

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017
УДК 616.152.46-008.64-02:617-089

Свиридов С.В., Веденина И.В., Кочергин В.Г.

ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ ГИПОМАГНИЕМИИ У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии лечебного факультета, 117997, г. Москва

♦ Своевременная диагностика и коррекция нарушений водно-электролитного баланса (ВЭБ) играют важнейшую роль на этапах лечения хирургических больных. Многие пациенты поступают в клинику уже с выраженными нарушениями содержания таких катионов, как калий, натрий, кальций. Особенно ожидаем дисбаланс электролитов у пациентов с острой абдоминальной патологией — перитонитом, кишечной непроходимостью, острым панкреатитом и т.д. В то же время расстройство ВЭБ у хирургических больных могут быть обусловлены не только основной хирургической патологией. Следует учитывать наличие ряда сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек, эндокринных желез, желудочно-кишечного тракта, а также продолжительного приема различных групп лекарственных препаратов. В данной статье будут рассмотрены различные аспекты формирования гипомagneмии в периоперационном периоде у хирургических больных. Определена важность динамического контроля уровня магния (Mg^{2+}) в плазме крови.

Ключевые слова: обзор; гипомagneмия; дисбаланс электролитов; острый панкреатит; сахарный диабет; ингибиторы протонной помпы; послеоперационный период.

Для цитирования: Свиридов С.В., Веденина И.В., Кочергин В.Г. Вероятность развития гипомagneмии у хирургических больных. *Российский медицинский журнал*. 2017; 23(3): 158—164. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-3-158-164>

Для корреспонденции: Свиридов Сергей Викторович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, E-mail: sergey.sviridov.59@mail.ru

Sviridov S.V., Vedenina I.V., Kochergin V.G.

THE POSSIBILITY OF DEVELOPMENT OF HYPOMAGNESEMIA OF SURGICAL PATIENTS

The N.I. Pirogov Russian national research medical university Minzdrav of Russia, 117997, Moscow, Russian Federation

♦ The modern diagnostic and correction of disorders of water-electrolytic balance plays a most important role on stages of treatment of surgical patients. Many patients are accepted into hospital already with expressed disorders of content of such cations as potassium, sodium, calcium. Especially is expected outbalance of electrolytes in patients with acute abdominal pathology — peritonitis, intestinal obstruction, acute pancreatitis, etc. At the same time, disorders of water-electrolytic balance in surgical patients can be conditioned not only by main surgical pathology. One is to consider presence of number of concomitant diseases of cardio-vascular system, kidneys, endocrine glands, gastrointestinal tract and also prolonged intake of various groups of medications. The article analyzes various aspects of development of hypomagneemia during perioperative period in surgical patients. The importance of dynamic control of level of Magnesium (Mg^{2+}) in blood plasma is established.

Keywords: review; hypomagneemia; outbalance of electrolytes; acute pancreatitis; diabetes mellitus; inhibitors of proton pump; post-operative period.

For citation: Sviridov S.V., Vedenina I.V., Kochergin V.G. The possibility of development of hypomagneemia of surgical patients. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2017; 23(3): 158—164. (In Russ.) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-3-158-164>

For correspondence: Sergey V. Sviridov, doctor of medical sciences, professor, the head of the chair of anesthesiology, resuscitation science and intensive therapy of the medical faculty the N.I. Pirogov Russian national research medical university Minzdrav of Russia, 117997, Moscow, Russian Federation, E-mail: sergey.sviridov.59@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 22.12.16
Accepted 23.12.16

Вопросы диагностики и коррекции водно-электролитного баланса (ВЭБ) у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по-прежнему являются предметом широкого обсуждения и изучения не только анестезиологами-реаниматологами, но и врачами других специальностей: хирургами [1], терапевтами и кардиологами [2—5], неврологами [6], эндокринологами [7, 8], гастроэнтерологами [9], акушерами-гинекологами [10, 11] и др. Это не случайно, так как многие заболевания сопровождаются различными нарушениями ВЭБ, что отражается на функциональном состоянии всех систем жизнеобеспечения человека: сердечно-сосудистой системы (ССС) [12, 13], желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почки характерно реагируют на изменения ВЭБ [14]. Возможно развитие тяжелых расстройств центральной нервной системы (ЦНС) [15], существенно нарушаются показатели кислотно-основного состояния [16, 17] и др.

В большинстве случаев расстройства ВЭБ у хирургических больных действительно связаны с основным заболеванием. Наиболее четко это прослеживается у пациентов с острой абдоминальной патологией: перитонитами, кишечной непроходимостью, стенозом выходного отдела желудка, острым панкреатитом или панкреонекрозом, при которых наличие дисбаланса катионов и анионов — калия (K^+), натрия (Na^+), кальция (Ca^{2+}), хлора (Cl^-), бикарбоната (HCO_3^-) — является клинически ожидаемым, что априори подразумевает выполнение врачами своевременной их диагностики, коррекции и динамического контроля.

В то же время дисбаланс электролитов в плазме крови может быть обусловлен не только хирургическими причинами, но и рядом хронических сопутствующих заболеваний, длительным приемом отдельных групп лекарственных препаратов (ЛП), проведением химиотерапии у онкологических больных [18]. Серьезные рас-

стройства электролитного баланса могут возникнуть у людей с ожирением и метаболическим синдромом [19, 20, 21]. Все тесно взаимосвязано, поэтому данные анамнеза у пациентов хирургического профиля в предоперационном периоде должны быть тщательно оценены.

