

# ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

## КОРРЕЛЯЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ С УРОВНЕМ МАГНИЯ В ВОЛОСАХ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРЕПАРАТА МАГНЕ В6

О.А. Громова<sup>1</sup>, А.В. Скальный<sup>2</sup>, А.В. Андреев<sup>1</sup>, А.Т. Быков<sup>3</sup>,  
Л.Э. Федотова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ивановская Государственная Медицинская Академия.

<sup>2</sup> АНО "Центр Биотической Медицины", Озерковская наб. 56, Москва 113054 Россия.

<sup>3</sup> Центральный клинический санаторий им. Ф.Э. Дзержинского ФСБ РФ, г. Сочи, Краснодарский край.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** магний, доплер, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, дети, Магне В6.

**РЕЗЮМЕ:** Проведены клинико-фармакологические пробы под контролем ультразвуковой доплерографии с препаратом Магне В6 у детей с синдромом дефицита внимания на фоне разной степени выраженности дефицита магния в организме и у детей с нормальным содержанием магния. Изучены особенности динамики реактивности сосудов головного мозга в ответ на применение препарата с учетом магниевой биохимической конституции. Дефицит магния рассматривается в контексте с изучением деформации элементного гомеостаза по уровню 22 элементов в организме больного ребенка (К, Mg, Ca, Na, P, Se, Zn, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Si, Li, Ni, V, Pb, Sn, Cd, Al, As, Ti).

### Введение

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) представляет собой самую распространенную форму хронических нарушений поведения у детей, особенно среди мальчиков (Conners, 1986; Заваденко, 1999). Наиболее часто возникновение СДВГ связывается с легкими перинатальными поражениями нервной системы. Согласно современным представлениям, патогенетическая картина синдрома дефицита внимания с гиперактивностью основывается на патологии биохимического плана; изучается дисбаланс нейромедиаторной сферы, деформация обмена микроэлементов, дефицит магния и т.д. (Вельтишев и др., 1989; Громова, 2000; Кудрин и др., 2000; Скальный, 2000).

Классикой нейробиологии стало воззрение на магний, как на ион с четкими нейроседативными свойствами, как на "природный изоляционный материал" на пути проведения нервного импульса. Наряду с появлением клинических работ, посвященных роли деформации магниевых гомеостаза при эпилепсии,

появилось большое число публикаций, констатирующих, что дефицит магния в организме — обычное явление для людей подвергающимся хроническим стрессам, с синдромом хронической усталости и страдающих депрессией, аутизмом. Магний потенцирует эффекты антидепрессантов. Изучается роль магния в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни, инфаркте миокарда, мозговом инсульте (Стукс, 1996; Matsuda et al., 1999; Suter, 1999). Исследуется роль магния и в развитии СДВГ (Barlow, Sidani, 1986; Gromova et al., 1997; Matsuda et al., 1999). В наших работах (Громова и др., 1997, 1998, 1999; Skalny, Skalnaya, 1999) показана высокая степень распространенности дефицита магния среди детей в Российской Федерации.

*Целью работы* явилось изучение влияния препарата Магне В6 на цереброваскулярную реактивность в зависимости от содержания магния в организме у детей с СДВГ.

### Материалы и методы

Изучено содержание магния в контексте с Al, As, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, P, Pb, Se, Si, Sn, Ti, V и Zn по анализу волос у 78 детей 4–12 лет с СДВГ. Анализ образцов волос проводили методом атомной эмиссионной спектрометрии с индукционно связанной аргонной плазмой (АЭС-ИСП) на приборах ICAР-9000 "Thermo Jarrell Ash" (США) (Халезов, Цалев, 1983). В качестве биосубстрата мы использовали волосы, дающие наиболее точную информацию о насыщенности организма магнием за длительный отрезок времени (Титов, 1995; Скальный, 2000), т.к. по современным представлениям сывороточный магний мало информативен и отражает сиюминутный показатель движения магния из костной ткани (резерв) в клетки (активное состояние).

