

УДК 616.853-053.2:577.11

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.119733

## СОДЕРЖАНИЕ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ВОЛОСАХ У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРИПАДКАМИ, ПЕРЕНЕСШИМИ ПЕРИНАТАЛЬНУЮ ПАТОЛОГИЮ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ

© Л. П. Бедненко, М. Ю. Тихонова, В. И. Филипцов

*Целью работы являлось выявление особенностей содержания микро- и макроэлементов в волосах у детей с эпилептическими припадками, перенесших перинатальную патологию центральной нервной системы. По результатам исследования у детей с фармакорезистентными эпилептическими припадками выявлено статистически значимое по сравнению с контролем повышение содержания в волосах Ca, Mg, Mn, Pb, уменьшение концентрации Sn ( $p < 0,05$ )*

**Ключевые слова:** макро- и микроэлементы, элементный статус, дети, эпилептические припадки, фармакорезистентная эпилепсия

### 1. Введение

Эпилепсии и эпилептические синдромы у детей остаются актуальной проблемой детской неврологии, занимая третье место по распространенности среди болезней нервной системы в Украине [1, 2]. По данным ВОЗ (Информационный бюллетень, 2017) – во всем мире около 50 миллионов человек страдают эпилепсией, в Европе – 6 млн. человек [3, 4]. Распространенность эпилепсии в развитых странах составляет 5-10 случаев на 1 тыс. населения, заболеваемость эпилепсией составляет от 41 до 83 случаев на 100 000 детского населения [2, 5]. Заболеваемость эпилепсии у детей в Украине колеблется в пределах 4,7–5,9 на 10 тыс., распространенность – 33,0–37,8 на 10 тыс. Инвалидность по поводу эпилепсии имеют 4,4–5,0 на 10 тыс. детей [3].

В последние десятилетия в связи с открытиями в этиологии и патогенезе эпилепсий, с использованием современных противоэпилептических препаратов в лечении эпилепсии достигнуты значительные успехи, однако до 30 % пациентов остаются резистентными к проводимой терапии [6]. Это диктует необходимость дальнейших исследований в изучении патогенетических механизмов развития заболевания и в поиске новых путей в лечебной тактике. В связи с этим представляет интерес изучение возможности использования метаболической терапии у детей с эпилепсией и эпилептическими синдромами, в частности, исследование металлолигандного гомеостаза при данной патологии и возможности коррекции его дисбаланса [7, 8].

### 2. Обоснование исследования

Известно, что микро- (МЭ) и макроэлементы (МаЭ) играют важную роль в нейрофизиологических процессах. Они входят в состав более 1000 различных ферментов нервных и глиальных клеток [9, 10]. Участвуют в формировании каталитических центров и стабилизации регуляторных сайтов. МЭ и МаЭ принимают участие в [9, 11]:

– энергетическом обмене (железо, медь, марганец) [9, 12];

– пластических процессах (марганец, магний) [9, 13];

– синтезе нейротрансмиттеров (цинк, железо, марганец, медь) [11, 14];

– стабилизации эндорфинов (цинк);

– антиоксидантных системах мозга (селен, медь, цинк, марганец, железо) [11, 15];

– стабилизации и защите от повреждений свободными радикалами NMDA-рецепторов, аспартатных и глициновых рецепторов;

– в детоксикации (железо, цинк);

– в стабилизации нейрофиламентов и цитоскелета нейронов;

– в перемещении веществ по оси аксона (цинк, медь, селен);

– в процессах внутриклеточной и межклеточной коммуникации (цинк, марганец, магний, кальций);

– в работе потенциал-зависимых натриевых и кальциевых каналов, в оптимизации осмоларных процессов;

– в процессах апоптоза (цинк, магний, марганец, кальций, медь, железо, селен, кадмий, ртуть, свинец) [9, 16].

В тоже время выявлена нейротоксичность таких элементов, как алюминий, свинец, кадмий, медь, ртуть и другие [11, 17].

Сохранение физиологического обмена микро- и макроэлементов важно для функционирования нервной системы. При нарушении металлолигандного гомеостаза могут возникать заболевания нервной системы. В связи с этим исследователями обсуждается и изучается роль МЭ и МаЭ при нейродегенеративных заболеваниях [18, 19], аутизме [20, 21], неврологической патологии у детей [22, 23]. Ряд работ посвящены особенностям элементного статуса и возможностям его коррекции у больных с эпилепсией, влиянию приема противоэпилептических препаратов на металлолигандный гомеостаз. Исследователи изучали особенности элементного статуса при различных типах эпилептических припадков [24, 25], идиопатической и рефрактерной эпилепсии [26, 27],

определяли содержание химических элементов в сыворотке крови [28, 29], цереброспинальной жидкости [30], оценивали металлолигандный гомеостаз при длительной противозлептической терапии [31]. Однако, исследования по изучению особенностей обмена МЭ и МаЭ при эпилепсии немногочисленны, иногда противоречивы и многие вопросы остаются малоизученными, особенно в детском возрасте. В связи с этим актуальным является изучение элементного статуса у детей с эпилепсией и эпилептическими синдромами, перенесшими перинатальную патологию.

### 3. Цель исследования

Выявить особенности содержания микро- и макроэлементов в волосах у детей с эпилептическими припадками, перенесших перинатальную патологию центральной нервной системы (ЦНС). Определить специфику элементного статуса у пациентов, приступы у которых удалось купировать, и у больных, резистентных к фармакотерапии.

