

Элементарная метаболомика и доступные инструменты скрининга, диагностики и лечения гипомagneмиемии в период беременности

Г.Б. Дикке, ORCID: 0000-0001-9524-8962, e-mail: galadikke@yandex.ru

Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 22м

Резюме

В статье рассмотрены вопросы восполнения дефицита магния у беременных женщин. По данным двух многоцентровых исследований, проведенных в России среди беременных женщин в 2012 и 2013 гг., магниевый дефицит был выявлен у 81% из них. В представленной статье показано, что изучение статуса магния имеет определенные ограничения и должно быть комплексным, включая оценку симптомов с помощью опросника MDQ и определение концентрации магния в крови лабораторными методами. Рассмотрено влияние дефицита магния на исходы беременности. На основании систематических обзоров рандомизированных клинических исследований у беременных женщин без дефицита магния не установлено положительное влияние добавок магния к пище для снижения частоты осложнений, и напротив, при установленном дефиците магния частота осложнений, включая гестационную гипертензию, преэклампсию, преждевременные роды, низкую массу тела новорожденного при рождении, существенно снижается. В представленной статье обсуждаются вопросы диагностики гипомagneмиемии и рациональной терапии препаратами магния. Проанализированы данные о биодоступности, скорости накопления, определенных дозы, возможностях и целесообразности применения в комплексе с другими микронутриентами.

При диагностике дефицита магния требуется его восполнение средствами, содержащими органические соли магния в сочетании с пиридоксином в адекватных дозах. Преимущества цитрата магния для внутреннего приема по сравнению с другими солями обусловлены его высокой биоусвояемостью, доставкой магния внутрь клеток, полной утилизацией в цикле Кребса.

Прием витаминно-минеральных комплексов для беременных женщин не является ограничением для добавления магнийсодержащих препаратов у женщин с его дефицитом.

Ключевые слова: нутриенты, метаболом, элементный дефицит, осложнения беременности, магниевый, пищевые добавки, витаминно-минеральные комплексы

Для цитирования: Дикке Г.Б. Элементарная метаболомика и доступные инструменты скрининга, диагностики и лечения гипомagneмиемии в период беременности. *Медицинский совет*. 2020;(3):10–16. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-10-16.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Elementary metabolomics and affordable tools for screening, diagnosis and treating hypomagnesemia in pregnancy

Galina B. Dikke, ORCID: 0000-0001-9524-8962, e-mail: galadikke@yandex.ru

Academy of Medical Education named by F.I. Inozemtsev; 22m, Moskovsky Prospekt, Saint Petersburg, 190013, Russia

Abstract

The article addresses matters related to the replenishment of the magnesium deficiency in pregnant women. Two multicenter studies conducted in Russia in 2012 and 2013 showed that magnesium deficiency was diagnosed in 81% of pregnant women. The presented article states that the magnesium status study has some limitations and should be comprehensive, including the symptom assessment using MDQ questionnaires and the measurement of the level of magnesium in the blood by laboratory tests. This work assessed the effects of magnesium deficiency on pregnancy outcomes. The systematic reviews of randomized clinical studies in pregnant women without magnesium deficiency did not detect the positive effect of magnesium supplements on reduction of the incidence of complications, and, on the contrary, if the magnesium deficiency is diagnosed, the frequency of complications, including gestational hypertension, preeclampsia, premature birth, low birth weight has been significantly reduced. The article discusses the issues of hypomagnesemia diagnosis and rational therapy with magnesium supplements and provides the analysis of the data on bioavailability, accumulation rate, dose determination, possibilities and feasibility of administration combined with other micronutrients.

If the magnesium deficiency is diagnosed, it is necessary to replenish it with a combination of organic Mg-containing agents and pyridoxine at adjusted dosages. The advantages of oral magnesium citrate compared with other salts are due to its high bioavailability, delivery of magnesium to the cells, and complete utilization in the Krebs cycle.

The intake of vitamin-mineral complexes for pregnant women is not a limitation for taking additional magnesium-containing supplements in women with Mg deficiency.

Keywords: nutrients, metabolome, elemental deficiency, pregnancy complications, magnesium, nutritional supplements, vitamin-mineral complexes

For citation: Dikke G. B. Elementary metabolomics and affordable tools for screening, diagnosis and treating hypomagnesemia in pregnancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):10–16. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-10-16.

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

ВВЕДЕНИЕ

Метаболизм, представляющий собой многоступенчатый процесс обмена веществ, зависит от активности ферментов, кофакторами которых являются витамины и микроэлементы. Дисбаланс элементного гомеостаза приводит к нарушению метаболизма и целому ряду неблагоприятных последствий для организма. Метаболом – это полный набор метаболитов [1].

В 2007 г. команда исследователей Университета Альберта (Канада), возглавляемая Дэвидом Уишартом (D.S. Wishart), работавшая над программой «Метаболом человека», завершила первую версию базы данных, содержащую информацию о 2500 метаболитах человека, 1200 лекарственных средств и 3500 пищевых веществ [2].

Такие элементы, как витамины и минералы, необходимы в небольших количествах в ежедневном рационе (от 50 мкг до 18 мг в день) для правильного роста, развития и протекания физиологических функций организма. Среди элементов, которые не могут быть синтезированы в организме человека и должны поступать с пищей, наибольшее значение имеют: железо, кальций, магний, селен и некоторые другие [3].

