

# Нормативы при диагностике дефицита магния в различных биосубстратах

О.А. Громова<sup>1,2</sup> – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель, И.Ю. Торшин<sup>1,2</sup> – к.х.н., старший научный сотрудник, А.Ю. Волков<sup>3</sup> – с.н.с. кафедры клинической лабораторной диагностики, В.В. Носиков<sup>4</sup> – к.б.н., ученый секретарь

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление», Институт фармакоинформатики Российской академии наук», г. Москва

<sup>2</sup> Центр хранения и анализа больших данных, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ), г. Москва

<sup>4</sup> ГНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт агрохимии им. Д.Н. Прянишникова» (ВНИИА) ФАНО России, г. Москва

**Дефицит магния ассоциирован с комплексом патологий беременности, нарушения развития плода, патологиями периода новорожденности и раннего детства, коморбидными заболеваниями в зрелом и пожилом возрасте (атеросклероз, гипертония, ожирение, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная патология, остеопороз и др.).**

**Клинически установленная диагностика дефицита магния («недостаточность магния», E 61.2 по МКБ-10) должна подтверждаться количественным определением магния в различных биосубстратах. Анализ содержания магния в нескольких биосубстратах (цельной крови, эритроцитах, плазме, сыворотке, слюне, моче, ногтях, волосах), взятых одновременно у индивидуального пациента, позволяет установить нарушения компартментализации магния, характерные для той или иной патологии.**

**Ключевые слова:** *недостаточность магния, диагностика, гиподиагностика, биосубстраты, дети, взрослые, беременные.*

O.A. Gromova, I.Yu. Torshin, A.Yu. Volkov, V.V. Nosikov

## Standards for diagnosis of magnesium deficiency in various biosubstrates

Magnesium deficiency associated with complex pathologies of pregnancy, fetal developmental disorders, abnormalities neonatal period and early childhood, comorbid diseases in the middle and old age (atherosclerosis, hypertension, obesity, coronary heart disease, cerebrovascular pathology, osteoporosis, etc.). Clinically established diagnosis of magnesium deficiency («magnesium deficiency» E 61.2 ICD-10) must be confirmed by quantitative determination of magnesium in various biosubstrates. Analysis of content of magnesium in several biosubstrates (whole blood, red blood cells, plasma, serum, saliva, urine, nails, hair), taken at the same time in an individual patient, allows to establish a violation of compartmentalization of magnesium what is typical of a particular disease.

**Keywords:** *magnesium deficiency, diagnostics, underdiagnosis, biosubstrates, children, adults, pregnant.*

### Введение

Крупномасштабные клинко-эпидемиологические исследования указывают, что дефицит магния стимулирует развитие патологий беременности, предменструального синдрома, сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологий, уролитиаза, инсулинрезистентности и диабета, патологии соединительной ткани, бронхиальной обструкции, нарушений иммунитета, онкологических заболеваний и др. (всеобъемлющая информация по данному вопросу представлена в новой монографии [1]). Таким

образом, взаимосвязь между дефицитом магния и широко распространенными хроническими патологиями стала очевидной, что делает аккуратную диагностику дефицита магния насущной проблемой в повседневной клинической практике.

Комплекс клинических признаков дефицита магния детально описан и широко используется врачами (см., например, комплекс диагностических тестов в работах [1–3]). В то же время лабораторная диагностика дефицита магния ограничивается в подавляющем большинстве случаев всего лишь

одним тестом – определением уровней магния в плазме крови (или, что еще более малоинформативно, в сыворотке крови). Более того, представленная в различных справочных руководствах информация о «нормальном» диапазоне значений магния в плазме/сыворотке весьма разноречива.

Например, в справочнике Н.У. Тица в качестве референсных значений уровней магния в сыворотке крови указаны 0,66–1,07 ммоль/л (для лиц в возрасте 20–60 лет) [4], в справочнике В.В. Меньшикова 0,7–1,2 ммоль/л (в сыворотке, без указания возраста) [5], в моногра-

Таблица 1. Основные физико-химические методы определения магния в биосубстратах

Метод	Принцип метода	Примечания
Атомно-абсорбционная спектроскопия	Измерение поглощения света возбужденными ионами Mg <sup>2+</sup>	Референтный метод
Колориметрия	Измерение светопоглощения в полосе 520 нм при образовании комплекса Mg <sup>2+</sup> с ксилитиновым синим	Высокая чувствительность, недопустим гемолиз образцов
Ферментативный метод	Измерение скорости реакции Mg <sup>2+</sup> АТФ + D-глюкоза + D-глюкоза-6-фосфат + Mg <sup>2+</sup> АДФ, катализируемой ферментом гексокиназой	Используется в автоматических анализаторах
Флуорометрия	Анализ флуоресценции комплекса Mg <sup>2+</sup> тальцеин в диапазоне 420–530 нм	Высокая чувствительность, но возможно паразитное тушение флуоресценции

фии И.С. Святова 0,82±0,09 ммоль/л Mg<sup>2+</sup> (сыворотка) [6].

Лаборатории, проводящие анализ крови, также предоставляют разноречивую информацию о «нормативах». Например, лаборатория Invitro.ru предоставляет «нормы» для сыворотки крови, близкие к значениям из справочника Н.У. Тица (0,65–1,05 ммоль/л для лиц старше 20 лет, без гендерных различий). Лабораторная служба Helix предоставляет в качестве референсных значений магния в сыворотке крови (для взрослых) 0,73–1,06 ммоль/л для мужчин и 0,77–1,03 ммоль/л для женщин [7]. На многочисленных интернет-сайтах чаще всего обнаруживается текст типа «референсные значения 0,65–1,05 ммоль/л», причем далеко не везде указывается, к чему относятся такие «референсные» значения: к сыворотке или к плазме крови. Заметим, что ни в одном из справочников не приведены аргументы в пользу того или иного выбора диапазона таких «референсных» значений. Диапазон значений вроде «0,65–1,05 ммоль/л» известен с начала 1930-х годов. Поэтому создается впечатление, что эти цифры десятилетиями просто переписываются (с небольшими вариациями, конечно) из одного издания в другое.

Помимо очевидной необходимости установления четко обоснованного интервала референсных значений уровня магния в сыворотке/плазме крови, нельзя забывать о том, что значения уровней магния

в плазме/сыворотке далеко не всегда позволяют установить истощенность магниевое депо магния у пациента. Измерение уровней магния в других биосубстратах часто предоставляет практическому врачу крайне полезную информацию.

Например, в исследовании группы 56-ти студентов в состоянии хронического стресса (период сессии) с диагнозом «астения» (R53 по МКБ-10), уровни магния в плазме крови (0,73±0,12 ммоль/л) достоверно не отличались от показателей в контрольной группе (0,78±0,21 ммоль/л). В то же время почти у половины участников было установлено «истощение» уровнем магния в эритроцитах (N=27, Mg (эр.) ниже 1,0 ммоль/л), а у девяти человек даже сверхнизкие уровни магния в эритроцитах (Mg (эр.) ниже 0,1 ммоль/л), что свидетельствует о глубоком истощении магниевое депо в эритроцитах при астении [8]. При этом наиболее известной нормой содержания магния в эритроцитах является диапазон значений 1,65–2,65 ммоль/л.