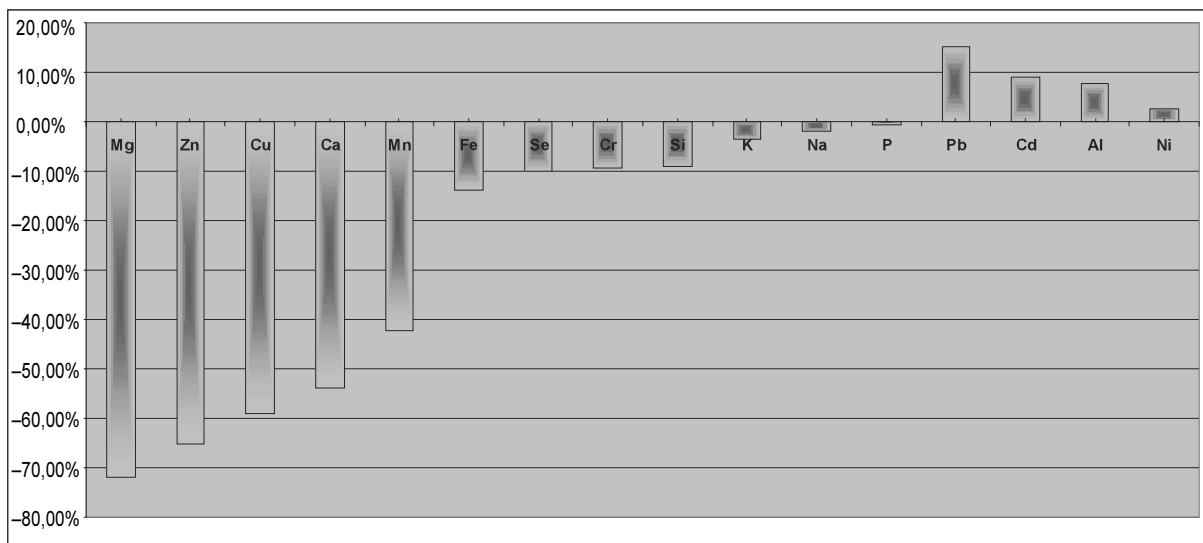


РИС. 1. ДИСБАЛАНС ЭЛЕМЕНТОВ У ДЕТЕЙ С СДВГ.

Вторым этапом нашей работы было проведение всем 78 обследованным детям клинико-фармакологической пробы (КФП) с препаратом Магне В6 производства фирмы "Sanofi" под контролем ультразвуковой транскраниальной доплерографии (УЗТКДГ) до и через 1 час после применения препарата в дозе 2 драже. Состояние аппарата ауторегуляции определялось с помощью алгоритма функциональной доплерографии, при этом оценивались контуры: химический, миогенный, нервный, метаболический с помощью следующих тест-нагрузок: апноэ, гипервентиляция, компрессионные пробы, ортостаз, фотостимуляция (Андреев, 1998). По результатам функциональных проб рассчитывались индексы реактивности: 1) коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку:  $K_{\text{рсо}2} = V_{\text{со}2}/V_{\text{фон}}$ ; 2) коэффициент реактивности на гипокапническую нагрузку:  $K_{\text{ро}2} = 1 - V_{\text{о}2}/V_{\text{фон}}$ ; 3) индекс цереброваскулярной реактивности:  $\text{ИЦВР} = V_{\text{со}2} - V_{\text{о}2}/V_{\text{фон}}$ ; 4) коэффициент локальной декомпрессии:  $\text{КЛД} = 10/\text{№кф}$ , где №кф — номер кардиоцикла, при котором  $V_s$  в СМА возвращается к фону после прекращения компрессии общей сонной артерии; 5) коэффициент ортостаза:  $K_o = V_o/V_{\text{фон}}$ ; 6) коэффициент фотостимуляции:  $K_f = V_f/V_{\text{фон}}$ ; 7) Время переходных процессов после гипервентиляции (ППО2) и апноэ (ПП СО2).

### Результаты и обсуждение

Концентрацию магния и других элементов волосах оценивали в мкг/г (ppm). В среднем по группе из 78 детей с СДВГ уровень металла составлял  $12,5 \pm 0,84$  мкг/г. Из 22 детей с "нормальным" уровнем магния у 9 (40,9%) детей уровень элемента находился на нижней границе нормы и только у 13 (59,1%) — в середине

диапазона нормы, которая для мальчиков составляет 25–120 мкг/г, для девочек 30–150 мкг/г.

Как видно из рисунка 1, встречаемость дефицитов элементов у детей с СДВГ (265 случаев — 90,4%) доминирует над избытками (27 случаев — 9,7%).

Зарегистрированные дефициты в порядке убывания образуют следующий ряд  $\text{Mg} > \text{Zn} > \text{Cu} > \text{Ca} > \text{Mn} > \text{Fe} > \text{Se} > \text{Cr} > \text{Si} > \text{K} > \text{Na} > \text{P}$ . Ядро дефицитов элементов у детей с СДВГ составляют 5 металлов: Mg — 56 (71,7%), Zn — 51 (65,3%), Cu — 46 (58,9%), Ca — 42 (53,8%) и Mn — 33 (42,3%) ( $p < 0,0001$  по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни). Лидирующую позицию в этой композиции удерживает магний.