ЭЛЕМЕНТНАЯ МЕТАБОЛОМИКА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Минералонутриенты играют ключевую роль в исходах беременности, при этом aberrантное «микронутритивное», характеризующееся дефицитом калия, кальция, магния, селена и цинка, связано с гестационными осложнениями и плохими перинатальными исходами, такими как гестационный сахарный диабет, преэклампсия, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, преждевременные роды [4, 5].

Гестационные расстройства могут приводить к долгосрочным неблагоприятным последствиям для здоровья как матери, так и ребенка. Эти наблюдения послужили основой концепции, популяризированной Дэвидом Баркером (Barker DJ., 1986), известной как «фетальное программирование», который показал, что целый ряд процессов, действующих во время беременности и в период младенчества, определяют здоровье ребенка и риск заболеваний в будущем [6].

Недавние исследования, проведенные в некоторых развитых и относительно богатых странах европейского региона, показывают, что низкое потребление витаминов А, D, С и фолиевой кислоты представляет риск антенатальных нарушений [7]. Дефицит йода в питании остается эндемичным. В мире 36,1% населения не получают йод с пищей в достаточном количестве, в Европе – 56,9. Более 30% населения мира страдают от анемии, связанной с дефицитом железа. Среднее ежедневное потребление кальция в мире составляет около 400 мг/день, что в 2 раза меньше нижней границы рекомендованной суточной дозы¹.

Недостаточность магния среди населения занимает одну из лидирующих позиций. По последним данным, примерно у 10–30% населения развитых стран наблюдается дефицит магния (на уровне <0,80 ммоль/л), у 50% – больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и у 75% – сахарным диабетом 2-го типа [8].

Суточная потребность в магии для взрослых составляет 310–420 мг (5 мг на 1 кг веса), при этом реальное поступление магния в организм с пищей – в 2 раза ниже необходимого [5, 9]. Такое положение объясняется, во-первых, низким потреблением овощей и фруктов (целевой показатель ВОЗ составляет не менее 400 г на человека в день в течение всего года) [7], во-вторых, составом продуктов. Содержание минеральных веществ в них снизилось на 80–90% за последние 100 лет, что отражает наблюдаемое истощение почвы минералами, включая магний, в связи с интенсификацией сельскохозяйственного производства [10]. Технологии обработки сельхозпродуктов, такие как отбеливание зерна и консервирование овощей, могут привести к потере еще 80% [11]. Эта потеря содержания минералов в «здоровой» пище усугубляется историческим ростом потребления обработанных пищевых продуктов, которое, как было показано, препятствует их усвоению и вносит вклад в текущее состояние пищевого дефицита.

Поглощение магния в желудочно-кишечном тракте приблизительно составляет 30–40% от потребления. На всасывание магния влияет содержание кальция и витамина D, и оно снижается при определенных желудочно-кишечных заболеваниях, таких как целиакия, болезнь Крона и язвенный колит. Кроме того, экскреция увеличивается в условиях почечной недостаточности или регулярном потреблении алкоголя. Абсорбция также подавляется некоторыми лекарственными средствами, такими как ингибиторы протонного насоса и диуретики [1].

Учитывая роль магния в транспорте кальция и калия, передаче сигналов клетками, энергетическом обмене, стабильности генома, репарации и репликации ДНК [12], неудивительно, что гипомагниемия в настоящее время связана со многими заболеваниями, включая гипертонию, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, остеопороз и некоторые неврологические расстройства.

Беременным требуется в полтора раза больше магния в сутки, чем небеременным женщинам по причине повышенного выведения магния почками, а также роста и развития плода [13]. Поэтому проблема дефицита магния у данной популяционной группы является наиболее острой. Это доказывается широкомасштабными эпидемиологическими исследованиями. Так, по данным двух многоцентровых исследований, проведенных в России среди беременных женщин в 2012 г. (MAGIC, $n = 1130$) и в 2013 г. (MAGIC 2, $n = 2117$), магниевый дефицит был выявлен у 81,2 и 80,9% из них соответственно [9, 14].

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МАГНИЯ В ОРГАНИЗМЕ

Выявление дефицита магния имеет определенные ограничения. Это связано с тем, что в крови обнаружива-

¹ Дефицит микроэлементов. Железодефицитная анемия. ВОЗ, 2017. Режим доступа: <https://www.who.int/nutrition/topics/ida/ru/>

ется только 0,8% магния (в сыворотке крови – 0,3%, в эритроцитах – 0,5%), а типичная концентрация сывороточного магния составляет всего 0,65–1,0 ммоль/л. В основном магний распределяется в мягких тканях (19%), мышцах (27%) и костях (53%). До одной трети магния, содержащегося в костях и других тканях, является обменным, то есть при уменьшении магния в организме для удовлетворения его потребностей магний поступает в кровь из тканей, что может сопровождаться появлением клинической симптоматики при сохранении нормального уровня в сыворотке крови [8]. Однако недостаточность магния не имеет идентифицируемых специфических клинических проявлений.

