

## ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА МАГНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

Серов В.Н., Михайлова О.И., Вересова А.А., Тютюнник В.Л.

ФГБУ Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

Ион магния ( $Mg^{++}$ ) – это один из 12 основных структурных химических элементов, составляющих 99 % микроэлементного состава организма человека. По количеству в организме магний занимает четвертое место после натрия, калия, кальция и находится во всех тканях организма, кроме того он необходим для нормальной работы клеток, так как участвует в большинстве реакций обмена веществ, способствует продукции и потреблению энергии. В организме взрослого человека содержится около 25 г магния. За магниевый баланс в организме отвечают почки, и хотя на выведение магния почками влияют некоторые гормоны (в основном это паратгормон, кальцитонин и антидиуретический гормон), изменения поступления магния с пищей или концентрации его в крови не приводят к существенным гормональным сдвигам [2, 3, 9].

У человека распределение запасов магния имеет свои особенности: около 60% от общего содержания магния находится в костной ткани, дентине и эмали зубов; 20% – в тканях с высокой метаболической активностью (сердце, мышечные клетки, печень, надпочечники, почки); 20% – в мозге и нервной ткани; и всего лишь 0,3% приходится на плазму крови [3].

Магний (внутриклеточный и внеклеточный) существует в трех видах:

1. свободная, ионизированная фракция (физиологически активная форма);
2. фракция, связанная с анионами (цитрат, фосфат, бикарбонат);
3. фракция, связанная с белками.

Во внеклеточной жидкости, свободная фракция составляет примерно 61% от общего количества магния, 6% – связанная с катионами фракция и 33% – связанная с белками.

Установлено, что 90% магниевых ионов сконцентрировано внутри клеток в форме фосфатной связи – « $Mg^{++}$ -АТФ» (30% в митохондриях, 50% в цитозоле, 10% в ядре клетки) и только 10% от общего количества магния в организме человека находится вне клеток.

Магний играет ведущую роль в энергетическом, пластическом и электролитном обмене, выступает в качестве регулятора клеточного роста, необходим на всех этапах синтеза белковых молекул. В настоящее время установлено наличие более 290 генов и белковых соединений в последовательности генома человека, которые способны связывать  $Mg^{++}$  как ко-фактор множества ферментов, участвующих более чем в 300 внутриклеточных биохимических реакциях.  $Mg^{++}$  – универсальный регулятор биохимических и физиологических процессов в организме, обеспечивает гидролиз АТФ, ингибируя разобщение окисления и фосфорилирование; регулирует гликолиз, накопление лактата; способствует фиксации  $K^+$  в клетках, обеспечивая поляризацию клеточных мембран, контролирует спонтанную электрическую активность нервной ткани и проводящей системы сердца. Особо важна роль магния в процессах мембранного транспорта, где он является естественным антагонистом кальция. Магний способствует торможению сократительной активности гладкой и поперечной мускулатуры за счет расслабления отдельных клеток (миоцитов) путем блокады кальций-зависимого взаимодействия сократительных белков [1, 6].

Наконец, важнейшая роль магния состоит в том, что он служит естественным антистрессовым фактором, тормозит развитие процессов возбуждения в центральной нервной системе и снижает чувствительность организма к внешним воздействиям.

По этиологии выделяют первичный и вторичный дефицит магния.

Первичный (конституционный, латентный) дефицит магния – обусловлен дефектами в генах, ответственных за трансмембранный обмен магния в организме, клинически проявляется судорожным синдромом (спазмофилия) или «конституционной тетанией». У большей части больных явные клинические симптомы наблюдаются при нормальном содержании ионов магния в крови и связаны с нарушениями

трансмембранного обмена  $Mg^{++}$ , обусловленными, по-видимому, генетически на фоне нормального содержания магния в сыворотке крови.

Вторичный дефицит магния – явление, присущее практически всем обществам современного мира. Причин тому множество, и они с известным допущением могут быть разделены на 2 большие группы: факторы, зависящие от условий жизни и связанные с различными заболеваниями. Причинами магниевое дефицита, связанными с условиями жизни, помимо острого и хронического стресса, является напряженная физическая работа и физическое перенапряжение, гиподинамия, злоупотребление алкоголем, воздействие высоких температур, беременность и лактация [2, 5].

