

Клинические проявления и эффекты коррекции дефицита магния у детей

М.В. Буданова¹, П.А. Асланова², П.В. Буданов²

¹ГКБ № 7, ²ММА им. М.А. Сеченова

Магний, участвуя в обеспечении важнейших биохимических и физиологических процессов в организме, влияя на энергетический, пластический, электролитный обмен, в настоящее время рассматривается как один из важнейших внутриклеточных макроэлементов. Магний стимулирует многие клеточные процессы, а недостаток его приводит к нарушению обмена веществ практически во всех системах организма. Чрезвычайно многочисленны точки приложения действия магния в ЦНС. Магний – обязательный участник синтеза всех нейропептидов в головном мозге. Являясь универсальным регулирующим фактором, магний оказывает нормализующее влияние на функциональное состояние практически всех органов и систем в организме. Среди катионов, присутствующих в организме человека, ион магния (Mg^{2+}) находится на четвертом месте по распространенности (после натрия, калия и кальция).

Чаще всего дефицит магния клинически проявляется симптомами неспецифических признаков «болезней цивилизации» XXI века: дисфункцией желудочно-кишечного тракта, нервной, сосудистой и эндокринной систем и скелетных мышц. Магний нормализует работу нервной системы, оказывает благоприятное воздействие на сердце, способствует расширению сосудов и снижению артериального давления. Дефицит магния приводит к стрессам, синдрому хронической усталости, гипертонии, сосудистым заболеваниям.

Дефицит магния не имеет патогномоничных клинических признаков. При этом распространенность дефицита магния в популяции достигает 42 %. Полисимптомность этого состояния позволяет на основании клинической картины с большой долей вероятности заподозрить дефицит магния у больного.

Наиболее ранними проявлениями недостаточности магния в организме являются расстройства нервно-мышечной деятельности и центральной нервной системы: оцепенение, дрожание, мышеч-

ные сокращения, при серьезном дефиците – атаксия и тетания. Больные часто жалуются на депрессию, ухудшение памяти. Возможна дезориентация в пространстве и параноидные явления.

Все клинические проявления дефицита магния в организме можно разделить на **сердечно-сосудистые**: ангиоспазм, артериальная гипертензия, дистрофия миокарда, тахикардия, аритмии, увеличение интервала QT, склонность к тромбозам, развитие атеросклероза, патологическое течение беременности (токсикозы и гестозы); **неврологические**: синдром хронической усталости, вегетативная дисфункция, снижение внимания, депрессия, страх, тревога, головокружение, мигрень, нарушения сна, парестезии, тетания; **висцеральные**: бронхоспазм, ларингоспазм, гиперкинетические поносы, спастические запоры, пилороспазм, тошнота, рвота, дискинезия желчевыводящих путей и холелитиаз, диффузные абдоминальные боли, образование камней в почках; **мышечные**: судороги скелетных мышц, увеличение сократимости матки (выкидыши, преждевременные роды).

Влияние нарушений магниевых гомеостаза на сердечно-сосудистую систему вызывает особый интерес у исследователей в связи с данными о большой распространенности дефицита магния в популяции. В последние годы увеличился интерес к роли магния в генезе нарушений ритма сердца. С гипомagneмией некоторые авторы связывают увеличение показателя дисперсии интервала Q-T, который рассматривается как один из важнейших предикторов возникновения нарушений ритма сердца.

Известна роль дефицита магния при бронхиальной астме, сердечных аритмиях, гипертонической болезни, опухолях, заболеваниях иммунной природы и неврологических болезнях. Все основные компоненты триады минимальной мозговой дисфункции (ММД) – моторный дефицит, дефицит внимания (обязательный компонент синдрома хронической усталости) и неконтролируемое поведение во время стресса могут зависеть от содержания магния в организме. Более того, дети с ММД переживают стрессы не только чаще, но и неадекватно глубже, чем здоровые дети. В состоянии стресса увеличивается выведение магния из организма, так как стрессовые гормоны адреналин и кортизон усиливают его экскрецию с мочой. Повышенная физическая активность, присущая детям с ММД, также требует усиленного расхода магния (Тромова О.А., Авдеев Т.В., Бурцев Е.М.).

В физиологических условиях магний поступает в организм с пищей и водой. Всасывание магния осуществляется на протяжении всего кишечника, но основная его часть абсорбируется в 12-перстной кишке. Известно, что из продуктов питания усваивается лишь до 35 % магния. Всасывание магния может увеличиваться в присутствии некоторых органических кислот: молочной, оротовой и аспарагиновой.

