

Соматичні та акушерські аспекти дефіциту магнію (Клінічна лекція)

С. О. Шурпяк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Гомеостаз магнію в організмі є обов'язковою умовою здоров'я людини. Як необхідний макроелемент для клітин і тканин, магній бере участь у багатьох фізіологічних процесах, що забезпечують нормальну життєдіяльність організму. У той самий час, низкою масштабних досліджень встановлено значну поширеність дефіциту магнію, який у загальній популяції становить 14,5%, а субоптимальний рівень спостерігається у 33,7%. У резолюції Міжнародної Експертної Ради з питань дефіциту магнію в акушерстві та гінекології відзначено актуальність проблеми і важливість корекції дефіциту магнію у вагітних і гінекологічних пацієнток. У лекції висвітлені різні аспекти дефіциту магнію, розглянуті патофізіологічні механізми порушення магнієвого гомеостазу організму, принципи застосування препаратів магнію з профілактичною та лікувальною метою.

Ключові слова: дефіцит магнію, клінічні симптоми гіпомагніємії, вагітність.

Елементний склад організму людини на 99% складається з 12 основних хімічних елементів, серед яких магній посідає четверте місце після калію, кальцію і натрію. Зміна вмісту магнію часто зумовлюється екологічними, географічними, професійними особливостями і веде до розвитку цілої низки патологічних станів. Сучасний ритм життя, підвищений рівень гострого і особливо хронічного стресу, дієта з переважним вмістом штучних продуктів харчування і напоїв, гіподинамія створюють проблему хронічного дефіциту магнію в організмі [3, 35, 38, 54]. У сучасному світі брак магнію в організмі є одним з найбільш поширених дефіцитних станів людини. Концентрація магнію в організмі знижується під впливом різних чинників: умови життя і харчування, вік, фізичні навантаження, фізіологічні (вагітність, лактація) і патологічні стани (захворювання серцево-судинної, сечовидільної систем, органів травлення, ендокринних залоз). На сьогодні для позначення порушень обміну магнію використовують два терміни: «магнієвий дефіцит» – зниження загального вмісту магнію в організмі і «гіпомагніємія» – зниження концентрації магнію в сироватці крові менше 0,8–1,2 ммоль/л. Про помірну недостатність магнію в організмі свідчать його рівні у сироватці крові 0,5–0,7 ммоль/л, про виражену (що загрожує життю) – нижче 0,5 ммоль/л [46, 52, 61].

У сучасному світі брак магнію в організмі є одним з найбільш поширених дефіцитних станів людини. За даними дослідження, проведеного в Німеччині, поширеність дефіциту магнію в загальній популяції становить 14,5%, а субоптимальний рівень спостерігається у 33,7% [55]. За іншими даними, в стаціонарах загального профілю 40% хворих мають клінічні ознаки гіпомагніємії, у блоках інтенсивної терапії – 70%, у хворих з гострим коронарним синдромом дефіцит магнію має місце у 90% випадків [7, 33, 59], а за даними інших досліджень, частота дефіциту магнію у популяції сягає 46% [54]. За даними дослідників зі США, ризик розвитку гіпомагніємії становить 2% у всій популяції, 10–20% – у госпіталізованих пацієнтів, 50–60% – у пацієнтів відділень інтенсивної терапії, 30–80% – в алкоголіків, 25% – у пацієнтів з цукровим діабетом, а за клінічними симптомами – притаманний 72% пацієнтів [44, 54].

За Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-10) діагноз «недостатність магнію» кодується як E61.2.

В останні роки в світі підвищується частота виявлення магнієдефіцитних станів серед осіб з різними патологічними захворюваннями і станами, що доводить його зв'язок з широким спектром захворювань і патологічних станів, які асоціюються з ендотеліальною дисфункцією, порушенням апоптозу, метаболічним і гіпертензивним синдромами, патологією сполучної тканини, вагітністю, передменструальним і клімактеричним синдромом, проблемами імунітету [8, 15, 25, 27, 32, 36, 39, 41, 50, 51].

Діагностика дефіциту магнію в організмі переважно ґрунтується на клінічних симптомах, тим більше що відомі стани і захворювання, за яких магнієвий дефіцит виявляють часто. Однак унаслідок неспецифічності клінічних проявів дефіциту магнію виникають труднощі у діагностиці і своєчасності лікування. У практичній діяльності акушеру-гінекологу важливо знати причини гіпомагніємії, клінічні симптоми магнієвого дефіциту, принципи профілактики і лікування порушень магнієвого балансу.

Патофізіологія гомеостазу магнію в організмі

Гомеостаз магнію регулюється за допомогою білків підроддини Transient Receptor Potential (TRP) – TRPM6 – на рівні організму і TRPM7 – на клітинному рівні. TRPM6 експресується переважно в нирках, кишечнику, легенях, TRPM7 – у всіх органах і тканинах. Зниження надходження магнію в організм з їжею стимулює експресію гена TRPM6 у нирках, що в свою чергу підвищує реабсорбцію магнію у висхідному коліні петлі Генле. Спадкові дефекти TRPM6 є причиною первинної гіпомагніємії. TRPM7 регулює трансмембранний тік Mg^{2+} і Ca^{2+} у клітину залежно від її активності. Активність TRPM7 визначається внутрішньоклітинним рівнем Mg^{2+} , Mg-АТФ. Відомо, що TRPM7 бере участь у регуляції багатьох процесів, включаючи клітинну адгезію, ріст і проліферацію клітин тощо. Крім того, білки TRPM 6/7 відповідальні за виникнення дефіциту магнію на тлі стресу [21, 41, 46].

Потреба у магнії зростає в середньому на 150 мг на добу при фізичних навантаженнях, стресі, в період вагітності і лактації, при зловживанні алкоголем, незбалансованих обмежувальних дієтах і синдромі хронічної втоми [47, 60]. Гомеостаз Mg^{2+} також залежить від віку (літні люди схильні до гіпомагніємії, а у молодих середньодобова потреба на 150 мг більше) і стану кишкової абсорбції (наприклад, рівень магнію різко знижений при синдромі мальабсорбції і діареї) у дванадцятипалій кишці і проксимальному відділі порожньої кишки.

Знижують всмоктування магнію залізо, кальцій, фосфор, оксалатна кислота, танін, що містяться в міцно завареному чаї, а для підвищення засвоюваності магнію необхідне надходження в організм у достатній кількості кофакторів: оротової, лактатної, аспарагінової кислот і вітаміну B_6 [46, 58]. Брак магнію відповідно зумовлює дефіцит цинку, міді, кальцію, калію, кремнію і подальше їхнє заміщення токсичними важкими металами: свинцем, кадмієм, алюмінієм.

