

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2013 • Том 7 • № 2

**Методы исследования  
шейки матки  
у беременных женщин**

# ДЕФИЦИТ МАГНИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Дадак К.

*Департамент акушерства и гинекологии, Кафедра фундаментального и углубленного международного высшего образования, Венский медицинский университет (Австрия)*

*Резюме: биологическая роль магния в организме доказана и хорошо известна. В патогенезе акушерско-гинекологической патологии, наряду с магнием, играет роль и пиридоксин. Эффективной тактикой борьбы с преждевременными родами, преэклампсией и эклампсией признано своевременное применение сульфата магния. Есть данные и о его нейропротекторном воздействии на плод. Однако возможность передозировки с развитием серьезных побочных эффектов ограничивает применение сульфата магния. Свести риск передозировки к минимуму можно благодаря использованию стандартных протоколов, независимой двойной проверки, мониторингу состояния пациента. Также оправданно использование органических солей магния перорально – наряду с лучшей биодоступностью их применение приводит к серьезным побочным эффектам при передозировке. Использование органических солей магния для контроля магниевых дефицита и связанных с ним симптомов показано также при ПМС, назначении КОК и ЗГТ при климаксе. Применение цитрата магния является наиболее предпочтительным, так как цитрат-анион обуславливает высокую биодоступность магния, он также необходим в цикле Кребса и утилизируется в углекислый газ и воду. Это делает цитрат идеальным переносчиком магния в клетки.*

*Ключевые слова: магний, преэклампсия, эклампсия, ПМС, комбинированные оральные контрацептивы, КОК, ЗГТ, цитрат магния.*

Как известно, магний стабилизирует ДНК в процессах митоза и мейоза, что способствует предотвращению формирования генетических пороков развития, а также модулирует ряд биохимических реакций, играющих роль в патогенезе различных заболеваний и состояний. Так, нормализация процессов синтеза оксида азота способствует предотвращению развития дисфункции эндотелия и ее последствий – преэклампсии, плацентарной недоста-

точности (ПН), преждевременных родов (ПР) и т.п.; нормализация процессов гликолиза способствует профилактике развития гестационного диабета (ГСД), а нормализация белкового синтеза позволяет предупредить развитие преэклампсии. Следовательно, можно утверждать, что биохимическая активность соединений магния способствует профилактике основных акушерских осложнений, таких, как преэклампсия, плацентарная недостаточность, преждевременные роды.

Хотя магний и определяется в высоких концентрациях в сравнении с другими органами и тканями в мозге, матке, миокарде, мышцах, наибольшее его содержание – в плаценте [16]. Магний важен для функционирования многих органов, но в большей степени – именно для плаценты. Хорошо известно, что плацента синтезирует более 150 белков и гормонов и 70% из них являются магниезависимыми. Это является одной из основных причин повышенной потребности в магнии у беременных женщин.

## Дефицит магния и пиридоксина у беременных

Дефицит магния у беременных проявляется в мышечных подергиваниях и судорогах, чаще всего в икроножных мышцах. Также могут наблюдаться аритмии, повышенная возбудимость, утомляемость, головокружение, чувство тревоги и беспокойства. Акушерская и гинекологическая практика свидетельствует, что дефицит магния приводит к проблемам имплантации эмбриона и высокому риску самопроизвольного аборта (выкидыша) [4,18]. Проявлениями дефицита магния у беременных могут служить кальциоз плаценты (как следствие нарушения обмена кальция в условиях дефицита магния); длительная угроза прерывания беременности; преждевременные роды; нарушение (слабость) родовой деятельности; нарушение раскрытия шейки матки в родах; нарушение периода изгнания в родах; боли в спине, пояснице и тазовом отделе; симфизиопатия и симфизит; преэклампсия и эклампсия.

Наличие общих проявлений дефицита магния, которые нередко имеют место при беременности,



подтверждает тот факт, что во время беременности обостряются все хронические дефициты и заболевания. В частности, речь идет о снижении эластичности суставов и связочного аппарата, разрушении костей, в т.ч. остеопороза вследствие нарушения процессов депонирования кальция, и т.п. Другими проявлениями дефицита магния у беременных может быть камнеобразование в желчных путях и почках; формирование инсулинорезистентности, гипертензии (СД, АГ); гиперкоагуляция – склонность к тромбообразованию; ДЖВП; нарушение моторики ЖКТ (поносы, запоры); диффузные абдоминальные боли, а также ларингоспазм. Во время беременности нормализация содержания магния ведет к снижению тонуса матки, вазодилатации, улучшению кровотока в сосудах плаценты, снижению агрегации тромбоцитов, повышению активности простагландинов и снижению активности тромбоксанов А<sub>2</sub>. Магний также регулирует функции кишечника и предотвращает запоры – одну из основных проблем физиологической беременности. Восполнение должного содержания магния определяет адекватное функционирование ЦНС и периферической нервной системы, а также и регуляцию сосудистого тонуса. Кроме этого, магний повышает устойчивость тканей плода к гипоксии, в т.ч. во время родов. Известно, что на фоне магниотерапии снижается риск кровоизлияний в ткань головного мозга у ребенка путем реализации механизма энергетической поддержки клеток ЦНС.