Ранние признаки магниевой недостаточности могут включать потерю аппетита, тошноту и рвоту, слабость и быструю утомляемость, лабильность настроения и нарушение сна. По мере усугубления дефицита магния появляются онемение и покалывание конечностей, сокращения мышц и судороги, тревожность и депрессия. Тяжелая гипомagneмия обычно сопровождается дисбалансом других электролитов, таких как кальций и/или калий, и вызывает тетанию, сердечную аритмию, артериальную гипертензию, выпадение волос и ломкость ногтей, остеопению [15].

Концентрация магния в сыворотке может постепенно снижаться в течение периода до 4 месяцев, прежде чем симптомы дефицита станут очевидными вследствие временной компенсации за счет утилизации магния из депо. К тому времени, когда латентный дефицит магния распознается на основе лабораторного определения его концентрации в сыворотке крови, дефицит может быть уже умеренным или тяжелым.

Другим фактором расхождения является варьирование эталонных (референсных) значений сывороточного магния. В настоящее время в большинстве стран нижний контрольный предел общего сывороточного магния для взрослых составляет 0,66 ммоль/л, кроме того, значение 0,75 часто используется в исследованиях [16–18]. Возрастные нормы магния в сыворотке крови широко варьируют для лиц 20–60 лет и составляют от 0,66 до 1,07 ммоль/л. Несколько недавних публикаций, основанных на эпидемиологическом подходе, предложили в качестве оптимального порогового значения гипомagneмии показатель, равный 0,8 ммоль/л [8, 18, 19].

Более надежным методом считают определение общего уровня магния в эритроцитах (дефицит магния может быть установлен при его содержании <1,65 ммоль/л) [11]. Информативен магниевый тест Торена, при котором с мочой выделяется не менее 70% магния (280 мг) в течение 16 ч после внутривенного введения в течение часа сульфата магния в дозе 360–480 мг [11]. Другие методы (определение магния в моноклеарных клетках, мышцах, костях, соотношение ионизированного магния к общему) малодоступны, недостаточно информативны и не нашли клинического применения. В настоящее время оценка электрокардиограмм (ЭКГ) служит диагностическим инструментом для контроля дефицита магния на основании таких критери-

ев, как расширение интервала QT, увеличение продолжительности комплекса QRS, депрессия сегмента ST, экстрасистолия и повышенная частота сердечных сокращений [20].

Отсутствие стандартизированных лабораторных тестов, которые бы точно отражали содержание магния в организме, остается одной из нерешенных проблем и способствует относительной «анонимности» дефицита магния и его высокой распространенности. В связи с этим актуальными становятся клинические инструменты скрининга, способные установить недостаточность этого элемента, особенно в период прегравидарной подготовки и во время беременности.

В зарубежных исследованиях используются анкеты для оценки потребления витаминов и микроэлементов в пищевых продуктах. Наиболее востребованный из них «Национальный опросник по вопросам здоровья и питания» (NHANES – FQ) представляет собой полуколичественный тест, который содержит 139 вопросов, предназначенных для измерения потребления макро- и микроэлементов по всем направлениям. Хотя этот опросник является всеобъемлющим, он не оценивает потребление магния и требует большого количества времени [21].

Предложен вариант оценки на основании выявления факторов риска [13]. Среди них такие, как употребление в пищу обработанных продуктов, прием диуретиков или антацидов, наличие судорог ног и таких заболеваний, как сахарный диабет, болезни сердца и метаболический синдром. Эти факторы риска были отнесены к основным. Выделены также дополнительные – употребление большого количества кофе, алкоголя, белка, длительное использование гормональных контрацептивов, антибиотиков, расстройство сна, фибромиалгии, хроническая усталость, ИМТ >30 и остеопороз. Присутствие двух из перечисленных основных факторов риска или одного основного и двух дополнительных указывает на высокий риск гипомagneмии и является основанием для ее подтверждения другими методами.

Известен опросник для установления дефицита магния, разработанный РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО (Франция) [22].

В российских исследованиях использовался валидированный опросник MDQ (Magnesium Deficiency Questionnaire), содержащий 63 вопроса, с показателями чувствительности 76,9% и специфичности 81,2% при количестве набранных баллов ≥30 [9, 14]. Данный опросник позволяет также оценить степень недостаточности магния (≥51 балл – высокий дефицит магния; 30–50 баллов – средней степени; 0–29 баллов – отсутствует). В 2012 г. в России было проведено исследование MAGIC с использованием опросника MDQ, в которое были включены 1130 беременных женщин старше 18 лет (в любом триместре беременности). Уровень магния в крови на первом визите определяли у 238 пациенток изучаемой группы. Дефицит магния в плазме крови (0,7 ммоль/л и меньше) был выявлен у 121 из них (50,8%) [14]. Распространенность дефицита магния у беременных по

результатам анкетирования составила 78,7% (889/1130). Как отмечают исследователи, критерии диагностики должны быть комплексными, поскольку отсутствие симптомов или нормальный уровень магния в крови не исключают его дефицит [9].

Столь высокий дефицит магния у беременных женщин объясняется тем, что беременность сопровождается прогрессирующим снижением уровня магния, как в сыворотке крови, так и в тканях, в связи с высоким его потреблением на пластические и энергетические процессы и повышением ренальной экскреции почти на 25% [8]. Такой «физиологический» дефицит магния во время беременности в отсутствие адекватной нутриентной дотации может повышать риск ранних и поздних выкидышей, преждевременных родов вследствие повышения контрактильной активности миометрия, преэклампсии, гестационного диабета, приводить к задержке роста плода, рождению детей с низкой массой тела, что было показано многочисленными исследованиями [4, 23–25].