Информация о препарате	МАГНЕПОТ (Woerwag Pharma, Германия) Магния оротат Таблетки 500 мг № 20 и № 50
ПОКАЗАНИЯ Инфаркт миокарда (профилактика и комплексное лечение), стенокардия, хроническая сердечная недостаточность; магнийзависимые аритмии, спастические состояния (в т. ч. ангиоспазм), атеросклероз, гиперлипидемия.	ды потребность в магнии значительно увеличивается.
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ Нарушения функции почек, мочекаменная болезнь (фосфатные и магниевые-кальциевые конкременты). Возможно применение Магнепота при беременности и в период лактации, поскольку в эти перио-	СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Внутрь, с небольшим количеством жидкости. Первую неделю: по 2 таблетки 3 раза в сутки, затем по 1 таблетке 2–3 раза в сутки в течение 4–6 недель (не менее). Повторные курсы – после консультации врача. При ночных судорогах икроножных мышц – 2–3 таблетки вечером.
	Разделы: Фармакологическое действие, Побочные действия, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

Абсорбция магния в желудочно-кишечном тракте уменьшается при наличии в рационе питания большого количества белка и жира, так как с ними магний образует нерастворимые или трудно-растворимые соединения. Всасывание Mg уменьшается при избытке кальция и фосфатов.

В крови 60–75 % магния находится в ионизированной форме.

Магнийвый баланс регулируется почками. Они могут реабсорбировать до 99 % магния, профильтровавшегося через гломерулярную мембрану. За сутки с мочой выделяется до 100 мг магния. Потери магния с мочой возрастают под влиянием катехоламинов и кортикостероидных гормонов, что объясняет механизм возникновения дефицита Mg при стрессах. При пониженном поступлении магния с пищей экскреция его почками снижается, а при избыточном – повышается.

По данным Института питания РАМН, потребность в магнии взрослого человека составляет 300–400 мг в сутки. При этом в молодом возрасте, у лиц, занимающихся физическим трудом, у спортсменов, беременных и кормящих женщин, потребность в магнии может возрастать (дополнительно на 150 мг в сутки). При этом у детей необходимое суточное количество магния непрерывно возрастает (табл. 1).

В настоящее время ещё одной важной проблемой, привлекающей повышенное внимание, является участие обмена магния в развитии дисплазии соединительной ткани. Термин «дисплазия» обозначает абнормальный рост/развитие ткани или органа. Диагноз основывается на тщательном анализе симптомов и клинических данных. Тем не менее, диагноз дисплазия соединительной тка-

Таблица 1. Рекомендуемые для детей среднесуточные нормы потребления магния

Возрастная группа	Норма потребления магния, мг
Дети до 12 мес.	55–70
От 1 до 3 лет	150
От 4 до 6 лет	200
От 7 до 10 лет	250
От 11 до 17 лет	300

ни на практике редко сопровождается какими-либо конкретными гистологическими подтверждениями.

С физиологической точки зрения до 53 % магния концентрируется в костной ткани, дентине и эмали зубов и около 20 % – в тканях с высокой метаболической активностью (мозг, сердце, мышцы, надпочечники, почки, печень). Только 10 % всего магния в организме человека находится вне клеток, и 90 % магниевых ионов концентрируются внутри клеток в форме Mg^{2+} АТФ (30 % – в митохондриях, 50 % – в цитозоле и 10 % – в ядре). У здорового человека концентрация магния в сыворотке крови поддерживается в достаточно узком диапазоне (норма 0,7–1,1 ммоль/л). Этот внеклеточный магний находится в непрерывном обмене с магниевыми запасами костей и мышечной ткани. Сбалансированная диета должна содержать \approx 400 мг магния в сутки, из которого адсорбируется, как правило, около 200 мг.

Уменьшение количества ежедневно принимаемого магния может компенсироваться возрастающей адсорбцией магния в кишечнике и уменьшением выделения его через почки. Эти процессы транспорта Mg^{2+} регулируются рядом гормонов, включая антидиуретический пептид, глюкагон, кальцито-

Сердцу нужна любовь и МАГНЕРОТ®



www.woerwagpharma.ru

МАГНЕРОТ®

20 таблеток по 500 мг



Защищает Ваше сердце

нин, гормон паращитовидной железы (паратгормон) и инсулин. Дефицит магния может сопровождаться вторичными ион-дефицитами, включая гипокалиемию, гипофосфатемию и гипокальциемию. Хронический дефицит магния может приводить к анорексии, тошноте и периодической слабости, к общему снижению тонуса мускулатуры, тахикардии, судорогам в мышцах, резко выраженной астенизации, вплоть до формирования синдрома хронической усталости.