Важно, что в патогенезе акушерско-гинекологической патологии, наряду с магнием, играет роль еще одно соединение – пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>). Пиридоксин также характеризуется уникальным набором биологических функций. Так, пиридоксин играет ключевую роль в энергетическом метаболизме, обмене нейротрансмиттеров, регуляции воспалительных процессов. Он модулирует процессы тромбообразования и способствует предупреждению развития атеросклероза. Пиридоксин является фармакокинетическим и фармакодинамическим синергистом магния и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

В клинической практике дефицит витамина В<sub>6</sub> чаще обусловлен ятрогенными причинами. В частности, имеются данные о том, что прием гормональных эстрогенсодержащих препаратов способствует активному выведению витамина В<sub>6</sub> из организма, а также многие широко применяемые лекарственные средства способны подавлять обмен пиридоксина в организме. Этому также способствует значительная физическая нагрузка и беременность. Другими факторами, усиливающими элиминацию пиридоксина, признаны длительный избыток в составе потребляемой пищи белков, содержащих значительные количества триптофана, метионина, цистеина, а также кишечная инфекция и гепатиты.

Полное исключение витамина В<sub>6</sub> (пиридоксина) из рациона приводит к проявлениям авитаминоза в течение 5-7 дней, так как пиридоксин, в отличие от магния,

практически не имеет «депо» в организме. Гиповитаминоз В<sub>6</sub> ведет к раздражительности и заторможенности, снижению аппетита, развитию сухих дерматитов, гипохромной анемии, склеротическим изменениям сосудов. Описаны пиридоксин-зависимые тревожные расстройства, нередко наблюдаемые при ПМС в сочетании с депрессивными симптомами. Характерны следующие кожные проявления, сопутствующие дефициту витамина В<sub>6</sub>: себорейноподобный дерматит на лице, сухие дерматиты в области носогубной складки, над бровями, около глаз, иногда на шее и волосистой части головы, перхоть. Нередко наблюдается хейлоз с вертикальными трещинами губ. Глоссит, ангулярный стоматит, частые конъюнктивиты могут быть признаками гиповитаминоза В<sub>6</sub>. На фоне дефицита пиридоксина существенно повышается риск опоясывающего лишая, лейкопении, гипохромной анемии, пойкило- и анизоцитоза, полиневрита верхних и нижних конечностей. Наконец, дефициту пиридоксина могут сопутствовать тревожные расстройства, судороги и эпилептиформные припадки, повышенная баро- и метеочувствительность.

В акушерской практике витамин В<sub>6</sub> играет важную роль в патогенезе различных симптомов и заболеваний, таких, как рвота у беременных, кариес у беременных, преэклампсия (отечный синдром, гипертензивный синдром, протеинурический синдром), гестационный сахарный диабет, гипергомоцистеинемия и ее последствия, а также нарушения транспорта и метаболизма полиненасыщенных жирных кислот. Поэтому восполнение дефицита пиридоксина также показано для стабилизации эндотелия, профилактики акушерских осложнений и подготовки к родам в целом.

### Преждевременные роды

Одна из важнейших проблем в области акушерства и гинекологии – это преждевременные роды (роды, наступившие при сроке от 28 до 37 недель). Согласно определению ВОЗ различают спонтанные преждевременные роды с регулярной родовой деятельностью при целом плодном пузыре (40-50%) и протекающие без регулярной родовой активности при излитии околоплодных вод (20-40%) [19]. Спонтанные преждевременные роды составляют 70-80% от общего количества преждевременных родов, в то время как 20-30% преждевременных родов провоцируется по медицинским показаниям со стороны матери (тяжелые экстрагенитальные заболевания с декомпенсацией, угрожающие жизни женщины) либо плода (внутриутробная гибель, прогрессирующее ухудшение состояния, неизлечимые и несовместимые с жизнью пороки развития) [8,11].

Частота преждевременных родов составляет 5-10% и, несмотря на развитие медицины, остается стабильной. Мертворождение при преждевременных родах встречается в 8-13 раз чаще, чем при доношенных родах. До 60-70% недоношенных детей погибают в первые дни жизни, а 50% – страдают тяжелыми невро-

логическими заболеваниями (детский церебральный паралич, гипоксически-ишемические поражения ЦНС), тяжелыми нарушениями зрения и слуха (вплоть до рождения слепоглохих детей) и тяжелыми хроническими заболеваниями дыхательной системы, причем рост частоты встречаемости таких расстройств в ряде случаев является обратной стороной успехов в выхаживании недоношенных детей и преодолении фатальных осложнений [1].