Загальна кількість магнію в організмі людини становить близько 24 г, причому 40% розподілено внутрішньоклітинно. Близько 60% магнію знаходиться у кістковій і близько 20% – у м'язовій тканинах. Приблизно 40% від загальної кількості міститься у клітинах головного мозку, серця, нирок, з них 20–30% може бути швидко мобілізовано в умовах його підвищеного споживання. Магній не синтезується в організмі людини, у вигляді іона Mg^{2+} він надходить з їжею, водою і сіллю. Збалансована дієта містить 300–350 мг магнію на добу, у разі збідненої магнієм їжі всмоктується до 70% магнію, при збагаченій – 25%. Після надходження у кров макроелемента, що всмоктався у травному тракті, з'єднання магнію розподіляються в організмі: близько 60% депонується у кістках (зокрема, обмінна фракція – 30%, яка використовується як резервна для стабілізації концентрації магнію у сироватці), близько 20% – у скелетних м'язах, 19% – в інших м'яких тканинах і менше 1% становить позаклітинна фракція. В іонізованому стані знаходиться близько 60% сироваткового магнію, інша частина зв'язана з протеїнами, фосфатами, цитратами. Менше 1% від загальної кількості магнію міститься у плазмі крові та еритроцитах [29, 49, 53].

Найбільше магнію міститься у рослинній їжі: горіхах, фруктах, овочах і зелені, бобових, насінні сояшиника, соєвих продуктах, деяких сортах морської риби і морепродуктах. Джерелом магнію також є вода: чим вона жорсткіше, тим вище в ній вміст магнію. Вітамін D і його метаболіти підвищують абсорбцію магнію. Виводиться магній з організму в основному з сечею (50–120 мг) і потом (5–15 мг).

Позаклітинний магній безперервно поповнюється запасами з кісткової і м'язової тканин, у разі виникнення внутрішньоклітинного дефіциту 20–30% депонованого елемента негайно переміщується в клітини, при цьому концентрація внутрішньоклітинного магнію є вищою в клітинах, які швидко діляться. Це свідчить, що клітинний транспорт магнію пов'язаний з метаболічною активністю клітини [52].

Магнієвий баланс в організмі залежить від динамічної взаємодії між всмоктуванням у кишечнику, обміном з кістковою тканиною і нирковою екскрецією [34]. Діагностують дефіцит магнію за клінічними симптомами і вмістом його в біологічних рідинах. Нормальна концентрація магнію становить у сироватці крові у віці 20–60 років 0,66–1,07 ммоль/л, у 60–90 років – 0,70–0,99 ммоль/л; в еритроцитах – 1,65–2,65 ммоль/л; у добовій порції сечі – 3–50 ммоль/л; у спинномозковій рідині – 1,1–1,5 ммоль/л [61].

Рівень магнію у сироватці крові 0,5–0,7 ммоль/л відповідає помірній недостатності, нижче 0,5 ммоль/л – вираженій недостатності [34]. Вміст магнію можна визначати у лімфоцитах, макрофагах, тромбоцитах, конденсаті повітря, що видихається, у слині, волоссі, нігтях, зубах, скелетних м'язах. Про дефіцит магнію свідчить зниження концентрації Mg^{2+} в еритроциті – менше 1,6 ммоль/л. Разом з тим, відсутня кореляція між сироватковим і внутрішньотканним вмістом магнію, що утруднює лабораторну діагностику магнієвого дефіциту [34]. У плазмі крові концентрація іонів магнію невисока, і вона рідко змінюється під впливом фізіологічних і патологічних чинників. На сьогодні не існує доступних швидких і точних тестів для оцінювання магнієвого гомеостазу [59].

Найбільш важливі причини дефіциту магнію [5, 14, 16, 17, 26, 33, 35]:

Знижене споживання магнію: знижений вміст у «цивілізованій їжі», дієтичні курси, алкоголізм, парентеральне харчування з низьким вмістом магнію.

Знижена кишкова резорбція: тривала діарея, синдром порушення всмоктування, запальні ентеропатії, стан після резекції кишечника, знижена резорбція через високе споживання кальцію, великої кількості алкоголю, їжі, багатой на жири та жири.

Підвищена потреба у магнії: вагітність і годування груддю, підвищена фізична активність (потовиділення), період зростання, період одужання, стрес.

Підвищене виведення магнію: шлунково-кишкові розлади – блювання, тривала діарея, зловживання проносними засобами; ниркові захворювання – нефротичний синдром, синдром Бартера, ренальна втрата солей, нирковий ацидоз; хронічний алкоголізм, цукровий діабет, діуретична і цитостатична терапія, протитуберкульозні препарати.

Ендокринні порушення: гіпертиреозидизм, гіперпаратиреозидизм.

Первинна гіпомангіємія

Дефіцит магнію може бути первинний (генетично зумовлений) і вторинний (аліментарний, ятрогенний). У хворих з гіпомангіємією діагностують генетичні дефекти 602014, 9g22.2, НОМG, HSH, НМGХ.р [32]. До причин первинного дефіциту магнію і гіпомангіємії належать спадкові моно- і гетерогенні захворювання, для яких характерними є порушення всмоктування в кишечнику, зміни транспорту, підвищене виведення, недостатня абсорбція і реабсорбція в ниркових канальцях магнію, калію та інших електролітів [21, 41, 44, 56].

Дефіцит магнію описують серед причин розвитку спадкових порушень сполучної тканини – гетерогенної групи захворювань, зумовлених мутаціями генів білків позаклітинного матриксу або генів білків, що беруть участь у морфогенезі сполучної тканини. Налічують більше 250 синдромів і захворювань з ознаками спадкових порушень сполучної тканини, у числі яких – моногенні захворювання, представлені синдромами з відомими діагностичними критеріями (синдром Марфана, Луїса–Дітца, Елерса–Данло та ін.) і синдромами з фенотипами полігенного мультифакторного генезу – дисплазії сполучної тканини, у групі яких розглядають стани, що часто існують: синдром пролапсу мітрального клапана, синдром гіпермобільності суглобів, марфаноподібний фенотип, марфаноподібна зовнішність, елерсеподібний фенотип, змішаний фенотип [21, 34, 45].

Вторинна гіпомангіємія

Вторинний дефіцит магнію розвивається у результаті однієї або поєднання декількох причин: зниження споживання, перерозподіл в організмі, зниження всмоктування в кишечнику, підвищене виділення магнію через травний тракт і/або сечовидільну систему.