Известно, что гипомагниезия приводит к изменению механических свойств артерий. Возникновение гистологических изменений при съворточном дефиците магния всегда будет ухудшать механические свойства соединительной ткани (прочность, эластичность).

Наиболее общий эффект воздействия Mg^{2+} на любую ткань проявляется в стабилизации некодирующих РНК. В частности, ион Mg^{2+} стабилизирует структуру транспортной РНК, и дефицит магния приведёт к увеличению числа дисфункциональных молекул тРНК, таким образом, снижая и замедляя общую скорость белкового синтеза.

Коллагеновые волокна являются основной структурной поддержкой соединительной ткани. Избыток коллагеновых волокон или слишком малая активность коллагеназ приводит к увеличению плотности волокон и к формированию менее гибкой ткани. Наоборот, чрезмерная активность коллагеназ приведёт к неуправляемой фрагментации коллагена, что делает ткань более аморфной.

Эффекты Mg^{2+} на соединительную ткань не ограничиваются коллагеном и коллагеназами. Микрофибрилы и эластин – основные компоненты гибких волокон. Дегградация волокон эластина может значительно возрастать (в 2–3 раза) в присутствии Mg^{2+} . Дефицит Mg^{2+} соответствует более низкой активности эластаз и большей концентрации гибких волокон.

Таким образом, имеющиеся данные позволяют сделать вывод, что наиболее вероятные механизмы воздействия дефицита магния на соединительную ткань – это усиление дегградации коллагеновых и, возможно, эластиновых волокон, а также полисахаридных нитей гиалуронана. При дефиците магния синтез белков в соединительной ткани замедляется, активность металлопротеиназ увеличивается, и внеклеточная матрица прогрессивно деградирует, так как структурная поддержка ткани (в частности, коллагеновые волокна) разрушается быстрее, чем синтезируется.

Анализ исследований, представленный И.Ю. Торшиным и О.А. Громовой, позволил сформулировать ряд принципиально новых молекулярных механизмов взаимосвязи между магнием и дисплазией соединительной ткани. Наиболее вероятными механизмами являются следующие:

- 1) дестабилизации тРНК и сплайсеосом;
- 2) деактивация гиалуронансинтеза и повышение активности гиалуронидаз;
- 3) активация матричных металлопротеиназ;
- 4) инактивация эластаз;
- 5) активация транслугтаминазы и лизилоксидазы, а также
- 6) аутоиммунные реакции, обусловленные аллелем *bw35* гена *HLA-B*.

Среди детей с функциональной и органической патологией сердца исследование дефицита магния и его коррекция демонстрирует, что у подавляющего большинства детей с функциональной и органической патологией сердечно-сосудистой системы имеется дефицит магния, судить о котором предпочтительнее по содержанию его в эритроцитах. Решающую роль в возникновении дефицита

магния играет дисбаланс вегетативной регуляции – преобладание симпатoadреналовых влияний. На фоне дефицита магния развивается электрическая нестабильность миокарда. При сердечно-сосудистой патологии у детей выделяют чёткие клинические и электрокардиографические симптомы, при наличии которых целесообразно проведение коррекции магниевых дефицита даже при отсутствии лабораторного их подтверждения. Необходимо проведение коррекции дефицита магния у детей с функциональной и органической патологией сердца. Оптимальной является доза 5–10 мг/кг. Продолжительность курса лечения составляет от 2 до 6 мес. и определяется уровнем гипомагниезии (Герасименко Н.В., 2004).

Клинически у детей с дефицитом магния (67,9 %) определяются признаки повышенной возбудимости как чувствительных и моторных нервных клеток, так и мышечных волокон, дети страдают гиперактивностью. Кроме того, у 12,3 % детей с дефицитом магния в анамнезе отмечались судороги, которые можно объяснить нарушением реполяризации клеток. Дыхательные расстройства (учащение дыхательного ритма, чувство удушья в основном при стрессах) выявлены у 19,2 % детей, сердечно-сосудистые (сердцебиение, тахикардия) – у 16,2 %, нарушения мочеиспускания (поллакиурия, цисталгии) – у 19,2 %. Нервно-мышечные симптомы появлялись при снижении уровня магния в 2 раза и более, а при снижении его в 3 раза и более они были обязательными компонентами клинической картины минимальной мозговой дисфункции. Дефицит магния обычно сопровождается недостатком других элементов.