Безусловно, базовые основы ВЭБ у человека в норме и при патологических состояниях в целом хорошо изучены, а корригирующая терапия отдельных электролитов в плазме крови отлажена и стандартизована. Поэтому выглядит немалым, что в структуре рутинных биохимических исследований у больных в ОРИТ как бы «за бортом динамического контроля» остается исследование уровня магния (Mg^{2+}) — важнейшего и четвертого по распространенности электролита в организме человека, второго после внутриклеточного катиона K^+ . Именно Mg^{2+} участвует в работе более 300 ферментов, среди которых кокарбоксилаза, супероксиддисмутаза, каталаза, гексокиназа, аденилатциклаза, гуанилатциклаза, натрий-калиевая-АТФаза и др. [12, 13, 22—28]. Не случайно отдельные авторы говорят о магнии «забытый электролит» [29].

В данной статье нам бы хотелось сделать акцент на необходимости рутинного исследования Mg^{2+} у пациентов в ОРИТ, рассмотреть ряд клинических ситуаций, при которых существует вероятность развития гипомагниемии (ГМЕ) у хирургических больных.

Магний в организме человека: физиологическая значимость, суточная потребность, содержание, распределение

Люди должны потреблять магний регулярно. Именно данный электролит необходим для синтеза белка, ДНК и РНК. Ионы Mg^{2+} участвуют в метаболизме инсулина, регуляции мышечного и вазомоторного тонуса, от магния зависят возбудимость сердечной мышцы, уровень артериального давления. Принципиально присутствие магния на этапах синтеза глутатиона — основного внутриклеточного антиоксиданта [26, 27]. Ионы Mg^{2+} активно участвуют в гликолизе, способствуя образованию фосфата глюкозы и дифосфата фруктозы, облегчают образование пировиноградной кислоты, ускоряют образование АТФ из АДФ, поддерживают работу митохондрий [28], снижают агрегационную способность тромбоцитов [6], участвуют в синтезе белков соединительной ткани [22]. Безусловно, указанный перечень функциональной значимости Mg^{2+} далеко не полный, но и представленные сведения позволяют высказать суждение о том, что в клинической практике у хирургических больных, особенно в послеоперационном периоде (ПП), именно с его дефицитом могут быть связаны некоторые осложнения со стороны ССС, пролонгируется время проведения искусственной вентиляции легких, увеличивается продолжительность лечения, повышается летальность и др. [25, 27, 28]. Считается, что в организме взрослого человека содержится 21—28 г магния (~20 ммоль на 1 кг обезжиренной массы тела), из которых 50—53% находится в костях, 19% — в мягких тканях, 1% — во внеклеточном пространстве и только 0,3% общего магния содержится в сыворотке крови [25, 26]. Необходимо учитывать, что с возрастом содержание Mg^{2+} в костной ткани уменьшается и это отражается на скорости его высвобождения для компенсации ГМЕ. Примерно 20—30% Mg^{2+} связано с белками и только 5—10% составляет так называемый свободный магний, играющий важнейшую роль в регуляции внутриклеточного Mg^{2+} , содержание которого

в клетке составляет 5—20 ммоль/л. В целом общее содержание магния у человека массой 70 кг составляет от 1000 до 1120 ммоль [26].

Суточная потребность в Mg^{2+} у взрослых людей в возрасте 31—70 лет варьирует в зависимости от пола и составляет 420 мг для мужчин и 320 мг для женщин [24]. Уменьшение количества ежедневно принимаемого магния может компенсироваться возрастающей его адсорбцией в кишечнике и уменьшением выделения через почки. Эти процессы транспорта Mg^{2+} регулируются рядом гормонов, включая антидиуретический пептид, глюкагон, кальцитонин, паратгормон и инсулин [22]. Ключевую роль в реабсорбции магния играют почки [14], через которые ежедневно проходит около 2400 мг магния. В петле Генле реабсорбируется до 60% и только 5% (120 мг) Mg^{2+} выводится из организма.

Референтные значения магния в плазме крови

Каждая лаборатория в зависимости от методики исследования может иметь свою «норму» для биохимических показателей, но если референтные значения для K^+ , Na^+ , Ca^{2+} в целом сопоставимы при интерпретации, то в отношении Mg^{2+} имеется ряд расхождений. Например, U. Gröber и соавт. [26] определяют норму для магния 0,76—1,15 ммоль/л. В. Hansen и соавт. [13] указывают диапазон 0,71—0,94 ммоль/л. R. Djagbletey и соавт. [28] оценивают норму Mg^{2+} в диапазоне 0,74—1,03 ммоль/л, S. Kumar и соавт. [27] — в диапазоне 0,61—1,02 ммоль/л (1,5—2,5 мг/дл), S. Pham [24] — в диапазоне 0,70—1,05 ммоль/л (1,7—2,6 мг/дл). Что касается определения клинически значимого уровня ГМЕ, то в этом случае больше единства. В. Hansen и соавт. [13] полагают, что опасной является ГМЕ < 0,66 ммоль/л (1,6 мг/дл). При этом считается, что выраженные симптомы ГМЕ проявляются только при уровне Mg^{2+} < 0,5 ммоль/л [24, 30, 31]. Тем не менее врачам в ОРИТ настоятельно рекомендуется обращать более пристальное внимание на пациентов, у которых концентрация Mg^{2+} в плазме крови находится в диапазоне 0,5—0,74 ммоль/л, а также у больных с пролонгированным интервалом Q—T на ЭКГ, при наличии гипокалиемии (ГК) ($K^+ \leq 3,0$ ммоль/л) и $Ca^{2+} \leq 2,0$ ммоль/л.