До зниження споживання магнію призводять незбалансована дієта; хронічний алкоголізм; фізіологічні умови, що вимагають підвищених витрат (висока фізична активність, період зростання, стрес, вагітність і лактація, реконвалесценція, літній і старечий вік) [52, 54]. Перерозподіл магнію в організмі спостерігається у разі переміщення магнію з кісткового депо або позаклітинної рідини при метаболічному ацидозі, паратиреодектомії, гострих захворюваннях з некрозом тканини, дифузній остеоластомі, при хірургічних втручаннях на серці, застійній серцевій недостатності, цукровому діабеті [40, 42]. Дефіцит магнію з'являється у разі порушення всмоктування у товстому кишечнику або підвищеного виділення іонів магнію через травний тракт при синдромі мальабсорбції (целиакія, діарея), хворобі Крона, неспецифічному виразковому коліті, радіаційному ураженні кишечника, при інших хронічних захворюваннях кишечника, після резекції кишечника, новоутвореннях, зловживанні послаблявальними засобами [47, 57]. Порушення каналцевої реабсорбції магнію при захворюваннях нирок є поширеним чинником дефіциту магнію: тубулопатії, пієлонефрит, гломерулонефрит, трансплантація нирок, хронічна або гостра ниркова недостатність у фазі поліурії [59]. Магнієвий дефіцит виявляють при ендокринній патології – гіпертиреозі, гіперпаратиреозі, первинному гіперальдостеронізмі, цукровому діабеті. До порушень магнієвого гомеостазу призводять осмо-

тичні ниркові втрати іона у зв'язку з глюкозурією, зниженим всмоктуванням магнію в кишечнику, а також перерозподіл магнію у клітини з депо і плазми через нестачу внутріклітинного магнію у зв'язку з дефіцитом інсуліну [35, 36, 59].

Застосування лікарських засобів часто призводить до порушень магнієвого балансу в організмі, при цьому група препаратів, застосування яких спричинює дефіцит магнію, достатньо значуща. Основним класом препаратів, що зумовлюють порушення обміну магнію, є діуретики, які впливають на проксимальні відділи нефрона і підвищують екскрецію іонів калію і магнію. Короткочасне використання тiazидових діуретиків, що діють на дистальні ниркові каналці, де всмоктується менше 5% магнію, не призводить до дефіциту [59]. Цитотоксична терапія (дисплатин) зумовлює дозозалежне пошкодження нирок з порушенням екскреції магнію майже у 100% пацієнтів. Гіпомагніємія розвивається через 3 тиж після хіміотерапії і зберігається протягом декількох місяців, іноді – протягом декількох років, після завершення лікування [29, 48].

Антибіотики і деякі протитуберкульозні препарати також можуть спричинити гіпомагніємію, яка швидко наростає. Так, аміноглікозиди (гентаміцин, тобраміцин, амікацин) у здорових людей приводять до збільшення екскреції магнію. При споживанні магнієвмісних продуктів або вживанні препаратів магнію одночасно з фторхінолонами і тетрацикліном зниження абсорбції магнію розвивається як наслідок утворення важкорозчинних з'єднань, що не всмоктуються у кишечнику. Гіпомагніємія розвивається при тривалому лікуванні серцевими глікозидами, вживанні естрогенвмісних (КОК), кофеїновмісних препаратів (нікотин, кокаїн, морфін, героїн, амфетамін), терапії імундепресантами (циклоспорин, такролімус), інгібіторами протонної помпи, препаратами для лікування обструктивного синдрому (β_2 -агоністи, салбутамол). Теофілін у високих дозах призводить до збільшення екскреції магнію, при тривалому вживанні терапевтичних доз препаратів підвищується ризик розвитку гіпомагніємії, а також з'являються інші метаболічні порушення (гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпофосфатемія, гіперлікемія) [37, 57].

Клінічні синдроми дефіциту магнію

Клінічні прояви вторинних порушень магнієвого балансу залежать від темпів розвитку дефіциту магнію. У разі тривалого перебігу первинного патологічного процесу його симптоми довгий час можуть маскувати ознаки порушень магнієвого гомеостазу.

На сьогодні магній вважають одним з основних регуляторів обмінних процесів, і його фізіологічні ефекти в організмі людини добре вивчені. Магній впливає на енергетичний обмін, окисне фосфорилування, синтез білка, ліпідів, нуклеїнових кислот. Біологічна роль магнію багатогранна, оскільки він є найважливішим елементом багатьох біохімічних процесів, таких, як стабілізація ДНК у процесах мітозу і мейозу, активізація більш 300 ферментів: креатинінкінази, аденілатциклази, фосфотрикінази, К-, Na-АТФази, ферментів білкового синтезу, гліколізу, трансмембранного транспорту іонів. Магній бере активну участь у процесі нервово-м'язової збудливості і впливає на процеси терморегуляції організму. Магній незамінний у вуглеводному, білковому і ліпідному обміні, синтезі нуклеїнових кислот, в організмі людини існує не менше 500 магніезалежних білків. Магній бере участь у підтриманні нормальної функції нервової та серцево-судинної систем, особлива роль відведена магнію у процесах мембранного транспорту іонів кальцію і натрію, а його дефіцит призводить до дестабілізації мембран. Вплив магнію на серцево-судинну систему є подвійним, він бере участь у процесі згортання крові як антитромботичний фактор і здійснює безпосередній вплив на серцевий м'яз, оскільки є потужним вазодилататором, стабілізатором роботи кальцієвих каналів і ритму скорочень міокарда [38, 50, 59].

Магній є фізіологічним антагоністом кальцію, конкурує з ним на клітинній мембрані і бере участь у розслабленні м'язових волокон. Відома роль магнію в остеогенезі, оскільки він підтримує нормальний рівень кальцію у кістках, сприяє оновленню кальцію в них, перешкоджає втратам кальцію і вкрай необхідний для стабілізації енергетичних процесів у кістковій тканині.

Дефіцит магнію може мати різні клінічні прояви [59], а саме:

- серцево-судинні (кардіалгії, серцебиття, коливання артеріального тиску (АТ), подовження інтервалу QT);
- психосоматичні (погіршення когнітивних функцій, зниження працездатності, збільшення тривожності, дратівливості, вегетативний дисбаланс, схильність до депресії, інсомнічні розлади, запаморочення);
- бронхолегеневі (бронхоспазм і ларингоспазм);
- гастроентерологічні (закреп або діарея, пілороспазм, нудота, блювання, біль у животі);
- неврологічні (парестезії, спазми гладком'язових тканин).