### 4. Материалы и методы исследования

Работа проводилась на базе медицинского центра «Союз» и УОЗ Харьковская городская детская больница № 5. Исследование элементного статуса было выполнено у 20 детей с эпилептическими припадками, перенесшими перинатальное поражение ЦНС (16 мальчиков и 4 девочки). Возраст детей на момент обследования колебался от 3 месяцев до 8 лет, составляя в среднем  $3,04 \pm 2,09$  года. Пациенты были разделены на две группы. Первая группа: 10 человек – больные, эпилептические припадки у которых удалось купировать в процессе лечения. Вторая группа – 10 пациентов, фармакорезистентных к терапии. Контрольную группу составили 10 практически здоровых детей соответствующего возраста.

Все больные были осмотрены детским неврологом, им проведено исследование элементного статуса. По показаниям дети осмотрены нейрогенетиком, ортопедом, офтальмологом, им были выполнены электроэнцефалография, нейросонография, при необходимости – магнитно-резонансная томография головного мозга, реоэнцефалография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и сердца, клинические анализы крови и мочи по общепринятым методикам, обследование на инфекции TORCH-комплекса методами полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа с определением иммуноглобулинов G и M.

Анализ волос на содержание химических элементов осуществлен в испытательном центре «Центр Биотической Медицины» (руководитель – д. мед. н. М. Г. Скальная), соответствующем требованиям системе менеджмента качества международного стандарта ISO 9001: 2000.

Содержание микро- и макроэлементов в волосах у детей было определено методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной ар-

гоновой плазмой и масс-спектрометрии (ИСП-АЭС и ИСП-МС) по стандартной методике, утвержденной на приборах Optima 2000DV (Perkin Elmer, США) и Elan 9000 (Perkin Elmer, США). В качестве референтного использовали образец человеческих волос GBW 09101, полученный в Институте ядерных исследований (Шанхай, КНР).

В волосах определяли содержание 25 химических элементов: Al, As, Be, Cd, Hg, Li, Ni, Pb, Sn, V, V, I, Ca, Co, Cr, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, P, Se, Si, Zn, мкг/г. Оценка степени отклонений проведена по методу профессора, д.мед.н. А.В. Скального с использованием 4-х бальной системы. За условную физиологическую норму принимался интервал от 25 до 75 центиля. в центильных шкалах, разработанных А. В. Скальным, М. Г. Скальной с соавторами [32].

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.1. Были использованы критерий Краскела-Уоллиса, критерий  $\chi^2$ , точный критерий Фишера, корреляционный анализ Спирмена, дисперсионный анализ, критерий множественных сравнений Шеффе. За критический уровень значимости принят  $p=0,05$ . Для достижения этого уровня значимости множественные сравнения проводились либо соответствующими критериями (Шеффе), либо с учетом поправки Бонферрони (при сравнении двух групп больных с контрольной  $p=0,05/2=0,025$ ). Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, либо медианы и верхнего и нижнего квартиля

### 5. Результаты исследования

При анализе анамнеза исследуемых больных выявлено, что около 40 % пациентов проживало в экологически неблагоприятных районах без достоверной разницы с группой контроля (66,7 % больных первой группы и 37,5 % второй группы, 40 % в группе контроля). Профессиональные вредности у родителей обследованных детей отмечены – в 40 % – контрольной группы, 100 % I группы,  $p<0,05$ , у 87,5 % II группы,  $p<0,05$ . Из вредных привычек родителей статистически значимо курение у отца (отсутствие курения отца в группе контроля, курение – у 75 % I группы,  $p<0,05$ , 57,14 % – II группа,  $p<0,05$ ).

Патология беременности имела место у всех матерей первой и второй групп. Токсикоз I половины встречался в 16,67 % исследований I группы, 37,5 % второй группы, у 20 % контрольной группы. Токсикоз второй половины – у 33,3 % женщин I группы, 25 % – II группы, 10 % контрольной группы. Угроза выкидыша – у 57,1 % беременных I группы, 62,5 % II группы, 40 % -контрольной группы. Анемия беременных – 33,3 % I группы, 50 % – II группы, 20 % – группы контроля. Матери во время беременности переносили бронхит или пневмонию (30 % - группа контроля, 16,67 % – первая группа, 75 % – вторая группа,  $p<0,05$ ). Профессиональные вредности матери во время беременности отмечены в 57,14 % случа-

ев второй группы, при отсутствии таковых в первой и контрольной группах,  $p < 0,05$ .

От осложненных родов родились 80–100 % детей всех исследуемых групп без статистически значимой разницы между группами. Роды посредством кесарева сечения проведены у 50 % матерей второй группы, 16,67 % первой группы, у 40 % матерей контроля. Стимуляция родовой деятельности применялась у 57,14 % женщин первой группы, 50 % второй и 20 % контрольной группы. Затруднение извлечения плода – у 28,57 % I группы, 25 % II группы и у 60 % контроля. Посредством быстрых родов родились 60 % пациентов I группы, 12,50 % второй группы и 20 % детей группы контроля. Тугое обвитие пуповины имело место у 30–37 % детей каждой исследуемой группы.

Клинико-неврологическая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Данные нейровизуализации у обследованных детей с эпилептическими приступами отражены в табл. 2

Характеристика элементного статуса пациентов представлена на рис. 1.

Содержание определяемых химических элементов у обследованных детей представлено в табл. 3

При проведении корреляционного анализа по Спирмену выявлено следующее. Из анамнестических данных в прямой средней и сильной связи с содержанием магния в волосах находятся профессиональные вредности родителей и использование в быту недостаточно очищенной питьевой воды (водопроводной без фильтра, родниковой воды в пределах мегаполиса),  $p$  0,55 и 0,72. С тяжестью состояния и склонностью к резистентности к терапии в прямой корреляционной связи находится количество в волосах кальция магния, марганца и свинца ( $p$  от 0,42 до 0,67), в обратной связи – олова ( $p$  –0,53). Содержание магния и кальция коррелирует с ведущими клиническими синдромами и симптомами (тяжесть судорожного синдрома, наличие полиморфных припадков, миоклоний, выраженность двигательных нарушений, гидроцефалии, задержки психического развития),  $p$  от 0,52 до 0,79.