Взаимосвязь ГМЕ с дисбалансом других электролитов и микронутриентов

Следует учитывать, что ГМЕ, как правило, не протекает изолированно, а связана с дефицитом других электролитов [23, 25—27, 32]. Наиболее отчетливо это проявляется в отношении K^+ , Ca^{2+} и фосфора. В частности, H. Dimke и соавт. выявили сочетание ГК и ГМЕ у 60% больных, а гипокальциемию и ГМЕ у 40% пациентов [14]. R. Djagbletey и соавт. [28], проанализировав результаты исследований, проведенных у хирургических больных, отметили, что из 68 пациентов с исходной ГМЕ у 31 (45,5%) отмечена ГК. Нельзя сбрасывать со счетов и тот факт, что именно Mg^{2+} играет ключевую роль в активном транспорте ионов Ca^{2+} и K^+ через клеточные мембраны. Схожие результаты были получены M. Zafar и соавт. [33]: ГК у 58,82% пациентов, гипонатриемия у 47,05% больных, гипокальциемия и гипофосфатемия сопровождали ГМЕ соответственно у 70,58 и 29,41% больных.

Клинически значимым является формирование ГМЕ на фоне дефицита селена, витамина D, тиамин (Mg^{2+} необходим для преобразования тиамин в тиаминпирофосфат), при недостаточном поступлении витамина B_6 [26].

У большинства хирургических пациентов в ОРИТ (особенно с абдоминальной инфекцией) развивается гипоальбуминемия, что также характерно для формирования ГМЕ.

Предложен ряд формул расчета дефицита Mg^{2+} в зависимости от концентрации альбумина в плазме крови, в частности:

$$\text{корректированный } Mg^{2+} (\text{ммоль/л}) = Mg^{2+} (\text{ммоль/л}) + 0,005 \times (40 - \text{альбумин } [\text{г/л}]).$$

В целом считается, что развитие ГМЕ у пациентов в критическом состоянии является плохим прогностическим признаком и сопровождается более высокой летальностью [13, 34]. М. Safavi и соавт. [35] отмечают, что из 100 пациентов, поступивших в ОРИТ, у 51% исходно была выявлена ГМЕ. При этом летальность в данной группе составила 55% против 35% у больных с нормальным уровнем Mg^{2+} в плазме крови. Похожие данные по результатам лечения хирургических больных публикуют М. Zafar и соавт. [33], которые отметили, что в группе пациентов с исходной ГМЕ летальность составила 74,47%, в группе пациентов с нормальным содержанием Mg^{2+} в крови — 36% ($p = 0,004$). При этом у 42% больных с исходной ГМЕ имелись признаки формирования полиорганной недостаточности.

К сожалению, масштабы развития ГМЕ у больных в ОРИТ окончательно не определены, а бессимптомная ГМЕ по-прежнему существует и оказывает свое негативное влияние на результаты лечения. Как полагает В. Hansen, многое зависит именно от темпов развития ГМЕ, а не от фактического содержания Mg^{2+} в сыворотке крови [13].

Гипомагниемия у больных в стационаре и в ОРИТ

Средние показатели развития ГМЕ в популяции пациентов крупных многопрофильных стационаров варьируют от 2—5 до 20%, но у больных в ОРИТ они всегда выше — 65—68% [13, 25, 27, 28, 32, 35, 36].

Некоторые исследователи определяют более низкий уровень Mg^{2+} у лиц с низким социальным статусом, что связано с недостаточным поступлением электролита с пищей, но R. Djagbletey и соавт. [28] не выявили такой закономерности. Мы полагаем, что данный аспект также должен учитываться при оценке питательного статуса пациентов при госпитализации в клинику.

М. Chen и соавт. [37] оценили уровень Mg^{2+} в плазме крови у 342 пациентов непосредственно на момент госпитализации в ОРИТ. Нормальный уровень магния выявлен у 64,7% больных, ГМЕ и гипермагниемия — соответственно у 27,3 и 8,0%. У большинства были заболевания ЦНС и пневмония, меньшее число составили хирургические больные после абдоминальных и торакальных операций, а также пациенты с сепсисом. Авторы выявили, что в группе больных с ГМЕ по сравнению с пациентами, у которых содержание Mg^{2+} в плазме крови соответствовало норме, показатели тяжести состояния по SOFA составили $6,86 \pm 3,12$ балла против $5,46 \pm 2,75$ балла ($t = -2,930$, $p = 0,004$), отмечены более длительное пребывание пациентов в ОРИТ и более высокая смертность [54,9% (56/102) против 33,88% (82/242), $p = 0,010$].

Чрезвычайно интересна публикация S. Urala и соавт. [38], в которой приведены результаты метаанализа шести крупных исследований у 1550 пациентов в ОРИТ. Подтверждено, что больные в критическом состоянии с ГМЕ имели повышенный риск смертности (95% CI:

1,48—2,44, $p < 0,001$), у них чаще возникала потребность в проведении ИВЛ, увеличивалась продолжительность лечения. К аналогичному выводу пришли S. Kumar и соавт. [27], проанализировавшие результаты лечения 651 пациента в ОРИТ. Авторы отметили, что у больных с ГМЕ медиана продолжительности лечения в ОРИТ составила 5,46 дня против 3,93 дня у пациентов с нормальным содержанием магния в плазме крови. У 56,8% больных с ГМЕ требовалось проведение ИВЛ против 24,6% больных с его нормальным содержанием в плазме. Летальность у больных с ГМЕ составила 38,56% против 14,73%, что существенно.

Гипомагниемия у хирургических больных

Самым простым объяснением развития ГМЕ у хирургических больных в периоперационном периоде может быть наличие стресса, болевого синдрома, ощущение тревоги и т.д., при которых гиперкатехолемиа играет существенную роль в «перемещении» ионов Mg^{2+} из плазмы в клетку [28]. Нельзя исключать и острые водно-электролитные нарушения, связанные с диареей или рвотой, потерей магния из ЖКТ по назогастральному зонду, через кишечные свищи, на фоне длительного парентерального питания, лечения ионообменными смолами и др.