Найбільш ранніми проявами дефіциту магнію є порушення з боку нервово-м'язової системи і психоемоційного стану. Можуть спостерігатися мозаїчні м'язові посмикування, судороги, гіперрефлексія, тремор, атаксія або м'язова слабкість, ларингоспазм, бронхоспазм, приєднуються астеної, неспокій, агресивність, знижується стресостійкість, підвищується схильність до інфекційних ускладнень [34].

Дефіцит магнію виявляють при синдромі хронічної втоми, соматоформній вегетативній дисфункції, деменції, іпохондричному і депресивному синдромах.

Пацієнти часто відзначають запаморочення, головний біль за типом мігрені, парестезії, зниження концентрації уваги, дезорієнтацію. До вісцеральних проявів дефіциту магнію належать виникнення абдомінального болю, гіперкінетичних проносів, раннє старіння, поява набряків.

Серцево-судинні симптоми, характерні для порушень магнієвого балансу, включають лабільність судинного тону, ангіоспазми, регіонарні порушення кровообігу, аритмії серця, збільшення тривалості або дисперсії інтервалу QT, підвищення агрегації тромбоцитів, прогресування атеросклерозу [34]. Тривалий дефіцит магнію в організмі знижує антиоксидантний захист, спричинює гемореологічні порушення з підвищенням ризику тромбоутворення. Магній діє як м'який антикоагулянт, інгібує плазмові чинники згортання, знижує спонтанну і індуквану агрегацію тромбоцитів, потенціює дезагрегаційні властивості ацетилсаліцилової кислоти, пентоксифіліну. Гальмування тромбоутворення є дозозалежним ефектом, інгібуюча дія спостерігається у разі застосування препаратів магнію в ефективних клінічних дозах.

Соматоформна вегетативна дисфункція, що виникає у разі дефіциту магнію, характеризується різноманітними клінічними симптомами і емоційними розладами у вигляді порушень вегетативної регуляції внутрішніх органів, роботи залоз внутрішньої секреції, серцево-судинної системи, травного тракту, респіраторної системи.

Окрім того, доведено важливу роль дефіциту магнію у виникненні метаболічного синдрому, а високий вміст магнію в дієті істотно знижує ризик його розвитку [34]. Основним механізмом є активація каскаду запальних реакцій, що призводять до зниження чутливості до інсуліну, виникнення ендотеліальної дисфункції, розвитку оксидативного стресу. Недостатня концентрація магнію зумовлює зниження чутливості рецепторів клітини до інсуліну і розвитку інсулінорезистентності – патофізіологічного механізму метаболічного синдрому. Дослідження вмісту магнію в осіб з метаболічним синдромом встановили, що в 40–50% випадків виявляють внутрішньоклітинний (внутрішньоеритроцитарний) дефіцит магнію. Автори відзначили зниження концентрації магнію в

еритроцитах на 26,8%, а також виражену інсулінорезистентність і компенсаторну гіперфункцію підшлункової залози (підвищення концентрації імунореактивного інсуліну у 5 разів і С-пептиду у 2 рази) у порівнянні з хворими без дефіциту магнію. На більш ранніх етапах формування цих порушень у пацієнтів часто формується астения, що посилює наявні метаболічні порушення [12, 27].

В останні роки встановлено, що симптоми клімактеричного синдрому схожі з симптомами магнієвої недостатності: приливи і нічна пітливість, відчуття тиску в голові і тілі, м'язовий і суглобовий біль, парестезії, головний біль, запаморочення і непритомність, утруднення дихання, втрата чутливості в стопах і в кистях рук [18, 21].

Між естрогенами, з одного боку, і магнієм і піридоксином – з іншого, є відносини фізіологічного антагонізму: естрогени зумовлюють зниження забезпеченості організму цими двома нутрієнтами. Рівень магнію достовірно знижується під час фолікулярної фази менструального циклу і є обернено пропорційним рівню естрогену у сироватці [6].

Підвищений рівень естрогену в плазмі крові також зумовлює виведення з організму вітаміну В₆ [16]. Природний, фізіологічний антагонізм між естрогенами, магнієм і піридоксином істотно збільшується при пероральному вживанні естрогенвмісних препаратів. Мета-аналіз подвійних плацебо-контрольованих досліджень засвідчив, що вживання оральних контрацептивів призводить до різкого зниження концентрації рівня вітаміну В₆ (піридоксину), який є основним «носієм» магнію в організмі, вже через 1–3 міс вживання [7, 19].

Роль магнію під час вагітності

Магній модулює низку біохімічних реакцій, що відіграють роль у патогенезі різних захворювань. Нормалізація процесів синтезу оксиду азоту сприяє запобіганню розвитку дисфункції ендотелію і її наслідків – прееклампсії, плацентарної недостатності, передчасних пологів, а нормалізація процесів гліколізу сприяє профілактиці розвитку гестаційного цукрового діабету.

Під час вагітності гіпомagneмія зумовлена необхідністю забезпечення повноцінного росту і розвитку плода, а також посилення виділення магнію нирками. Суттєву роль у розвитку гіпомagneмії відіграють блювання у ранні терміни вагітності і захворювання органів травлення. Гіпомagneмія часто супроводжується відносною гіперестрогенією, внаслідок якої посилюється продукція печінкою ангіотензину, підвищується рівень альдостерону і артеріального тиску, що спричинює розвиток ускладнень вагітності [1, 5, 6, 16]. Під час вагітності та лактації потреба у магнії підвищується на 20–30% [6].

Достатня забезпеченість організму матері цим важливим елементом створює основу для повноцінного виношування плода та народження здорової дитини [5]. Хоча магній і визначається у високих концентраціях у порівнянні з іншими органами і тканинами, у мозку, матці, міокарді, м'язах, та найбільший його вміст – у плаценті [6, 9, 24]. Плацента характеризується одним з найвищих рівнів вмісту магнію, вона синтезує більше 150 білків і гормонів, у тому числі 70% – магніезалежних. Потреба організму вагітної у магнії нерідко перевищує його надходження, і ця обставина дозволяє розглядати вагітність як фізіологічну модель гіпомagneмії [17, 23, 25]. Вагітність супроводжується прогресивним зниженням рівня магнію як у сироватці крові, так і в тканинах внаслідок посиленого його залучення у пластичні та енергетичні процеси і підвищенням ренальної екскреції майже на 25%. Такий «фізіологічний» дефіцит магнію під час вагітності за відсутності адекватної нутрієнтної дотації може підвищувати ризик порушення імплантації ембріона, ранніх і пізніх викиднів, кальцинозу плаценти (наслідок порушення обміну кальцію в умовах дефіциту магнію), передчасних по-

логів, прееклампсії, затримки внутрішньоутробного росту плода, ембріональних набряків, вад розвитку плода, дискоординації пологової діяльності, народження дітей з низькою масою тіла, виникнення симфізіопатій і симфізиту [6, 19].