Существует множество заболеваний, приводящих к дефициту магния в организме, таких как: нарушение абсорбции в связи с возрастными изменениями, гастроэнтерит, проявления сахарного диабета и его осложнения, гипергликемия любого происхождения (в том числе и ятрогенная), почечный ацидоз, нефротический синдром, гиперкортицизм, гипер-катехоламинемия, гиперальдостеронизм, гипертиреоз, гиперпаратиреоз, гиперкальциемия, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, ожирение. Кроме того, прием некоторых лекарственных средств снижает содержание магния в организме, к ним относятся сердечные гликозиды, диуретики, глюкокортикоиды, цитостатики, гормональные контрацептивы [2, 3].

На сегодняшний день, в связи с отсутствием полноценного питания, 16-43% жителей России требуется коррекция магния. В значительной степени это связано с современными технологиями обработки пищевых продуктов и применением минеральных удобрений при выращивании овощей, приводящих к дефициту магния в почве и соответственно в растительных продуктах.

Даже из перечня причин магниевое дефицита можно сделать вывод о его распространенности. В настоящее время доказана роль недостаточности магния в развитии разнообразных форм патологии: сердечно-сосудистой (артериальная гипертензия, аритмии, ишемическая болезнь сердца), эндокринной (сахарный диабет), психоневрологической (депрессии, головокружение, мигрень, расстройства памяти, судорожный синдром).

Симптомы дефицита магния можно условно разделить на несколько категорий:

1. Со стороны нервной системы – депрессия, раздражительность, тревожность, страх, бессонница, головные боли, атаксия, общая слабость, головокружение, плохая концентрация внимания, нарушение памяти.
2. Со стороны сердечно-сосудистой системы – боли в области сердца, склонность к гипертензии, тахикардии, аритмии, экстрасистолии, на фоне гиперкоагуляции, спазма сосудов.
3. Со стороны желудочно-кишечного тракта – дисфагия (затруднение глотания), спастические боли в кишечнике, запоры, тошнота, рвота, пилороспазм.
4. Мышечно-тетанические симптомы – судороги, мышечная слабость, тремор, подергивания мышц.
5. У беременных женщин – угроза прерывания беременности, повышенный риск преэклампсии и других осложнений.

Суточная потребность в магнии составляет 350-400 мг для мужчин и 280-300 мг для женщин. Во время беременности и лактации потребность в магнии повышается на 20-30% (до 340-355 мг).

Проблема дефицита магния интересна не только для терапевтов, но и для акушеров-гинекологов, ведь недостаточное поступление магния в организм беременной женщины может приводить к множеству различных осложнений, приводящим как к отягощенному течению беременности, так и к ее прерыванию. Среди беременных женщин в Российской Федерации распространенность дефицита магния составляет 81,2% [3].

Долговременные, преимущественно обменные, нарушения формируются под воздействием гипомagneмии в различных органах, биологических жидкостях и тканях, например, кальцификация плаценты (так называемое «преждевременное созревание плаценты»). Темпы кальцификации ускоряются при дефиците пиридоксина, витамина  $B_{12}$  и фолатов. При дефиците магния во время беременности возрастает риск формирования инсулинорезистентности и диабета. Известно, что дефицит магния во время беременности

может вызывать неблагоприятные последствия как для матери, так и для плода. Нежелательные последствия совместного дефицита пиридоксина и магния проявляются уже в первом триместре беременности, а назначение беременным препаратов магния начиная с 4-5-й недели беременности приводит к достоверному снижению уровня спонтанных выкидышей [5]. По данным зарубежных работ можно сделать вывод, что дефицит магния в организме беременной женщины приводит к задержке развития плода (ЗРП). Так, в исследовании J. Такава показано, что у недоношенных детей с низкой массой тела при рождении, в пуповинной крови определяется самая низкая концентрация магния, содержание которого непосредственно влияет на плацентарный кровоток [8, 15].

Кроме белковой недостаточности дефицит магния у плода приводит к нарушению энергообмена клеток и усилению трансмембранного обмена. Тканями, наиболее зависящими от магния, являются ткани, имеющие максимальную плотность митохондрий, – плацента, матка, мозг, миокард и несколько меньше – мышечная ткань. В мозге магний имеет более высокую концентрацию в сером веществе фронтальной коры. Дефицит магния может усиливаться даже при внешне благоприятных рационах питания, например, при избыточном потреблении жира и кальция. Повышенная потребность в магнии при беременности возникает не только по причине роста плода, но и в силу определенных изменений в организме женщины. Это – увеличение массы матки от 100 до 1000 г, увеличение общей массы крови из-за роста количества эритроцитов на 20-30%, увеличение молочных желез, высокий уровень эстрогенов, повышение уровня альдостерона [4, 9].