Становится очевидным, что следует избегать дефицита Mg^{2+} в ПП в отделениях интенсивной терапии [28]. Дисбаланс магния может быть следствием и отдельных методов интенсивной терапии. Например, К. Но и А. Leonard [39] указывают на высокую вероятность развития ГМЕ у больных после массивных гемотрансфузий (ГТ). Авторы проанализировали лечение 298 пациентов, которым в течение 24 ч выполнены многократные ГТ, и отметили, что у 172 (58%) пациентов средняя концентрация Mg^{2+} составила 0,68 ммоль/л. При этом наиболее низкие его значения были связаны с самыми низкими концентрациями ионизированного Ca^{2+} (коэффициент корреляции Спирмена 0,377; $p = 0,001$).

Характерно ли развитие ГМЕ в острых хирургических абдоминальных и внеабдоминальных ситуациях, вопрос также не простой. R. Djagbletey и соавт. [28] приводят результаты исследований магния в плазме крови у 102 пациентов с острыми хирургическими заболеваниями: ущемленной грыжей (27,5%), острым аппендицитом (21,6%), кишечной непроходимостью (19,6%), острым панкреатитом, перфорациями желудка и двенадцатиперстной кишки, эмпиемой желчного пузыря. Характерно, что у 55,9% пациентов начало заболевания сопровождалось обильной рвотой, у 6% — диареей, а 38% больных страдали алкоголизмом. Распространенность ГМЕ среди указанных групп больных составила 68% при средних значениях Mg^{2+} $0,66 \pm 0,20$ ммоль/л.

• Резекция тонкой кишки и синдром короткой кишки

Как указано выше, примерно одна треть потребленного в сутки магния (в среднем около 360 мг, 15 ммоль) всасывается в тонкой кишке (наиболее активные зоны — это тощая кишка и дистальный отдел подвздошной кишки), еще 20 мг (0,8 ммоль) всасываются в толстой кишке [26, 40]. Поэтому логично предположить, что обширная резекция ЖКТ может существенно нарушать реабсорбцию Mg^{2+} [41].

С. Braga и соавт. [42] изучили направленность изменения уровня Mg^{2+} в плазме крови у 22 пациентов с синдромом короткой кишки (СКК), которые получали

полное парентеральное питание (ППП). В качестве контроля исследования магния также были выполнены у здоровых добровольцев. Авторы отмечают, что средние значения Mg^{2+} в плазме у пациентов, находящихся на ППП, составили $1,0 \pm 0,4$ мэкв/л против $1,8 \pm 0,1$ мэкв/л в группе контроля, что подтверждает факт развития ГМЕ у больных с СКК и требует не только тщательного мониторинга данного электролита, но и своевременной коррекции его недостатка. Аналогичные исследования провели L. Scherckenbach и соавт. [43], доказав, что у взрослых хирургических больных на ППП при недостаточном дополнительном введении магния всегда формируется ГМЕ. S. Miranda и соавт. [44] отмечают, что у 40% больных после резекции кишечника отмечалась выраженная ГМЕ.

• **Острый панкреатит и ГМЕ.** Наиболее типичным и характерным для острого панкреатита (ОП) нарушением баланса электролитов плазмы крови является развитие гипокальциемии. Об этом феномене хорошо известно [45, 46]. Исследования показывают, что определенную роль в ее развитии играют гипоальбуминемия, а также отложение и секвестрация ионизированного кальция в зонах жирового некроза с образованием кальциевых комплексов. Не исключают и роль стресса при сепсисе, когда увеличивается число циркулирующих катехоламинов, что вызывает смещение циркулирующего кальция в клетку, приводящее к относительной гипокальциемии. Повышается секреция паратиреоидного гормона (ПТГ), что усиливает внутриклеточную перегрузку кальцием. В зонах жирового некроза также обнаружено отложение магния. Поэтому предположить вероятность развития ГМЕ у больных ОП или панкреонекрозом также логично.

Как отмечено выше, исследование Mg^{2+} не является рутинным в практике ОРИТ, а значит, врачам следует больше ориентироваться на клиническую картину, а также на ЭКГ-исследование. L. Huang и соавт. [47] отметили, что у всех пациентов с ОП, у которых исходно была выявлена ГМЕ, регистрировалась синусовая тахикардия; у части больных на электрокардиограмме выявлена депрессия сегмента ST, также возможно появление аномальной T-волны, а главное — опасное удлинение интервала Q—T.

• **Онкологические заболевания.** Возникает много вопросов о специфичности изменения отдельных электролитов и микронутриентов при поражении онкологическим процессом отдельных органов или систем у человека [18]. Имеются как сторонники, так и противники данного положения. В то же время исследования в данном направлении ведутся. F. Shen и соавт. [48] представили результаты метаанализа, позволившего оценить корреляцию уровня в сыворотке крови селена (Se), меди (Cu), Mg^{2+} у больных раком щитовидной железы. Проанализировав результаты восьми исследований по данному вопросу (обследован 1291 пациент), авторы пришли к заключению, что у больных раком щитовидной железы наиболее низкие концентрации в сыворотке крови Se и Mg на фоне повышенных значений меди. J. Streb и соавт. [18] отметили, что ГМЕ развилась у 29,6% больных с метастазами колоректального рака на фоне химиотерапии цетуксимабом.

• **ГМЕ у больных с сепсисом.** Mg^{2+} играет важную роль при сепсисе, что связано с увеличением высвобождения эндотелина и провоспалительных цитокинов. Более того, у больных с сепсисом ГМЕ встречается в 2 раза

чаще, а сепсис рассматривают как независимый фактор риска развития ГМЕ у больных в ОРИТ [27].

Сопутствующие заболевания как фактор развития ГМЕ

Современные хирургические больные — это пациенты с многочисленными сопутствующими заболеваниями ССС, хроническими заболеваниями легких и почек, сахарным диабетом (СД) и т.д. Кратко рассмотрим некоторые заболевания в контексте развития ГМЕ.