Дефицит магния сочетался не только с дефицитом, но и с избытком других металлов. Так, от 1,1 до 5-кратного превосходящее норму содержание свинца в волосах, сопровождало магниевый дефицит в 12 случаях (15,3%). В тоже время избыток свинца, зафиксированный у 12 из 78 детей с СДВГ, сопровождался дефицитом магния в 100% случаев. Частота сопряженности дефицита магния с избытком других нейротоксичных элементов также была высокой:  $\uparrow \text{Al} - (6\uparrow \text{Al} + 3\downarrow \text{Mg})$  — сочетание 50%,  $\uparrow \text{Cd} - (7\uparrow \text{Cd} + 4\downarrow \text{Mg})$  — сочетание 57,1% случаев,  $\uparrow \text{Ni} - (2\uparrow \text{Ni} + 1\downarrow \text{Mg})$  — сочетание 50%. Ни у кого из обследованных детей не было монодефицита магния. Глубина дефицита магния оценивалась по кратности отклонения от нормы и достигала у одного ребенка 8-кратного снижения. Содержание 4 элементов — As, Li, Ti и V из 22 изучаемых не выходило за пределы нормы ни у одного из обследованных детей.

Известно, что дефицит магния приводит к таким неврологическим нарушениям как повышение активности глубоких сухожильных рефлексов (атаксия, тремор, дезориентация, судорожные состояния, нистагм, парестезии) (Вельтищев и др., 1989; Громова, 2000). Клиническим выражением дефицита магния, у обследованных детей с СДВГ, были:

дованных детей с СДВГ, являлись непосредственно базисные компоненты синдрома, а именно поведенческие расстройства, проявляющиеся в виде гиперактивности, импульсивности, дефицита внимания и моторики. Неконтролируемое поведение во время стресса у детей с СДВГ также может быть зависимо от содержания в организме магния. Более того, дети с СДВГ переживают стрессы не только чаще, но и неадекватно, глубже, чем здоровые дети. В состоянии стресса увеличивается выведение магния из организма, так как гормоны стресса — адреналин и кортизон усиливают потери магния с мочой (Стукс, 1996). Повышенная физическая активность, присущая детям с СДВГ, также требует усиленного расхода магния.

Клинически, у 52 детей с дефицитом магния определялись проявления синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (симптом Хвостека 2–3-й степени, симптом Труссо). Также, практически у всех больных, отмечалась симптоматика церебральной ангиодистонии (головные боли — 49 (94%), головокружения — 30 (57,6%), обморочные и липотимические состояния — 16 (30,7%). Все дети страдали гиперактивностью, т.е. не могли долго находиться на одном месте, постоянно меняли положение, многие даже во сне двигали ногами. Кроме того, у 7 (13,4%) из 52 детей с низким обеспечением организма магнием в анамнезе отмечались судороги. У 10 (19,2%) детей отмечались проявления гипервентиляционного синдрома (учащение дыхательного ритма, чувство уду-

Таблица 1.  
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕТЕЙ С ДЕФИЦИТОМ МАГНИЯ ПО ГЛУБИНЕ ДЕФИЦИТА (n=52).

Глубина дефицита магния	Число случаев	%
1,1–2,1	14	26,9
2,2–3,1	10	19,2
3,2–4,1	9	17,3
4,2–5,1	11	21,1
5,2–6,1	4	7,6
6,2–7,1	3	5,7
7,2–8,1	1	1,9
Нижняя граница нормы	9 (от 78 обследованных)	11,5

шья). Сердечно-сосудистые нарушения: сердцебиение, тахикардия отмечались у 9 (17,3%) детей. Жалобы на расстройства мочеиспускания (поллакиурия, цисталгии) предъявляли 8 (15,3%) больных. Симптомы повышенной нервно-мышечной возбудимости начинали обнаруживаться у детей с 3-кратным дефицитом магния; у детей с 4-кратным и более выраженным снижением уровня металла в организме они были обязательными компонентами клинической картины СДВГ.

Показатели реактивности и переходных процессов у детей с СДВГ с нормальным содержанием магния и при его дефиците в процессе постановки клинико-фармакологических проб с препаратом Магне В6 по данным УЗТДГ (n=78).