До найбільш поширених проявів дефіциту магнію під час вагітності належать судоми литкових м'язів, тремор, посмикування дрібних груп м'язів, підвищений тонус матки, артеріальна гіпертензія [8, 12, 20].

Наявність загальних проявів дефіциту магнію, які нерідко мають місце під час вагітності, підтверджує зниження еластичності суглобів і зв'язкового апарату, руйнування кісток, у тому числі остеомалачії як наслідку порушення процесів депонування кальцію тощо. Іншими проявами дефіциту магнію у вагітних можуть бути: каменеутворення у жовчаних шляхах і нирках; формування інсулінорезистентності; гіпертензія; гіперкоагуляція; порушення моторики травного тракту (прони, закрепи); дифузний біль у животі, ларингоспазм.

Під час вагітності нормалізація вмісту магнію призводить до зниження тонуусу матки, вазодилатації, поліпшення кровотоку в судинах плаценти, зниження агрегації тромбоцитів, підвищення активності простагліцинів і зниження активності тромбоксанів А₂. Магній підвищує стійкість тканин плода до гіпоксії, у тому числі під час пологів. Магній блокує кальцієві канали на мембранах клітин, що створює і підтримує в клітині потенціал спокою, необхідний для спазмолітичної дії, зниження підвищеного тонуусу матки. Магній також реалізує антитромботичний ефект за рахунок активації синтезу простагліцину, стабілізації фібринолізу і пригнічення викиду катехоламінів з депо. В останні роки з'явилися нові дані про внутрішньоутробний нейропротекторний вплив сульфату магнію. Так, магній здатний зменшувати індуковані ішемією пошкодження клітин мозку плода. Клінічне дослідження «випадок–контроль» новонароджених з низькою масою тіла при народженні встановило значно меншу ймовірність розвитку дитячого церебрального паралічу на тлі застосування сульфату магнію. Потенційний нейропротекторний вплив включає антиоксидантну дію, зменшення продукції прозапальних цитокінів, стабілізацію мембран, збільшення мозкового кровотоку і запобігання значних коливань артеріального тиску. При цьому найбільш виражена протекторна дія спостерігається у гестаційному терміні 24–32 тиж [11, 13, 43, 51]. Для превентивного поповнення магнієвого дефіциту показано застосування магнію, якому притаманна багатofакторна дія на різні ланки патогенезу захворювань жіночої репродуктивної системи.

Корекція дефіциту магнію

Проблема дефіциту магнію в акушерстві та гінекології вкрай актуальна. У резолюції, прийнятій в кінці 2013 р. Міжнародною Експертною Радою з питань дефіциту магнію в акушерстві та гінекології, засвідчена актуальність проблеми і важливість корекції дефіциту магнію у вагітних і гінекологічних пацієнток, наведені критерії сучасних магнієвмісних препаратів і дані щодо достатньої доказової бази впливу магнію на перебіг та наслідки вагітності [16].

Міжнародна Експертна Рада з питань дефіциту магнію в акушерстві та гінекології рекомендувала оцінювати магнієвий статус пацієнток, які звертаються по акушерсько-гінекологічну допомогу, будь-яким доступним способом (стандартизовані опитувальники, біохімічний аналіз вмісту магнію у сироватці крові, інші методи), а як референсні значення нормального вмісту магнію у сироватці крові використовувати значення від 0,80 до 0,85 ммоль/л [16, 24].

Хронічний дефіцит магнію може і повинен бути компенсований пероральним вживанням препаратів магнію. Застосування пероральних препаратів магнію коригує дефіцит магнію у вагітних, знижує ймовірність загрози переривання

вагітності та еклампсії, запобігає розвитку гестаційного цукрового діабету та ожиріння. Препарати магнію також необхідно включати у комплекс лікувальних заходів у пацієнок з метаболічним синдромом, синдромом полікістозних яєчників, дисплазією сполучної тканини, передменструальним і клімактеричним синдромами.

Препарати магнію рекомендовані до призначення у комплексі прегравідарної підготовки до вагітності, у терапії пре-еклампсії, для профілактики і терапії загрози переривання вагітності, плацентарної недостатності [3, 4, 11, 13, 30].

У дітей від народження до пубертатного періоду потреба в магнії становить 10–30 мг/кг маси тіла на добу. Інтенсивне зростання зі збільшенням м'язової маси, кісткової тканини і інтеграції нервової системи підвищує потребу в магнії, що бере участь у синтезі білків, жирних кислот і ліпідів, а також у синтезі і розпаді нуклеїнових кислот.

У маленьких дітей дефіцит магнію розвивається внаслідок незбалансованого харчування і проявляється судноними нападами, занепокоєнням, плаксивістю, частими відрижками після годування; у дітей старшого віку характерними ознаками дефіциту магнію є дратівливість, збудливість, підвищена рухова активність, тривожність, відставання у зрості і розумовому розвитку, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (*attention deficit hyperactivity disorder*).

З метою досягнення максимальної ефективності необхідно призначати препарат магнію з урахуванням його фармакологічних властивостей.

Виділяють чотири покоління препаратів, що містять солі магнію:

- **препарати I покоління** – неорганічні сполуки: окис магнію, сірчанокисла магнезія, карбонат магнію;
- **препарати II покоління** – органічні сполуки магнію: лактат, цитрат, підолат, оротат, аспаргінат;
- **препарати III покоління** – комплекси з біологічними лігандами природного (рослинного і тваринного) походження: лактат магнію у комплексі з піридоксином, амінокислотами;
- **препарати IV покоління** – комплекси з екзолігандами, повними аналогами ендогенних лігандів, у тому числі рекомбінантні форми, комплекси з нейропептидами, амінокислотами, ферментами, полісахаридами, ліпідами – Mg-креатинінікінази.

Визначення оптимальних шляхів корекції дефіциту магнію і активної профілактики ускладнень магнієдефіцитних станів залишається важливим завданням акушерства і гінекології.