Другой пример: феномен «сверхистощения эритроцитов по магнию» весьма характерен для пациентов психиатрического стационара с пограничными нервно-психическими расстройствами (ПНПР, такие как F07 «Расстройства личности и поведения вследствие дисфункции головного мозга», F21 «Шизотипическое расстройство» и F34 «Хронические аффективные расстройства»). Нами была установ-

лена чрезвычайно высокая распространенность сверхнизких уровней магния в эритроцитах (Mg (эр.) ниже 0,3 ммоль/л) среди пациентов с ПНПР по сравнению с контролем (пациенты без ПНПР, Mg (эр.) 1,62±0,48 ммоль/л, неопубликованные данные). В то же время достоверных отличий по уровням магния в сыворотке крови не было найдено.

Эти два примера наглядно иллюстрируют важность определения уровней магния в нескольких биосубстратах, а не только в сыворотке или плазме крови. В настоящей работе представлены результаты систематизации имеющихся данных по референсным значениям уровней магния в различных биосубстратах: плазме, сыворотке, цельной крови, эритроцитах, спинномозговой жидкости, слюне, моче, желчи, волосах, ногтях. Последовательно рассмотрены методы лабораторной диагностики дефицита магния, особенности определения концентраций магния в крови, в суточной моче, в слюне и в волосах. Приводятся результаты клинико-эпидемиологических, лабораторно-клинических исследований и доказательной медицины.

### Известные методики для проведения лабораторного анализа биосубстратов для установления в них концентрации магния

Способы определения магния в биосубстратах включают: преципитацию; комплексонометрию

и спектрофотометрию; плазменно-абсорбционную спектроскопию; электро-термальную абсорбционную спектроскопию; ионоселективную потенциометрию; плазменно-эмиссионную спектрофотометрию; ферментативные методы [9–11]. Практически в настоящее время используются атомно-абсорбционная спектроскопия (ААС), спектрофотометрия (колориметрия), флюорометрический и ферментативный методы (табл. 1) [12].

Наиболее чувствительным и точным методом является атомно-абсорбционная спектроскопия (ААС). Атомарный спектр магния характеризуется выраженной полосой поглощения (абсорбции) светового излучения в области 285,2 нм, что и позволяет устанавливать и измерять концентрацию магния с высокой точностью и специфичностью. В клинической практике наиболее широко используется спектрофотометрия (колориметрия), когда уровни магния в биосубстратах оцениваются по интенсивности окраски комплексов Mg с определенными красителями («титановым желтым» [9], «ксилединовым синим» [5] и др.). Наиболее чувствительным и специфичным к ионам магния является колориметрический метод определения магния с красителем «ксилединовым синим», который образует с ионом магния устойчивый комплекс, окрашенный в красный цвет.

Флюорометрический метод определения магния основан на образовании комплексов магния с кальцеином, кальмагином, 8-гидроксихинолином и рядом других лигандов. Например, при использовании 8-гидроксихинолина образуется хелатный комплекс с максимумом возбуждения при длине волны 420 нм и испускания при 530 нм. Существуют дополнительные модификации метода: например, добавление этиленгуанитетраацетата натрия предотвращает реакцию с кальцием [9] и др.

Для автоматизированного анализа наиболее приемлемым является ферментативный метод

определения содержания магния. Принцип этого метода заключается в специфическом взаимодействии магния с активными центрами таких гликолитических ферментов, как гексокиназа и глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа. Эти ферменты действуют на различные производные глюкозы и в ходе реакции при избытке субстрата образование НАДФН пропорционально концентрации комплекса Mg-АТФ. Определение магния ферментативным методом хорошо согласуется с данными высокочувствительного атомно-абсорбционного анализа [12].

### О физиологических и молекулярных механизмах регуляции уровней магния в биосубстратах

Обмен магния между клетками тканей и плазмой крови – медленный процесс (часы, дни), а реабсорбция магния в почках – процесс гораздо более интенсивный (минуты, часы). Поэтому вследствие существования специальных механизмов регуляции концентрации магния в плазме уровни магния в тканях депо (то есть в костях и мышцах) могут быть существенно истощены на фоне «нормальных» уровней магния в плазме крови. Поэтому с физиологической точки зрения установление диагноза недостаточности магния (Е 61.2) не может делаться только на основании измерении уровней магния в крови, требуется оценка клинической симптоматики дефицита магния и, возможно, дополнительная информация (например, магний в суточной моче, слюне, волосах).

В организме можно выделить несколько важных компарментов магния: плазма крови, форменные элементы крови (прежде всего эритроциты), кости, мышцы и все остальные ткани. Содержание ионов  $Mg^{2+}$  во всем объеме крови составляет в среднем всего 3 ммоль (~70 мг), то есть менее 1% от общего количества магния в организме (20–28 г). В максимальных количествах магний концентрируется в костях (60–65%) и в мышцах

(25–30%) [13]. Таким образом, кости и мышцы представляют собой основное «депо» магния в организме, а кровь служит переносчиком магния между тканями.

Важно отметить, что поддержание уровня магния в плазме крови в определенном диапазоне концентраций (условно 0,75–1,15 ммоль/л) относится к жестко контролируемым физиологическим процессам, отражающим, в частности, электролитный баланс организма. Нарушения электролитного баланса жизненно опасны, так как электролиты участвуют в контроле частоты сердечных сокращений, проведения нервного импульса и частоты дыхания. Поэтому в случае недостаточного поступления магния с диетой, резкого выведения магния в период стресса или при приеме алкоголя, диуретиков и др., в организме инициируется эвакуация магния из эритроцитов, мышц, костей и других тканей с целью поддержания нужного диапазона концентраций.

В организме существуют специальные молекулярные механизмы, которые поддерживают концентрацию магния в плазме крови в нужном диапазоне за счет регуляции обмена магния с клетками и почечной реабсорбции [14]. Обмен магния между плазмой крови и клетками тканей можно представить происходящим по принципу сообщающихся сосудов: при большей концентрации магния в плазме происходит его поступление внутрь клеток, а при большей концентрации магния внутри клетки магний выводится в плазму крови.

Достигая почек и проходя через мембраны клубочков, плазма крови отфильтровывается от форменных элементов и белков крови. Образовавшаяся первичная моча поступает в противоточно-множительную систему канальцев почки, где происходит обратное всасывание магния в плазму крови. Белки TRPM6 и TRPM7 (transient receptor potential cation channel) [15] и CASR ( $Ca^{2+}/Mg^{2+}$ -чувствительный рецептор) регулируют реабсорбцию магния в почечных канальцах. Бла-



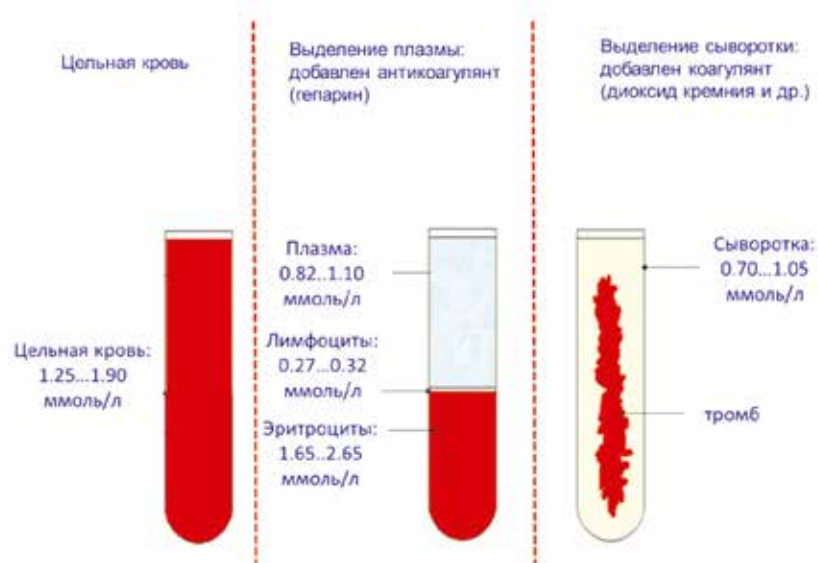
годаря высокой чувствительности к небольшим изменениям в концентрациях магния в плазме крови эти белки действуют как сенсоры (датчики), реагирующие на концентрацию магния. При пониженных уровнях магния в плазме реабсорбция магния в почках растет. И наоборот, при избыточной концентрации магния в плазме крови реабсорбция существенно снижается. Тем самым осуществляется поддержание определенного диапазона концентраций ионов  $Mg^{2+}$  в плазме крови в динамике.

Существование специальных молекулярно-физиологических механизмов для поддержания уровней магния в плазме крови (ПК) в определенном диапазоне позволяет сделать важный вывод: истощение основного депо магния (кости, мышцы, эритроциты) может длительное время оставаться незамеченным, если измеряются только уровни магния в сыворотке или в ПК. Снижение уровня магния в ПК указывает не просто на «дефицит магния», а на дисрегуляцию гомеостаза магния.

### Уровни магния в сыворотке крови

В качестве биомаркера дефицита магния длительное время использовалось определение уровней магния в сыворотке крови. Определение магния именно в сыворотке обусловлено не тем, что это самый «информативный» биосубстрат, а тем, что это технически удобно – ведь уровни других электролитов (натрия, кальция, хлора) определяются именно в сыворотке. В России чаще всего используются, например, такие табулированные по возрастам референтные значения для уровней магния в сыворотке: возраст 2 дня – 5 месяцев, 0,62–0,91 ммоль/л; 5 месяцев – 6 лет, 0,70–0,95 ммоль/л; 6–12 лет, 0,70–0,86 ммоль/л; 12–20 лет, 0,70–0,91 ммоль/л; старше 20 лет, 0,66–1,07 ммоль/л [16].

В настоящее время в клинической практике стали чаще определять уровни магния в плазме крови, что более физиологично, так



**Рисунок 1.** Об определении уровней магния в крови. Указаны оптимальные диапазоны концентраций магния для мужчин и женщин старше 20 лет

как учитывает наличие магния в составе белков плазмы крови. В отличие от референтных значений магния в сыворотке, референтные значения магния в плазме должны быть безусловно выше (так как в плазме часть магния связывается белками, которые отсутствуют в сыворотке). Кроме того, проведенные за последние 30 лет эпидемиологические исследования указывают на необходимость установления референтных значений магния в плазме крови в контексте коморбидной патологии.

Напомним, что плазма крови – это часть организма, тогда как сыворотка – искусственно полученная из плазмы жидкость. Процедура получения плазмы крови достаточно проста: к образцу крови добавляется антикоагулянт (для исследования электролитного состава крови – гепарин) и плазма отделяется после центрифугирования при 2000–3000 об./мин. Сыворотка крови – жидкая часть крови, лишенная форменных элементов и значительной пропорции белковой фракции плазмы. Получение сыворотки крови является результатом двухступенчатого биохимического процесса: свертывания (коагуляции) крови за счет внешнего активатора (например, частиц диоксида кремния) и ретракции (уплотнения) сгустка. После образования

сгустка начинается этап его уплотнения и выделения сыворотки. На практике ретракция сгустка ускоряется центрифугированием пробирок с кровью. Таким образом, получение сыворотки является более сложной технологической процедурой, во время которой происходят неконтролируемые потери магния («отжимается» магний в составе белков).

Так как референтные значения для уровней магния в сыворотке и в ПК четко не установлены, очень часто возникает путаница: те или иные референтные значения для уровней магния в сыворотке крови (например, 0,66–1,07 ммоль/л для взрослых) приписываются определяемым в настоящее время уровням магния в плазме (для которых нижняя граница интервала нормы не может составлять менее 0,80 ммоль/л, см. далее). Отождествление уровней магния в плазме с уровнями магния в сыворотке является грубейшей диагностической ошибкой (рис. 1), недопустимой для профессионального врача.

### Уровни магния в плазме крови и в эритроцитах

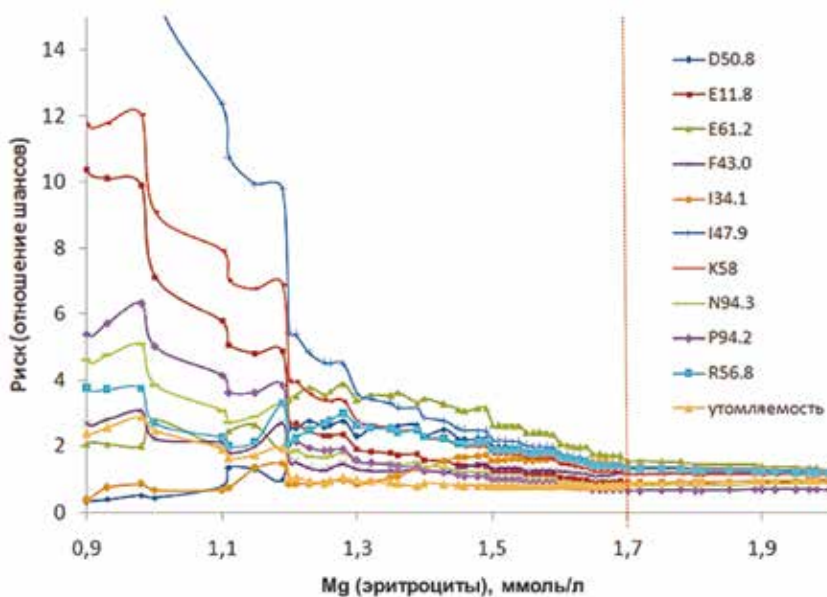
Референтные значения уровней магния в таких важных биосубстратах крови, как плазма крови (ПК) и эритроциты являются активным направлением современ-

ных клинических исследований. Особое значение имеют результаты крупномасштабных исследований, которые позволяют оценить применимость тех или иных референтных значений (предлагаемых, как правило, на основе каких-то «экспертных соображений», а не на анализе клинических данных) к большим выборкам населения.

Результаты крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследований показали, что уровни магния в ПК менее 0,80 ммоль/л соответствуют статистически значимому повышению риска многочисленных хронических патологий. Например, исследование 1679 пациентов указало, что риск смерти от инфаркта миокарда был ниже в группе с высокими уровнями магния (выше 0,83 ммоль/л магния в ПК), чем в группе с меньшими уровнями (ниже 0,75 ммоль/л): относительное снижение риска составило 36% (Швеция, 2000) [17].

В проведенном в России скрининговом исследовании уровней магния в плазме крови и в эритроцитах в условиях многопрофильного стационара участвовали 2 тысячи пациентов и 500 здоровых добровольцев 18–90 лет. Для каждого из участников были собраны данные по 187 клинико-лабораторным показателям (данные анамнеза, диагноз, демографические, антропометрические показатели, содержание магния в плазме и эритроцитах, анализ мочи и др.), в том числе по 142 диагнозам по МКБ-10. Исследование проходило в четырех центрах с участием пациентов из шести крупных городов: Владимира, Иванова, Кемерово, Костромы, Москвы и Уфы, включая лиц с сердечно-сосудистой, гастроэнтерологической, гематологической, неврологической (150 пациентов), нефрологической, урологической, пульмонологической, дерматологической, гинекологической и эндокринологической патологиями (по 150 пациентов).

Анализ собранного материала современными методами интеллектуального анализа данных показал, что уровни магния в ПК менее



**Рисунок 2.** Возрастание риска различных патологий у женщин 18–45 лет при снижении уровней магния в эритроцитах. При снижении уровней Mg (эр.) менее 1,70 ммоль/л риск всех рассмотренных патологий достоверно возрастает ( $P < 0,05$ ). Рассмотрены патологии: D50.8 (другие железодефицитные анемии); E11.8 (инсулиннезависимый сахарный диабет: с неуточненными осложнениями); E61.2 (недостаточность магния); F43.0 (острая реакция на стресс); I34.1 (пролапс митрального клапана); I47.9 (пароксизмальная тахикардия неуточненная); K58 (синдром раздраженного кишечника); N94.3 (предменструальный синдром); P94.2 (гипотония); R56.8 (другие и неуточненные судороги); R53 (астения, утомляемость)

0,80 ммоль/л достоверно ассоциированы с повышенным риском таких состояний, как E66.3 (избыточный вес), G47.8 (нарушения сна), R56.8 (судороги), H52 (миопия), I63.0 (ишемический инфаркт мозга), I10 (эссенциальная первичная гипертония), I34.1 (пролапс митрального клапана), F43.0 (острая реакция на стресс), I20.0 (нестабильная стенокардия), N94.3 (предменструальный синдром), E11.7, E11.8. (инсулиннезависимый сахарный диабет), I47.9 (пароксизмальная тахикардия неуточненная) и ряда других.

Низкий уровень магния в ПК (то есть менее 0,80 ммоль/л) был обнаружен у 956 пациентов, что показывает высокую распространенность дефицита магния. Важно отметить, что число диагнозов по МКБ-10, отражающее степень проявления коморбидности, показало достоверную корреляцию с уровнями магния в плазме крови и в эритроцитах.

Так, в группе здоровых (пациентов, проходившие диспансеризацию) средние уровни магния в ПК составили  $0,92 \pm 0,07$  ммоль/л (95% ДИ 0,82–0,96), в эритроцитах –  $2,45 \pm 0,66$  ммоль/л (95% ДИ 1,71–3,56). Даже при наличии у пациента только одного диагноза из 142 уровни магния были достоверно снижены (плазма –  $0,86 \pm 0,19$  ммоль/л, эритроциты –  $1,74 \pm 0,57$  ммоль/л). При наличии двух и более диагнозов средние уровни магния в ПК были ниже 0,82 ммоль/л, что наглядно подтверждает взаимосвязь дефицита магния с повышенным риском коморбидных патологий. Результаты этого крупномасштабного скринингового исследования позволили сделать вывод, что оптимальные уровни магния в плазме крови, соответствующие минимальному риску исследованных диагнозов для лиц 18 лет и старше, лежат в диапазоне 0,80–0,85 ммоль/л [18].



Таблица 2. Содержание кальция и магния в слюне у различных групп обследованных

Показатель	I группа (n=3) заболевания ЦЗ	II группа (n=3) условно здоровые	III группа (n=3) здоровые
Ca, ммоль/л	2,26±0,44	1,6±0,26	1,3±0,32
Mg, ммоль/л	1,18±0,15	0,66±0,23	0,61±0,32

Таблица 3. Содержание общего магния в сыворотке крови и слюне у больных с хронической патологией и в контрольной группе здоровых добровольцев (M±m)

Магний, ммоль/л	Здоровые (n=20)	ХОБЛ (n=82)	ГК (n=20)	ПМК (n=15)	Удлинение QT (n=18)
Кровь, сыворотка	0,90±0,09	0,92±0,10	0,89±0,13	0,95±0,14	0,87±0,12
Слюна	0,63±0,13	0,29±0,11*	0,21±0,09*	0,10±0,03*	0,15±0,04*
KP	1,42	3,17	4,23	9,5	5,8

**Примечание:** \* – различия достоверны по сравнению с контрольной группой здоровых лиц (p<0,01).

**Сокращения:** ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ГК – гипертонический криз, ПМК – пролапс митрального клапана.

Анализ базы данных ИМБД (база данных Института микроэлементов) для подгруппы россиян репродуктивного возраста (18–45 лет, n=689) современными методами интеллектуального анализа данных позволил сделать количественные оценки для установления допустимых уровней магния в ПК и в эритроцитах (Статья Ж18–45-ИМДБ). В соответствии с проведенным анализом, при снижении уровней Mg (эр.) менее 1,70 ммоль/л риск всех рассмотренных патологий достоверно возрастает (рис. 2). Риск возрастал для всех исследуемых магниевых-зависимых патологий, как связанных с «быстрыми» эффектами дефицита магния, так и с долговременными последствиями дефицита магния (нарушения структуры соединительной ткани, сердечно-сосудистые патологии, метаболические нарушения).

При анализе уровней магния в плазме крови и в эритроцитах следует помнить о том, что в процессе забора крови и обработки образца может происходить частичная утечка магния из эритроцитов в плазму. Последнее завышает показатель магния в сыворотке и даже небольшой гемолиз приводит к значительному повышению показателя уровня магния в ПК и заниженному в эритроцитах. Для

предотвращения этой утечки следует принять ряд специальных мер. Жгут на руку желательно не накладывать, так как при сильном сдавливании уровень магния и кальция может быть завышенным вследствие микротравматизации. Взятая кровь после забора подвергается центрифугированию не позднее 30–60 минут, так как отделение плазмы от клеток в более поздние сроки приводит к выходу магния в плазму из разрушающихся форменных элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов и т.д.).

#### Уровни магния в других форменных элементах крови

Среди форменных элементов крови лимфоциты наиболее выражено реагируют на стимуляцию альдостероном, инсулином и триглицеридами. У пациентов с гиперальдостеронизмом уровни Mg<sup>2+</sup> в лимфоцитах значительно ниже (203±56 мкмоль/л), чем в группе здоровых контролей (291±43 мкмоль/л, p=0,001) [20]. Инсулин дозозависимо увеличивает уровни Mg<sup>2+</sup> в лимфоцитах человека (инсулин – 301±30 мкМ, контроль – 227±14 мкМ, p<0,0001, N=12) [21]. Гипертриглицеридемия характеризуется сниженной концентрацией Mg<sup>2+</sup> в лимфоцитах: при гипертриглицеридемии

235±10 мкмоль/л, в контрольной группе 294±8 мкмоль/л [22]. Поэтому у пациентов с гиперальдостеронизмом, алкоголизмом, соле-зависимой формой артериальной гипертонии, триглицеридемией, инсулинрезистентностью и диабетом лабораторная оценка дефицита магния должна включать определение магния в лимфоцитах.

Заметим, что недооцененным биомаркером для определения дефицита магния является измерение уровней магния в цельной крови. Анализ взаимосвязи между риском эпилепсии, нарушениями электролитного баланса, заболеваниями пациентов в анамнезе и другими данными о пациентах показал, что уровни калия и магния в цельной крови позволяют отличить 70% пациентов с эпилепсией от 90% пациентов контрольной группы. Средняя аккуратность распознавания пациентов с эпилепсией составила 72% (ложно-негативная ошибка классификации – 27% пациентов, ложно-положительная – 14% пациентов). Была установлена область сниженных значений уровней калия и магния в цельной крови (K (ц.) ниже 54 ммоль/л, Mg (ц.) ниже 1,2 ммоль/л), которая соответствует 11-кратному повышению риска эпилепсии по сравнению с контрольной группой [23].

При анализе содержания магния в крови концентрации магния определяются в цельной крови, в плазме и в сыворотке крови и отдельно в эритроцитах. Для установления состояния магниевых депо у пациента желательнее определять уровни магния во всех этих биосубстратах крови, так как каждый из этих анализов приносит важную дополнительную информацию о пациенте. Например, содержание магния в цельной крови указывает на уровни магния во всех форменных элементах крови и в сыворотке. Вычитая из этого показателя содержание магния в эритроцитах и в сыворотке, становится возможным оценить содержание магния в лимфоцитах. Различие между уровнями магния в плазме и в сыворотке указывает на количество магния, связанного с белковой фракцией плазмы крови, и т.д. В клинических исследованиях эти показатели содержания магния в крови зачастую определяются по отдельности, что существенно огрубляет данные о магниевом статусе пациента и не позволяет сравнивать результаты различных исследований.

### Уровни магния в слюне

Для ранней диагностики дефицита магния используют исследование уровня магния в слюне. Определение магния в слюне проводят чаще всего колориметрическим методом (с ксилидиновым синим), слюну предварительно разводят в соотношении 1:5 [24]. В норме у взрослых мужчин и женщин уровень магния в смешанной слюне составляет 0,4–0,9 ммоль/л, а у пожилых может быть несколько выше [25]. Важной особенностью анализа содержания магния в слюне является его малая инвазивность и оперативность определе-

ния уровня магния при различных патологических состояниях [26].

В работе [27] была установлена взаимосвязь между электролитным составом потребляемой воды и содержанием ионов в слюне. В данной работе участники были подразделены на три группы: первая группа включала людей, имеющих заболевания щитовидной железы (ЩЗ); вторая группа была представлена людьми, имеющими факторы риска развития заболеваний ЩЗ; третья группа состояла из людей, не имеющих заболеваний ЩЗ. Для каждой из групп было определено содержание кальция и магния в слюне (табл. 2). У обследованных с заболеваниями ЩЗ (группа №1) содержание ионов кальция и магния было существенно выше средних значений в двух других группах [27].

Так называемый «коэффициент распределения» (КР) магния представляет собой отношение уровня магния в сыворотке крови (ммоль/л) к концентрации магния в слюне (ммоль/л) [28], что может быть использовано для ранней диагностики скрытого дефицита магния [29]. На практике у обследуемых берут кровь из локтевой вены утром натощак и выделяют сыворотку центрифугированием. В стеклянные флаконы, после предварительного ополаскивания ротовой полости водой, собирают слюну путем сплевывания в течение 10–15 минут, центрифугируют ее и отделяют надосадочную жидкость, затем определяют уровни магния тем или иным методом.

Диагностическая эффективность показателя КР была изучена у 20 здоровых лиц в возрасте 23–25 лет и пациентов с различными патологиями (табл. 3). Важно отметить, что во всех группах пациентов уровни магния в сыворотке

были достаточно высокими и не указывали на наличие дефицита магния. В то же время низкое содержание магния в слюне приводило к высоким значениям КР, отличным от значений показателя в группе здоровых участников.

Таким образом, существенное снижение уровня магния в слюне на фоне его нормальных показателей в периферической крови свидетельствует о скрытом дефиците данного катиона у обследованных категорий пациентов. Определение уровня магния в слюне может быть использовано как дополнительный диагностический маркер при проведении клинико-эпидемиологических исследований.

Достоверно низкие концентрации магния в слюне выявлены при функциональной истмико-цервикальной недостаточности ( $0,18 \pm 0,06$  ммоль/л, контроль –  $0,42 \pm 0,06$  ммоль/л). При назначении препаратов магния прирост содержания Mg в слюне беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани составил  $0,04 \pm 0,017$  ммоль/л [30].

Биохимический анализ слюны у 400 пациентов с пародонтитом показал, что в слюне курильщиц с периодонтитом существенно снижены уровни Mg ( $0,80 \pm 3,87$  мг-экв/л, у здоровых  $1,26 \pm 0,90$  мг-экв/л), кальция ( $3,47 \pm 1,49$  мг/дл, у здоровых  $13,89 \pm 10,34$  мг/дл) и общего белка ( $0,43 \pm 0,50$  г/дл, у здоровых  $1,70 \pm 2,09$  г/дл) [31].

При онкологических заболеваниях стимулируется распад клеток соответствующей ткани, так что ионы Mg<sup>2+</sup> оказываются во внеклеточном пространстве, и их концентрация в жидкостях организма повышается. Например, уровни Mg в слюне и в плаз-

Таблица 4. Референсные интервалы значений содержания магния в волосах (мкг/г) [35]

Пол	Возраст, лет				
	До 1	1–6	7–11	12–17	старше 17
Мужской	20–50	15–40	15–40	25–50	30–70
Женский	20–50	15–40	25–70	40–105	60–200

ме значительно выше у пациентов со злокачественными опухолями околоушной слюнной железы по сравнению с контрольной группой: уровни магния слюны повышались до  $0,25 \pm 0,04$  ммоль/л (у здоровых  $0,14 \pm 0,03$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ), а в плазме до  $1,05 \pm 0,06$  ммоль/л (у здоровых  $0,86 \pm 0,05$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ). Отношение в слюне Mg:Ca в контроле составило 0,12, а для пациентов 0,31 [32].

В слюне у детей с СДВГ отмечено значительное увеличение ( $p < 0,001$ ) белковых тиолов и псевдохолинэстеразы, а уровни магния были значительно снижены (на 30–50%,  $p < 0,001$ ) [33]. У детей с ювенильным идиопатическим артритом отмечена активность пероксидазы в слюне (на 8,5%,  $p < 0,01$ ) на фоне снижения скорости слюноотделения на 33%, кислотности слюны и значительно более низкого содержания магния (на 44%,  $p < 0,01$ ) [34]. В целом определение содержания магния в слюне является неинвазивным и весьма информативным методом оценки магниевого статуса пациента.

#### Уровни магния в волосах

Для определения содержания в организме микроэлементов и, в частности, магния удобным материалом являются волосы. Концентрации химических элементов в волосах наиболее полно отражают их тканевое содержание и хорошо коррелируют с элементным профилем внутренней среды организма. Химический состав волос – интегральный показатель, он менее подвержен изменениям, чем биосубстраты крови и моча, что определяет ценность данного биосубстрата как долговременного показателя магниевого статуса, особенно на стадии донозологической диагностики [35]. В настоящее время используются следующие референсные значения по содержанию магния в волосах (табл. 4).

Превышение верхней границы интервала нормы магния в волосах указывает на такие нарушения обмена магния, как острая и хроническая почечная недостаточность,

ятрогенная гипермагниемия (передозировка препаратов магния, антацидов), гипотиреоз, обезвоживание, надпочечниковая недостаточность.

Содержание магния в волосах снижено во втором и третьем триместрах беременности, при избыточной лактации и в пожилом возрасте [36]. Низкие значения содержания магния в волосах также могут указывать на недостаточное поступление магния с пищей (голодание, специальные диеты), длительную терапию диуретиками, цитостатиками (угнетение канальцевой реабсорбции магния), иммунодепрессантами, циклоспорином и на ряд таких патологических состояний, как нарушение всасывания магния в кишечнике, опухоли кишечника; диабетический ацидоз; гиперпаратиреоз; гипертиреоз; дефицит витамина D; острый и хронический панкреатит; наследственная гипопаратиреоз; хронический алкоголизм; гиперкальциемия; первичный альдостеронизм).

У пациентов с почечнокаменной болезнью отмечено более низкое содержание магния в волосах ( $84,3 - 10$  мкг/г) по сравнению с контрольной группой ( $107 - 128$  мкг/г) [37].

В группе пациенток с фибромиалгией ( $n = 44$ , средний возраст 43 года) отмечены значительно более низкое содержание в волосах магния (52 мкг/г, контроль 72 мкг/г), кальция (775 мкг/г, контроль 1093 мкг/г), железа (5,9 мкг/г, контроль 7,1 мкг/г), меди (28 мкг/г, контроль 40 мкг/г) и марганца (140 нг/г, контроль 190 нг/г) [38].

При сравнении группы 45 детей, страдающих аутизмом, и 50 здоровых детей 4–12 лет установлено значительное повышение в содержании токсичных свинца и ртути в волосах ( $p < 0,001$ ) и сниженное содержание Mg и Se ( $p < 0,001$ ) [39].

Уровни магния в волосах являются долговременным маркером магниевого статуса и используются для оценки эффективности лечения препаратами магния. Например, в группе 46 детей 2–6 лет с выраженным дефицитом магния принимали аспартат магния в течение трех

месяцев. По окончании курса у 87% детей ( $n = 40$ ) отмечено существенное увеличение уровней магния (от 7,74 мкг/г до 11,03 мкг/г) и кальция (от 159,82 мкг/г до 191,60 мкг/г) в волосах. Контроль эффективности магниальной терапии по измерениям содержания магния в волосах является довольно удобным неинвазивным методом оценки магниевого статуса, позволяющим персонализировать стратегию ведения пациента с учетом начального уровня гипомagneмии, факторов, ингибирующих всасывание магния в кишечнике, сопутствующих заболеваний и др. [40].

Следует отметить существенные различия в содержании магния в волосах в различных популяционных группах. Например, в цитированном выше исследовании, проведенном в Восточной Европе, уровни магния в волосах, даже после компенсации дефицита, составили в среднем 11 мкг/г. В то же время в группе здоровых школьников из Японии (7–15 лет, 158 мальчиков, 184 девочки) средние уровни Mg<sup>2+</sup> в волосах составили  $30,4 \pm 1,4$  мкг/г для мальчиков и  $61,2 \pm 1,7$  мкг/г для девочек; кальция –  $326 \pm 2$  мкг/г (мальчики),  $643 \pm 2$  мкг/г (девочки) [41]. Возможным объяснением может являться высокое потребление морепродуктов и водорослей – продуктов, концентрирующих магний.

Трактовка результатов определения уровней магния в волосах должна осуществляться на основании имеющейся клинической симптоматики и определения магния в других биосубстратах. Например, установление у пациента повышенного содержания магния в волосах на фоне клинических признаков дефицита магния и обедненной по магнию диеты означает, скорее всего, усиление потерь магния (экскреция магния с волосами) и требует проведения анализа дополнительных биосубстратов (крови, слюны).

#### Уровни магния в моче

Содержание магния следует определять именно в суточной моче, так как это характеризует



общее выведение магния. Просто установление концентрации магния в моче не имеет смысла, так как содержание магния в моче может варьировать в весьма широких пределах в течение суток.

Необходимость сбора всего объема суточной мочи резко ограничивает применимость данной процедуры условиями стационара. Принятой нормой содержания магния в суточной моче является 2,5–8,5 ммоль в сутки (60–120 мг в сутки). Уровни магния в сыворотке не коррелировали с уровнями магния в суточной моче, так что экскреция магния является независимым параметром, характеризующим дефицит магния и у пациента [42].

Основная ценность анализа суточной мочи на магний состоит в том, что данный биосубстрат позволяет провести нагрузочный тест магнием. Тест может проводиться как посредством внутривенного введения сульфата магния, так и посредством однократного перорального приема определенного количества органических солей магния (300–1000 мг в расчете на элементный магний). Например, при внутривенном проведении нагрузочного теста пациенту вводят 30 ммоль сернистого магния (в 0,5 л пятипроцентного раствора декстрозы) в течение 8–12 часов, одновременно собирая суточную мочу. Если за сутки после введения сульфата магния с мочой экскретируется менее 50% введенного магния, это указывает на существенное истощение магниевого депо организма, то есть на скрытый дефицит магния [1, 9–12].

Повышенная экскреция магния была ассоциирована с риском гипертонии даже после поправок на возраст, пол, индекс массы тела, курение, потребление алкоголя и экскреции с мочой натрия, калия и кальция. Увеличение экскреции на каждые 2,72 ммоль в сутки было связано с 21-процентным снижением риска гипертонии (относительный риск 0,79. 95% ДИ 0,71–0,88) [43].

При ретроспективном обследовании когорты пациентов с уролитиазом была установлена подгруппа пациентов с чрезвычайно

низкой экскрецией магния (ниже 43 мг в сутки,  $n=235$ ), у большинства пациентов уровни экскреции магния составили 43–246 мг в сутки ( $n=1912$ ). Пациенты с пониженной экскрецией магния также характеризовались значительно меньшим суточным объемом мочи и пониженной суточной экскрецией цитрата, кальция, оксалатов, мочевой кислоты ( $p<0,0001$ ), а также повышенной частотой рецидивов образования почечных камней [44].

У пациентов с сахарным диабетом первого типа суточная экскреция магния значимо повышена ( $6,86\pm 3,5$  ммоль на 1 г креатинина в сутки, контроль –  $4,3\pm 1,65$  ммоль/г креатинина в сутки,  $p=0,02$ ), а средние концентрации Mg в эритроцитах были значительно ниже ( $1,41\pm 0,56$  ммоль/л, контроль –  $2,94\pm 1,13$  ммоль/л,  $n=12$ ,  $p<0,0001$ ). Концентрация Mg эритроцитов была достоверно обратно пропорциональна экскреции Mg ( $r=-0,58$ ,  $p=0,049$ ) [45].

Уровни магния в суточной моче позволяют оценить насыщение магниевого депо организма при приеме магниесодержащих препаратов и препаратов, влияющих на обмен магния. Например, в работе [46] сравнивалась относительная биодоступность аминокислотного хелата, цитрата и оксида магния при приеме 300 мг в сутки элементного магния в течение 60 суток в группе 46 здоровых добровольцев. По оценке 24-часовой экскреции Mg с мочой органические формы Mg цитрата характеризовались существенно большим всасыванием ( $p=0,033$ ), чем MgO. При этом цитрат Mg приводил к наиболее высокой средней концентрации Mg сыворотки по сравнению с другими методами лечения следующих как при однократном приеме ( $P=0,026$ ), так и после двухмесячного курса ( $P=0,006$ ). Курсовой прием цитрата магния также привел к достоверному повышению уровней магния в слюне ( $P=0,027$ ), а прием оксида магния не приводил к каким-либо различиям по сравнению с плацебо [46].

## Заключение

Гиподиагностика дефицита магния (диагноз E 61.2 по МКБ-10) повсеместно распространена. Игнорирование диагноза «недостаточность магния» (E 61.2) – ярко выраженный пример гиподиагностики. Отметим, что в настоящее время гиподиагностика – основная ошибка врачей в странах Западной Европы и Северной Америки, в которых медицина перешла полностью на коммерческую основу. Проведенный в недавней работе [47] анализ претензий пациентов к западным врачам показал, что каждый второй пациент жалуется на гиподиагностику (то есть на незамеченные врачами заболевания). Такие жалобы составляют от 26 до 63% от общего количества претензий. Наиболее распространенным результатом такого рода ошибок является смерть пациента: от 15 до 48%, а на втором месте ошибки врачей при назначении лекарств [47]. К сожалению, уровень магния чаще всего определяют в реанимации и при ведении интенсивной терапии, когда речь идет буквально о жизни и смерти пациента.

Поэтому в современных условиях при наличии гипомagneиевого питания и хронического стресса нельзя недооценивать важность достоверного установления диагноза «недостаточность магния» (E 61.2). Этот диагноз, как правило, не является изолированным, а коморбиден таким диагнозам, как избыточный вес, сахарный диабет, артериальная гипертония, желудочковая тахикардия, пролапс митрального клапана, стенокардия, уролитиазис, желчнокаменная болезнь, судороги, синдром дефицита внимания с гиперактивностью и многие другие. При этих патологиях определение уровней магния в различных биосубстратах предоставляет врачу информацию, важную для разработки стратегии успешного ведения пациента.

Даже если взять столь противоречивый и малоинформативный показатель дефицита магния, как уровни  $Mg^{2+}$  в сыворотке крови, то постулируемые интервалы

нормы вроде пресловутых «0,65–1,05 ммоль/л» являются существенно заниженными. Помимо аргументов, приводимых в тексте статьи (необходимость анализа данных крупномасштабных исследований, использование современных методов анализа данных, необходимость одновременного определения уровня магния и в плазме, и в эритроцитах), приведем один наглядный пример. Сравним эти «нормы» для человека с нормами, которые используются, например, врачами-ветеринарами в повседневной практике. Зачастую хозяева домашних животных проявляют обостренный интерес к состоянию здоровья своего питомца, что обуславливает необходимость использования «нормальных» норм, а не искусственно

заниженных «референсных значений». Так вот, например, для кошек и собак используемые в центрах диагностики и профилактики болезней животных референсные интервалы значения уровня магния в сыворотке составляют 0,85(!)–1,15 ммоль/л (см., например [48]). Комментарии, как говорится, излишни.

С учетом коморбидности диагноза «недостаточность магния» (E 61.2) с сердечно-сосудистой, цереброваскулярной патологиями, ожирением, диабетом и пр., результатов клинико-эпидемиологических исследований факторов риска этих заболеваний и данных фундаментальных исследований, нижняя граница концентрации магния в плазме крови не может быть ниже 0,80 ммоль/л (для лиц 18 лет и стар-

ше). По эпидемиологическим данным, достоверное снижение риска «болезней цивилизации» наблюдается при уровнях магния в плазме крови выше порогового значения в 0,82–0,83 ммоль/л. Поэтому широко известное значение 0,70 ммоль/л, давно уже используемое в качестве нижней границы интервала нормы магния в плазме крови, совершенно необоснованно и неприемлемо для своевременной диагностики дефицита магния. В то же время, в соответствии с результатами проведенных крупномасштабных исследований, известный интервал нормы содержания магния в эритроцитах (1,65–2,65 ммоль/л) является вполне приемлемым для своевременной диагностики дефицита магния. ■

#### Список литературы

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и пиридоксин, основы знаний. Издание 2-ое переработанное и дополненное. – М., МЦНМО, 2014. – 653 с.
2. Нечаева Г.И. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. // Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, В.П. Конев и др. // Лечащий врач. – 2008. – №2. – С. 22–28.
3. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Сониная Н.П., Перетятко Л.П., Торшин И.Ю., Кузнецов Р.А., Громова О.А. Влияние цитрата магния на течение беременности при дисплазии соединительной ткани. Гинекология. – Том 15. – 2013. – С. 92–98.
4. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов (перевод с англ., под ред. В.В. Меньшикова). – М.: изд-во «Лабинформ», 2001. – С. 313–315.
5. Лабораторные методы исследования в клинике. Под ред. В.В. Меньшикова. – М., 1987. – С. 266.
6. Святков И.С. Магний в профилактике и лечении ишемической болезни сердца и ее осложнений. Дисс... д.м.н. – М., 1999. – С. 214.
7. <http://www.helix.ru/kb/ifem/06-031>.
8. Громова О.А., Калачева А.Г., Сатарина, Гришина Т.Р., Микадзе Ю.В., Торшин И.Ю. Влияние препарата Магне-В<sub>6</sub> на параметры стресса и когнитивную функцию при высоких психоэмоциональных нагрузках. Трудный пациент. – 2008. – №2. – С. 2–8.
9. Kunkel H.O., Pearson P.B., Schweiqert B.S. Y. Lab. And Clin. Med. – 1947. – 32, 8. – P. 1027–1033.
10. Holasek A., Flaschka H., Z. Physiol. Chem., 290; 57 (1952).
11. Cjessing L., Tidsk. Norske Loegeforening, 80; 494 (1960).
12. Воцул В.И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика: Монография. – Мн.: ВЭ-ВЭР, 2006. – 268 с.
13. Barbagallo M., Belvedere M., Dominguez L.J. Magnesium homeostasis and aging, Magnesium Research. – 2009; 22 (4): 235–246.
14. Alberts B. Molecular. Biology of the Cell (3<sup>rd</sup> ed.). New York: Garland Publ., 1994. – P. 615.
15. Chubanov V., Waldeger S. Disruption of TRPM6/TRPM7 complex formation by a mutation in the TRPM6 gene causes hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004 Mar. 2; 101 (9): 2894–9.
16. [www.invifro.ru](http://www.invifro.ru).
17. Rubenowitz E., Molin I., Axelsson G., Rylander R. Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction. Epidemiology. – 2000; 11 (4): 416–421.
18. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. с соавт. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевых статусов в регионах России. Фарматека. – 2013. – №6 (259). – С. 116–129.
19. Лиманова О.А., Громова О.А., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Громов А.Н., Егорова Е.Ю., Калачева А.Г., Керимкулова Н.В., Прозорова Н.В., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Семенов В.А., Федотова Л.Э., Юдина Н.В. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и соматической патологией у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2014. – №2.
20. Delva P., Pastori C. Intralymphocyte free magnesium in patients with primary aldosteronism: aldosterone and lymphocyte

- magnesium homeostasis. *Hypertension*. – 2000 Jan; 35 (1 Pf 1): 113–7.
21. Delva P., Degan M., Trettene M., Lechi A. Insulin and glucose mediate opposite intracellular ionized magnesium variations in human lymphocytes. *J. Endocrinol.* – 2006 Sep; 190 (3): 711–8.
  22. Delva P., Pastori C., Degan M., Montesi G., Lechi A. Intralymphocyte free magnesium and plasma triglycerides. *Life Sci.* – 1998; 62 (24): 2231–40.
  23. Прозорова Н.В., Торшин И.Ю., Громова О.А., Семенов В.А. Анализ взаимосвязей между эпилепсией, электролитным балансом и коморбидными заболеваниями у пациентов Кемерово и Кемеровской области методами интеллектуального анализа данных. *Журн. Неврологии им. С.С. Корсакова*. – 2014. – №7.
  24. Эргашев Ю. Автореф. дис... канд. мед. наук (14.00, 07): Гигиеническая оценка влияния зубных протезов на состояние полости рта. – Иркутск, 2002.
  25. Караков К.Г., Эльбекьян К.С., Маркарова Г.В. Учебное пособие: Основы биохимии тканей и органов полости рта. – Ставрополь, 2012.
  26. Андрусишина И.Н. Определение форм кальция и магния в сыворотке крови и слюне методом ААС и их диагностическое значение в клинике. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. – 2009. – №2. – С. 107–113.
  27. Девятов И.А., Машканцева М.Ю., Ермишина Е.Ю. Влияние качества питьевой воды на содержание кальция и магния в слюне. Екатеринбург. V Международная научная конференция «Студенческий научный форум», 15 февраля–31 марта 2013 года.
  28. Комарова Л.Г., Алексеева О.П. Новые представления о функции слюнных желез в организме. – Нижний Новгород, 1994. – 96.
  29. Постникова Л.Б. (RU), Алексеева О.П. (RU). Способ диагностики дефицита магния при внутренней патологии (патент РФ №2263316), 2003.
  30. Гурбанова С.Р. Клинико-патогенетическое обоснование акушерской тактики ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Москва, 2010.
  31. Kolte A.P., Kolte R.A., Laddha R.K. Effect of smoking on salivary composition and periodontal status. *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2012 Jul; 16 (3): 350–3.
  32. Gradinaru I., Ghiciuc C.M., Popescu E. Blood plasma and saliva levels of magnesium and other bivalent cations in patients with parotid gland tumors. *Magnes. Res.* – 2007 Dec; 20 (4): 254–8.
  33. Archana E., Pai P., Prabhu B.K., Shenoy R.P. Altered biochemical parameters in saliva of pediatric attention deficit hyperactivity disorder. *Neurochem. Res.* – 2012 Feb; 37 (2): 330–4.
  34. Brik R., Livnat G., Pollack S., Catz R., Nagler R. Salivary gland involvement and oxidative stress in juvenile idiopathic arthritis: novel observation in oligoarticular-type patients. *J. Rheumatol.* – 2006 Dec; 33 (12): 2532–7.
  35. Халезов А., Цалев Д. Атомно-эмиссионный анализ. – Л.: Медицина, 1983. – 200 с.
  36. Unkiewicz-Winiarczyk A., Bagniuk A. Calcium, magnesium, iron, zinc and copper concentration in the hair of tobacco smokers. *Biol. Trace Elem. Res.* – 2009 May; 128 (2): 152–60.
  37. Panhwar A.H., Kazi T.G., Afridi H.I. Evaluation of calcium and magnesium in scalp hair samples of population consuming different drinking water: risk of kidney stone. *Biol. Trace Elem. Res.* – 2013 Dec; 156 (1–3): 67–73.
  38. Kim Y.S. Women with fibromyalgia have lower levels of calcium, magnesium, iron and manganese in hair mineral analysis. *J. Korean Med. Sci.* – 2011 Oct; 26 (10): 1253–7.
  39. Lakshmi Priya M.D., Geetha A. Level of trace elements (copper, zinc, magnesium and selenium) and toxic elements (lead and mercury) in the hair and nail of children with autism. *Biol. Trace Elem. Res.* – 2011 Aug; 142 (2): 148–58.
  40. Kozielec T. The influence of magnesium supplementation on magnesium and calcium concentrations in hair of children with magnesium shortage. *Magnes. Res.* – 2001 Mar; 14 (1–2): 33.
  41. Morita H. Interrelationships between the concentration of magnesium, calcium, and strontium in the hair of Japanese schoolchildren. *Sci. Total Environ.* – 1986 Oct; 54: 95–105.
  42. Djurhuus M.S., Gram J., Petersen P.H., Klitgaard N.A., Bollerslev J., Beck-Nielsen H. Biological variation of serum and urinary magnesium in apparently healthy males. *Scand. J. Clin. Lab Invest.* – 1995 Oct; 55 (6): 549–58.
  43. Joosten M.M., Gansevoort R.T., PREVEND Study Group. Urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. *Hypertension*. – 2013; 61 (6): 1161–7.
  44. Schwartz B.F., Bruce J., Leslie S., Stoller M.L. Rethinking the role of urinary magnesium in calcium urolithiasis. *J. Endourol.* – 2001 Apr; 15 (3): 233–5.
  45. Gurlek A., Bayraktar M., Ozaltin N. Intracellular magnesium depletion relates to increased urinary magnesium loss in type I diabetes. *Horm. Metab. Res.* – 1998 Feb; 30 (2): 99–102.
  46. Walker A.F., Marakis G., Christie S., Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. *Magnes. Res.* – 2003 Sep; 16 (3): 183–91.
  47. Wallace E., Lowry J., Smith S.M., Fahey T. The epidemiology of malpractice claims in primary care: a systematic review. *B.M.J. Open*. – 2013 Jul 18; 3 (7).
  48. <http://veflabcenfr.ru>.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский алфавит. Современная лаборатория №2», №12, 2014 г., стр. 34–43.



# Полимодалные эффекты Актовегина у пациентов с высоким уровнем коморбидности



М.Н. Кочуева – д.м.н., профессор  
Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

**Проблема коморбидности кардио- и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), а также обусловленной этим полипрагмазии крайне актуальна в Украине. Хроническая гипоперфузия головного мозга из-за снижения сердечного выброса при сердечно-сосудистых заболеваниях ведет к развитию когнитивных нарушений, что делает необходимым назначение антигипоксантов.**

Препарат Актовегин, обладающий нейротекторными, метаболическими и микроциркуляторными эффектами, улучшает нарушенные когнитивные функции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), повышает скорость когнитивных реакций у больных энцефалопатией, достоверно улучшает память и концентрацию внимания у лиц с возрастными нарушениями памяти. Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований подтверждают эффективность и безопасность терапии Актовегином у пациентов с диабетической полинейропатией (ДПНП).

Медикаментозное лечение больных с коморбидной патологией является одной из важных нерешенных проблем внутренней медицины.

## К проблеме коморбидности

Под термином «коморбидность» понимают сосуществование у одного пациента двух и/или более синдромов/заболеваний, патогенетически связанных между собой или совпадающих по

времени. Коморбидность характеризуется высокой частотой встречаемости, особенно у пожилых пациентов, увеличением тяжести состояния и ухудшением прогноза, трудностями в диагностике, увеличением затрат ресурсов, необходимостью учета сочетаемости препаратов, снижением приверженности к лечению и повышением риска развития побочных эффектов медикаментов (Ф.И. Белялов, 2009).

Одним из нежелательных последствий коморбидности также является увеличение частоты полипрагмазии. Имеются данные о том, что при назначении двух лекарственных средств взаимодействия возникают у 6% пациентов, применение пяти препаратов повышает их частоту до 50%, а при использовании десяти препаратов риск лекарственных взаимодействий достигает почти 100%.

Из-за возрастных особенностей фармакокинетики риск развития побочных реакций у больных пожилого возраста в 5–7 раз выше, чем у молодых людей, а при применении трех и более препаратов он возрастает в 10 раз (А.П. Викторов, 2000; Л.В. Деримедведь и соавт., 2002).

К сожалению, проблема коморбидности является крайне актуальной в Украине.

Портрет современного взрослого украинского пациента представлен сочетанием наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска: АГ (около 10,5 млн. человек, среди которых 4,6 млн. трудоспособных), ИБС (более 7,8 млн. в том числе 50 тыс. инфарктов миокарда – ИМ), ЦВЗ (110 тыс. инсультов) (В.Н. Коваленко, В.М. Корнацкий, 2016). Количество пациентов с сахарным диабетом (СД) составляет около 2 млн., 95% из них приходится на СД 2 типа, при этом количество недиагностированных случаев больше в 3–5 раз. Около 80% пациентов с СД страдают ДПНП, разные степени которой диагностируются при обследовании практически у каждого пациента с СД 2 типа.

Кроме того, до 80% больных СД 2 типа имеют АГ, что увеличивает риск кардио- и цереброваскулярных осложнений и неблагоприятного прогноза. В целом СД увеличивает риск развития кардио- и цереброваскулярных заболеваний у мужчин – в 2–3 раза, у женщин – в 3–5 раз (В.Н. Коваленко, В.М. Корнацкий, 2016).