Прогнозирование развития преждевременных родов затруднено вследствие сочетания значительного количества провоцирующих факторов и отсутствия каких-либо специфических симптомов. Объективными методами исследования, способными уточнить диагноз, являются определение фибронектина во влагалищном отделяемом (в норме он определяется только перед родами) и трансвагинальное УЗИ с определением длины шейки матки [9]. Большинство женщин при развитии преждевременных родов могут предъявлять жалобы на более или менее интенсивные боли внизу живота и пояснице, а также на тонус матки. При этом 62% беременных, обратившихся в стационар с аналогичными симптомами, не имеют угрожающих беременности состояний, а вышеперечисленные симптомы являются проявлением сопутствующих заболеваний. Поэтому важно исключить кишечную патологию, заболевания мочевыделительной системы, ПОНРП, некроз узла миомы матки и несостоятельность рубца на матке.

Самой эффективной тактикой борьбы с преждевременными родами является своевременная транспортировка женщины в специализированный стационар и неотложное применение токолитиков ( $\beta$ -миметические агенты, ингибиторы циклооксигеназы, блокаторы кальциевых каналов, доноры оксида азота, спирт, антагонисты рецепторов окситоцина), прием кортикостероидов, а также терапия сульфатом магния.

### Преимущества и недостатки сульфата магния

Сульфат магния используется в качестве токолитика уже более пятидесяти лет. В настоящее время ведутся научные дискуссии о целях и необходимости использования сульфата магния в контроле преждевременных родов. Хотя авторы Кокрановского систематического обзора [2] не представили достаточных доказательств клинически значимого токолитического действия сульфата магния, другие эксперты находят его применение необходимым. При этом главным преимуществом токолитической терапии сульфатом магния при преждевременных родах является краткое продление беременности, которое делает возможной антенатальную кортикостероидную терапию с целью созревания плода» [12].

Дозировка для такого токолитического применения составляет 4-6 г сульфата магния в течение 15-30 мин в качестве нагрузочной дозы и 2 г/час в качестве поддерживающей дозы. Токсичность при сывороточ-

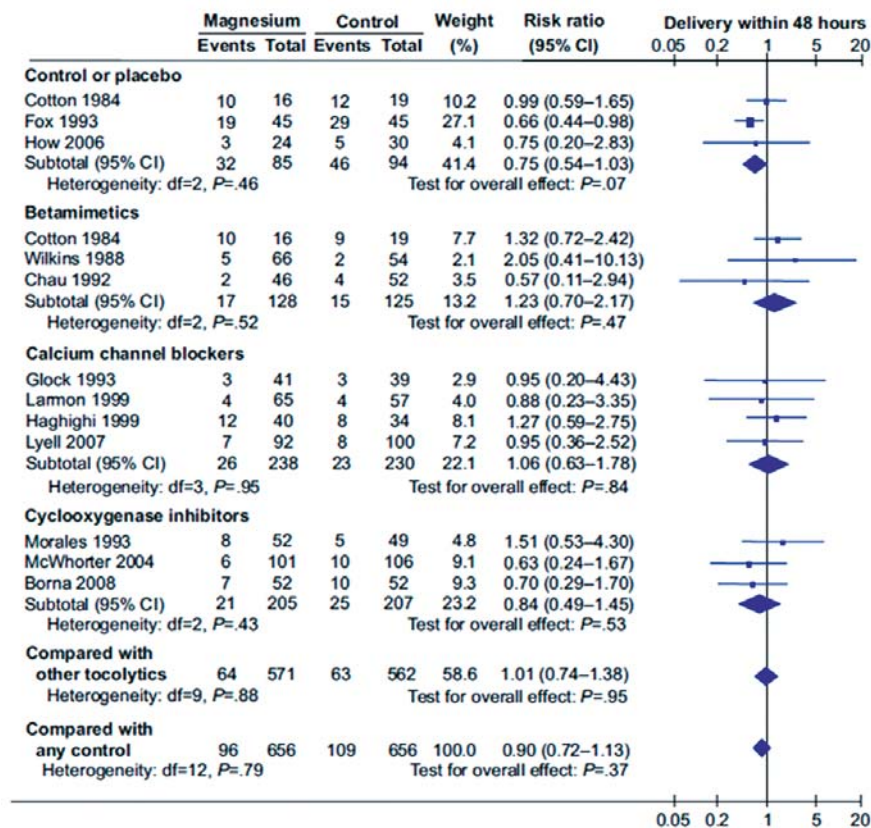


Рисунок 1. Сравнение эффективности токолитической терапии сульфатом магния и других методов [12].