ОСОБЕННОСТИ ВОСПОЛНЕНИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МАГНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Микронутриенты, которым уделяется больше всего внимания во время беременности и которые обычно предоставляются в качестве пищевых добавок, включают витамины А, D, Е, фолиевую кислоту, B₁₂, B₆ и С, железо, цинк, йод, медь и селен. Некоторые важные питательные вещества, такие как кальций, магний и фосфор, считаются «макро» минералами, потому что они требуются в количествах, превышающих следовые. Магний называют «критическим минералом» в организме человека, поскольку он регулирует активность трех сотен ферментов, охватывающих около 80% известных метаболических функций, и необходим для таких фундаментальных процессов, как производство энергии и синтез нуклеиновых кислот [26].

Однако если роль магния в течение физиологической беременности и развитии плода несомненна, то роль препаратов магния во время беременности для снижения частоты осложнений все еще недостаточно изучена. В кокрейновском отчете были рассмотрены 10 РКИ с участием 9090 женщин. При этом некоторые из этих исследований показали положительный эффект, но были классифицированы как «исследования низкого качества» [27]. Эксперты отмечают ряд недостатков РКИ данного обзора, при этом наиболее важным представляются ошибки рандомизации – включение в группы исследования лиц с неизвестным магниевым статусом и с разным гестационным сроком, применение препаратов, содержащих низкие дозы магния (127–280 мг) и его неорганические или органические соли. В некоторых исследованиях использовались витаминно-минеральные добавки с небольшой дозой магния (100 мг) в контрольной группе. Тем не менее среди пациенток, принимавших пищевые добавки магния, авторами отмечено снижение таких осложнений, как преждевременные роды (ОР = 0,76; 95% ДИ: 0,54–

1,07), преэклампсия (ОР = 0,87; 95% ДИ: 0,58–1,32), необходимость в госпитализации во время беременности (ОР = 0,65; 95% ДИ: 0,4–0,86), рождение детей с оценкой по Апгар менее 7 баллов (ОР = 0,34; 95% ДИ: 0,15–0,80), легкая гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ОР = 0,38; 95% ДИ: 0,15–0,98). Общий вывод, сделанный в обзоре Rylander R., состоит в том, что у женщин без дефицита магния не установлено положительное влияние добавок магния к пище для снижения частоты осложнений, и напротив: при установленном дефиците магния частота осложнений, включая гестационную гипертензию, преэклампсию, преждевременные роды, низкую массу тела при рождении, существенно снижается [27].

В обоих отечественных исследованиях MAGIC и MAGIC 2 терапия препаратами магния была назначена пациенткам с дефицитом магния (1110/1130 и 2102/2117 соответственно). Использовались комбинация цитрата либо лактата магния с пиридоксином. В большинстве случаев (87,2–92,0%) кроме магниевой терапии применялись также иные лекарственные средства и биологически активные добавки. Из биодобавок нутриентов чаще всего назначались Йодомарин (23,5–26,3%), фолиевая кислота (8,2–11,7%), Элевит пронаталь (9,7–14,6%), Витрум пренатал форте (8,9–16,4%), железосодержащие препараты (5,3–7,0%) и витамин Е (5,3–9,6%). Реже применялись другие витаминно-минеральные комплексы, включая Мультитабс перинатал, Центрум матерна, Компливит (5,9%). С учетом сопутствующей терапии количество используемых препаратов составило от 2 до 7, при этом 2–3 препарата применяли 48,6%, один препарат – 31,6% пациенток [9, 14]. Эффективность применяемой магниесодержащей терапии у беременных женщин по результатам анкетирования в большинстве случаев была очень хорошей и хорошей (93,1 и 94,2% пациенток). Переносимость характеризовалась как очень хорошая и хорошая у 95,8 и 97,1% соответственно [9, 14].

Важным представляется вопрос: достаточно ли предоставления витаминно-минеральных комплексов для восполнения недостаточности магния у женщин с его дефицитом? Изучение состава таких добавок дает однозначный ответ на него (табл.).

Как видно из таблицы, витаминно-минеральные комплексы для беременных женщин содержат неорганические соли магния в небольших количествах. Громова О.А. указывает, что недостатками неорганических солей магния являются не только низкие всасываемость и усвоение, но и слабое включение в метаболизм и частые побочные эффекты (привкус металлов во рту, тошнота и рвота) [29].

Исследования бионакопления различных препаратов магния на крысах дали основание утверждать, что биодоступность органических солей магния почти на порядок выше, чем неорганических [30]. Так, биодоступность магния оротата составляет 4,7% против 37, 38 и 43% магния цитрата, лактата и пидолата соответственно, то есть органические соли магния значительно лучше усваиваются [31].