• **Хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ).** Длительное злоупотребление алкоголем и развитие ГМЕ взаимосвязаны [25, 49]. Данные литературы указывают на наличие ГМЕ у 30—80% людей, злоупотребляющих алкоголем, что может быть обусловлено как недостаточным питанием, так и хронической диареей [27]. Алкоголь также стимулирует почечную экскрецию Mg^{2+} , которая увеличивается из-за алкогольного кетоацидоза, гипофосфатемии и гиперальдостеронизма в результате заболевания печени. Учитывая, что ХАИ является наиболее частым сопутствующим заболеванием или провоцирующим фактором, в частности для ОП, вероятность развития ГМЕ у пациентов с данной хирургической патологией достаточно велика. Это следует учитывать при сборе анамнеза у больных с ОП и более тщательно оценивать клиническую картину и биохимические показатели крови.

У больных с ХАИ наиболее часто отмечается удлинение интервала Q—T на электрокардиограмме. Удлиненный интервал Q—T у здоровых людей встречается в 0,0017—0,31% случаев [40].

• **Сахарный диабет.** Число хирургических больных с сопутствующим СД увеличивается с каждым годом. В многочисленных исследованиях показано, что развитие ГМЕ выявляется у 25—38% людей, страдающих СД, что связано либо с избыточной потерей Mg^{2+} через почки, либо с развитием кетоацидурии [3]. S. Ramadass и соавт. [8] выявили обратную корреляцию между уровнем магния в плазме крови и величиной гликозилированного гемоглобина (HbA1c) у больных СД 2-го типа.

Существует также тесная взаимосвязь между ГМЕ, стресс-ответом и резистентностью к инсулину у хирургических больных в ПП [19, 26, 27, 50]. Как полагают, резистентность к инсулину следует ожидать при уровне Mg^{2+} менее 0,75 ммоль/л [26].

• **Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ).** Наиболее быстро ГМЕ развивается при острых ССЗ [5, 39]. Например, в 80% случаев при инфаркте миокарда (ИМ) в течение первых 48 ч после сердечного приступа. Механизм развития сложен, но считается, что это связано с перемещением Mg^{2+} в клетку. Не исключена также роль стресса из-за увеличения содержания катехоламинов в плазме крови у больных ИМ. Таким образом, магний крайне важен для нормального функционирования клеток миокарда, так как поддерживает процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях для образования молекул АТФ и адекватной работы трансмембранного ионного насоса [30].

• **Мигрень и частые головные боли.** Ряд публикаций указывает на то, что ГМЕ может лежать в основе развития мигрени и усиливаться во время приступа. F. Assarzagdegan и соавт. [51] сравнили уровень Mg^{2+} в плазме крови у соматически здоровых людей и у людей, страдающих мигренью. Отмечены достоверные различия между группами: $1,3 \pm 0,4$ мг/дл против $1,09 \pm 0,2$ мг/дл ($p < 0,0001$). Авторы подчеркивают, что уровень

Характерные клинические и биохимические проявления ГМЕ на фоне приема ингибиторов протонной помпы [40]

Ингибиторы протонной помпы	Симптомы	Изменения лабораторных показателей
Омепразол	Диарея, рвота, галлюцинации, судороги, парестезии, симптом Труссо, трепетание предсердий, большие эпилептические припадки	ГМЕ, гипокальциемия, гипофосфатемия, гипокалиемия, снижение уровня Mg^{2+} в моче, нормальный уровень ПТГ, снижение уровня витамина D
Эзомепразол	Вялость, мышечные судороги в конечностях и животе	ГМЕ, гипокальциемия, гипокалиемия, низкие уровни ПТГ в сыворотке крови, низкий уровень магния в моче
Омепразол, эзомепразол, пантопризол, рабепразол	Увеличение интервала $Q-T$, депрессия сегмента ST.	ГМЕ и гипокальциемия без соответствующего увеличения уровня ПТГ, гипокалиемия

сывороточного магния у людей, страдающих мигренью, будет всегда ниже нормы, особенно во время приступа.

Вероятность развития ГМЕ на фоне длительного применения отдельных групп лекарственных препаратов

Вачам следует помнить, что развитие ГМЕ может быть связано не только с заболеваниями ЖКТ, почек, эндокринной системы, но и являться побочным эффектом ряда ЛП: антибиотиков (аминогликозидов, амфотерицина, гентамицина, тобрамицина и др.), которые блокируют резорбцию Mg^{2+} в петле Генле; на фоне химиотерапии цисплатином у онкологических больных [25]; продолжительного приема диуретиков, сердечных гликозидов (увеличивают поступление Mg^{2+} в клетку), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [28]. Увеличивается число публикаций о роли ингибиторов протонной помпы (ИПП) в развитии ГМЕ [13].

Ингибиторы протонной помпы. В настоящее время на фармацевтическом рынке России зарегистрировано несколько групп ИПП, которые востребованы для снижения продукции соляной кислоты в желудке лицами, страдающими язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, хроническим гастритом, регулярно и продолжительно принимающими гормоны или нестероидные противовоспалительные препараты и др. [40]. Безусловно, последние генерации ИПП более эффективны и вызывают меньшее число ГМЕ, чем родоначальник ИПП омепразол [52].