ном уровне ниже 10 мг/дл встречается редко. На каком сроке необходимо использовать сульфат магния для токолитической терапии? Минимальный срок зависит от конкретной клинической ситуации и возможностей. Верхняя граница – 34-36-я недели беременности. В Австрии, как правило, начинают токолитическую терапию на 25-й неделе беременности, но не раньше.

Параллельное использование более одного токолитического средства следует проводить с осторожностью из-за повышенного риска развития серьезных побочных эффектов. Противопоказаниями для токолитической терапии являются внутриутробная гибель плода, смертельные аномалии плода, тяжелая преэклампсия или эклампсия (за исключением терапии препаратами магния), кровоизлияние у матери с гемодинамической нестабильностью, внутриамниотическая инфекция, а также противопоказания к токолитическим препаратам у матери.

При этом доказано, что эффективность терапии сульфатом магния сопоставима с эффективностью других средств токолитической терапии (см. рис. 1).

В последние годы появились новые данные о нейропротекторном влиянии при внутриутробном воздействии сульфата магния. Так, магний способен уменьшать индуцированное ишемией повреждение клеток мозга плода. Клиническое испытание по модели «случай-контроль» на новорожденных с сильно пониженным весом показало значительно меньшую вероятность развития детского церебрального паралича (ДЦП) при приеме матерью сульфата магния.

Этот механизм еще не очень хорошо изучен, но потенциальное нейропротекторное влияние включает в себя антиоксидантное действие, уменьшение числа провоспалительных цитокинов, блокирование глутамат-активируемых кальциевых каналов, стабилизацию мембран, увеличение мозгового кровотока и предотвращение значительных колебаний артериального давления.

Метаанализ, проведенный Кокрейновским обществом, дал очевидные результаты [5]. Пять исследований (с участием в общей сложности 6145 детей) были включены в данный анализ. Антенатальная терапия сульфатом магния, проводимая женщинам с риском преждевременных родов, значительно снизила риск развития ДЦП у детей. Также было зафиксировано значительное снижение частоты развития ишемии. Таким образом, была подтверждена нейропротективная роль сульфата магния.

Наиболее сильное защитное действие наблюдается в гестационном возрасте с 24-й по 32-ю неделю беременности. Доза, необходимая для такого действия, составляет 4 г в виде болюса в течение 20 мин и 1 г в качестве поддерживающей дозы – она может быть несколько ниже, чем для достижения токолитического эффекта [3,15].

## Преэклампсия

Преэклампсия является синдромом, специфичным для беременности, который обычно возникает после 20 недель. Существуют разные теории патогенеза преэклампсии. Одна сосредоточивается на проблемах имплантации; другая – на эндотелиальной дисфункции и системном воспалительном ответе. Ведущую роль в патогенезе преэклампсии занимают сосудистые расстройства, такие как ангиоспазм, нарушения состояния и проницаемости сосудистой стенки, изменение реологических свойств крови и микроциркуляции.

К числу факторов риска развития преэклампсии относятся первая беременность, возраст младше 20 и старше 40 лет, хронический активный гепатит, хронические заболевания почек, сахарный диабет, сосудистые патологии, ожирение, тромбофилии, антифосфолипидный синдром, преэклампсия в анамнезе. Известно, что многоплодная беременность, наблюдаемая у 16% беременных, повышает риск развития преэклампсии в 4 раза. Нередко выявляется семейный анамнез возникновения преэклампсии, указывающий на наличие генетических факторов. Наконец, у 50% беременных с преэклампсией имеются сосудистые заболевания.

Критериями диагностики преэклампсии являются систолическое давление выше 140 мм рт. ст., диастолическое – выше 90 мм рт. ст. после 20-й недели беременности, если ранее у женщины были нормальные показатели АД. Другим критерием является протеинурия, определяемая как экскреция 0,3 г белка или более в 24-часовой моче [20].

Преэклампсия считается тяжелой, если наблюдается один или больше из следующих критериев:

- систолическое давление 160 мм рт. ст. и выше или диастолическое – 110 мм рт. ст. и выше, в двух случаях с промежутком как минимум в 6 ч, при соблюдении пациентом постельного режима;
- протеинурия 5 г или выше в 24-часовом образце мочи или 3+ или выше в двух случайных образцах мочи, собранных с промежутком как минимум в 4 ч;
- олигурия менее 500 мл в течение 24 ч;
- церебральные нарушения или нарушения зрения;
- отек легких или цианоз;
- боль в эпигастрии или правом подреберье;
- нарушение функции печени;
- тромбоцитопения;
- задержка роста плода.