Таблица 1

Клинико-неврологическая характеристика обследованных детей с эпилептическими припадками

Клинический признак	Контрольная группа n=10		I группа n=10		II группа n=10	
	абс. число	процент	абс. число	процент	абс. число	процент
Двигательные нарушения	0	0	5	50 %*	8	80 %*
Спастические парезы	0	0	4	40 %*	7	70 %*
Гидроцефалия легкой и умеренной выраженности	1	10 %	2	20 %	5	50 %*
Гидроцефалия выраженной степени	0	0	0	0	3	30 %*
Задержка психического развития	0	0	4	40 %*	8	80 %*
Задержка речевого развития	2	20 %	5	50 %	8	80 %*
Полиморфные припадки	0	0	1	10 %	7	70 %*
Миоклонии	0	0	1	10 %	5	50 %*
Косоглазие	0	0	2	20 %	5	50 %*
Атрофия и субатрофия зрительного нерва	0	0	0	0	3	30 %

Примечание: \* – статистически значимая разница в группах обследованных пациентов по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ )

Таблица 2

Структурные изменения головного мозга у обследованных больных с эпилептическими припадками (по данным нейровизуализации)

Структурные изменения	Контрольная группа n=10		I группа n=7		II группа n=8	
	абс. число	процент	абс. число	процент	абс. число	процент
Вентрикуломегалия боковых желудочков	1	10 %	4	57,14 %	8	100 %*
Вентрикуломегалия III желудочка	1	10 %	2	28,57 %	4	50 %
Расширение наружных ликворных пространств	1	10 %	2	28,57 %	6	75 %*
Гипотрофия коры больших полушарий	0	0	2	28,57 %	7	87,5 %*
Кисты в паренхиме мозга	0	0	1	14,29 %	5	62,5 %*
Изменения белого вещества, очаги глиоза	0	0	1	14,29 %	8	100 %*

Примечание: \* – статистически значимая разница в группах обследованных пациентов по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ )

В обратной корреляционной связи с выраженностью задержки психического развития ( $\rho -0,60$ ), двигательных нарушений ( $\rho -0,58$ ), гидроцефалии

( $\rho -0,54$ ) находится содержание олова. Прямая корреляционная связь определена между наличием мио-клоний и содержанием железа в волосах ( $\rho 0,56$ ).

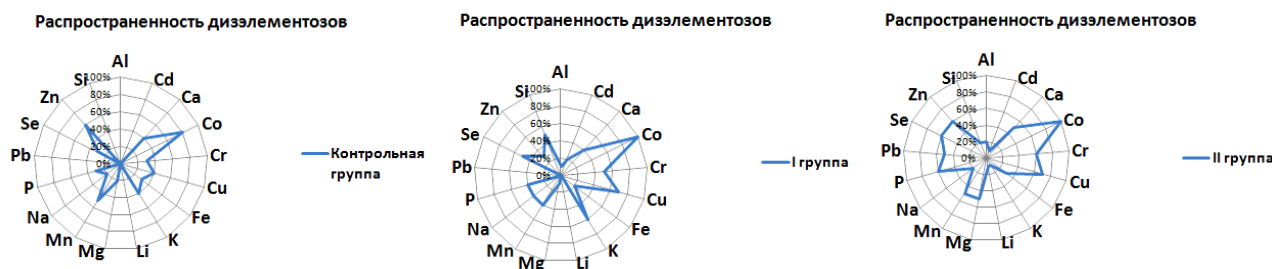


Рис. 1. Распространенность дисбаланса макро- и микроэлементов у детей контрольной группы, детей с купированными эпилептическими припадками (I группа) и с эпилептическими припадками, резистентными к терапии (II группа)

Таблица 3

Содержание микро- и макроэлементов в волосах обследованных детей (мкг/г)

Элемент	Контрольная группа			I группа			II группа		
	n	M±σ	Me, центили (25–75 %)	n	M± σ	Me, центили (25–75 %)	n	M± σ	Me, центили (25–75 %)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Al	8	13,19±4,64	13,23 (11,12–16,41)	8	9,46±5,06	8,19 (6,57–10,54)	7	16,81±18,56	12,07 (7,72–12,89)
As	8	0,09±0,04	0,10 (0,06–0,12)	8	0,07±0,04	0,07 (0,04–0,10)	7	0,05±0,02	0,04 (0,03–0,07)
B	8	3,56±4,20	2,63 (1,16–3,19)	3	14,90±12,73	16,34 (1,51–26,84)	4	4,44±3,06	3,84 (1,98–6,90)
Be	8	0,003±0,003	0,002 (0,002–0,003)	8	0,004±0,005	0,002 (0,001–0,006)	7	0,003±0,003	0,002 (0,002–0,004)
Ca	8	254,95±63,36	252,60 (211,70–304,25)	8	310,34±139,02	288,95 (204,20–369,15)	7	541,77±205,75*	485,90 (352,00–761,90)*
Cd	8	0,07±0,03	0,05 (0,04–0,09)	8	0,21±0,28	0,11 (0,02–0,30)	7	0,13±0,11	0,07 (0,06–0,26)
Co	8	0,018±0,009	0,017 (0,009–0,025)	8	0,015±0,009	0,013 (0,007–0,023)	7	0,020±0,011	0,018 (0,010–0,032)
Cr	8	0,56±0,18	0,61 (0,39–0,66)	8	0,56±0,27	0,52 (0,39–0,71)	7	0,61±0,40	0,50 (0,26–0,94)
Cu	8	10,32±2,75	10,93 (7,62–12,57)	8	11,79±5,88	9,72 (9,04–11,65)	7	9,64±2,62	8,86 (8,32–11,14)
Fe	8	13,82±4,62	13,55 (9,69–17,01)	8	16,68±5,98	19,05 (10,70–20,58)	7	25,94±15,28	18,42 (14,71–35,75)
Hg	8	0,41±0,58	0,13 (0,09–0,56)	8	0,31±0,23	0,27 (0,14–0,38)	7	0,37±0,42	0,23 (0,04–0,74)
I	8	10,95±25,90	1,48 (1,02–3,56)	5	1,57±1,36	1,47 (0,45–1,78)	4	238,79±469,47	5,26 (1,69–475,88)
K	8	474,07±605,58	246,25 (184,35–505,3)	8	375,25±519,89	172,35 (97,73–420,35)	7	629,10±413,89	503,70 (279,9–1083,0)
Li	8	0,047±0,048	0,026 (0,018–0,058)	8	0,035±0,017	0,041 (0,019–0,048)	7	1,136±2,824	0,052 (0,033–0,197)
Mg	8	21,29±6,58	17,99 (16,94–24,96)	8	33,77±18,26	28,57 (22,57–36,46)	7	75,65±58,12*	53,45 (33,1–128,4)*
Mn	8	0,28±0,14	0,26 (0,18–0,34)	8	0,34±0,19	0,37 (0,15–0,45)	7	0,72±0,37*	0,66 (0,40–1,21)*