Препарати магнію в акушерстві застосовують понад 100 років. Магнію сульфат, пригнічуючи процеси збудження в корі великих півкуль, гіпоталамічній області, судинному і дихальному центрі, нервово-м'язову збудливість, виявляє седативну, спазмолітичну, гіпотензивну і протисудомну дію. Магнію сульфат зменшує дисбаланс між синтезом простагліцину судинною стінкою і тромбоксаном, знижує синтез і вивільнення з депо катехоламінів, тим самим покращуючи перфузію тканин. Однак ефекти парентерально введеного сульфату магнію короточасні і зникають після завершення інфузії або через 3–4 год після внутрішньом'язового введення [3, 31].

Неорганічні сполуки залежно від способу введення в організм зумовлюють неоднакові ефекти. Сульфат магнію при парентеральному введенні виявляє протисудомну, судинорозширювальну, седативну, гіпотензивну, токолітичну дію. У разі вживання всередину – погано всмоктується (20% і менше), підвищує осмотичний тиск у травному тракті, спричинює затримку рідини і її дифузію у просвіт кишечника, стимулює перистальтику. До того ж сульфат магнію зумовлює виділення холецистокініну, що посилює виділення жовчі.

Доведено, що **препарати I покоління** солей магнію мало впливають на метаболізм і зумовлюють небажані реакції у

вигляді присмаку металу у роті, нудоти і блювання, що обмежує їхнє застосування. Неорганічні солі магнію (оксид, карбонат, діоксид, фосфат) мають антацидні властивості, і для корекції дефіциту магнію їх не використовують.

Препарати II покоління (органічні солі магнію) відрізняє висока абсорбція у травному тракті: у цитрату і аспаргінату – 30–37%, оротату і лактату – 38–40%, підолату – 43%.

Препаратами вибору для корекції дефіциту магнію і довготривалої профілактики ускладнень вагітності є органічні солі магнію для перорального вживання, які краще засвоюються, легше переносяться і дають менше небажаних реакцій з боку травного тракту [1, 4, 5, 16, 18, 23].

З профілактичною метою препарати магнію застосовують в осіб груп ризику розвитку дефіциту магнію, до яких належать діти і підлітки в період інтенсивного зростання; вагітні і жінки, які годують, особи, що займаються інтенсивною працею; спортсмени; люди, що дотримуються дієти з незбалансованим вмістом макро- і мікроелементів; літні і люди старшого віку, що часто хворіють.

Ефективність магнію зростає при використанні його з так званими магнієфіксаторами. Оротова кислота у зарубіжній літературі класифікується як «Mg-fixing agent» і сприяє транспорту іонів Mg^{2+} всередину клітини. Одним з препаратів, що застосовують у лікуванні і профілактиці дефіциту магнію, є препарат органічної солі магнію, до складу якого входить 32,8 мг елементарного магнію або 500 мг оротату магнію. Оротова кислота, яка входить до складу препарату, є посередником у біосинтезі піримідинів, синтезі глікогену і аденозинтрифосфату. Оротат магнію призначають по 2 таблетки 3 рази на день протягом 7 днів, потім – по 1 таблетці 2–3 рази на день. Тривалість курсу – не менше 4–6 тиж [30].

Поява комбінованих препаратів, що містять магній і вітамін B_6 (піридоксин), значно поліпшила фармакологічні властивості солей магнію. Піридоксин бере участь в обміні білків, вуглеводів, жирних кислот, синтезі нейромедіаторів і багатьох ферментів, виявляє нейро-, кардіо-, гепатотропний, гемопоетичний вплив, сприяє поповненню енергетичних ресурсів. Висока активність комбінованого препарату, що містить магній і вітамін B_6 (піридоксин), зумовлена синергізмом дії компонентів: піридоксин збільшує концентрацію магнію у плазмі та еритроцитах і знижує кількість магнію, що виводиться з організму; покращує всмоктування магнію у травному тракті, його проникнення і фіксацію в клітинах. Магній, у свою чергу, активізує процес трансформації в печінці піридоксину в його активний метаболіт піридоксаль-5-фосфат [4, 7, 22, 23]. Окрім того, піридоксин покращує всмоктування магнію у травному тракті.

Вживання препарату, що містить солі магнію і вітамін B_6 , значно зменшує такі прояви передменструального синдрому, як дратівливість, депресія, агресивність, плаксивість, відчуття втоми. Жінки, що вживають у другій половині менструального циклу магній і вітамін B_6 , рідше скаржаться на болючість грудних залоз, метеоризм, набряки, задішки і спрагу [2, 10].

Цитрат магнію є одним з оптимальних препаратів для корекції дефіциту магнію. Цитрат магнію – одна з органічних солей, які використовують у якості активної діючої речовини у сучасних пероральних магнієвмісних препаратах. Цитрат магнію має низку суттєвих переваг у порівнянні як з неорганічними солями магнію (оксид магнію, сульфат магнію, хлорид магнію), так і з лактатом магнію. Цитрат магнію характеризується одним з найвищих показників розчинності серед органічних і неорганічних солей магнію. З іншого боку, цитрат є центральною ланкою у циклі Кребса і необхідний для синтезу АТФ і енергетичного обміну в мітохондріях (інша назва циклу Кребса – цитратний цикл). При цьому метаболізм цитрату передбачає утилізацію у вуглекислий газ і воду, що робить його ідеальним переносником

магнію всередину клітин. Цитрат магнію вживають перорально по 1 таблетці 3 рази на день [12].

У корекції дефіциту магнію з успіхом використовують препарат магнію оксиду легкого, що містить добову кількість Mg^{2+} , яка за рахунок найменшої молекули легко і швидко всмоктується. Цей препарат показаний при дратівливості, порушеннях сну, головному болю, стресі, клімаксі, передменструальному синдромі, дисменореї, спазмах у животі, закрепах, судомомах ніг, а також при інших станах, які можуть бути зумовлені дефіцитом магнію. Його вживання рекомендоване при інтенсивних фізичних навантаженнях, заняттях спортом, зловживанні алкоголем, дотриманні дієт, нерегулярному харчуванні, вживанні деяких лікарських препаратів (сечогінних, КОК тощо).

Препарати магнію і вітаміну B_6 включають у комплексну терапію депресій, судомних станів, порушень сну. Препарати магнію і вітаміну B_6 успішно застосовують при вегетативних розладах у людей різних вікових груп. Ферменти та іони магнію забезпечують фазу спокою під час проведення нервово-м'язових імпульсів, регулюють нейрохімічні процеси, зокрема синтез нейротрансмітерів у головному мозку, синтез і деградацію катехоламінів і ацетилхоліну. Застосування препаратів магнію з вітаміном B_6 або оротовою кислотою приводить до зниження частоти симптомів вегетативної дисфункції, розладів настрою, судинних порушень у молодих людей з пролапсом мітрального клапана. Пролапс мітрального клапана і вегетативна дисфункція часто розвиваються при дисплазії сполучної тканини, яка характеризується порушенням будови і метаболізму колагену, еластичних волокон, міжклітинної речовини. Препарати магнію, включені у комплексну терапію дисплазії сполучної тканини, покращують цитоархітектуру колагенових волокон, стимулюють колагеноутворення і знижують ступінь вираженості функціональних розладів сполучної тканини.