Напомним, что впервые развитие ГМЕ на фоне приема ИПП было описано в 2006 г. и впоследствии подтверждено многочисленными исследованиями [25, 32, 53—58]. Более того, в 2011 г. FDA (Food and Drug Administration, США) в своем релизе официально уведомило об этом феномене [56]. Полагают, что ИПП нарушают абсорбцию Mg^{2+} в ЖКТ. В. Hansen и соавт. [13] описывают клинический случай выявления выраженной ГМЕ у 40-летней женщины, поступившей в клинику с жалобами на тошноту, усталость и диарею. У больной отмечались признаки дегидратации, на фоне которой сформировалась вторичная острая почечная недостаточность. Показатели кровообращения: АД 103/80 мм рт. ст., ЧСС 125 в 1 мин. При сборе анамнеза установлено, что пациентка на протяжении нескольких лет ежедневно принимала 20—40 мг омепразола и 20 мг аторвастатина. Через 5 ч после госпитализации состояние больной резко ухудшилось: развились судороги, акроцианоз, потеря сознания. На электрокардиограмме — пируэт желудочковой тахикардии. Внутривенно болюсно было введено 20 ммоль магния, после чего отмечено восстановление синусового ритма, больная пришла в сознание. Лабораторные показатели свидетельствовали о наличии тяжелой степени ГМЕ ($Mg^{2+} < 0,27$ ммоль/л). На протяжении

2 нед в стационаре больная ежедневно получала препараты магния, выписана домой в удовлетворительном состоянии, но спустя 3 мес вновь госпитализирована с тяжелой ГМЕ ($Mg^{2+} 0,27$ ммоль/л). Было не совсем понятно, почему на фоне ежедневного приема добавок Mg^{2+} его уровень был существенно ниже нормы (референтные значения $Mg^{2+} 0,71—0,94$ ммоль/л). Проанализировав ситуацию, врачи пришли к выводу, что ГМЕ являлась следствием побочного действия омепразола, который применялся в течение 13 лет, а исследование Mg^{2+} в плазме крови пациенткой не проводилось последние 6 лет. Прием ИПП был приостановлен. В течение последующих 5 мес уровень Mg^{2+} в плазме крови стабилизировался.

M. Florentin и соавт. [40] представили сводные данные о побочных эффектах длительного приема различных ИПП (см. таблицу).

Продолжительность приема ИПП до развития ГМЕ может варьировать в широких пределах — от 14 дней до 13 лет и восстанавливаться до нормы в течение 4 дней после их отмены [54, 57]. Создание и клиническое внедрение новых препаратов ИПП, безусловно, существенно снизили вероятность развития ГМЕ [59].

Заключение

Если обобщить публикации последних 3—4 лет, в которых рассматриваются аспекты развития ГМЕ у хирургических больных и пациентов в ОРИТ, то общее мнение таково, что концентрация Mg^{2+} в плазме крови должна быть проанализирована у всех пациентов с выраженными нарушениями других электролитов (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}). Особое значение приобретает исследование Mg^{2+} у больных, находящихся в критическом состоянии, так как выраженная ГМЕ ($<0,5$ ммоль/л) является плохим прогностическим фактором.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п. п. 4—5, 8, 11—21, 23—29, 31—49, 51—52, 54—59 см. REFERENCES)

1. Шаповальянц С.Г., Ларичев С.Е., Жемухова З.А., Солдатова Н.А., Смирнов И.А. Прогнозирование эффективности консервативной терапии при острой спаечной тонкокишечной непроходимости. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011; (1): 57—62.
2. Былова Н.А. Калия и магния аспарагинат в практике терапевта. *Трудный пациент*. 2013; (1): 21—4.
3. Трисветова Е.Л. Магний в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в фармакологии*. 2012; 8(4): 545—53.
4. Чуканова Е.И. Применение магния (Магнерот) в лечении сосудистых заболеваний. *Лечащий врач*. 2008; (5-6): 11—6.
5. Султанова Л.М. Проблемы диагностики и лечения диабетического кетоацидоза у детей и подростков. *Вестник современной*

- клинической медицины. 2016; 9(2): 93—7.
9. Костюченко Л.Н. Нарушения калий-магниевого гомеостаза и его коррекция в ходе нутриционной поддержки больных гастроэнтерологического профиля. *Трудный пациент*. 2010; 8(10): 40—7.
 10. Иванова Н.Г., Петрова П.Г., Голубев А.М., Потопов А.Ф. Оценка нарушений гемодинамики и водного баланса у беременных с гестозом во время операции кесарево сечение. *Якутский медицинский журнал*. 2013; (4): 16—9.
 22. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. *РМЖ*. 2008; 16(4): 230—8.
 30. Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р., Кадышев В.А., Соколов А.Ю. Нарушения калий-магниевого гомеостаза в клинической практике: коррекция сбалансированным раствором калия и магния аспарагината. *Лечащий врач*. 2014; (2): 27—32.
 50. Рашид М.А., Карпова Н.Ю., Погонченкова И.В., Шостак Н.А., Ядров М.Е., Сурихина Я.И. Магний в клинике внутренних болезней. *РМЖ*. 2015; 23(28): 1705—9.
 53. Захарова Н.В. Подводные камни длительной кислотосупрессии ингибиторами протонной помпы. *Лечащий врач*. 2014; (8): 21—6.