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Na	8	215,54±122,55	188,30 (164,95–290,25)	8	894,32±1147,18	381,40 (203,30–1605,80)	7	612,10±363,46	636,20 (253,00–907,90)
Ni	8	0,22±0,09	0,19 (0,16–0,28)	8	0,23±0,13	0,25 (0,11–0,31)	7	0,29±0,16	0,26 (0,15–0,45)
P	8	133,74±13,78	132,65 (123,10–144,05)	8	134,81±21,05	136,00 (121,55–146,60)	7	143,93±22,58	139,60 (131,00–156,30)
Pb	8	1,63±1,16	1,38 (0,86–2,03)	8	1,99±1,49	1,62 (0,84–3,14)	7	5,22±3,87*	4,91 (1,30–9,67) *
Se	8	0,43±0,25	0,38 (0,29–0,44)	8	0,34±0,21	0,36 (0,15–0,54)	7	0,52±0,40	0,34 (0,26–0,63)
Si	8	20,20±7,38	17,32 (15,63–22,94)	8	27,32±16,06	26,30 (17,74–37,36)	7	26,15±16,12	20,35 (15,66–35,89)
Sn	8	0,54±0,32	0,48 (0,31–0,76)	8	0,21±0,10*	0,19 (0,14–0,30)*	7	0,20±0,09*	0,22 (0,12–0,28)*
V	8	0,100±0,057	0,078 (0,067–0,120)	8	0,093±0,057	0,090 (0,053–0,114)	7	0,059±0,019	0,055 (0,045–0,075)
Zn	8	111,15±61,31	98,58 (72,58–121,55)	7	139,89±76,57	136,85 (85,73–181,75)	7	135,21±31,04	141,00 (113,6–168,8)

Примечание: \* – статистически значимая разница в группах обследованных пациентов по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ )

Содержание магния в волосах находится в прямой корреляционной связи с выраженностью венрикуломегалии боковых желудочков ( $p$  0,70), расширением наружных ликворных пространств ( $p$  0,49), гипотрофией коры головного мозга ( $p$  0,75), глиозом белого вещества ( $p$  0,78), наличием кист в паренхиме мозга ( $p$  0,54). Концентрация кальция в волосах находится в прямой корреляционной связи с выраженностью гипотрофии коры головного мозга ( $p$  0,56), глиозом белого вещества ( $p$  0,76), наличием кист в паренхиме мозга ( $p$  0,59). Выявленность изменений в белом веществе мозга коррелирует с количеством марганца в волосах у обследованных больных ( $p$  0,60), железа ( $p$  0,50), обратная связь определена с содержанием олова ( $p$  –0,50).

#### 6. Обсуждение результатов исследования

При анализе анамнестических данных исследуемых больных выявлено, что статистически значимо чаще у исследованных пациентов по сравнению с группой контроля отмечены профессиональные вредности у родителей (у 40 % – контрольной группы, 100 % детей I группы,  $p < 0,05$ , у 87,5 % II группы,  $p < 0,05$ ). Обращает внимание, что в исследуемых группах чаще имелась тенденция к использованию в быту питьевой водопроводной водой без фильтра и родниковой воды в черте мегаполиса. Образ жизни семьи, особенности питания, проживание в экологически неблагоприятных районах достоверно не отличались в исследуемых группах и группе контроля. Из вредных привычек родителей по сравнению с контролем чаще у детей с эпилептическими припадками отмечено курение у отца (отсутствие курения отца в группе контроля, курение – у 75 % I группы,  $p < 0,05$ , 57,14 % – II группа,  $p < 0,05$ ).

У всех обследованных пациентов был отягощен пре- и перинатальный анамнез. Чаще имели место токсикоз I и II половины беременности, угроза выкидыша, анемия беременных. Эти показатели статистически значимо не отличались по группам. Значительно чаще матери второй группы переносили во время беременности бронхит или пневмонию (30 % – группа контроля, 16,67 % – первая группа, 75 % – вторая группа,  $p < 0,05$ ). Отмечена высокая частота наличия выраженных профессиональных вредностей у матери во время беременности у детей с эпилептическими припадками, резистентных к терапии (у 57,14 % матерей второй группы, при отсутствии таковых в первой и контрольной группах,  $p < 0,05$ ). Матери этих детей во время беременности работали мастерами маникюра, работа с химреактивами, одна женщина выполняла работу регулировщика на трассе. От осложненных родов родилось 80–100 % детей всех исследуемых групп без статистически значимой разницы между группами.