Соматические и акушерские аспекты дефицита магния (Клиническая лекция)

С.А. Шурпяк

Гомеостаз магния в организме является обязательным условием здоровья человека. Как необходимый макроэлемент для клеток и тканей, магний участвует во многих физиологических процессах, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность организма. В то же время, рядом масштабных исследований установлена значительная распространенность дефицита магния, который в общей популяции составляет 14,5%, а субоптимальный уровень наблюдается у 33,7%. В резолюции Международного Экспертного Совета по вопросам дефицита магния в акушерстве и гинекологии отмечена актуальность проблемы и важность коррекции дефицита магния у беременных и гинекологических пациенток. В лекции освещены различные аспекты дефицита магния, рассмотрены патофизиологические механизмы нарушения магниевого гомеостаза организма, принципы применения препаратов магния с профилактической и лечебной целью.

Ключевые слова: дефицит магния, клинические симптомы гипомagnesемии, беременность.

Препараты магнію рекомендуються для широкого застосування у терапії передменструального синдрому з переважанням психоемоційного напруження (депресія, дратівливість, набряки, болючість і відчуття нагрудання грудних залоз) [2, 6, 13, 14, 53]. Тривалість терапії повинна становити не менше 2–3 менструальних циклів і може бути продовжена протягом значно більшого часу. Включення препаратів магнію у комплекс лікувальних заходів патогенетично показано пацієнткам з пролапсом статевих органів, особливо у профілактиці рецидивів після оперативного втручання.

У резолюції, яка прийнята Міжнародною Експертною Радою, «Дефіцит магнію в акушерстві та гінекології» (2013) наведені критерії, яким повинні відповідати сучасні препарати магнію, що використовуються в акушерській практиці [16, 24]:

1. Препаратами вибору є органічні солі магнію – магнію цитрат, магнію підолат і магнію лактат, що мають високу засвоюваність.
2. Точність дозування елементного магнію (Mg^{2+}) (при призначенні препарату магнію лікар повинен розуміти, скільки магнію у підсумку отримає пацієнт (50 або 100 мг).
3. Наявність у препараті магнієфіксаторів «Mg-fixing agent».
4. Зручна форма застосування, можливість вибору форми застосування для поліпшення комплаєнтності.
5. Оригінальна якість, виробництво з дотриманням правил належної виробничої практики (GMP – good manufacturing practice).
6. Наявність клінічних досліджень, що підтверджують ефективність і безпеку застосування препарату в акушерстві та гінекології.

Somatic and obstetrical aspects of magnesium deficiency (Clinical lecture)

S.A. Shurpyak

Homeostasis of magnesium in the body is a prerequisite for human health. As required macrocell for cells and tissues, magnesium is involved in many physiological processes, to ensure the normal functioning of the organism. At the same time a number of large-scale studies established a significant prevalence of magnesium deficiency, which is in the general population is 14,5%, and the suboptimal level observed in 33,7%. The resolution of the International Advisory Council for magnesium deficiency in obstetrics and gynecology noted urgency of the problem and the importance of correction of magnesium deficiency in pregnant and gynecological patients. The lecture covered various aspects of magnesium deficiency are considered violations of the pathophysiological mechanisms of magnesium homeostasis, Principles of the Use of magnesium products with preventive and curative purposes.

Key words: magnesium deficiency, clinical symptoms of hypomagnesemia, pregnancy.

Сведения об авторе

Шурпяк Сергей Александрович – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: shurpyak_serhiy@yahoo.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Буданов П.В. Актуальные проблемы невынашивания беременности на фоне дефицита магния // Гинекология. – 2010. – 5 (1): 28–32.
2. Буданов П.В. Лечение предменструального синдрома: современные представления и перспективы // Трудный пациент. – 2012. – № 10, № 2–3. – С. 34–37.
3. Бурчинский С.Г. Проблема дефицита магния в организме: методы фармакологической коррекции. – www.health-ua.com/articles/983.
4. Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния. – М.: ИД Медпрактика-М, 2007.
5. Громова О.А. Витамины и микроэлементы при беременности и у кормящих матерей. Клиническая фармакология. Обучающие программы ЮНЕСКО. Под ред. В.М. Сидельниковой. – М., 2006. – 58 с.
6. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды // Трудный пациент. – 2008. – № 8. – С. 10–15.
7. Громова О.А. Магний и пиридоксин: Основа знаний. – М.: ПротоТип, 2006. – 230 с.
8. Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии // Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 2: 6–14.
9. Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н.,