Таблица 2.

КР до и после приема Магне В6	Норма Mg (n=22)	Дефицит Mg (n=52)				
		1 1,1–2,1 (n=14)	2 2,2–3,1 (n=10)	3 3,2–4,1 (n=9)	4 4,2–5,1 (n=11)	5 5,2–8,1 (n=8)
Кро2	<u>0,5±0,03</u>	<u>0,51±0,04</u>	<u>0,50±0,03</u>	<u>0,59±0,05</u>	<u>0,63±0,06*</u>	<u>0,64±0,06*</u>
	0,5±0,04	0,51±0,05	0,51±0,04	0,56±0,06	0,55±0,05	0,54±0,07
Крсо2	<u>1,45±0,05</u>	<u>1,44±0,05</u>	<u>1,41±0,04</u>	<u>1,30±0,05</u>	<u>1,31±0,05*</u>	<u>1,3±0,04*</u>
	1,45±0,06	1,44±0,05	1,42±0,05	1,33±0,06	1,39±0,06	1,4±0,06
Кро	<u>0,95±0,03</u>	<u>0,93±0,03</u>	<u>0,92±0,04</u>	<u>0,93±0,05</u>	<u>0,92±0,09</u>	<u>0,90±0,09</u>
	0,94±0,05	0,93±0,04	0,92±0,05	0,93±0,06	0,90±0,09	0,90±0,08
Кф	<u>1,23±0,05</u>	<u>1,22±0,04</u>	<u>1,20±0,05</u>	<u>1,18±0,04</u>	<u>1,19±0,04</u>	<u>1,18±0,04</u>
	1,22±0,06	1,22±0,04	1,21±0,06	1,20±0,04	1,21±0,07	1,20±0,05
КЛД	<u>2,13±0,35</u>	<u>2,14±0,43</u>	<u>2,24±0,36</u>	<u>2,40±0,34</u>	<u>2,6±0,46</u>	<u>2,6±0,45</u>
	2,14±0,48	2,20±0,52	2,23±0,35	2,40±0,34	2,4±0,45	2,3±0,46
ИЦВР	<u>0,96±0,04</u>	<u>0,96±0,05</u>	<u>0,91±0,04</u>	<u>0,89±0,06</u>	<u>0,91±0,06</u>	<u>0,94±0,06</u>
	0,96±0,06	0,96±0,05	0,93±0,04	0,89±0,08	0,94±0,06	0,94±0,05
ППо2	<u>18,5±4,5</u>	<u>20,5±3,7</u>	<u>21,4±4,2</u>	<u>30,3±4,7</u>	<u>36,5±5,6*</u>	<u>55,4±4,8*</u>
	19,6±5,0	21,3±4,2	20,3±3,8	24,4±5,3	23,2±5,5	28,3±5,6
ППсо2	<u>10,3±3,8</u>	<u>11,2±3,4</u>	<u>10,4±3,3</u>	<u>11,42±4,5</u>	<u>11,1±3,7</u>	<u>11,5±4,5</u>
	10,7±4,2	10,8±4,1	10,9±4,4	11,32±4,8	11,4±4,1	10,9±5,3

\* звездочкой отмечены значения, достоверно отличающиеся по критерию Стьюдента (p<0,001).

По кратности отклонения от нижней границы нормы дети с дефицитом магния распределились следующим образом (см. табл. 1)

Результаты доплерографического обследования в динамике проведения клинико-фармакологических проб с Магне В6 представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, у пациентов с дефицитом магния в организме фиксировалось достоверные изменения показателей функциональной УЗТКДГ. У детей с СДВГ с латентным дефицитом магния (от 1,1 до 4,1 снижения) у 3 больных отмечались гиперконстрикторные реакции, хотя в целом по группам 1, 2, 3 достоверных отличий не было. У детей с глубоким дефицитом магния (ниже 4,2-кратного снижения от нормы) при проведении УЗТКДГ отмечалось смещение порогов ауторегуляции в сторону констрикторных реакций (увеличение КрсО<sub>2</sub> и уменьшение КрссО<sub>2</sub>), а также появление торпидного переходного процесса после гипервентиляционного теста (увеличение ППО<sub>2</sub>). Это приводило к формированию стойких гиперконстрикторных реакций, клинически проявляющихся головной болью, головокружением и другой симптоматикой. У этих детей прослеживалось увеличение сосудистого тонуса (нарастание величины Клд), однако, без достоверной разницы, что, по-видимому, связано с небольшим числом наблюдений.