REFERENCES

1. Shapoval'yants S.G., Larichev S.E., Zhemukhova Z.A., Soldatova N.A., Smirnov I.A. Nonoperative treatment efficacy prognosis in acute small bowel obstruction. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2011; (1): 57—62. (in Russian)
2. Bylova N.A. Potassium-magnesium asparaginate in internal medicine. *Trudnyyatsient*. 2013; (1): 21—4. (in Russian)
3. Trisvetova E.L. Magnesium in clinical practice. *Ratsional'naya farmakoterapiya v farmakologii*. 2012; 8(4): 545—53. (in Russian)
4. Chakraborty P.K., Hoque M.R., Paul U.K., Husain F. Serum magnesium status among acute myocardial infarction patients in Bangladesh. *Mymensingh Med J*. 2014; 23(1): 41—45.
5. Vassalle C., Battaglia D., Vannucci A., Chatzianagnostou K., Landi P., Arvia C. et al. Low magnesium is not a significant predictor of hard events in acute myocardial infarction. *BBA Clin*. 2016; (5): 130—3.
6. Chukanova E.I. Magnesium (Magnerot) in the treatment of vascular diseases. *Lechashchivy vrach*. 2008; (5-6): 11—6. (in Russian)
7. Sultanova L.M. Problems of diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2016; 9(2): 93—7. (in Russian)
8. Ramadass S., Basu S., Srinivasan A.R. SERUM magnesium levels as an indicator of status of Diabetes Mellitus type 2. *Diabetes Metab. Syndr*. 2015; 9(1): 42—5.
9. Kostuchenko L.N. Violations of potassium-magnesium homeostasis and its correction in the nutritional support of patients with gastrointestinal profile. *Trudnyyatsient*. 2010; 8(10): 40—7. (in Russian)
10. Ivanova N.G., Petrova P.G., Golubev A.M., Potapov A.F. Evaluation of hemodynamics and water balance disorders in pregnant women with gestosis during caesarean section operation. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; (4): 16—9. (in Russian)
11. Yang S.J., Hwang S.Y., Baik S.H., Lee K.W., Nam M.S., Park Y.S. et al. Serum magnesium level is associated with type 2 diabetes in women with a history of gestational diabetes mellitus: the Korea National Diabetes Program study. *J. Korean Med. Sci*. 2014; 29(1): 84—9.
12. Lameris A.L., Monnens L.A., Bindels R.J., Hoenderop J.G. Drug-induced alterations in Mg²⁺ homeostasis. *Clin. Sci (Lond)*. 2012; 123(1): 1—14.
13. Hansen B.A., Bruserud Ø. Hypomagnesemia as a potentially life-threatening adverse effect of omeprazole. *Oxf. Med. Case Reports*. 2016; 2016(7): 147—9.
14. Dimke H., Monnens L., Hoenderop J.G., Bindels R.J. Evaluation of hypomagnesemia: lessons from disorders of tubular transport. *Am. J. Kidney Dis*. 2013; 62(2): 377—83.
15. Lee J.W. Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients. *Electrolyte Blood Press*. 2010; 8(2): 72—81.
16. Gunnerson K.J. Clinical review: The meaning of acid—base abnormalities in the intensive care unit part I — epidemiology. *Crit. Care*. 2005; 9(5): 508—16.
17. Wartak S.A., Mehendale R.A., Freda B., Verma A., Rose D.N. Altered mental status and low anion gap in a patient with sickle cell anemia: a case report. *J. Med. Case Rep*. 2012; (6): 72.
18. Streb J., Püsküllüoğlu M., Głanowska I., Ochenduszkowski S., Konopka K., Łupkowski R. et al. Assessment of frequency and severity of hypomagnesemia in patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab, with a review of the literature. *Oncol. Lett*. 2015; 10(6): 3749—55.
19. Rayssiguier Y., Libako P., Nowacki W., Rock E. Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation. *Magnes. Res*. 2010; 23(2): 73—80.
20. Nielsen F.H. Magnesium, inflammation, and obesity in chronic disease. *Nutr. Rev*. 2010; 68(6): 333—40.
21. Morais J.B., Severo J.S., Santos L.R., de Sousa Melo S.R., de Oliveira Santos R., de Oliveira A.R. et al. Author information Role of Magnesium in Oxidative Stress in Individuals with Obesity. *Biol. Trace Elem. Res*. 2016; 176(1): 20—6.
22. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Dysplasia of connective tissue, cell biology and molecular mechanisms of effects of magnesium. *RMJ*. 2008; 16(4): 230—8. (in Russian)
23. González E.P., Santos F., Coto E. Magnesium homeostasis. Etiopathogeny, clinical diagnosis and treatment of hypomagnesaemia. A case study. *Nefrologia*, 2009; 29(6): 518—24. (in Spanish)
24. Pham P.C., Pham P.A., Pham S.V., Pham P.T., Pham P.M., Pham P.T. Hypomagnesemia: a clinical perspective. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis*. 2014; 7: 219—30.
25. Denny J.T., Pantin E., Chiricolo A., Tse J., Jan T., Chaudhry M. et al. Lower incidence of hypo-magnesemia in surgical intensive care unit patients in 2011 versus 2001. *J. Clin. Med. Res*. 2015; 7(4): 253—6.
26. Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015; 7(9): 8199—226.
27. Kumar S., Honmode A., Jain S., Bhagat V. Does magnesium matter in patients of Medical Intensive Care Unit: A study in rural Central India. *Indian J. Crit. Care Med*. 2015; 19(7): 379—83.
28. Djagbletey R., Boni F., Phillips B., Adu-Gyamfi Y., Aniteye E., Owoo C. et al. Prevalence and predictive factors of preoperative hypomagnesaemia among adult surgical patients in a large tertiary hospital in Ghana. *BMC Anesthesiol*. 2015; 15: 132.
29. Velissaris D., Karamouzos V., Pierrakos C., Aretha D., Karanikolas M. Hypomagnesemia in Critically Ill Sepsis Patients. *J. Clin. Med. Res*. 2015; 7(12): 911—8.
30. Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R., Kadyshchev V.A., Sokolov A.Yu. Disturbances of magnesium and potassium homeostasis in clinical practice: correction with balanced solution magnesium and potassium salt. *Lechashchivy vrach*. 2014; (2): 27—32. (in Russian)
31. Kiberd B.A., Tennankore K.K., Daley C.J. Increases in intravenous magnesium use among hospitalized patients: an institution cross-sectional experience. *Can. J. Kidney Health Dis*. 2015; 2: 24.
32. Ayuk J., Gittoes N.J. How should hypomagnesaemia be investigated and treated? *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2011; 75(6): 743—6.
33. Zafar M.S., Wani J.I., Karim R., Mir M.M., Koul P.A. Significance of serum magnesium levels in critically ill-patients. *Int. J. Appl. Basic Med. Res*. 2014; 4(1): 34—7.
34. Fairley J., Glassford N.J., Zhang L., Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in critically ill patients: A systematic review. *J. Crit. Care*. 2015; 30(6): 1349—58.
35. Safavi M., Honarmand A. Admission hypomagnesemia—impact on mortality or morbidity in critically ill patients. *Middle East. J. Anaesthesiol*. 2007; 19(3): 645—60.
36. Haider D.G., Lindner G., Ahmad S.S., Sauter T., Wolzt M., Leichterle A.B. et al. Hypermagnesemia is a strong independent risk factor for mortality in critically ill patients: Results from a cross-sectional study. *Eur. J. Intern. Med*. 2015; 26(7): 504—7.
37. Chen M., Sun R., Hu B. The influence of serum magnesium level on the prognosis of critically ill patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2015; 27(3): 213—7. (in Chinese)
38. Upala S., Jaruvongvanich V., Wijampreecha K., Sanguankeo A. Hypomagnesemia and mortality in patients admitted to intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2016; 109(7): 453—9.
39. Ho K.M., Leonard A. Risk factors and outcome associated with hypomagnesemia in massive transfusion. *Transfusion*. 2011; 51(2): 270—6.
40. Florentin M., Elisaf M.S. Proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia: A new challenge. *World J. Nephrol*. 2012; 1(6): 151—4.
41. García F.B., Sanchez I., Arrieta F., Calañas A., Botella-Carretero J.I.,