- Плужникова Т.А. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. — СПб, 2003. — 70 с.
10. Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н., Назарова Н.М. Роль магния в развитии предменструального синдрома // Гинекология. — 2003. — № 2. — С. 23–33.
11. Мелліна І.М., Павловська Т.Л., Владимиров О.А., Тофан Н.І. Досвід використання Магне-В6 в акушерській практиці // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2002. — № 2. — С. 119–123.
12. Мубаракшина О.А. Особенности применения препаратов магния беременными женщинами // Фарматека. — 2013. — № 18. — С. 2–5.
13. Мубаракшина О.А. Современные подходы к применению препаратов магния у беременных женщин // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 5. — С. 109–112.
14. Недогада С.В. Роль препаратов магния в ведении пациентов терапевтического профиля // Лечащий Врач. — 2009. — № 6. — С. 16–19.
15. Роль гипомагниемии в акушерской патологии. Применение препаратов магния / под ред. Н.Г. Кошелевой. — СПб., 2007.
16. Роль дефицита магния в акушерстве и гинекологии (позиция экспертов). Коллектив авторов // Акушерство и гинекология. 2014; 1.
17. Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобавя Э.М. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных // Акушерство и гинекология. 2014; 6: 33–39.
18. Серов В.Н., Керимкулова Н.В., Торшин И.Ю., Громова О.А. Зарубежный и российский опыт применения магния в акушерстве и гинекологии. Доказательные исследования // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2012; 11 (4): 62–72.
19. Спасов А.А. Магний в медицинской практике. — Волгоград, 2000. — 272 с.
20. Тетрашвили Н.К., Сидельникова В.М. Восполнение дефицита магния в комплексной терапии пациенток с угрозой прерывания беременности // Трудный пациент. — 2005. — Т. 3, № 2. — С. 20–23.
21. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // РМЖ. — 2008. — Т. 16, № 4. — С. 230–238.
22. Торшин И.Ю., Громова О.А. Механизмы антистрессового и антидепрессивного действия магния и пиридоксина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009; 109 (11): 107–111.
23. Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Тетрашвили Н.К. и др. Магний, пиридоксин и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — № 4. — С. 67–71.
24. Фофанова И.Ю. Дефицит магния и его связь с акушерской патологией // Медицинский совет. — 2013. — № 5. — С. 34–41.
25. Цаллагова Е.В. Магний: перспективы женского и детского здоровья // Фарматека. — 2013. — № 18. — С. 6–8.
26. Чушков Ю.В. Современные возможности коррекции дефицита магния в акушерстве // РМЖ. — 2012. — № 17. — С. 867–873.
27. Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Синицина Е.Н. и др. Метаболический синдром и «дефицит магния»: особенности течения и лечения. — 2008. — www.vrach.ru.
28. Barbagallo M., Belvedere M., Dominguez L.J. Magnesium homeostasis and aging // Magnes. Res. — 2009. — Vol. 22, № 4. — P. 235–246.
29. Bussiere F.I., Mazur A., Fauquert J.L. et al. High magnesium concentration in vitro decreases human leukocyte activation // Magnes Res. 2002; 15: 43–48.
30. Classen H.G. Magnesium orotate-experimental and clinical evidence // Rom. J. Intern. Med. — 2004. — Vol. 42 (3). — P. 491–501.
31. Coudray C., Rambeau M., Feillecct-Coudray C. et al. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach // Magnes. Res. — 2005. — Vol. 18 (4). — P. 215–223.
32. Durlach J., Pages N., Bac P. et al. Magnesium deficit and sudden infant death syndrome (SIDS): SIDS due to magnesium deficiency and SIDS due to various forms of magnesium depletion: possible importance of the chronopathological form // Magnes. Res. — 2002. — Vol. 15 (3–4). — P. 269–278.
33. Fausto de Silva & Williams P.J. Biological chemistry of elements. Cambridge, 2003: 678.
34. Fox C., Ramsomair D., Carter C. Magnesium: its proven and potential clinical significance. South Med J 2001;94:1195–1201.
35. Guerrero-Romero F., Rodriguez-Moran M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome // Diabetes Metab. Res. Rev. — 2006. — Vol. 22 (6). — P. 471–476.
36. Gunther T. The biochemical function of Mg 2+ in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance // Magnes. Res. — 2010. — № 23 (1). — P. 5–18.
37. Huang C.L., Kuo E. Mechanism of Hypokalemia in Magnesium Deficiency. J Am Soc Nephrol 2007;18(10):2649–2652.
38. Kenji Ueshima. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences // Magnes. Res. — 2005. — № 18 (4). — P. 275–284.
39. Killilea D.W., Maier J.A.M. A connection between magnesium deficiency and aging: new insights from cellular studies // Magnesium Research. — 2008. — № 21 (2). — P. 77–82.
40. King D.E. Inflammation and elevation of C-reactive protein: does magnesium play a key role? // Magnes. Res. — 2009. — № 22 (2). — P. 57–59.
41. Konrad M., Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. J Am Soc Nephrol 2003;14:249–260.
42. Mazur A., Maier J.A., Rock E. et al. Magnesium and the inflammatory response: potential pathophysiological implications // Arch Biochem Biophys. — 2007; 458 (1): 48–56.
43. Mittendorf R., Dammann O., Lee K.S. Brain lesions in newborns exposed to high-dose magnesium sulfate during preterm labor // J. Perinatol. — 2006. — Vol. 26 (1). — P. 57–63.
44. Naderi A.S.A., Reilly R. F.Jr. Hereditary etiologies of hypomagnesemia. Nature Clinical Practice Nephrology 2008;4:80–89.
45. National guidelines for hereditary disorders of connective tissue. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(6) Приложение 5: 1–24.
46. Navarro J.F., Mora-Fernandez C. (2007) in: New perspectives in magnesium research: nutrition and health (Y. Nishizawa, H. Morii, J. Durlach, eds.) Springer-Verlag, London, pp. 303–315.
47. Okuno S., Inaba M. (2007) in: New perspectives in magnesium research: nutrition and health (Y. Nishizawa, H. Morii, J. Durlach, eds.) Springer-Verlag, London, pp. 316–329.
48. Rayssiguier Y., Mazur A. Magnesium and inflammation: lessons from animal models // Clin Calcium. 2005; 15 (2): 245–248.
49. Rodriguez-Moran M., Guerrero-Romero F. Serum magnesium and C-reactive protein levels // Arch Dis Child. 2008; 93 (8): 676–680.
50. Rosanoff A. Magnesium and hypertension // Clin. Calcium. — 2005. — № 15. — P. 255–260.
51. Rouse D.J., Hirtz D.G., Thom E., Varne M.W. et al. Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. N. Engl. J. Med. — 2008; 359 (9): 895–905.
52. Rude R.K. Magnesium metabolism and deficiency. Endocrinol Metab Clin North Am 1993; 22: 377–395.
53. Ryan M.F., Barbour H. Magnesium measurement in routine clinical practice. Ann Clin Biochem 1998;35:449–459.
54. Saris N.E., Mervaala E., Karppanen H., Khawaja J.A., Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. Clin Chim Acta 2000; 294:1–26;
55. Schimatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals // Magnes Res. 2001; 14: 283–290.
56. Schlingmann K.P., Konrad M., Seyberth H.W. Genetics of hereditary disorders of magnesium homeostasis. Pediatr Nephrol 2004;19:13–25.
57. Sheen E., Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. Digestive diseases and sciences 2011;56(4):931–950.
58. Song Y., Ridker P.M., Manson J.E. et al. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U. S. women // Diabetes Care. 2005; 28: 1438–1444.
59. Swaminathan R. Magnesium Metabolism and its Disorders. Clin Biochem Rev 2003;24 (2):47–66.
60. Tam M., Gomez S., Gonzalez-Gross M. et al. Possible roles of magnesium on the immune system // Europ J Clin Nut. 2003; 57: 1193–1197.
61. Wu A. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests. 4th Ed. St. Louis, MO: Saunders Elsevier; 2006.

Статья поступила в редакцию 10.10.2016