минимальной мозговой дисфункции и эффективность терапии препаратом Магне-В6.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки качества жизни больного ребенка и прогноза СДВ в форме гипо- и гиперактивности предложено системное изучение элементного состава волос с расчетом пропорций соотношения магния к свинцу, магния к кальцию.
2. Детям с минимальной мозговой дисфункцией, имеющим дефицит магния рекомендовано проведение клинико-фармакологических проб под контролем ультразвуковой транскранеальной допплерографии с магнийсодержащими препаратами с целью индивидуального выбора оптимального средства для проведения нейрореабилитации и коррекции магниевого баланса.
3. Коррекция магниевого дефицита с помощью 2-х месячного курса препарата Магне-В6 достаточна для нормализации уровня магния в волосах для детей с минимальной мозговой дисфункцией, имеющих нижнюю границу нормы по магнию или неглубокий дефицит магния (1,1-2,1), а также умеренные (до 4,1 кратного отклонения от нормы). Для детей с глубоким дефицитом магния (выше 4,1 кратного снижения от нижней границы нормы) терапия Магне-В6 рекомендуется курсом не менее 2 месяцев, при этом курсы терапии следует повторять через 6 месяцев.
4. Родителям детей с дефицитом магния, после проведения им фармакологической коррекции уровня магния с помощью магнийсодержащих препаратов, рекомендуется организовать диету с включением продуктов богатых магнием, а также с введением солевых композиций, обогащенных солями магния (соли типа Сага, морская пищевая соль, композиция “Гипосол”).
5. Коррекция дефицита уровня магния с помощью препарата Магне-В6 благоприятствует восстановлению уровня цинка, марганца, кальция и потенцирует выведение из организма избытка свинца, алюминия.
6. Коррекция дефицита уровня магния с помощью препарата Магне-В6 у детей с детей с минимальной мозговой дисфункции в форме синдрома дефицита внимания с гиперактивностью приводит к достоверному

уменьшению выраженности гиперконстрикторных реакций и оптимизации цереброваскулярной реактивности.

7. Включение препарата Магне-В6 показано в патогенетическую терапию ММД, как препарата восполняющего дефицит магния и нормализующего соотношения между другими элементами.

Список основных публикаций по теме диссертации

1. «Магниевый провал» - основное металлодефицитное состояние у детей с минимальной мозговой дисфункцией // Вестник Ивановской медицинской академии. - 1998. – Т. 3, №1. - С. 70-72 (соавторы Авдеенко Т.В., Бурцев Е.М., Громова О.А.).
2. Иммуномодулирующие свойства церебролизина у часто и длительно болеющих детей с ММД //Сб. VII Российского Конгресса «Человек и лекарство», 24-27 апреля 1998.- С. 257 (соавторы Громова О.А., Сотникова Н.Ю., Бурцев Е.М., Новикова Е.А., Аникушина А.К.).
3. Дефицит магния в контексте концепции элементного гомеостаза у детей с минимальной мозговой дисфункцией и его коррекция препаратом Магне-В6. // Клиническая фармакология и терапия. - 1998. -№7(3) – С. 52-58 (соавторы Громова О.А., Бурцев Е.М.).
4. Rola magnezu w leczeniu dysfnkcji mozgowej u dzieci. 111 Zjazdu Towrzystwa Magnezologicznero im. Prof. Dr. Juliana Aleksandrowwicza Poznan 15 – 16.10. – 1998. – P. 92 – 98, Fedotova L.E., Gromova O.A., Burtsev E.M., Skalny A.V.
5. Корреляция изменений цереброваскулярной реактивности с уровнем магнияв волосах у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью под влиянием препарата Магне-В6// Микроэлементы в медицине. - 2000. – Т. 1, № 1.- С. 31-34 (соавторы Громова О.А., Андреев А.В., Скальный А.В., Быков А.Т.).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Клд	КОЭФФИЦИЕНТ ЛОКАЛЬНОЙ ДЕКОМПРЕССИИ
Ку	КОЭФФИЦИЕНТ ОРТОСТАЗА
$К_{РО_2}$	КОЭФФИЦИЕНТ РЕАКТИВНОСТИ НА ГИПЕРВЕНТИЛЯЦИЮ
$К_{РСО_2}$	КОЭФФИЦИЕНТ РЕАКТИВНОСТИ НА ПРОБУ С АПНОЭ
ЛСК	ЛИНЕЙНАЯ СКОРОСТЬ КРОВОТОКА
МаЭ	МАКРОЭЛЕМЕНТЫ
ММД	МИНИМАЛЬНАЯ МОЗГОВАЯ ДИСФУНКЦИЯ
МС- ИСП	МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ С ИНДУКЦИОННО СВЯЗАННОЙ ПЛАЗМОЙ
МЭ	МИКРОЭЛЕМЕНТЫ
НГН	НИЖНЯЯ ГРАНИЦА НОРМЫ
ННПР	НОРМАЛЬНОЕ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ
РФ	РЕТИКУЛЯРНАЯ ФОРМАЦИЯ
СДВ	СИНДРОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ
СДВГ	СИНДРОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ С ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ
УЗТКДГ	УЛЬТРОЗВУКОВАЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ДОППЛЕРОГРАФИЯ
ЦНС	ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА