

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2024.1.81>А. А. Королева<sup>2</sup>, Е. А. Каразей<sup>2</sup>, Ю. Л. Журавков<sup>1</sup>**МАГНИЙ: ЗАБЫТЫЙ ЭЛЕКТРОЛИТ – ВСЕГДА ЛИ МЫ УЧИТЫВАЕМ НЕОБХОДИМОСТЬ КОРРЕКЦИИ?**УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>  
УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»<sup>2</sup>

*Магний играет важную роль в функционировании различных органов и систем на клеточном и ферментативном уровнях. По распространенности в клетке он находится на втором месте среди катионов, а в организме – на четвертом. Несмотря на важность, ему не всегда уделяется должное внимание в клинической практике по сравнению с другими электролитами, такими как натрий, калий и кальций. Гипомагниемия может привести ко многим клиническим проявлениям, некоторые из которых опасны для жизни.*

**Ключевые слова:** магний, диуретики, гипомагниемия.

А. А. Koroleva, E. A. Karazei, Y. L. Zhuravkov

**MAGNESIUM: A FORGOTTEN ELEKTROLYTE – DO WE ALWAYS CONSIDER THE NEED FOR CORRECTION?**

*Magnesium plays an important role in different organs and systems at the cellular and enzymatic levels. It is the second most abundant intracellular cation and the fourth most abundant cation in the body. Despite its importance, it still has not received the needed attention in clinical practice in comparison to other electrolytes like sodium, potassium, and calcium. Hypomagnesemia can lead to many clinical manifestations with some being life-threatening.*

**Key words:** magnesium, diuretics, hypomagnesemia.

**М**агний является жизненно важным электролитом. Это ключевой кофактор многих реакций, происходящих в организме человека, влияющих на клеточную функцию, нервную проводимость и другие нужды. Магний играет важную роль во многих биохимических процессах, включая синтез белков и нуклеиновых

кислот и связывание АТФ с АТФ-зависимыми ферментами. Установлено более 290 генов и белковых соединений, которые способны связывать  $Mg^{++}$ , участвующих в более чем 300 внутриклеточных биохимических реакциях (гидролиз АТФ, регуляция гликолиза, уменьшение накопления лактата, фиксация  $K^+$  в клетке) (табл. 1) [1].

Таблица 1. Магний – регулятор биохимических процессов

Субстрат для ферментов	Kinases B (Hexokinase, Creatine kinase, Protein kinase), ATPases или GTPases (Na, $K^+$ -ATPase, $Ca^{++}$ , ATPase), Cyclases (Adenylate cyclase, Guanylate cyclase)
Прямая активация ферментов	$Na^+$ , $K^+$ -ATPase, Phosphofructokinase, Creatine kinase, 5-phosphoribosyl-pyrophosphate synthetase, Adenylate cyclase
Функция мембран	Трансмембранные потоки электролитов, активный транспорт калия и кальция, регуляция адгезии и миграции клеток
Антагонист кальция и NMDA-рецепторов	Контроль кальциевого тока через мембраны клеток, сокращение и релаксация мышечной ткани, выброс нейротрансмиттеров, поддержание и стабилизация мембран клеток, проведение нейромышечных импульсов
Структура	Составная часть минерального компонента костной ткани (структура и микроархитектоника), ферментных комплексов, митохондрий, белков, нуклеиновых кислот

Гипомагниемия может быть связана с хроническими заболеваниями, включая сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, бронхиальную астму. По данным крупных исследований, проведенных в США, с начала XX века употребление магния упало более чем в два раза (с 475 мг в день до 175 мг) и потому около 75% людей не получает минерал в достаточном количестве с продуктами питания. Риск гипомагниемии зависит от множества факторов и истинная распространенность неизвестна. По данным отчета, опубликованного Mayo Clinic, в зоне дефицита находятся около 2% в общей популяции, 10% – 20% госпитализированных пациентов, 50% – 60% у пациентов в отделениях интенсивной терапии, 30% – 80% у пациентов с алкогольной зависимостью и до 25% амбулаторных пациентов с сахарным диабетом [2].

Признаки и симптомы дефицита магния не специфичны и могут включать множество симптомов – от легкого тремора и общей слабости, метаболических нарушений (гипокалиемия, гипокальциемия) до ишемии миокарда, нарушений ритма и внезапной смерти.

Самые ранние проявления дефицита магния выявляются со стороны нервной системы и проявляются в виде нервно-мышечных и нервно-психических нарушений. При гипомагниемии порог стимуляции аксонов снижен, а скорость проведения по нерву увеличивается. Ионы  $Mg^{2+}$  являются универсальными природными стабилизаторами всех подтипов NMDA-рецепторов. Наиболее распространенные клинические проявления дефицита магния связаны с повышенной возбудимостью, включая положительные симптомы Хвостека и Труссо, тремор, мышечные подергивания и судороги, чаще в икроножных мышцах, тетанию. Также пациенты могут жаловаться на головные боли, судороги, общую слабость и астению [1].

В многочисленных публикациях обсуждается роль гипомагниемии в патогенезе

сердечно-сосудистых заболеваний. С одной стороны, магний оказывает гипотензивный эффект за счет депрессии центральных механизмов регуляции АД, подавления прессорных рефлексов, частичной блокады нервных импульсов, уменьшения выделения катехоламинов, альдостерона, понижения чувствительности сосудов к прессорным агентам и прямого вазодилатирующего действия.

С другой стороны, дефицит магния вызывает эндотелиальную дисфункцию, состояние гиперкоагуляции и повышенное отложение липидов. Он также может вызывать гиперреактивность коронарных артерий на сосудосуживающие стимулы [3]. Введение магния пациентам с острым инфарктом миокарда приводит к уменьшению риска аритмий и смертности по результатам некоторых клинических исследований [4]. В экспериментальных моделях было показано, что магний предотвращает оглушение миокарда и приводит к уменьшению площади ишемии [5], но эти данные не подтвердились в клинических исследованиях. Механизм патогенеза аритмий при гипомагниемии изучен недостаточно. Вероятным физиологическим механизмом является модуляция/регуляция кальциевых каналов и натрий-калиевого мембранного насоса. Низкая концентрация магния в цитозоле приводит к перемещению калия наружу, что приводит к укорочению потенциала действия и повышенной восприимчивости к сердечным аритмиям [6]. Развитие полиморфной желудочковой тахикардии на фоне удлинения интервала QT связано с гипомагниемией. Изменения ЭКГ варьируют от уширения комплекса QRS и остроконечных зубцов Т при умеренном дефиците до удлинения PR, прогрессирующего уширения QRS и уменьшения зубцов Т при тяжелом дефиците.

Магний влияет на сократительную способность гладкомышечных клеток, а его дефицит может привести к бронхоконстрикции. Необходимость коррекции дефицита

нужно учитывать при ведении пациентов с бронхиальной астмой [7].

Дефицит магния чаще выявляется у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Кроме того, показано, что дефицит магния влияет на гликемический контроль посредством изменения клеточного транспорта глюкозы, снижения секреции инсулина и нарушения пострецепторной передачи сигналов инсулина. Имеются данные, связывающие гипомagneмию с различными диабетическими осложнениями [8].

Обсуждается роль дефицита магния в развитии остеопороза. Возможные механизмы включают изменение структуры кристаллов апатита, снижение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), резистентность органов-мишеней к ПТГ и снижение уровня витамина D [9].

Дефицит магния приводит к нарушениям биологических ритмов: происходит снижение уровня мелатонина в плазме крови с 4 по 7 ч темного времени суток вследствие падения активности  $Mg^{2+}$  зависимого белка биосинтеза мелатонина – серотонин-N-ацетилтрансферазы, магний увеличивает активность этого фермента и сон нормализуется [10].

Дефицит магния во время беременности может приводить к развитию плацентарной недостаточности, преэклампсии вследствие спазма маточных артерий и синдрому задержки развития плода, нарушение раскрытия шейки матки в родах. Также магний оказывает значительное влияние на состояние соединительной ткани [11].

Традиционным методом выявления дефицита магния является измерение его уровня в сыворотке крови. Однако уровень магния в сыворотке иногда является неточным маркером содержания магния в организме. Большинство запасов магния в организме находятся внутриклеточно. В организме здорового взрослого содержится около 1000 ммоль магния (22–26 г), из этого количества – 52,9% в костях (30% обменный пул и резервуар для стабильной

концентрации в сыворотке), 27% в скелетных мышцах (20–30% обменный пул), 19,3% в мягких тканях и 0,5% в эритроцитах. В сыворотке крови содержится всего 0,3% (ионизированный (активная форма) – 65%, связанный с белком–27%, в комплексе с анионами (фосфаты и цитраты) – 8%). При выполнении анализа кровь должна быть отцентрифугирована не позднее 2 часов после забора крови. Если это условие не соблюдается магний выходит из эритроцитов в плазму, что имитирует повышенный уровень магния. Кроме того, учитывая узкий референсный диапазон, недопустимо путать значения уровней магния, измеренных в сыворотке (0,7–1,05 ммоль/л) и в плазме (0,82–1,1 ммоль/л) крови, так как это приводит к гиподиагностике дефицита магния. Желательно количественное определение магния в различных биосубстратах (эритроцитах, плазме крови, сыворотке крови, слюне, моче, ногтях, волосах). Анализ содержания магния в биосубстратах позволяет установить нарушения компартментализации магния в тканях, характерные для той или иной патологии. Кроме того, результаты клинико-эпидемиологических исследований показывают, что повсеместно используемые значения, например, для концентраций магния в плазме крови (0,7 ммоль/л) существенно занижены и, в действительности, соответствуют выраженному дефициту магния. Поэтому большинство случаев дефицита магния в клинических ситуациях не диагностируют.

Учитывая сложности с диагностикой дефицита магния желательно оценить поступление магния с пищей по верифицированным опросникам диеты и проводить профилактику дефицита в группах риска.

Причины дефицита магния можно условно разделить на три категории:

1. Снижение поступления (снижение диетического потребления, алкогольная зависимость и парентеральное питание),

2. Перераспределение из внеклеточного во внутриклеточное (синдром «возобновле-

ния питания» после полного голодания, синдром «голодных костей» после паратиреоидэктомии или при множественных метастазах в кости, диабетический кетоацидоз, острый панкреатит),

3. Повышенные потери через желудочно-кишечный тракт (диарея, рвота, назогастральный зонд, свищи, синдром мальабсорбции, шунтирование тонкого кишечника) или почки (синдром Барттера, синдром Гительмана, семейная гипомagneмия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом, снижение реабсорбции натрия (длительная

инфузия, диуретики), постобструктивная нефропатия, диализ, диуретическая фаза ОПП).

Многие лекарственные препараты могут быть причиной дефицита магния (табл. 2) [12].

Отдельно хочется подчеркнуть тот факт, что примерно у 80% пациентов с артериальной гипертензией, получавших в течение как минимум 6 месяцев либо гидрохлортиазид, либо другой диуретик, выявляется дефицит магния в организме, не смотря на нормальный или даже повышенный уровень этого микроэлемента в сыворотке крови.