В результате применения препаратов магния у детей отмечено уменьшение двигательной гиперреактивности и эмоциональной лабильности. При нейропсихологическом тестировании, которое проводили по методу *Conners*, не удалось выявить существенных различий в сфере внимания и сосредоточения до и после лечения препаратами магния. Переносимость препарата во всех случаях была высокой, аллергических реакций не было.

В то же время, И.А. Викторова, Д.С. Киселев, И.Г. Калицкая и соавторы (2004) провели оценку клинических признаков и особенностей вегетативного статуса у детей и подростков с дисплазией соединительной ткани. После масштабного исследования (950 детей) были выявлены ведущие клинические проявления, сопровождавшие дисплазию соединительной ткани и недостаток магния: астенический синдром, косметические нарушения, малые аномалии развития, являющиеся индикатором нарушенного морфогенеза, синдром гипермобильности суставов, признаки вегетативной дисфункции, нестабильный психоэмоциональный статус. Проведённое лечение оротатом магния подростков с ДСТ, вегетативными расстройствами и психоэмоциональными нарушениями сопровождалось позитивными изменениями самочувствия при уменьшении проявлений вегетативного дисбаланса, нормализации психоэмоционального статуса, главным образом, за счёт восстановления работоспособности.

Можно предположить, что магний, являющийся ключевым нейроактивным элементом, действует на элементный гомеостаз по каскадному принципу. Наиболее полно изучены биохимические взаимоотношения магния с кальцием, марганцем и свинцом. Так, марганец при дефиците магния берёт на себя часть биохимических функций последнего. Кальций при недостатке магния в организме плохо удерживается в костной ткани, зубном дентине. Исследование подтверждает известный факт чёткого антагонизма магния и свинца.

При дефиците магния у детей с ММД создаются благоприятные условия для кумуляции свинца, а восполнение недостатка магния приводит к выведению нейротоксичного микроэлемента.

В Научном центре здоровья детей РАМН Н.Р. Белова и соавт. провели исследование по изучению клинической эффективности орота магния у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана (ПМК) и желудочковой аритмией. В результате обследования 95 детей было показано, что терапия препаратом Магнерот приводила к существенному накоплению магния в организме. Применение Магнерота было эффективным у детей с ПМК, приводя к уменьшению пролабирования и степени митральной регургитации. У больных с асимптомной идиопатической желудочковой аритмией препарат Магнерот приводит к уменьшению количества желудочковых комплексов, а у ряда больных к исчезновению желудочковой аритмии и может быть использован как монотерапия у пациентов с идиопатической асимптомной желудочковой аритмией (Белова Н.Р. и др., 2003).

При изучении синдрома дисплазии соединительной ткани сердца (ДСТС) у детей Е.Н. Басаргина показала, что терапия магния оротатом (Магнеротом) у детей с ДСТС приводит к уменьшению признаков пролапса клапанов, частоты выявления митральной регургитации, уменьшению выраженности клинических проявлений вегетативной дисфункции, частоты желудочковых аритмий, сопровождается повышением уровня внутриэритроцитарного магния. Через 6 мес. от начала применения орота магния жалобы уменьшились у 52 % и исчезли у 12 % детей, у 33 % пациентов исчезла митральная регургитация, антиаритмический эффект отмечен у большинства больных. Так, в 50 % случаев зафиксировано полное восстановление нормального ритма, у ряда пациентов уменьшилось количество парасистол, предсердных экстрасистол, в т. ч. исчезли блокированные экстрасистолы и эпизоды желудочкового ритма. Следует отметить, что антиаритмический эффект чаще отмечался у пациентов с желудочковой парасистолой, чем с экстрасистолой. Антиаритмический эффект препарата мог быть в этом случае связан с уменьшением скорости диастолической деполяризации в результате антагонизма магния и кальция, что могло привести к исчезновению защитной блокады входа и разрядке парацентра.