Наиболее опасным быстроразвивающимся последствием дефицита магния у беременных является преэклампсия и эклампсия. Доказано, что у женщин с тяжелой преэклампсией содержание ионов  $Mg^{++}$  в крови ниже, чем у здоровых беременных женщин, и при эклампсии может падать в несколько раз, максимально до 9 раз [3, 6, 10].

Кроме того, известно, что нормальное потребление пищевого магния обратно пропорционально риску развития артериальной гипертонии и гестационного диабета у беременных. Анализ 608 случаев метаболического синдрома у женщин показал, что выраженность тех или иных проявлений этого синдрома, в том числе уровень инсулина, обратно пропорционально уровню потребления магния с пищей. У молодых женщин с достаточным потреблением магния риск развития метаболического синдрома понижен [12].

Уровень магния в сыворотке крови у женщин с диабетом отрицательно коррелирует с содержанием липидов в крови и жировой массой пациентки [13]. Диабет у беременных сопровождается клеточным и внеклеточным истощением магния. Эпидемиологическими исследованиями убедительно подтверждено наличие гипомagneмии у беременных с диабетом [7]. Магний требуется для адекватного использования глюкозы и передачи сигналов инсулину [14].

В настоящее время проблема прерывания беременности не перестает быть одной из самых актуальных проблем в акушерстве. Причин преждевременных родов множество, это и социально-демографический фактор (неустроенность семейной жизни, низкий социальный уровень, молодой возраст), и наличие клинических причин. В России принято считать преждевременными роды, наступившие при сроке 22 недели беременности с массой плода 500 г и более. Одной из многочисленных причин прерывания беременности является повышенный тонус и высокая сократительная активность миометрия. Существует множество способов фармакологической регуляции сократительной функции матки. На разных сроках беременности применяются различные группы препаратов, в зависимости от этиологии патологического процесса [11, 16]. К одному из способов снижения повышенного тонуса миометрия относится применение магний-содержащих препаратов.

Как было упомянуто выше, потребность в магнии при беременности возрастает в 2-3 раза. Дефицит магния в организме беременной женщины проявляется нервозностью, низкой стрессоустойчивостью, тревожностью, нарушением сна, спазмами различных групп мышц, судорожными сокращениями. Последнее относится и к мускулатуре матки – может развиться гипертонус, грозящий самопроизвольным прерыванием беременности. Как показывают данные доказательной медицины и физиологические исследования, терапия

препаратами магния играет существенную роль при беременности, в родах, для послеродовой реабилитации, а также для профилактики гестационного диабета и ожирения [1, 3, 7].

История применения магния в медицине началась в XIX веке, когда французский акушер М. Бертран в 1906 г. для снятия судорог при эклампсии использовал магний. Основной причиной применения магния у беременных все это время были невынашивание беременности и эклампсия. Спустя некоторое время обозначилась и другая сторона проблемы – хронический магниевый дефицит, часто встречаемый у женщин, и особенно у беременных.

Чаще всего быстро развившийся недостаток магния в организме приводит к состоянию повышенной нервной возбудимости клетки. Это особенно заметно на мышечных клетках, у которых деполяризация является основной функцией. При дефиците магния они испытывают нарушения деполяризации, что проявляется в избыточности процессов сокращения по отношению к процессам расслабления. Клинически – это мышечные подергивания и судороги, чаще в икроножных мышцах, что является нередкой проблемой при беременности. Кроме того, аритмия у беременных также часто ассоциирована с дефицитом магния [6].

В акушерстве применяются, в основном, препараты магния, содержащие неорганические формы  $Mg^{++}$  ( $MgSO_4$ ). Они характеризуются низкой биодоступностью и большим количеством побочных эффектов, в свою очередь цитрат магния – органическая и хорошо растворимая форма магния, что и обусловило его высокую биоусвояемость, цитрат в организме полностью утилизируется: превращается в  $CO_2$  и воду и является идеальным переносчиком магния. Хотя механизм действия ионов  $Mg^{++}$  на гладкие мышцы окончательно не установлен, считают, что они способны влиять на процесс взаимодействия агонистов с рецептором, на ионную проницаемость плазматической мембраны миоцитов, модулировать внутриклеточную сигнализацию. Ионы  $Mg^{++}$  могут также замедлять освобождение  $Ca^{++}$  из внутриклеточного депо, снижая тем самым тонус и сократительную активность миомерия. Увеличение внеклеточной концентрации ионов  $Mg^{++}$  усиливает сокращение гладких мышц миомерия, индуцированных окситоцином. Важным аспектом использования магния сульфата в акушерской практике является наличие у препарата противосудорожного действия, что позволяет применять его для лечения преэклампсии и эклампсии, а также низкая вероятность передозировки, которая к тому же легко устраняется введением кальция глюконата [6, 10].