**Таблица 2. Лекарственные препараты, приводящие к дефициту магния**

Лекарственный препарат	Частота	патофизиологический механизм	Уровень доказательности
ИПП (омепразол, рабепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол)	13–19%	Нарушение всасывания магния в ЖКТ за счет подавления экспрессии ионных каналов TRPM6 и TRPM7, а также образования нерастворимых солей магния вследствие снижения кислотности среды. Нарушение синтеза ПТГ	В
тиазидные диуретики (гидрохлортиазид, хлортиазид, бендрофлуметиазид)	5–10%	Усиление потерь магния через почки в силу активации РААС на фоне гиповолемии	В
хлорталидон	0,3%	Усиление потерь магния через почки, гиперальдостеронизм	В
аминогликозиды (гентамицин, амикацин, кнамицин, неомицин, нетилмицин, стрептомицин, тобрамицин)	30%	Активация кальций-чувствительного рецептора (CaSR), который экспрессируется на апикальной мембране проксимальных тубул, базолатеральной мембране эпителиоцитов восходящего колена петли Генле и дистальных извитых канальцев	С
бисфосфонаты (алендроновая, ризендроновая, ибандоновая, золендроновая кислоты)	8%	Усиление потерь магния через почки	С
Дигоксин	15–56%	Усиление потерь магния через почки посредством подавления активности $Na^+/K^+$ -АТФазы и нарушения работы натрий-калий-хлоридного котранспортера	С
Амфотерицин В	Не известна	Усиление потерь магния через почки вследствие образования пор в мембанах клеток и их гибели	В
Фоскарнет натрия	Не известна	Образование малорастворимых комплексов с катионами магния	С
Пентамидин	Не известна	Усиление потерь магния через почки вследствие прямого повреждения клеток почек	С
Цисплатин, карбоплатин	56–90%	Усиление потерь магния через почки вследствие прямого повреждающего действия на эпителиоциты дистальных канальцев	В
Моноклональные антитела к рецепторам эпидермального фактора роста (цетуксимаб, панитумумаб, залутумумаб)	34%	Усиление потерь магния через почки в силу угнетения эпидермального фактора роста и снижения активности ионных каналов TRPM6	А

Между ионами магния и фторхинолонами существуют антагонистические взаимодействия:

1. Фторхинолоны нарушают абсорбцию магния за счет воздействия на его почечную фильтрацию.

2. Ионы магния несколько снижают эффективность фторхинолонов за счет комплексообразования.

Курсовая антибиотикотерапия с использованием фторхинолонов может вызывать разрушение структуры соединительной ткани (поражение ахилловых сухожилий). Типичные ультраструктурные повреждения хряща при фторхинолоновой артропатии включали: 1) пучкообразные агрегаты на поверхности и в цитоплазме хондроцитов, 2) отделение клеточной мембраны от матрикса и некротирующихся хондроцитов, 3) разрушение внеклеточного матрикса, 4) набухание митохондрий [13].

Концентрация магния в плазме крови обычно не измеряется в рамках рутинных анализов. Поэтому выявление пациентов с гипомagneмией часто требует клинической настороженности у пациентов с факторами риска (например, хроническая диарея, избыточное употребление алкоголя, прием диуретиков, ингибиторов протонной помпы и тд) или с клиническими проявлениями (например, необъяснимой гипокальциемией, гипокалиемией, нервно-мышечными нарушениями, желудочковыми аритмиями).

## Литература

1. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. Clin Biochem Rev. 2003 May;24(2):47-66.
2. Wisit Cheungpasitporn, Charat Thongprayoon, Qi Qian. Dysmagnesemia in Hospitalized Patients: Prevalence and Prognostic Importance. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.04.023>.
3. Efstratiadis G., Sarigianni M., Gougourelas I. Hypomagnesemia and cardiovascular system. Hippokratia. 2006;10:147-152.
4. Cooper H. A., Domanski M. J., Rosenberg Y., Norman J., Scott J. H., Assmann S. F., McKinlay S. M., Hochman J. S., Antman E. M., MAGIC Trial Investi-

gators Acute ST-segment elevation myocardial infarction and prior stroke: An analysis from the magnesium in coronaries (MAGIC) trial. Am. Heart. J. 2004;148:1012-1019.

5. Moens A. L., Claeys M. J., Timmermans J. P., Vrints C. J. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. Int. J. Cardiol. 2005;100:179-190.