● **Таблица.** Содержание магния в составе витаминно-минеральных комплексов для беременных женщин (по данным реестра лекарственных средств, 2019)

● **Table.** Magnesium content in vitamin-mineral complexes for pregnant women (as shown on the drug registry, 2019)

Препарат	Общее количество витаминов и минералов	Наличие антагонистов магния (железо/ кальций)	Доза фолиевой кислоты, мкг	Содержание магния и его доза, мг
Фемибион наталкер ¹	11	–	400	–
Фемибион наталкер ²	11+2	–	400	–
Элевит пронаталь	19	+/+	800	100 ¹
Витрум пренатал форте	23	+/+	800	25 ²
Центрум матерна	20	+/+	400	100 ²
Мультитабс перинатал	20	+/+	400	75 ²
Компливит	19	+/+	100	117,6 ³

¹ в форме магния оксида, гидрофосфата тригидрата, стеарата; ² в виде магния оксида; ³ в виде магния фосфорнокислого двузамещенного.

В обзоре DiNicolantonio J.J. с соавт. приводятся результаты двух исследований. В одном плацебо-контролируемом исследовании у молодых женщин, которым добавляли 100 мг магния в день (при базовом потреблении 250 мг), было показано, что указанная доза недостаточна для положительного или даже нулевого баланса магния [12]. В другом долгосрочном исследовании продолжительностью 50 недель показано, что для поддержания положительного баланса магния требуется от 180 до 320 мг магния в день [12]. Недостаточное содержание магния в виде неорганических солей в витаминно-минеральных комплексах не позволяет рассчитывать на полноценное восполнение дефицита элемента, и в таких случаях следует рассмотреть их совместное применение с препаратами магния на основе органических солей в адекватной дозировке.

Соединения магния различаются по растворимости и, соответственно, биодоступности. Например, оксид магния практически нерастворим в воде. Цитрат магния, напротив, обладает одним из самых высоких показателей растворимости среди органических и неорганических солей магния [32]. С другой стороны, также 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 углекислый газ и воду, что делает его идеальным переносчиком магния внутрь клеток.

Сравнительное исследование всасывания различных форм выпуска препарата – органической соли магния в сочетании с пиридоксином в ампулах для питья и в таблетках показало различную динамику всасывания и накопления магния. Так, ампульная форма Магне В₆ более эффективно поднимает уровни магния в плазме в течение 2–3 часов (+0,15 ммоль/л по сравнению с контролем, $p = 0,0001$), а таблетированная способствует более длительному удержанию повышенной концентрации магния в эритроцитах (+0,37 ммоль/л, $p = 0,005$) [33].

В ряде исследований показано, что витамин В₆ ускоряет проникновение магния внутрь клетки и необходим для его внутриклеточной кумуляции, способствует более быстрому накоплению ионов магния в различных тканях, а скорость кумуляции зависит от дозы пиридоксина, вводимой исследуемым животным [30]. Из этого следует, что для быстрого купирования тяжелых клинических проявлений магниевых дефицита терапию следует начинать с жидких форм, а затем для поддержания достигнутого статуса переходить на прием таблеток, содержащих цитрат магния, в обоих случаях – в сочетании с пиридоксином.

Выбор дозы при назначении препарата – еще один вопрос, требующий обсуждения. В исследовании Макацария Д.А. с соавт. оптимальную дозу магнийсодержащих препаратов назначали 71,3% врачей, недостаточную – 15,6%, избыточную – 13,1%. При недостаточной дозе препарата восполнение дефицита магния может продлиться на неопределенное время, а при избыточной – привести к побочным реакциям [34]. Режим терапии до восполнения дефицита магния (обычно продолжительность курса составляет 1 месяц) предусматривает прием органических солей магния в суточной дозе, соответствующей 100 мг содержания двухвалентного магния (Mg^{2+}), разделенной на 2–3 приема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ литературных данных показал, что поступление магния с пищей не всегда достаточно для беременных женщин. Для выявления дефицита магния возможно общеклиническое обследование с выявлением микросимптомов магниевой недостаточности с применением опросника MDQ и определение содержания магния в сыворотке крови.

Показанием для назначения препаратов, содержащих магний, является установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями (код по МКБ-10: E61.2 – Недостаточность магния),

что должно быть отражено в амбулаторной карте пациентки.

Препаратами выбора для долговременной профилактики и лечения дефицита магния являются лекарственные формы, содержащие органические соли магния (магния цитрат, пидолат, лактат и др.).

Преимущества выбора цитрата магния для внутреннего приема по сравнению с другими солями обусловлены его высокой биодоступностью, доставкой магния внутрь клеток, полной утилизацией в цикле Кребса.

Препараты, содержащие магний, необходимо сочетать с пиридоксином (витамин B_6), поскольку они являются

синергистами и лучше усваиваются при совместном применении.

Терапию препаратами, содержащими органические соли магния и пиридоксин, в адекватных дозах необходимо проводить до восполнения дефицита магния. Обычно продолжительность курса составляет 1 месяц.

Прием витаминно-минеральных комплексов для беременных женщин не является ограничением для добавления магний-содержащих препаратов у женщин с его дефицитом. 