Среди эффектов препаратов магния во время беременности описаны:

- снижение тонуса матки;
- вазодилатация, улучшение кровотока в сосудах плаценты;
- снижение агрегации тромбоцитов;
- регуляция функции кишечника (ликвидация спастических запоров);
- адекватное функционирование центральной и периферической нервной системы, регуляция сосудистого тонуса;
- повышение устойчивости тканей плода к гипоксии;
- снижение риска кровоизлияний в мозговую ткань у ребенка (энергетическая поддержка клеток).

Одним из перспективных препаратов, применяемых для лечения и профилактики дефицита магния, является Магний Диаспорал.

При этом в акушерской практике он назначается в связи со спазмолитическим, седативным, слабым антиагрегантным и стимулирующим моторику кишечника действием. Его спазмолитический эффект обусловлен наличием ионов  $Mg$  в составе Магния Диаспорала 300, они служат фактором расслабления миоцита, так как активный транспорт кальция в цистерны, обеспечивающий снижение его концентрации в цитоплазме осуществляется за счет гидролиза АТФ с участием кальций-магний-зависимой АТФазы саркоплазматического ретикулума.

Магний Диаспорал 300 – эффективный и безопасный препарат для терапии угрозы прерывания беременности на разных гестационных сроках, который может быть использован наряду с этиопатогенетическими методами лечения за счет создания оптимального уровня клеточного метаболизма, адекватного расслабления мускулатуры матки и транквилизирующего действия. Антиагрегационный эффект

Магния Диаспорала 300 происходит за счет активации синтеза простаглицлина, подавления тромбосана А<sub>2</sub>, стабилизации фибринолиза, а также угнетения выброса катехоламинов из депо. В результате чего улучшается перфузия тканей, в том числе и формирующейся плаценты. Mg<sup>++</sup> ингибирует протромбин, тромбин, фактор Кристиаса, проконвертин и плазменный компонент тромбопластина.

Недостаток Mg<sup>++</sup> в воде и пище служит и серьезным фактором риска развития артериальной гипертензии, что приводит к осложненному течению беременности. Кроме самостоятельного вазодилатирующего эффекта ионов Mg<sup>++</sup>, опосредуемого многими механизмами в условиях магниевого дефицита, отмечена повышенная чувствительность артерий к воздействию прессорных аминов. Магний Диаспорал 300 обладает хорошим седативным эффектом, так как вызывает блокирование медленных кальциевых каналов на мембранах клеток, что создает и поддерживает в клетке потенциал покоя.

Магний Диаспорал представляет собой кристаллический порошок слегка желтоватого цвета для приготовления растворимой формы для парентерального введения. Выпускается в форме гранул для приготовления раствора для приема внутрь, в одном пакетике 5,0 грамм содержится: магния цитрата 1830 мг, что эквивалентно содержанию магния 295,7 мг. Кроме того, в нем содержится: 1500 мг (суточная доза) витамина В<sub>2</sub> (рибофлавин), который ускоряет образование витамина В<sub>6</sub>, В<sub>3</sub>, фолиевой кислоты. Одним из ценнейших качеств рибофлавина является его способность ускорять в организме превращение пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>) в его активную форму.

Показаниями к применению Магния Диаспорала 300 являются:

- дефицит магния в организме (быстрая утомляемость, склонность к судорогам в икроножных мышцах);
- профилактика дефицита магния;
- аритмии;
- депрессия;
- угроза выкидыша и угроза прерывания беременности.

Нормально протекающая беременность характеризуется относительной гипомагниемией, на фоне которой, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 300 мг Mg<sup>++</sup> обеспечивает поддержание магния в плазме крови на уровне физиологической нормы. Однако, на фоне гипомагниемии (<0,76 ммоль/литр Mg<sup>++</sup> в плазме крови), беременной необходимо назначение магния в перерасчете на Mg<sup>++</sup> в дозировке 10-15 мг/кг веса пациентки.