Следует помнить, что преэклампсия всегда ассоциирована с гиперкоагуляцией, которая может сопровождаться низким уровнем тромбоцитов (HELLP-синдром: гемолиз (Hemolysis): повышение уровня ферментов печени (EL – elevated liver enzymes); низкое количество тромбоцитов (LP – low platelet count).



С переходом преэклампсии в эклампсию могут наблюдаться судороги.

Лечение артериальной гипертонии беременных в Австрии проводится главным образом такими препаратами, как лабеталол, гидралазин, нифедипин. Для профилактики судорог следует болюсно вводить сульфат магния 4 мг в течение 15-30 мин и 2 г/ч в качестве поддерживающей дозы. Так как при использовании неорганических солей магния существует риск передозировки, необходимо использовать глюконат кальция в качестве антидота. При тяжелой преэклампсии также назначается сульфат магния вместе с антигипотензивными средствами (терапевтический диапазон: от 4,8 до 8,4 мг/дл в сыворотке крови; продолжительность терапии: до 24-48 ч после родов).

### Эклампсия

Эклампсия – самое опасное осложнение беременности, соответствующее пиковым значениям дефицита магния: максимально уровень магния при эклампсии может снизиться в 9 раз. Летальность очень высока и достигает 10%; ежегодно десятки тысяч беременных умирают от эклампсии [14].

Эклампсия – драматичное и быстроразвивающееся последствие дефицита магния у беременных.

Согласно рекомендациям ВОЗ, эклампсия является показанием для срочного внутривенного введения сульфата магния [14]. Этот способ, как показывают исследования, намного лучше, чем т.н. литический коктейль из хлорпромазина, прометазина и петидина [6].

Следует, однако, отметить, что при использовании сульфата магния могут возникнуть серьезные побочные эффекты, главным образом связанные с дозировкой. Во всяком случае, ошибки в выборе дозировки это самая распространенная причина развития побочных эффектов при терапии сульфатом магния. Хотя среди препаратов, представляющих угрозу в случае передозировки, лидируют окситоцин, простагландин и морфин, сульфат магния тоже представляет значительную опасность [7] (см. рис. 2).

Побочные эффекты воздействия сульфата магния на плод заключаются в незначительном снижении и вариабельности базовой частоты сердечных сокращений плода. Это происходит, вследствие того, что сульфат магния свободно проникает через плаценту. При мониторинге магниевой терапии следует наблюдать за коленным рефлексом; частота дыхания должна превышать 12 вдохов в минуту, диурез – 100 мл/4 ч.

Для использования сульфата магния определены противопоказания: его не следует назначать пациентам с миастенией, риском инфаркта и нарушенной функцией почек. Принимая во внимание эти факты, оправданно делать выбор в пользу органических солей магния (цитрат магния, пидолат магния) с целью своевременного восполнения дефицита магния у

| MEDICATION PRESCRIBED | NUMBER | % OF TOTAL OVERDOSE REPORTS (N = 166) |
|-----------------------|--------|---------------------------------------|
| Oxytocin*             | 19     | 11.4%                                 |
| Misoprostol           | 13     | 7.8%                                  |
| Morphine*             | 11     | 6.6%                                  |
| Magnesium sulfate*    | 9      | 5.4%                                  |
| HYDROMORPHONE*        | 8      | 4.8%                                  |
| Meperidine*           | 7      | 4.2%                                  |
| Insulin*              | 7      | 4.2%                                  |
| Vitamin K             | 5      | 3%                                    |
| Terbutaline           | 5      | 3%                                    |
| Hydrations            | 5      | 3%                                    |

\* High-alert medications

**Рисунок 2.** ТОП-10 препаратов, при назначении которых беременным женщинам совершаются ошибки (ошибочная дозировка, передозировка) [7].

беременных женщин. Это способствует предупреждению развития спонтанного невынашивания беременности. Соответственно, снижается вероятность назначения токолитической терапии сульфатом магния.

Новейшие системы доставки лекарственных средств весьма сложны. Нет необходимости подробно описывать, насколько изменились системы доставки от простейшей капельницы до сверхсовременных технологий. Более сложные современные препараты влекут за собой повышенный риск для пациента в случае их неправильного использования. В качестве примеров неверной дозировки можно привести три случая, произошедшие в Австрии: сульфат магния был введен в 10-кратном количестве по сравнению с предписанным, окситоцин – в трехкратном, а инсулин – в десятикратном (4,2 мл вместо 42 IE).

Как можно минимизировать такие ошибки? Использовать стандартные протоколы, проводить независимую двойную проверку, пользоваться подручными справочными материалами и мониторировать состояние пациента.

Симптомами гипермагниемии являются двоение в глазах, приливы жара к лицу, головная боль и тошнота, заторможенная речь, снижение артериального давления (возможен коллапс), удлинение интервалов QT и расширение комплекса QRS на ЭКГ.