Таким образом, несмотря на высокую распространенность в популяции и тяжесть возможных последствий, синдром ДСТ зачастую не привлекает адекватного внимания практических врачей. Очевидно, что наличие ДСТ влияет на особенности течения заболеваний внутренних органов, а дефицит магния имеет непосредственное отношение не только к нарушенному синтезу коллагена, но и ко многим клиническим проявлениям дисплазии соединительной ткани и требует определённой коррективной проводимой терапии. Лечение детей с ПМК с применением орота магния приводит к уменьшению пролабирования и степени митральной регургитации. У больных с асимптомной идиопатической желудочковой аритмией препараты магния способствуют уменьшению частоты желудочковых комплексов, а у ряда больных – исчезновению аритмии. Приведённые сведения позволяют рассматривать ДСТ как клиническую форму первичного магниевоего дефицита и, соответственно, использовать оротат магния в качестве эффективного средства патогенетического лечения этой формы патологии.

Обладая множеством клинических эффектов, магний широко используется в качестве лекарственного средства при различных заболеваниях

Таблица 2. Режим дозирования препарата Магнерот

Возраст, лет	Схема приёма	Суточная доза магния, мг
1–4	1/4 табл. 2–3 раза в день	16,4–24,6
5–7	1/2 табл. 2–3 раза в день	32,8–49,2
8–10	1 табл. 2 раза в день	65,6
Старше 10	1 табл. 3 раза в день	98,4

и, прежде всего, при патологии сердечно-сосудистой системы (Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гавришова Л.П., 2007).

После проведения нами мета-анализа доступной литературы, доказавшего эффективность применения препаратов магния в лечении детей с дисплазией соединительной ткани, минимальной мозговой дисфункцией, аритмогенными состояниями, выполнили дополнительное исследование эффективности магниевой терапии у 35 детей и подростков с кардиоревматологическими заболеваниями.

В качестве препарата магния был выбран Магнерот, представляющий собой комбинацию магния и нестероидного анаболика – оротовой кислоты. Наряду с анаболическим действием оротовая кислота, индуцируя синтез протеинов, участвует в обмене фосфолипидов. Оротовая кислота стимулирует синтез АТФ. Так как 90 % внутриклеточного магния связано с АТФ, то относительное повышение внутриклеточного депо АТФ посредством оротовой кислоты улучшает фиксацию магния в клетках. Выбор препарата был также обусловлен антиаритмическими свойствами иона магния, характерными для антиаритмических препаратов I и IV класса (мембраностабилизирующие и антагонисты кальция). Высокая комплаентность и отсутствие нежелательных и побочных эффектов позволяет использовать длительные режимы приёма препарата (4–6 месяцев), обладающие высокой эффективностью. Рекомендуемые дозы препарата Магнерот в зависимости от возраста представлены в таблице 2.

Препарат применялся в виде монотерапии в дозе 40 мг/кг в сутки в течение первых 10 дней приёма, затем по 20 мг/кг в сутки в течение 6 мес. Проводилось изучение содержания магния в эритроцитах и плазме, а так же суточной экскреции магния с мочой. Исследования проводились до начала лечения и через 6 мес. от начала терапии.

После курса лечения оротатом магния отмечалось достоверное снижение частоты клинических проявлений нейровегетативных нарушений у большинства обследованных детей ($p < 0,05$). При этом наиболее существенной была регрессия таких клинических проявлений, как кардиалгии, тахикардия, повышение артериального давления, головные боли, головокружения, слабость, утомляемость, тревожность и раздражительность. На фоне приёма Магнерота достигалось улучшение качества сна. Применение орота магния (Магнерот) сопровождалось гипотензивным эффектом практически у всех обследованных. Полная нормализация цифр артериального давления имела место в 62,5 % случаев. В 33,3 % (7 детей) отмечена лишь тенденция к снижению цифр артериального давления. Это были дети с артериальной гипертензией подросткового периода.

Полученные данные показали, что магний оказывает отчётливое гипотензивное действие при повышении артериального давления, обусловленное преобладающими симпатикотоническими влияниями у детей с вегетативной дисфункцией. Последнее согласуется с предположением о депрессорном влиянии магния на активность и выделение катехоламинов, частичной блокаде рецепторов, чувствительных к адреналину. Не исключается также влияние магния на центральные механизмы регуляции артериального давления. Положительная ди-

намика ЭКГ убедительно показала кардиотрофический, антиаритмический, вегетотропный и мембраностабилизирующий эффекты терапии препаратом оротата магния.