- Zamarron I. et al. Short bowel syndrome cause of hypomagnesaemia importance of its diagnosis and treatment. *Nutr. Hosp.* 2014; 29(2): 456—9. (in Spanish)
42. Braga C.B., Ferreira I.M., Marchini J.S., Cunha SF. Copper and magnesium deficiencies in patients with short bowel syndrome receiving parenteral nutrition or oral feeding. *Arq. Gastroenterol.* 2015; 52(2): 94—9.
 43. Scherkenbach L.A., Kraft M.D., Stout S.M., Dorsch M.P., Chen X., Tran H.D. et al. Impact of an Intravenous Magnesium Shortage on Potassium Doses in Adult Surgical Patients Receiving Parenteral Nutrition. *JPEN.J. Parenter. Enterol. Nutr.* 2016; 40(5): 688—92.
 44. Miranda S.C., Ribeiro M.L., Ferriolli E., Marchini J.S. Hypomagnesemia in short bowel syndrome patients. *Sao Paulo Med. J.* 2000; 118(6): 169—7.
 45. Ahmed A., Azim A., Gurjar M., Baronia A.K. Hypocalcemia in acute pancreatitis revisited. *Indian J. Crit. Care Med.* 2016; 20(3): 173—7.
 46. Dias C., Carreira L.M. Serum ionised calcium as a prognostic risk factor in the clinical course of pancreatitis in cats. *J. Feline Med. Surg.* 2015; 17(12): 984—90.
 47. Huang L., Ma B., He F., Yang S. Electrocardiographic, cardiac enzymes, and magnesium in patients with severe acute pancreatitis. *Gastroenterol. Nurs.* 2012; 35(4): 256—60.
 48. Shen F., Cai W.S., Li J.L., Feng Z., Cao J., Xu B. The Association Between Serum Levels of Selenium, Copper, and Magnesium with Thyroid Cancer: a Meta-analysis. *Biol. Trace Elem. Res.* 2015; 167(2): 225—35.
 49. Moulin S.R., Mill J.G., Rosa W.C., Hermisdorf S.R., Caldeira Lda C., Zago-Gomes E.M. QT interval prolongation associated with low magnesium in chronic alcoholics. *Drug. Alcohol Depend.* 2015; 155: 195—201.
 50. Rashid M.A., Karpova N.Yu., Pogonchenkova I.V., Shostak N.A., Yarov M.E., Suryakhina Ya.I. Magnesium in the clinic of internal diseases. *RMJ.* 2015; 23(28): 1705—9.
 51. Assarzagdegan F., Asgarzadeh S., Hatamabadi H.R., Shahrami A., Tabatabaey A., Asgarzadeh M. Serum concentration of magnesium as an independent risk factor in migraine attacks: a matched case-control study and review of the literature. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2016; 31(5): 287—92.
 52. Tamura T., Sakaeda T., Kadoyama K., Okuno Y. Omeprazole- and Esomeprazole-associated Hypomagnesaemia: Data Mining of the Public Version of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int. J. Med. Sci.* 2012; 9(5): 322—6.
 53. Zakharova N.V. Pitfalls long kislotosupressii proton pump inhibitors. *Lechashchiy vrach.* 2014; (8): 21—6. (in Russian)
 54. Epstein M., McGrath S., Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(17): 1834—6.
 55. Hess M.W., Hoenderop J.G., Bindels R.J., Drenth J.P. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 36(5): 405—13.
 56. Wang A.K., Sharma S., Kim P., Mrejen-Shakin K. Hypomagnesemia in the intensive care unit: Choosing your gastrointestinal prophylaxis, a case report and review of the literature. *Indian J. Crit. Care Med.* 2014; 18(7): 456—60.
 57. Mikolasevic I., Milic S., Stimac D., Zaputovic L., Lukenda Zanko V., Gulin T. et al. Is there a relationship between hypomagnesemia and proton-pump inhibitors in patients on chronic hemodialysis? *Eur. J. Intern Med.* 2016; 30: 99—103.
 58. Ayuk J., Gittoes N.J. Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis. *Ann. Clin. Biochem.* 2014; 51(Pt. 2): 179—88.
 59. Yi J.H., Han S.W. Is hypomagnesemia associated with using proton pump inhibitors? *Kidney Res. Clin. Pract.* 2016; 35(2): 128—9.

Поступила 22.12.16
Принята к печати 23.12.16