Все проявления гипермагниемии связаны с применением неорганических солей магния и относятся только к внутривенному введению сульфата магния. Они не имеют никакого отношения к использованию пероральных форм магния, в виде органических солей (цитрат, пидолат магния).

### Привычное невынашивание беременности

Привычное невынашивание беременности часто связано с гиперандрогенией и дисфункцией щитовид-

ной железы, диабетом, истмико-цервикальной недостаточностью, антифосфолипидным синдромом, анти-ХГЧ-сенсбилизацией (ХГЧ – хорионический гонадотропин человека), иммунологическими факторами (антиспермальные, антинуклеарные, антигистоновые антитела), пороками развития матки, а также тромбофилией (более 50%) и другими факторами.

Позитивная роль магния при привычном невынашивании беременности состоит в том, что он блокирует медленные кальциевые каналы на мембранах клеток, что создает и поддерживает в клетке потенциал покоя, необходимый для спазмолитического действия, расслабления повышенного тонуса матки.

Магний также реализует антитромботический эффект за счет активации синтеза простаглицлина, подавления тромбоксана А<sub>2</sub>, стабилизации фибринолиза и угнетения выброса катехоламинов из депо. В результате улучшается перфузия тканей, в т.ч. формирующейся плаценты, улучшается питание плода

### Дефицит магния и предменструальный синдром

Предменструальный синдром (ПМС) в последние годы также считается гинекологической проблемой и его выраженность может коррелировать с уровнем магния во второй половине менструального цикла.

Синонимами ПМС являются синдром предменструального напряжения, циклическая болезнь, овариальный циклический синдром, предменструальная болезнь. ПМС – клинически полиморфный симптомокомплекс, возникающий у женщин за несколько дней до менструации (от 3 до 14 дней) и исчезающий сразу или в первые дни наступления менструации.

Этиология ПМС связана с гормональными факторами, приемом неправильно подобранных эстрогенсодержащих контрацептивов, диетой, витаминным и микроэлементным статусом. Совокупность факторов у отдельных пациентов приводит к формированию той или иной клинической формы синдрома.

ПМС возникает как следствие абсолютной или относительной гиперэстрогении в лютеиновой фазе менструального цикла. Магний способен оказывать значительное влияние на уменьшение выраженности этих симптомов; при этом определенные продукты, такие как сахар, жиры, соевые бобы, приводят к усилению их выраженности.

Существует более 200 симптомов, которые относят к ПМС. Так, наиболее характерны для ПМС раздражительность, повышенная утомляемость, чувство беспокойства, головные боли, боли в мышцах и суставах, а также отеки.

Доказано, что ряд распространенных жалоб, связанных с ПМС, определяет дефицит магния. Тахикардия, судороги мышц нижних конечностей, отеки, головные боли, также как и повышенная зябкость, слабость, утомляемость в период менструации, подверженность вирусным и инфекционным заболе-

ваниям, могут быть ассоциированы именно с дефицитом магния. Назначение перорально органических солей магния и витамина В<sub>6</sub> (пиридоксина) при ПМС устраняет дефицит магния и способствует тем самым нормализации симптоматики.

Лечение ПМС включает в себя нормализацию гормонального дисбаланса (назначение комбинированных эстроген-гестагенных контрацептивов – КОК и чистых гестагенов) и коррекцию магниевых дефицита путем перорального приема органических солей магния в качестве патогенетической терапии (см. рис. 3). Симптоматическая терапия включает использование диуретиков, растительных препаратов, седативных средств. Также показаны диетотерапия и витаминотерапия.

| Патогенез  | Влияние магния и пиридоксина  |
|--|---|
| Недостаток БАВ:<br>- триптофан<br>- серотонин  | Магний + пиридоксин: способствует выработке триптофана и нормализации серотонинового обмена |
| Снижение чувствительности тканей к инсулину  | Магний: устранение инсулинорезистентности   |
| Нарушение синтеза ПГ (простагландинов)   | Магний + пиридоксин: увеличение выработки ПГЕ1 и снижение ПГЕ2                              |
| Недостаток прогестерона  | Магний + пиридоксин: устранение дефицита прогестерона                                       |
| Дисбаланс в нейроэндокринной системе (отеки, головная боль, вздутие, живота, масталгия, тошнота) | Магний + пиридоксин: влияние на РААЧ через серотонин с помощью механизма обратной связи     |

Рисунок 3. Механизм влияния магния и пиридоксина на симптомы предменструального синдрома.