При ретроспективной оценке периода новорожденности обращает на себя внимание, что клиническая симптоматика у обследованных детей нередко манифестировала уже в раннем неонатальном периоде. 50 % детей первой группы и 62,5 % детей второй – из роддома были переведены в стационар с клиникой перинатального поражение ЦНС.

В клинической картине обследованных детей с эпилептическими припадками отмечены проявления неврологического дефицита. Чаще и более выраженная клиническая неврологическая симптоматика отмечена во второй группе. Двигательные нарушения различной степени выраженности выявлены у 50 % детей первой группы и у 80 % – второй ( $p < 0,05$ ). Спастические парезы диагностированы у 40 % паци-

ентов первой группы и 70 % второй ( $p < 0,05$ ). Гидроцефалия выявлена у 20 % детей I группы и у 80 % пациентов – второй группы ( $p < 0,05$ ) со значительно большей выраженностью у последних. Задержка психического развития имела место у 40 % детей I группы и у 80 % второй ( $p < 0,05$ ), задержка речевого развития – у 50 % первой группы и 80 % детей второй (в контрольной группе негрубая задержка речевого развития встречалась у 20 % детей). В группе детей, резистентных к терапии, статистически значимо чаще выявлялись полиморфные пароксизмы (у 70 % пациентов), чаще встречались миоклонии, приступы имели затяжной характер. Достаточно часто встречалась у обследованных пациентов патология органов зрения – у 30 % пациентов второй группы имело место атрофия и субатрофия зрительных нервов. Косоглазие выявлено у 20 % детей первой группы и 50 % второй ( $p < 0,05$ ). Практически все дети второй группы имели склонность к частым простудным заболеваниям, дисфункциям стула (контрольная группа – до 20 %, первая группа – 70 %, вторая 80–100 %,  $p < 0,05$ ). У 16,67 % обследованных детей первой группы и 62,50 % второй ( $p < 0,05$ ) диагностировано присоединение герпес-вирусной инфекции. Клинико-неврологическая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

При нейровизуализации у обследованных больных выявлены структурные нарушения у 71,43 % больных первой группы и у 88,89 % больных второй группы ( $p < 0,05$ ). Вентрикуломегалия легкой и умеренной выраженности обнаружена у 57,14 % обследованных больных первой группы, в то время, как у обследованных пациентов второй группы вентрикуломегалия отмечена в 100 % случаев, а выраженное расширение боковых желудочков выявлено у 50 % больных ( $p < 0,05$ ). Гипотрофия коры головного мозга диагностирована у 28,57 % пациентов первой группы и у 87,5 % обследованных больных второй группы; изменение белого вещества, очаги глиоза встречались у 14,29 % детей первой группы и у 100 % обследованных пациентов второй; кисты в паренхиме мозга выявлены у 14,29 % больных первой группы, у 62,50 % – второй ( $p < 0,05$ ). Данные нейровизуализации у обследованных детей с эпилептическими приступами отражены в табл. 2.

У детей всех клинических групп выявлены нарушения элементного статуса. Наиболее часто у пациентов с эпилептическими припадками имел место дисбаланс кобальта (у 100 % детей I и II групп и у 80 % контроля), меди (у 70 % I и II групп, 40 % в контроле), хрома (у 50 % больных первой группы, 60 % – второй, 30 % контрольной), селена (у 50 % больных первой группы, 60 % второй, контроль – 30 %), кремния (50 % – I, 20 % – II, 0 – контроль), фосфора (у 40 % – первой, у 60 % второй, у 30 % пациентов контрольной группы). Обращает внимание, что частота дисбаланса меди, хрома, селена и кремния была выше в группах больных детей. Также в группах пациентов с эпилептическими припадками выявлено накопления условно-токсических элемен-

тов алюминия и кадмия (Al -10 % – I группа, 20 % – II группа, Cd -20 % – I группа, 10 % – II группа), при отсутствии их дисбаланса в контрольной группе. Особенностью элементного статуса пациентов второй группы с эпилептическими припадками, резистентными к терапии, была большая частота дисбаланса магния (у 50 % больных, в группе контроля – у 20 %), фосфора (у 60 % пациентов, в группе контроля – у 30 %) и накопление токсического элемента свинца (у 50 % больных группы, при отсутствии его дисбаланса у детей первой и контрольной групп). Характеристика элементного статуса пациентов представлена на рис. 1.

При оценке содержания химических элементов в волосах у детей с эпилептическими припадками отмечено, что чаще в группах больных имела место повышение содержания кальция, магния, марганца, свинца со статистически значимой разницей между содержанием химических элементов у детей второй и контрольной групп ( $p < 0,05$ ). Содержание кальция в волосах у обследованных больных первой группы равнялось  $310,34 \pm 139,02$  мкг/г, Me 288,95 мкг/г; второй группы –  $541,77 \pm 205,75$  мкг/г, Me 485,90 мкг/г; в группе контроля –  $254,95 \pm 63,36$  мкг/г, Me 252,60. Содержание магния –  $33,77 \pm 18,26$  мкг/г, Me 28,57 мкг/г – в первой группе;  $75,65 \pm 58,12$  мкг/г, Me 53,45 мкг/г – во второй;  $21,29 \pm 6,6$  мкг/г, Me 17,99 мкг/г – в контрольной группе. Содержание марганца –  $0,342 \pm 0,19$  мкг/г, Me 0,37 мкг/г – первая группа;  $0,72 \pm 0,37$  мкг/г, Me 0,66 мкг/г – вторая группа;  $0,28 \pm 0,14$  мкг/г, Me 0,25 мкг/г – в группе контроля. Концентрация свинца в волосах  $1,99 \pm 1,49$  мкг/г, Me 1,61 мкг/г у детей первой группы;  $5,22 \pm 3,86$  мкг/г, Me 4,91 мкг/г у пациентов второй группы;  $1,63 \pm 1,16$  мкг/г, Me 1,37 мкг/г – контрольной группы. Содержание определяемых химических элементов у обследованных детей представлено в табл. 3.