Клинико-фармакологическая проба с препаратом Магне В6 приводила к достоверному уменьшению выраженности гиперконстрикторных реакций и оптимизации цереброваскулярной реактивности у детей с СДВГ имеющих 4,2-кратное и ниже отклонение магния от физиологической нормы.

Известно, что без лечения СДВГ реализуется не только в различные формы хронической недостаточности мозгового кровообращения, но и в соматические нозологические единицы (аритмии, эссенциальную гипертонию, бронхиальную астму и т.д.), неврозы, пополняет число девиантов (преступников, токсикоманов, наркоманов, алкоголиков). Оценка дисбаланса магния и других элементов у детей с СДВГ по-новому раскрывает природу этого заболевания и дает дополнительные ключи к фармакотерапии. Патология реактивности церебральных сосудов зависима от выраженности дефицита магния. Начиная с 4,2-кратного дефицита металла у подавляющего большинства детей отмечаются нарушения цереброваскулярной реактивности по гиперконстрикторному типу. Проба с препаратом Магне В6 у детей с СДВГ на фоне глубокого дефицита магния (ниже 4,2-кратного отклонения от физиологической нормы) приводит к позитивной модификации цереброваскулярной 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 а, возможно, и в ряде случаев исключить фармакологическую нагрузку вазоактивными средствами.

## Литература

- Андреев А.В. 1998. Ультразвуковая доплерография в детской неврологии // Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний / Под ред. Ю.М. Никитина и А.И. Труханова. М. С.115–127.
- Вельтищев Ю.Е., И. А. Скворцов, Г. Е. Руденская, Г.В. Харина. 1989. Актуальные проблемы педиатрической неврологии. Лечение препаратами металлов и комплексами заболеваний нервной системы у детей. М. 69 с.
- Громова О.А. 2000. Его величество “Магний” (клинико-фармакологическая информация). Изд. 2-е, перераб. М. 51 с.
- Заваденко Н.Н. 1999. Неврологические основы дефицита внимания и гиперактивности у детей. Автореф. дис. на соискание уч. степ. д-ра мед. наук. Москва. 34 стр.
- Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.Е., Скальная М.Г., Громова О.А. 2000. Иммунофармакология микроэлементов. М.: изд-во КМК. 537 с.
- Скальный А.В., 2000. Эколого-физиологическое обоснование эффективности использования макро- и микроэлементов при нарушениях гомеостаза у обследуемых из различных климато-географических регионов. Автореферат на соискание уч. степ. д-ра мед. наук. М. 43 с.
- Стукс И.Ю. 1996. Магний и сердечно-сосудистая патология // Кардиология. Вып.4. С.74–75.
- Титов В.Н. 1995. Диагностическое значение определения магния сыворотки крови // Клиническая лабораторная диагностика. № 2. С.3–7.
- Халезов А., Цалев Д. 1983. Атомно-эмиссионный анализ. Л.
- Barlow P., Sidani S. 1986. Metal imbalance and hyperactivity / Acta pharmacol. toxicol. Vol. 59. Suppl. No.7. P.458–462
- Conners C. 1986. Hyperkinetic children. Cop. 160 pp.
- Gromova O.A., Avdeenko T.V., Burtsev E.M. et al. 1997. Cerebrolysin influence on antioxidant and element homeostasis in children with minimal cerebral dysfunction // Trace elements and electrolytes. Vol.14. No.3. P.140–144.
- Matsuda N., Tofukuji M., Morgan K.G., Sellke F.W. 1999. Coronary microvascular protection with Mg<sup>2+</sup>: effects on intracellular calcium regulation and vascular function // Am. J. Physiol. Vol.276. No.4. Pt 2. P.H1124–H1130.
- Skalny A. 1996. Levels in childrens hair from industrial regions of Russia // Mengen und spuren Elemente. Bd.16. Jena. P.426–431.
- Skalnyj A., Gromova O., Burcev E., Fedotowa L. 1998. Rola magnezu w leczeniu dysfunkcji mozgowej u dzieci // 111 Zjazdu Towrzystwa Magnezologicznego im. Prof. Dr. Juliana Aleksandrowicza, Poznan, 15–16.10.1998. P.92–98.
- Suter P.M. 1999. The effects of potassium, magnesium, calcium and fiber on risk of stroke // Nutr. Rev. Vol.57. No.3. P.84–88.
- Skalny A., Skalnaya M. 1999. Epidemiology of microelementoses in Russian children // Mengen und Spuren Elemente. Bd.19. P.925.