### Использование эстрогенсодержащих гормональных контрацептивов

К побочным эффектам оральных контрацептивов относятся, как известно, тошнота, головная боль, нагрубание молочных желез, метеоризм и т.п. Имеются данные, что применение эстрогенсодержащих гормональных препаратов, в т.ч. комбинированные оральные контрацептивы (КОК), способствуют повышенному выведению магния из организма. Мета-анализ двойных плацебо-контролируемых исследований показал, что применение оральных контрацептивов приводит к резкому падению концентраций витамина В<sub>6</sub> уже через 1-3 мес. приема [10]. Поэтому при применении эстрогенсодержащих гормональных контрацептивов, в т.ч. КОК, оправданно восполнять дефицит пиридоксина и магния.

### Дефицит магния и климактерический синдром

В климактерический период наблюдается снижение выработки эстрогенов, нерегулярность или полное

прекращение менструаций, угасание репродуктивной функции. На ранних этапах развиваются нейровегетативные нарушения (приливы, головные боли и т.д.), затем – симптомы урогенитальной атрофии и расстройства мочевого тракта (сухость, зуд, жжение, диспареуния, недержание мочи и т.п.), позднее – остеопороз и другие обменные нарушения в менопаузальном периоде. Несмотря на дискуссии в научном мире, в настоящее время большинством экспертов признается оправданное применение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) для устранения климактерического синдрома (в низких дозировках в течение короткого времени, до исчезновения симптомов).

Заместительная гормональная терапия имеет как побочные, так и положительные эффекты. К положительным относится лечение приливов, профилактика остеопороза, атеросклероза, деменции, повышение работоспособности, улучшение состояния кожи и волос, профилактику атрофии слизистой влагалища, дизурии, и т.п., особенно, если речь идет о возрасте около 50 лет. Магний потенцирует эти положительные эффекты заместительной гормональной терапии. Вместе с этим, побочными эффектами ЗГТ может быть увеличение частоты тромбозов, заболеваний печени, инсультов, инфарктов миокарда, развития онкологических заболеваний (рак молочной железы). Известно, что магний играет роль в минимизации подобных негативных влияний ЗГТ на организм женщины.

### Преимущества цитрата магния

Так как использование сульфата магния признано эффективным при преэклампсии/эклампсии, но требующим высокой степени контроля дозы из-за возможности развития гипермагниемии и обусловленных ей серьезных осложнений, для превентивного восполнения магниевого дефицита оправданно применять органические соли магния. Они обладают многофакторным действием на различные звенья патогенеза заболеваний женской репродуктивной системы, вместе с тем на порядок более безопасны и комплаентны, нежели сульфат магния. При выборе препарата для перорального восполнения дефицита магния оправданно отдавать предпочтение цитрату магния.

Цитрат магния – одна из органических солей, используемых в качестве активного действующего вещества в современных пероральных магнии-содержащих препаратах. Цитрат магния характеризуется рядом существенных преимуществ в сравнении с лактатом магния, а также с неорганическими солями

магния (оксид магния, сульфат магния, хлорид магния).

С одной стороны, известно, что анион, соединенный с магнием, влияет на процесс его биоусвоения магния, обуславливая тем самым различия в фармакодинамике [13]. Соединения магния различаются по растворимости и, соответственно, по биодоступности. Например, оксид магния практически нерастворим в воде. Цитрат магния, напротив, обладает одним из самых высоких показателей растворимости среди органических и неорганических солей магния: при температуре 20-25°C массовая доля безводного цитрата магния достигает 55% (т.е. 55 г цитрата магния могут быть полностью растворены в 45 мл воды) [17].

С другой стороны, хорошо известно, что цитрат является центральным звеном в цикле Кребса и необходим для синтеза АТФ и энергетического обмена в митохондриях (другое название цикла Кребса – цитратный цикл). При этом метаболизм цитрата предусматривает утилизацию в углекислый газ и воду, что делает его идеальным переносчиком магния внутрь клеток.

### Перспективы применения Магне В6® форте

Магне В6® форте – это препарат профилактической магниевой терапии, предотвращающий необходимость ургентной терапии сульфатом магния. Он не обладает недостатками сульфата магния, его можно применять в течение длительного времени для магниевой терапии как при амбулаторном, так и при стационарном лечении, в т.ч. в качестве первого этапа базовой терапии.

Применение Магне В6® форте в акушерстве распространяется на физиологическую беременность, привычное невынашивание беременности, угрозу прерывания беременности на любом сроке, преэклампсию, для лечения и предупреждения которых важно эффективно и безопасно восполнить дефицит магния. В гинекологии сфера применения Магне В6® форте включает в себя устранение дефицита магния при ПМС, использовании эстрогенсодержащих гормональных контрацептивов (КОК), в пери- и постменопаузе, при использовании ЗГТ с целью коррекции проявлений климактерического синдрома.

Основные преимущества Магне В6® форте состоят в следующем: высокое содержание элементного магния, качество оригинального препарата и дополнительные эффекты, обусловленные комбинацией цитрата магния и пиридоксина (витамина В6).