Повышение содержания в волосах у детей с эпилептическими припадками эссенциальных элементов (Ca, Mg, Mn) по сравнению с контролем может свидетельствовать об их повышенной экскреции из организма и соответствовать стадии преддефицита. Обращает внимание также повышение концентрации токсического элемента свинца в группе тяжелобольных детей с фармакорезистентными эпилептическими припадками, в 3,5 раза выше, чем в группе контроля. Выявленные особенности элементного статуса могли привести к нарушению металлолигандного гомеостаза, к формированию структурных нарушений, дисгенезий, дестабилизации нейрофизиологических процессов.

Следующим этапом в работе был проведен корреляционный анализ Спирмена с целью выявления возможных корреляционных связей между содержанием химических элементов в волосах детей с эпилептическими припадками и сведениями анамнеза, ведущими клиническими симптомами и синдромами, данными нейровизуализации. Наибольшее количество корреляционных взаимосвязей выявлено

между количеством магния, кальция, олова, марганца в волосах детей и анализируемыми параметрами. Из анамнестических данных в прямой средней и сильной связи с содержанием магния в волосах находятся профессиональные вредности родителей и использование в быту недостаточно очищенной питьевой воды. С тяжестью состояния и склонностью к резистентности к терапии в прямой корреляционной связи находится количество в волосах кальция, магния, марганца и свинца ( $p$  от 0,42 до 0,67), в обратной связи – олова ( $p = -0,53$ ). Содержание магния и кальция коррелирует с ведущими клиническими синдромами и симптомами (тяжесть судорожного синдрома, наличие полиморфных припадков, миоклоний, выраженность двигательных нарушений, гидроцефалии, задержки психического развития),  $p$  от 0,52 до 0,79. Наибольшее количество связей с клиническими проявлениями, наличие прямых сильных связей выявлено у магния.

При анализе структурных изменений у обследованных больных по данным нейровизуализации на первое место по количеству корреляций также выступает содержание магния и кальция. Содержание магния и кальция в волосах находится в прямой корреляционной связи с выраженностью вентрикуломегалии боковых желудочков, расширением наружных ликворных пространств, гипотрофией коры головного мозга, глиозом белого вещества, наличием кист в паренхиме мозга ( $p$  от 0,54 до 0,78). Выявленные корреляционные взаимосвязи могут свидетельствовать о возможном патогенетическом механизме в развитии клинической симптоматики у обследованных больных, формировании фармакорезистентности к терапии вследствие нарушения металлолигандного гомеостаза.

Для более точного анализа значимости металлолигандного обмена в патогенезе развития заболевания у детей с эпилепсией и эпилептическими синдромами необходимы более многочисленные исследования, аналитическая оценка содержания микро- и макроэлементов и динамических составляющих их обмена в разных биосредах. Дальнейшее и углубленное изучение роли химических элементов в патогенезе развития заболевания у детей с эпилептическими припадками, возможности коррекции выявленных нарушений представляют перспективное направление в комплексном лечении данной патологии.

## 7. Выводы

1. Статистически значимо чаще у исследованных пациентов по сравнению с группой контроля отмечены профессиональные вредности родителей (у 40 % – родителей контрольной группы, у 100 % I группы, 87,5 % II группы,  $p < 0,05$ ). Клиническая симптоматика у обследованных детей нередко манифестировала уже в раннем неонатальном периоде, более 60 % пациентов II группы были переведены из роддома в неонатальный стационар. Обращает внимание также, что в исследуемых группах чаще имелась тенденция к использованию в быту питье-

вой водопроводной водой без фильтра и родниковой воды в черте мегаполиса.

2. В клинической картине обследованных детей с эпилептическими припадками отмечены проявления неврологического дефицита. Двигательные нарушения различной степени выраженности выявлены у 50 % детей первой группы и у 80 % – второй ( $p < 0,05$ ). Спастические парезы диагностированы у 40 % пациентов первой группы и 70 % второй ( $p < 0,05$ ). Гидроцефалия выявлена у 20 % детей I группы и у 80 % пациентов – II группы ( $p < 0,05$ ). Задержка психического развития имела место у 40 % детей I группы и у 80 % второй ( $p < 0,05$ ), задержка речевого развития – у 50 % первой группы и 80 % детей второй. В группе детей, резистентных к терапии, статистически значимо чаще выявлялись полиморфные пароксизмы (у 70 % пациентов), чаще встречались миоклонии, приступы имели затяжной характер.

3. При нейровизуализации у обследованных больных выявлены структурные нарушения у 71,43 % больных первой группы и у 88,89 % больных второй группы ( $p < 0,05$ ). Вентрикуломегалия выявлена у 57,14 % обследованных больных I группы, у 100 % обследованных пациентов II группы, ( $p < 0,05$ ). Гипотрофия коры головного мозга диагностирована у 28,57 % пациентов I группы и у 87,5 % обследованных больных II группы; изменение белого вещества, очаги глиоза встречались у 14,29 % детей I группы и у 100 % обследованных пациентов II группы; кисты в паренхиме мозга обнаружены у 14,29 % больных первой группы, у 62,50 % – второй ( $p < 0,05$ ).