Таким образом, обобщая литературные данные и результаты проведённых исследований по изучению эффективности магниевой терапии у детей и подростков с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, оротат магния следует рекомендовать при:

- недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани;
- дисплазии соединительной ткани сердца (пролапс митрального клапана);
- вегетативной дистонии по симпатикотоническому и смешанному вариантам;
- артериальной гипертензии подросткового периода;
- нарушениях сердечного ритма (экстрасистолии, синусовой тахикардии, приобретённом вторичном синдроме удлинения интервала QT);
- при профилактике аритмий у пациентов, перенесших операцию на сердце;
- при миокардиодистрофии (инфекционно-токсической кардиопатии);
- синдроме минимальных мозговых дисфункций у детей;
- латентном дефиците магния;
- при приёме лекарственных препаратов, способствующих ускоренному выведению магния.

Рекомендуемая литература

1. Беленький А.Г. Синдром гипермобильности суставов: номенклатура, клинические проявления и лечение // *Consilium Medicum*. 2001; 3: 9: 421–424.
2. Гнусаев С.Ф., Белозеров Ю.М., Виноградов А.Ф. Клиническое значение малых аномалий сердца у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2006; 4: 20–25.
3. Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. *Малая энциклопедия магния*. М.: Медпрактика-М, 2004.
4. Громова О.А., Гоголева И.В. Применение магния в зеркале доказательной медицины и фундаментальных исследований в терапии // *Фарматека*. 2007; 146: 12: 3–6.
5. Домницкая Т.М., Дьяченко А.В., Куприянова О.О., Домницкий М.В. Клиническое значение применения магния оротата у подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца // *Кардиология*. 2005; 45: 3: 76–81.

6. Захарян А.Л., Захарян Е.А. Тяжесть варикозной болезни вен нижних конечностей при различных степенях дисплазии соединительной ткани // *Клин. Хир.* 2005; 8: 42–44.

7. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. СПб.: изд-во «Ольга», 2007; 80.

8. Клеменов А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. М.: 2005; 136.

9. Куликов А.М., Медведев В.П. Роль семейного врача в охране здоровья подростка. Дисплазия соединительной ткани у подростков и её распознавание // *Российский семейный врач*. 2000; 4: 37–51.

10. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Родионов А.В. и др. Разнообразие клинических симптомов дисплазии соединительной ткани // *Тер. Архив*. 2004; 76: 11: 77–80.

11. Нецаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: БЛАНКОМ, 2007; 188.

12. Степура О.Б., Мельник О.О., Шехтер А.Б. и др. Результаты применения магниевой соли оротовой кислоты «Магнерот» при лечении больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана // *Российские медицинские вестн.* 1999; 4: 2: 64–69.

13. Стукс И.Ю. Магний и кардиоваскулярная патология // *Кардиология*. 1996; 4: 74–75.

14. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микро-нутриенты в питании здорового и больного человека, справочное руководство по витаминам и минеральным веществам. М. «Колос», 2002; 174–175.

15. Филипенко П.С., Малоокая Ю.С. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании пролапса митрального клапана // *Клин. Мед.* 2006; 84: 12: 13–19.

16. Халецкая О.В., Трошин В.М. Минимальные дисфункции мозга в детском возрасте. Нижний Новгород, 1995; 37.

17. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю. Варикоз нижних конечностей как результат дисплазии соединительной ткани // *Ангиол. Сосуд. Хир.* 2004; 10: 2: 84–89.

18. Школьников М.А. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов. М.: ИД Медпрактика-М. 2002; 28.

19. Bobkowski W., Siwinska A., Zachwieja J. et al. Electrolyte abnormalities and ventricular arrhythmias in children with mitral valve prolapse // *Pol Merkuriusz Lek.* 2001; 11: 62: 125–128.

20. Gleghorn L., Ramesar R., Beighton P., Wallis G. A mutation in the variable repeat region of the aggrecan gene (AGC1) causes a form of spondyloepiphyseal dysplasia associated with severe, premature osteoarthritis // *Am J Hum Genet.* 2005; 77: 3: 484–90.

21. Jepsen K.J., Wu F., Peragallo J.H., Paul J., et al. A syndrome of joint laxity and impaired tendon integrity in lumican- and fibromodulin-deficient mice // *J Biol Chem.* 2002; 277: 38: 35532–40.

22. Schaafsma G. Bioavailability of calcium and magnesium // *Eur. J. Clin. Nutr.* 1997; 51: Suppl. 1: S13–6.