**Литература:**

- Spätling L., Spätling G. Magnesium supplementation in pregnancy. A double-blind study. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1988; 95 (2): 120-125.
- Di Micco P., D'Uva M., Strina I., De Placido G., Di Fiore R., Quaranta S., Castaldo G. Recurrent pregnancy loss and thrombophilia. Clin. Lab. 2007; 53 (5-6): 309-314.
- Tooher R., Gates S., Dowswell T., Davis L.J. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010; Issue 5. Art. No.: CD001689. DOI: 10.1002/14651858.CD001689. pub 2.
- WHO recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1977; 56 (3): 247-253.
- Mercer B.M., Goldenberg R.L., Moawad A.H. et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am. J. Obstet. Gynecol. 1999; 181: 1216-1221.
- Jackson R.A., Gibson K.A., Wu Y.W. et al. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. Obstet. and Gynecol. 2004; 104 (2): 551-563.
- Блинов Д.В. Объективные методы определения тяжести и прогноза перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 2: 5-12.
- Leitch H., Brumbauer M., Kaider A. et al. Cervical length and dilation of the internal os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic review. Am. J. Obstet. Gynecol. 1999; 181: 1465-1472.
- Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2002; Issue 4. Art. No.: CD001060. DOI: 10.1002/14651858.CD001060.
- Mercer B.M., Merlino A.A. Magnesium sulfate for preterm labor and preterm birth. Obstet. Gynecol. 2009; 114 (3): 650-668.
- Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., Marret S., Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009; Issue 1. Art. No.: CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661. pub 3.
- Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W., Haslam R.R. Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 290 (20): 2669-2676.
- Rouse D.J., Hirtz D.G., Thom E., Varner M.W., Spong C.Y., Mercer B.M., Iams J.D., Wapner R.J., Sorokin Y., Alexander J.M., Harper M., Thorp J.M. Jr., Ramin S.M., Malone F.D., Carpenter M., Miodovnik M., Moawad A., O'Sullivan M.J., Peaceman A.M., Hankins G.D., Langer O., Caritis S.N., Roberts J.M.; Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. N. Engl. J. Med. 2008; 359 (9): 895-905.
- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2000; 183: 1-22.
- WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. World Health Organization, Dept. of Reproductive Health and Research, Dept. of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health, Dept. of Nutrition for Health and Development. 2011; 38 p.
- Duley L., Gülmözoglu A.M., Chou D. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 9: CD002960. DOI: 10.1002/14651858.CD002960. pub 2.
- Medication Errors in Labor and Delivery: Reducing Maternal and Fetal Harm. Pa Patient Saf. Advis. 2009; 16 (6) (Suppl. 1): 1-6.
- Higdon J. An Evidence-Based Approach to Vitamins and minerals. New York-Stuttgart. 2005.
- Ranade V.V., Somberg J.C. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. Am. J. Ther. 2001; 8 (5): 345-357.
- Sriboonlue P., Jaipakdee S., Jirakulsomchok D., Mairiang E., Tosukhowong P., Prasongwatana V., Savok S. Changes in erythrocyte contents of potassium, sodium and magnesium and Na, K-pump activity after the administration of potassium and magnesium salts. J. Med. Assoc. Thai. 2004; 87 (12): 1506-1512.

**MAGNESIUM DEFICIENCY IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY****Dadak C.**

Department of Gynecology and Obstetrics, Department of basic and advanced international postgraduate education, Medical University of Vienna (Austria)

*Abstract: biological role of magnesium in the human body is proved and very well-known. The pathogenesis of obstetrics and gynecology pathology shows that, next to magnesium, pyridoxine plays a key role. An effective strategy for prevention premature delivery, preeclampsia and eclampsia is proved to be timely magnesium sulfate application. We also have facts about its neuroprotective effect on the fetus. However the possibility of overdosage and serious side effects lead to a restricted usage of magnesium sulfate. To minimize the risk of overdosage, it's necessary to follow the standard protocols, to make independent crosscheck and to monitor the condition of the patient. It's also reasonable to take magnesium sulfate orally – apart from better bioavailability, overdosage won't cause serious side effects. Organic magnesium sulfate for magnesium deficiency control and associated symptoms is also justified for premenstrual syndrome (PMS), when COC (Combined Oral Contraceptives) and HRT (hormonal replacement therapy) is prescribed for women undergoing menopause. Magnesium citrate is more preferable because citrate-anion facilitates high bioavailability of magnesium, it's also necessary in Krebs cycle and it turns into carbon dioxide and water. Due to this citrate is a perfect transporter of magnesium to the cells.*

*Key words: magnesium, gestosis, preeclampsia, eclampsia, PMS, combined oral contraception, HRT, magnesium citrate.*