4. У детей всех клинических групп выявлены нарушения элементного статуса. Особенностью элементного статуса пациентов второй группы с эпилептическими припадками, резистентными к терапии, была большая частота дисбаланса магния (у 50 % больных, в группе контроля – у 20 %), фосфора (у 60 % пациентов, в группе контроля – у 30 %) и накопление токсического элемента свинца (у 50 % больных группы, при отсутствии его дисбаланса у детей первой и контрольной групп)

5. При оценке содержания химических элементов в волосах у детей с эпилептическими припадками отмечено, что чаще в группах больных имело место повышение содержания кальция, магния, марганца, свинца со статистически значимой разницей между содержанием химических элементов у детей второй и контрольной групп ( $p < 0,05$ ). Обращает внимание также повышение концентрации токсического элемента свинца в группе тяжелобольных детей с фармакорезистентными эпилептическими припадками, в 3,5 раза выше, чем в группе контроля.

6. С тяжестью состояния и склонностью к резистентности к терапии в прямой корреляционной связи находилось количество в волосах кальция, магния, марганца и свинца ( $p$  от 0,42 до 0,67), в обратной связи – олова ( $p = -0,53$ ). Содержание магния и кальция коррелировало с ведущими клиническими синдромами и симптомами (тяжесть судорожного синдрома, наличие полиморфных припадков, ми-

оклоний, выраженность двигательных нарушений, гидроцефалии, задержки психического развития),  $\rho$  от 0,52 до 0,79. Наибольшее количество связей с клиническими проявлениями, наличие прямых сильных связей выявлено у магния. При анализе структурных изменений у обследованных больных по данным нейровизуализации на первое место по количеству корреляций также выступало содержание магния и кальция.

7. Выявленные изменения элементного статуса могут свидетельствовать о возможном патогенетическом механизме в развитии клинической

симптоматики у обследованных больных, формировании фармакорезистентности к терапии вследствие нарушения металлолигандного гомеостаза. Необходимы более многочисленные исследования для уточнения значимости обмена микро- и макроэлементов в развитии заболевания. Дальнейшее и углубленное изучение роли химических элементов в патогенезе развития заболевания у детей с эпилептическими припадками, возможности коррекции выявленных нарушений представляют перспективное направление в комплексном лечении данной патологии.

#### Литература

1. Евтушенко, С. Клиническая ЭЭГ у детей [Текст] / С. Евтушенко, А. Омельяненко. – Донецк: Донеччина, 2005. – 860 с.
2. Литовченко, Т. А. Эпилепсия: терминология, эпидемиология, классификация, этиология, патогенез [Электронный ресурс] / Т. А. Литовченко // НейроNEWS. Неврология и нейропсихиатрия. – 2010. – № 2. – Режим доступа: <https://neuronews.com.ua/ru/issue-article-277/Epilepsiya-terminologiya-epidemiologiya-klassifikaciya-etiologiya-patogenez#gsc.tab=0>
3. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги [Текст]. – Міністерство охорони здоров'я України, 2014. – № 276. – Режим доступа: [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014\\_276\\_Epilepsii/2014\\_276\\_YKPMd\\_epilepsiya\\_dorosli.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_276_Epilepsii/2014_276_YKPMd_epilepsiya_dorosli.pdf)
4. Карлов, В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин [Текст]: рук. / В. А. Карлов. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010. – 720 с.
5. Сухонослова, О. Ю. Аналіз поширеності епілепсії та захворюваності на неї серед дитячого населення Харківської області [Електронний ресурс] / О. Ю. Сухонослова, Г. І. Гасюк // Международный неврологический журнал. – 2012. – № 6 (52). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34830>
6. Литовченко, Т. А. Резистентные эпилепсии: причины и методы лечения [Электронный ресурс] / Т. А. Литовченко // НейроNEWS. – 2010. – № 6 (25). – Режим доступа: <https://neuronews.com.ua/ru/issue-article-373/Rezistentnye-epilepsii-prichiny-i-metody-lecheniya#gsc.tab=0>
7. Авцын, А. П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология [Текст] / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш, Л. С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
8. Громова, О. А. Перспективы применения магния в педиатрии и детской неврологии [Текст] / О. А. Громова, А. Н. Скоромец, Е. Ю. Егорова, И. Ю. Торшин, Л. Э. Федотова, Н. В. Юдина // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 5. – С. 143–149.
9. Громова, О. А. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии [Текст] / О. А. Громова, А. В. Кудрин. – М.: АЛЕВ-В, 2001. – 272 с.
10. Семёнов, А. С. Иммунопатологические и патобиохимические аспекты патогенеза перинатального поражения мозга [Текст] / А. С. Семёнов, А. В. Скальный. – СПб.: Наука, 2009. – 368 с.
11. Кудрин, А. В. Микроэлементы в неврологии [Текст] / А. В. Кудрин, О. А. Громова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.
12. Оберлис, Д. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных [Текст] / Д. Оберлис, Б. Харланд, А. Скальный. – СПб.: Наука, 2008 – 544 с.
13. Патологическая физиология обмена веществ [Текст]: уч. пос. / ред. В. Н. Цыган. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 335 с.
14. Громова, О. А. Нейротрофическая система мозга. Нейропептиды, макро- и микроэлементы, нейротрофические препараты. Лекция [Текст] / О. А. Громова // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 2 (12). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/1884>
15. Скальный, А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека [Текст]. – М.: Издательский дом «Оникс 21 век»: Мир, 2004. – 216 с.
16. Seth, R. Zinc deficiency induces apoptosis via mitochondrial p53- and caspase-dependent pathways in human neuronal precursor cells [Text] / Seth, R., Corniola, R. S., Gower-Winter, S. D., Morgan, T. J., Bishop, B., Levenson, C. W. // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2015. – Vol. 30. – P. 59–65. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.10.010
17. Agnihotri, S. K. Brain most susceptible to cadmium induced oxidative stress in mice [Text] / S. K. Agnihotri, U. Agrawal, I. Ghosh // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2015. – Vol. 30. – P. 184–193. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.12.008
18. Michalke, B. Review about the manganese speciation project related to neurodegeneration: An analytical chemistry approach to increase the knowledge about manganese related parkinsonian symptoms [Text] / B. Michalke // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2016. – Vol. 37. – P. 50–61. doi: 10.1016/j.jtemb.2016.03.002
19. Dusekab, P. The neurotoxicity of iron, copper and manganese in Parkinson's and Wilson's diseases [Text] / P. Dusekab, P. M. Roos, T. Litwine, S. A. Schneidern, T. P. Flateng, J. Aaseth // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2015. – Vol. 31. – P. 193–203. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.05.007
20. Blaurock-Busch, E. Toxic Metals and Essential Elements in Hair and Severity of Symptoms among Children with Autism [Text] / E. Blaurock-Busch, O. R. Amin, H. H. Dessoki, T. Rabah // Maedica (Buchar). – 2012. – Vol. 7, Issue 1. – P. 38–48.