Поступила / Received 14.02.2020

Поступила после рецензирования / Revised 02.03.2020

Принята в печать / Accepted 05.03.2020

Список литературы

- McKeating D.R., Fisher J.J., Perkins A.V. Elemental Metabolomics and Pregnancy Outcomes. *Nutrients*. 2019;11(1):73. doi: 10.3390/nu11010073.
- Smith Y. *History of Metabolomics*. 2019. Available at: <https://www.news-medical.net/life-sciences/History-of-Metabolomics.aspx>.
- Al-Fartusie F.S., Mohssan S.N. Essential Trace Elements and Their Vital Roles in Human Body. *Indian J Advances Chem Sci*. 2017;5(3):127–136. Available at: https://www.researchgate.net/publication/318921984_Essential_Trace_Elements_and_Their_Vital_Roles_in_Human_Body.
- Dalton L.M., Ni Fhloinn D.M., Gaydazhieva G.T., Mazurkiewicz O.M., Leeson H., Wright C.P. Magnesium in pregnancy. *Nutr Rev*. 2016;74(9):549–557. doi: 10.1093/nutrit/nuw018.
- Khayat S., Fanaei H., Ghanbarzahi A. Minerals in Pregnancy and Lactation: A Review Article. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(9):QE01–QE05. doi: 10.7860/JCDR/2017/28485.10626.
- Джобава Э.М. Фетальное программирование. *Акушерство и гинекология*. 2018;(3):10–15. doi: 10.18565/aig.2018.3.10-15.
- Robertson A., Tirado C., Lobstein T., Jermini M., Knai C., Jensen J.H. et al. (ред.). *Питание и здоровье в Европе: новая основа для действий*. Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, No 96; 2004. Режим доступа: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0018/74421/E82161R.pdf?ua=1.
- Costello R.B., Elin R.J., Rosanoff A., Wallace T.C., Guerrero-Romero F., Hruby A. et al. Perspective: the case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: The time has come. *Adv Nutr*. 2016;7(6):977–993. doi: 10.3945/an.116.012765.
- Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобава Э.М. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2014;(6):33–40. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Rezultaty-issledovaniya-rasprostranennosti-deficita-magniya-u-beremennyh.html>.
- Guo W., Nazim H., Liang Z., Yang D. Magnesium deficiency in plants: An urgent problem. *Crop J*. 2016;4(2):83–91. doi: 10.1016/j.cj.2015.11.003.
- Workinger J.L., Doyle R.P., Bortz J. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. *Nutrients*. 2018;10(9):1202. doi: 10.3390/nu10091202.
- DiNicolantonio J.J., O'Keefe J.H., Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018;5:e000668. doi: 10.1136/openhrt-2017-000668.
- Spätling L., Classen H.G., Kisters K., Liebscher U., Rylander R., Vierling W. et al. Supplementation of magnesium in pregnancy. *J Pregn Child Health*. 2017;04(01):302. doi: 10.4172/2376-127X.1000302.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Джобава Э.М. Распространенность дефицита магния у беременных женщин. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012;11(5):25–35. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18759378>.
- Rude R.K. Magnesium. In: Coates P.M., Betz J.M., Blackman M.R., Cragg G.M., Levine M., Moss J., White J.D. (eds.). *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2010, pp. 527–537.
- Bertinato J., Xiao C.W., Ratnayake W.M.N., Fernandez L., Laverne C., Wood C., Swist E. Lower serum magnesium concentration is associated with diabetes, insulin resistance, and obesity in South Asian and white Canadian women but not men. *Food Nutr Res*. 2015;59:25974. doi: 10.3402/fnr.v59.25974.
- Oliveira A.R.S., Cruz K.J.C., Severo J.S., Morais J.B.S., Freitas T.E.C., Araújo R.S., Marreiros D.N. Hypomagnesemia and its relation with chronic low-grade inflammation in obesity. *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63(2):156–163. doi: 10.1590/1806-9282.63.02.156.
- Yu L., Zhang J., Wang L., Li S., Zhang Q., Xiao P. et al. Association between serum magnesium and blood lipids: Influence of type 2 diabetes and cen-
- tral obesity. *Br J Nutr*. 2018;120(3):250–258. doi: 10.1017/S0007114518000685.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Калачева А.Г., Юдина Н.В. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013;(6):116–129. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/11663>.
- Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Семенов В.А. Диагностика дефицита магния. Концентрации магния в биосубстратах в норме и при различной патологии. *Кардиология*. 2014;54(10):63–71. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22481883>.
- Sukumar D., DeLuccia R., Cheung M., Ramadoss R., Ng T., Lamoureux A. Validation of a Newly Developed Food Frequency Questionnaire to Assess Dietary Intakes of Magnesium. *Nutrients*. 2019;11(11):2789. doi: 10.3390/nu11112789.
- Громова О.А., Лиманова О.А. Дефицит магния и судороги мышц у беременных: возможности терапии (клинико-фармакологическая лекция). *Гинекология*. 2014;16(2):70–77. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21691541>.
- Slagle P. Magnificent Magnesium. *The Way Up Newsletter*. 2001. Vol. 30. 08-15-01. Available at: <http://www.thewayup.com/newsletters/081501.htm>.
- Zarean E., Tarjan A. Effect of Magnesium Supplement on Pregnancy Outcomes: A Randomized Control Trial. *Adv Biomed Res*. 2017;6:109. doi: 10.4103/2277-9175.213879.
- Kharb S., Bhardwaj J., Goel K., Nanda S. Nutritional Aspects of Magnesium in Fetal Growth. *Acta Scientific Nutritional Health*. 2018;2(12):03–07. Available at: <https://actascientific.com/ASN/pdf/ASN-02-0140.pdf>.
- Schwalfenberg G.K., Genuis S.J. The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare. *Scientifica (Cairo)*. 2017;2017:4179326. doi: 10.1155/2017/4179326.
- Makrides M., Crosby D.D., Bain E., Crowther C.A. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD000937. doi: 10.1002/14651858.CD000937.pub2.
- Rylander R. Treatment with Magnesium in Pregnancy. *AIMS Public Health*. 2015;2(4):804–809. doi: 10.3934/publichealth.2015.4.804.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Юргель И.С. Ретроспектива фармакокинетических исследований магневых препаратов. *Трудный пациент*. 2009;(6–7):42–46. Режим доступа: <http://t-patient.ru/articles/6456/>.
- Спасов А.А., Петров В.И., Иежица И.Н., Кравченко М.С., Харитонов М.В., Озеров А.А. Сравнительная фармакологическая активность органических и неорганических солей магния в условиях системной алиментарной гипомagneзмии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2010;(2):29–37. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14307643>.
- Барсук А.Л. Биодоступность оксида и других соединений магния при пероральном приеме (обзор). *РМЖ*. 2014;22(10):744–747. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Biodostupnosty_oksida_i_drugih_soedineniy_magniya_pri_peroralnom_prieme_%28obzor%29_1/.
- Дадак К., Макацария А.Д., Блинов Д.В., Зимовина У.В. Клинические и биохимические аспекты применения препаратов магния в акушерстве, гинекологии и перинатологии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;8(2):69–78. Режим доступа: <http://gyn.su/article.php?what=204>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Жидоморов Н.Ю., Гришина Т.Р., Волков А.Ю. et al. Динамика концентрации магния в крови после приема различных магнесодержащих препаратов. *Фарматека*. 2009;(10):43–47. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7541>.
- Макацария А.Д., Дикке Г.Б. Влияние дефицита магния на качество жизни женщин, использующих гормональную контрацепцию. *Медицинский совет*. 2018;(7):87–96. doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-87-96.