6. Agus Z. S., Morad M. Modulation of cardiac ion channels by magnesium. Annu. Rev. Physiol. 1991;53:299-307.

7. Litonjua A. A. Dietary factors and the development of asthma. Immunol. Allergy Clin. North Am. 2008;28:603-629.

8. Pham P. C., Pham P. M., Pham S. V., Miller J. M., Pham P. T. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2007;2:366-373.

9. Castiglioni S., Cazzaniga A., Albisetti W., Maier J. A. Magnesium and osteoporosis: Current state of knowledge and future research directions. Nutrients. 2013;5:3022-3033.

10. Котова О. В. Влияние стресса на сон человека. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012. № 4 (112). С. 79-82.

11. Altman D., Carroli G., Duley L., Farrell B., Moodley J., Neilson J., Smith D., Magpie Trial Collaborative Group Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The magpie trial: A randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002;359:1877-1890.

12. Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Клепикова М. В. Лекарственно-индуцированный дефицит электролитов. Часть 2. Лекарственно-индуцированная гипомagneмия. РМЖ. 2020;12:36-48.

13. О. А. Громова, И. Ю. Торшин, В. С. Моисеев, М. А. Сорокина. О фармакологических взаимодействиях магния с антибиотиками и дефиците магния, возникающем в результате антибиотикотерапии. Терапия, 2017, № 1.

## References

1. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. Clin Biochem Rev. 2003 May; 24(2):47-66.
2. Wisit Cheungpasitporn, Charat Thongprayoon, Qi Qian. Dysmagnesemia in Hospitalized Patients: Prevalence and Prognostic Importance. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.04.023>.
3. Efstratiadis G., Sarigianni M., Gougourelas I. Hypomagnesemia and cardiovascular system. Hippokratia. 2006;10:147-152.
4. Cooper H. A., Domanski M. J., Rosenberg Y., Norman J., Scott J. H., Assmann S. F., McKinlay S. M., Hochman J. S., Antman E. M., MAGIC Trial Investi-

tors Acute ST-segment elevation myocardial infarction and prior stroke: An analysis from the magnesium in coronaries (MAGIC) trial. *Am. Heart. J.* 2004; 148:1012–1019.

5. Moens A. L., Claeys M. J., Timmermans J. P., Vrints C. J. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *Int. J. Cardiol.* 2005;100:179–190.

6. Agus Z. S., Morad M. Modulation of cardiac ion channels by magnesium. *Annu. Rev. Physiol.* 1991;53:299–307.

7. Litonjua A. A. Dietary factors and the development of asthma. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2008;28:603–629.

8. Pham P. C., Pham P. M., Pham S. V., Miller J. M., Pham P. T. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007;2: 366–373.

9. Castiglioni S., Cazzaniga A., Albisetti W., Maier J. A. Magnesium and osteoporosis: Current

state of knowledge and future research directions. *Nutrients.* 2013;5:3022–3033.

10. Kotova O. V. Vliyanie stressa na son cheloveka. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S. S. Korsakova.* 2012. № 4 (112). S. 79-82.

11. Altman D., Carroli G., Duley L., Farrell B., Moodley J., Neilson J., Smith D., Magpie Trial Collaborative Group Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The magpie trial: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;359:1877–1890.

12. Ostroumova O. D., Kochetkov A. I., Klepikova M. V. Lekarstvenno-inducirovannyj deficit elektrolitov. *CHast' 2. Lekarstvenno-inducirovannaya gipomagnemiya.* *RMZH.* 2020;12:36-48.

13. O. A. Gromova, I. Yu. Torshin, V. S. Moiseev, M. A. Sorokina. O farmakologicheskikh vzaimodejstviyah magniya s antibiotikami i deficite magniya, vznikayushchem v rezul'tate antibiotikoterapii. *Terapiya,* 2017, № 1.

Поступила 02.11.2023 г.