Фармакологическая коррекция дефицита магния у беременных или кормящих женщин – ежедневный прием магния в количестве 10-15 мг/кг/сут от 1 до 3 и более месяцев в зависимости от показаний. Для обеспечения физиологических потребностей в магнии во время беременности достаточно с профилактической целью назначить 1 пакетик Магния Диаспорала 300.

Магний Диаспорал 300 медленно и не полностью всасывается в ЖКТ, неабсорбированная часть магния выводится через кишечник. В сыворотке крови содержится 1 % абсорбированного магния (0,8-1,0 ммоль/литр), 45 % магния депонируется в скелетной мускулатуре, миокарде, почках, печени. Оставшаяся часть депонируется в костной ткани, тканевой жидкости и эритроцитах. Ионы магния проникают через гематоэнцефалический и плацентарный барьер. Абсорбированный магний элиминируется почками, частично подвергаясь резорбции в почечных канальцах. Только небольшая часть выводится с желчью или через потовые железы

Преимущества Магния Диаспорала 300 перед другими препаратами магния заключается в том, что он выпускается в удобной форме – суточная доза магния содержится в одном пакетике, в удобной растворимой форме, порошок имеет приятный апельсиновый вкус. Данный препарат безопасен в терапевтических дозах и у него практически отсутствуют побочные эффекты. Он обладает высокой комплаентностью, безопасен для пациентов при соблюдении суточной дозы приема, так же может применяться в период беременности по рекомендации врача. Цитрат магния обладает самой мощной многолетней доказательной базой, его хорошая

биодоступность способствует нормализации баланса водной и минеральной фракции мочи, уменьшению кристаллообразования в моче.

Таким образом, терапия препаратами магния играет существенную роль при беременности. Накопленный опыт показывает, что хронический дефицит магния, нередко приводящий к серьезным осложнениям беременности, должен быть компенсирован пероральным приемом препаратов магния. При этом зачастую требуется длительный курс лечения, поэтому помимо эффективности действия крайне важными свойствами препаратов являются их безопасность и биодоступность содержащегося в них магния.

#### Список литературы:

1. Алексеева О. П., Клеменов А. В., Гусева О. И. и др. Магний при патологии беременности и родов. Русский медицинский журнал, 2004, № 1. С. 30-4.
2. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды // Трудный пациент. – 2008. – № 8. – С. 10–15.
3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Распространенность дефицита магния у беременных женщин. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2012, том 11, №5, стр.25-34.
4. Мубаракшина О.А. Современные подходы к применению препаратов магния у беременных женщин. Акушерство и гинекология; 2012: 5, стр 109-12.
5. Сидельникова В. М. Применение препарата Магне В6 в клинике невынашивания беременности. Акушерство и гинекология. 2002. № 6. С. 47-8.
6. Чушков Ю.В. Современные возможности коррекции дефицита магния в акушерстве. Русский медицинский журнал, 2012, №17. С.867-73.
7. Barbagallo M., Dominguez L.J. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. Arch. Biochem. Biophys. 2007. 458(1). P. 40-7.
8. Barbosa N.E., Okay T.S., Leone C.R. Magnesium and intrauterine growth restriction. Journal of the American College of Nutrition. 2005; 24(1). P. 10-15
9. Grischke EM. Nutrition during pregnancy - current aspects. MMW Fortschr Med. 2004, 11; 146 (11). P.29-30.
10. Gulaboglu M., Borekci B., Halici Z. Placental tissue iodine level and blood magnesium concentration in pre-eclamptic and normal pregnancy. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2007; 98(2). P.100-4.
11. Haas D.M., Caldwell D.M., Kirkpatrick P. et al. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2012, 9. P. 345-8.
12. He K., Liu K., Daviglus M.L. et al. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adult. Circulation. 2006. Vol. 113 (13). P. 1675-82.
13. Randell E.W., Mathews M., Gadag V. et al. Relationship between serum magnesium values, lipids and anthropometric risk factors. Atherosclerosis. 2008; 196(1). P. 413-9.
14. Takaya J., Higashino H., Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. Magnes. Res. 2004. Vol. 17(2). P. 126-36.
15. Takaya J, Yamato F, Kaneko K. Possible relationship between low birth weight and magnesium status: from the standpoint of "fetal origin" hypothesis. Magnes Res. 2006;19 (1). P. 63-9.
16. Tan T.C., Devendra K., Tan L.K. et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review. Singapore Med J. 2006; 47(5). P. 361-6.