References

- McKeating D.R., Fisher J.J., Perkins A.V. Elemental Metabolomics and Pregnancy Outcomes. *Nutrients*. 2019;11(1):73. doi: 10.3390/nu11010073.
- Smith Y. *History of Metabolomics*. 2019. Available at: <https://www.news-medical.net/life-sciences/History-of-Metabolomics.aspx>.
- Al-Fartusie F.S., Mohssan S.N. Essential Trace Elements and Their Vital Roles in Human Body. *Indian J Advances Chem Scien*. 2017;5(3):127–136. Available at: https://www.researchgate.net/publication/318921984_Essential_Trace_Elements_and_Their_Vital_Roles_in_Human_Body.
- Dalton L.M., Ni Fhloinn D.M., Gaydadzhieva G.T., Mazurkiewicz O.M., Leeson H. Wright C.P. Magnesium in pregnancy. *Nutr Rev*. 2016;74(9):549–557. doi: 10.1093/nutrit/nuw018.
- Khayat S., Fanaei H., Ghanbarzahi A. Minerals in Pregnancy and Lactation: A Review Article. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(9):QE01–QE05. doi: 10.7860/JCDR/2017/28485.10626.
- Dzhobava E.M. Fetal programming. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology*. 2018;3(3):10–15. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.3.10-15.
- Robertson A., Tirado C., Lobstein T., Jermini M., Knai C., Jensen J.H. et al. (eds.) *Food and health in Europe: a new basis for action*. WHO Regional Publications, European Series, No. 96; 2004. (In Russ.) Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74417/E82161.pdf?ua=1.
- Costello R.B., Elin R.J., Rosanoff A., Wallace T.C., Guerrero-Romero F., Hruby A. et al. Perspective: the case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: The time has come. *Adv Nutr*. 2016;7(6):977–993. doi: 10.3945/an.116.012765.
- Serov V.N., Blinov D.V., Zimovina U.V., Dzhobava E.M. Results of an investigation of the prevalence of magnesium deficiency in pregnant women. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology*. 2014;6(3):33–40. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Rezultaty-issledovaniya-rasprostranennosti-deficita-magniya-u-beremennyh.html>.
- Guo W., Nazim H., Liang Z., Yang D. Magnesium deficiency in plants: An urgent problem. *Crop J*. 2016;4(2):83–91. doi: 10.1016/j.cj.2015.11.003.
- Workinger J.L., Doyle R.P., Bortz J. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. *Nutrients*. 2018;10(9):1202. doi: 10.3390/nu10091202.
- DiNicolantonio J.J., O'Keefe J.H., Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018;5:e000668. doi: 10.1136/openhrt-2017-000668.
- Spätling L., Classen H.G., Kisters K., Liebscher U., Rylander R., Vierling W. et al. Supplementation of magnesium in pregnancy. *J Pregn Child Health*. 2017;04(01):302. doi: 10.4172/2376-127X.1000302.
- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Dzhobava E.M. Prevalence of magnesium deficiency in pregnant women. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2012;11(5):25–35. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18759378>.
- Rude R.K. Magnesium. In: Coates P.M., Betz J.M., Blackman M.R., Cragg G.M., Levine M., Moss J., White J.D. (eds.) *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2010 pp. 527–537.
- Bertinato J., Xiao C.W., Ratnayake W.M.N., Fernandez L., Laverge C., Wood C., Swist E. Lower serum magnesium concentration is associated with diabetes, insulin resistance, and obesity in South Asian and white Canadian women but not men. *Food Nutr Res*. 2015;59:25974. doi: 10.3402/fnr.v59.25974.
- Oliveira A.R.S., Cruz K.J.C., Severo J.S., Moraes J.B.S., Freitas T.E.C., Araújo R.S., Marreiro D.N. Hypomagnesemia and its relation with chronic low-grade inflammation in obesity. *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63(2):156–163. doi: 10.1590/1806-9282.63.02.156.
- Yu L., Zhang J., Wang L., Li S., Zhang Q., Xiao P. et al. Association between serum magnesium and blood lipids: Influence of type 2 diabetes and central obesity. *Br J Nutr*. 2018;120(3):250–258. doi: 10.1017/S0007114518000685.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Rudakov K.V., Grustlivaya U.E., Kalacheva A.G., Yudina N.V. et al. Magnesium deficiency – a significant risk factor for comorbidity: results of large-scale screening of magnesium status in Russian regions. *Farmateka*. 2013;6(6):115–129. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/11663>.
- Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Grishina T.R., Semenov V.A. Diagnosis of magnesium deficiency and measurements of magnesium concentrations in biosubstrates in norm and in various pathologies. *Kardiologiya = Cardiology*. 2014;54(10):63–71. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22481883>.
- Sukumar D., DeLuccia R., Cheung M., Ramadoss R., Ng T., Lamoureux A. Validation of a Newly Developed Food Frequency Questionnaire to Assess Dietary Intakes of Magnesium. *Nutrients*. 2019;11(11):2789. doi: 10.3390/nu11112789.
- Gromova O.A., Limanova O.A. Magnesium deficit and muscular convulsions in pregnant women. Therapeutic possibilities. (clinico-pharmacological lecture). *Ginekologiya = Gynecology*. 2014;16(2):70–77. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21691541>.
- Slagle P. Magnificent Magnesium. *The Way Up Newsletter*. 2001. Vol. 30. 08-15-01. Available at: <http://www.thewayup.com/newsletters/081501.htm>.
- Zarean E., Tarjan A. Effect of Magnesium Supplement on Pregnancy Outcomes: A Randomized Control Trial. *Adv Biomed Res*. 2017;6:109. doi: 10.4103/2277-9175.213879.
- Kharb S., Bhardwaj J., Goel K., Nanda S. Nutritional Aspects of Magnesium in Fetal Growth. *Acta Scientific Nutritional Health*. 2018;2(12):03–07. Available at: <https://actascientific.com/ASN/pdf/ASN-02-0140.pdf>.
- Schwalfenberg G.K., Genuis S.J. The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare. *Scientifica (Cairo)*. 2017;2017:4179326. doi: 10.1155/2017/4179326.
- Makrides M., Crosby D.D., Bain E., Crowther C.A. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD000937. doi: 10.1002/14651858.CD000937.pub2.
- Rylander R. Treatment with Magnesium in Pregnancy. *AIMS Public Health*. 2015;2(4):804–809. doi: 10.3934/publichealth.2015.4.804.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Yurgel I.S. Retrospective of pharmacokinetic studies of magnesium preparations. *Trudnyy patsiyent = Difficult patient*. 2009;6(7):42–46. (In Russ.) Available at: <http://t-pacient.ru/articles/6456/>.
- Spasov A.A., Petrov V.I., Iezhitsa I.N., Kravchenko M.S., Kharitonova M.V., Ozerov A.A. Comparative study of magnesium salts bioavailability in rats fed a magnesium-deficient diet. *Vestnik Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2010;2(2):29–37. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14307643>.
- Barsuk A.L. Oral bioavailability of oxide and other magnesium compounds (review). *RMZH = RMJ*. 2014;22(10):744–747. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Biodostupnost_oksida_i_drugih_soedineniy_magniya_pri_peroralnom_prieme_%28obzor%29_1/.
- Dadak K., Makatsariya A.D., Blinov D.V., Zimovina U.V. Clinical and biochemical aspects of the use of magnesium preparations in obstetrics, gynecology and perinatology. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya = Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014;8(2):69–78. (In Russ.) Available at: <http://gyn.su/article.php?what=204>.
- Gromova O.A., Volkov A.Yu., Glagovsky P.B., Grishina T.R., Jidomorov N.Yu., Kalacheva A.G. et al. Dynamics of Magnesium Blood Concentrations After Taking Different Magnesium-containing Drugs. *Farmateka = Farmateka*. 2009;10(4):43–47. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/7541>.
- Makatsariya A.D., Dikke G.B. B. Impact of magnesium deficiency on the quality of life of women using hormonal contraception. *Meditsinskiy sovet = Medical council*. 2018;7(7):87–96. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-87-96.

Информация об авторе:

Дикке Галина Борисовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Частное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева»; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 22, литер М; e-mail: galadikke@yandex.ru

Information about the author:

Galina B. Dikke, Dr. of Sci. (Med), associate professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of reproductive medicine, Private Educational Institution of Additional Professional Education Academy of Medical Education named by F.I. Inozemtsev; letter M, 22, Moskovsky Prospekt, Saint Petersburg, 190013, Russia; e-mail: galadikke@yandex.ru