21. Skalny, A. V. Assessment of serum trace elements and electrolytes in children with childhood and atypical autism [Text] / A. V. Skalny, N. V. Simashkova, T. P. Klyushnik, A. R. Grabeklis, Radysh, I. V., Skalnaya, M. G. et. al. // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2017. – Vol. 43. – P. 9–14. doi: 10.1016/j.jtemb.2016.09.009
22. Громова, О. А. «Умные» микронутриенты. Микронутриенты и нервно-психическое развитие ребенка [Текст]: монография / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Е. Ю. Егорова. – М.: Миклош, 2012. – 168 с.
23. Детков, В. Ю. Микроэлементозы и металлотоксикозы у детского населения Санкт-Петербурга и пути их снижения [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. Ю. Детков. – СПб., 2017.
24. Пилипец, Е. Ю. Состояние макро- и микроэлементного обмена у детей с различными типами эпилептических припадков [Текст] / Е. Ю. Пилипец // Український вісник психоневрології. – 2012. – Т. 20, № 3 (72). – С. 42–45.
25. Saghazadeh, A. Possible role of trace elements in epilepsy and febrile seizures: a meta-analysis [Text] / A. Saghazadeh, M. Mahmoudi, A. Meysamie, M. Gharedaghi, G. W. Zamponi, N. Rezaei // Nutrition Reviews. – 2015. – Vol. 73, Issue 11. – P. 760–779. doi: 10.1093/nutrit/nuv026
26. Elshorbagy, H. Study of Trace Elements and Role of Zinc Supplementation in Children with Idiopathic Intractable Epilepsy [Electronic resource] / H. Elshorbagy, M. E. Gergawi, N. M. Kamal. – 2016. – Available at: <https://www.researchgate.net/publication/301547864>
27. Saad, K. Trace element, oxidant, and antioxidant enzyme values in blood of children with refractory epilepsy [Text] / K. Saad, E. Hammad, A. F. Hassan, R. Badry // International Journal of Neuroscience. – 2013. – Vol. 124, Issue 3. – P. 181–186. doi: 10.3109/00207454.2013.831851
28. Hamed, S. A. Blood Levels of Trace Elements, Electrolytes, and Oxidative Stress/Antioxidant Systems in Epileptic Patients [Text] / S. A. Hamed, M. M. Abdellah, N. El-Melegy // Journal of Pharmacological Sciences. – 2004. – Vol. 96, Issue 4. – P. 465–473. doi: 10.1254/jphs.fpj04032x
29. Wojciak, R. W. The serum zinc, copper, iron, and chromium concentrations in epileptic children [Text] / R. W. Wojciak, E. Mojs, M. Stanislawski-Kubiak, W. Samborski // Epilepsy Research. – 2013. – Vol. 104, Issue 1-2. – P. 40–44. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.09.009
30. Kumar, S. Trace Elemental Analysis in Epileptic Children [Text] / S. Kumar, V. Kumar, R. Mittal, D. C. Jain // Open Journal of Applied Sciences. – 2013. – Vol. 3, Issue 8. – P. 449–476. doi: 10.4236/ojapps.2013.38056
31. Talat, M. Serum levels of zinc and copper in epileptic children during long-term therapy with anticonvulsants [Text] / M. Talat, A. Ahmed, L. Mohammed // Neurosciences. – 2015. – Vol. 20, Issue 4. – P. 341–345. doi: 10.17712/nsj.2015.4.20150336
32. Скальная, М. Г. О пределах физиологического (нормального) содержания Ca, Mg, Hb, Fe, Zn и Cu в волосах человека [Текст] / М. Г. Скальная, В. А. Демидов, А. В. Скальный // Микроэлементы в медицине. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 5–10.

*Рекомендовано к публикации д-р мед. наук, профессор Михановская Н. Г.  
Дата поступления рукописи 19.10.2017*

**Лилия Павловна Бедненко**, кандидат медицинских наук, детский невролог, медицинский центр «Союз», ул. Сумская, 17, г. Харьков, Украина, 61057  
E-mail: [liliya.p.bednenko@gmail.com](mailto:liliya.p.bednenko@gmail.com)

**Марина Юрьевна Тихонова**, главный внештатный детский невролог, Департамент здравоохранения г. Харькова, ул. Сумская, 64, г. Харьков, Украина, 61002, врач высшей категории, заведующий отделением, отделение для детей с патологией ЦНС и опорно-двигательного аппарата с 3-х до 15 лет, Харьковская городская детская больница № 5, Стадионный проезд, 6/5, г. Харьков, Украина, 61091

**Владимир Иванович Филипцов**, ведущий инженер, научно-производственное предприятие ХАРТРОН-АРКОС ЛТД, ул. А. Проскуры, 1, г. Харьков, Украина, 61070  
E-mail: [fil\\_v\\_i@ukr.net](mailto:fil_v_i@ukr.net)