

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К КОРРЕКЦИИ МАГНИЙ-ДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Национальное совещание

Дижевская Е.В.

12-13 сентября 2015 г. в Москве состоялось III Национальное совещание акушеров-гинекологов по проблемам дефицита магния в различные периоды жизни женщины. В этом году концепция совещания была несколько обновлена. К участию, помимо ведущих специалистов в области акушерства и гинекологии из Москвы и регионов России, были также приглашены специалисты в области неврологии и клинической фармакологии. Таким образом, был обеспечен комплексный мультидисциплинарный подход к обсуждению актуальных проблем в акушерстве и гинекологии, обусловленных дефицитом магния.

Сопредседателями национального совещания были академик РАН, д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, президент Российского общества акушеров-гинекологов В.Н. Серов; член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, президент общества «Тромбоз и гемостаз» А.Д. Макацария и д.м.н., профессор кафедры фармакологии с клинической фармакологией Ивановской государственной медицинской академии, заместитель директора по научной работе РСЦ Института Микроэлементов ЮНЕСКО О.А. Громова. В работе принимали участие В.О. Бицадзе – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; Е.С. Акарачкова – д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник лаборатории патологии вегетативной нервной системы и курса сомнологии при кафедре нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва); Н.В. Вознесенская – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Ульяновского мединститута, О.Н. Грачева – к.м.н. (Самарский Государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии ИПО); О.П. Мазуровская – доцент кафедры акушерства и гинекологии, заведующая курсом акушерства и гинекологии последипломной подготовки специалистов Оренбургского государственного медицинского университета; Л.А. Дау-това – доцент кафедры акушерства и гинекологии БГМУ (Уфа); Ю.В. Колесников – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии НИУ БелГУ (Белгород); И.Н. Медведева – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПО КГМУ (Курск); М.Г. Аскерова – к.м.н, доцент кафедры акушерства и гинекологии УГМУ (Екатеринбург); И.О. Буштырева – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии РостГМУ, заместитель главного врача Перинатального центра Ростовской области (Ростов-на-Дону); И.П. Коваль – к.м.н, доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский

университет» (Владивосток); Л.Г. Баженова – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО НГИУВ, внештатный эксперт Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Новокузнецк); А.Н. Чибисова – к.м.н., зам. гл. врача ГУЗ «Тульский областной перинатальный центр», заведующая ЖК, доцент кафедры акушерства и гинекологии ТулГУ (Тула); О.В. Прохорова – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Уральского Государственного Медицинского Университета (Екатеринбург); Е.В. Казакова – к.м.н., доцент кафедры клинической и экспериментальной фармакологии ДВГМУ (Хабаровск).

Академик В.Н. Серов, открывая мероприятие, отметил, что не в первый раз эксперты собираются обсуждать состояние проблемы применения магния в акушерстве и гинекологии. «Есть определенное противодействие – с одной стороны, а с другой стороны – очень трудно вычленить именно применение магния наряду с другими медицинскими и иными мероприятиями. Это все, в целом, имеет отношение особенно к беременности» – отметил Серов. «В этой аудитории мы получим разные рекомендации: нужен йод или не нужен, нужно давать профилактические препараты железа или нет. Если бы в этой аудитории были терапевты, они все были бы за то, что не нужно, потому что препаратами железа, в основном, лечат анемию. Но мы-то знаем, что практически в 100% у беременных будет анемия. Когда мы ее определяем в начале беременности, то находим скрытые признаки, а внешне будто бы ее и нет» – подчеркнул Владимир Николаевич. Такие противоречия в сфере акушерства имеют очень серьезное влияние. В качестве примера В.Н. Серов привел применение низкомолекулярных гепаринов в профилактике и лечении тромбофилии. С позиции доказательной медицины не подтверждена необходимость их назначения женщине «без видимой причины», но акушеры знают, если у женщины развивается тромбофилия, то с большой вероятностью наступит либо смерть плода, либо преждевременная отслойка плаценты. «Это опытом доказано, но никто не показал, что гепарины нужно применять раньше, а позже – бессмысленно» – подчеркнул академик В.Н. Серов. Хотя в России споры в отношении магния еще существуют, здесь ситуация иная – широкомасштабными многоцентровыми исследованиями доказано как наличие высокой распространенности дефицита магния во время беременности, так и эффективность и безопасность применения органических солей магния в сочетании с пиридок-

* При подготовке статьи использованы материалы и иллюстрации, предоставленные компанией Санофи.

сином для его устранения. Решением Президиума Российского общества акушеров-гинекологов в 2014 г. была подтверждена необходимость применения данной комбинации в акушерстве и определены критерии к препаратам.

Но проблемы женского здоровья, связанные с дефицитом магния, нередко выходят за рамки одной специальности. Поэтому в 2015 г. к дискуссии приглашены специалисты в области неврологии и клинической фармакологии, участие которых поможет получить комплексное представление о роли дефицита магния в реализации патологических механизмов, в т.ч. у женщин на фоне беременности.

После вступительного слова акад. В.Н. Серов познакомил участников совещания с результатами исследования MAGYN, недавно завершившегося в России. Исследование проходило под эгидой Российского общества акушеров-гинекологов в партнерстве с фармацевтической компанией Санофи. Предваряя изложение результатов исследования, акад. В.Н. Серов уделил внимание связи дефицита магния, усугубляющегося на фоне беременности, со стрессом.

В 40-е годы Г. Селье сформулировал понятие стресса как неспецифического ответа организма на предъявленное ему требование. Известно, что во время стресса организм теряет магний, и стресс, по-видимому, усугубляется. «Надо сказать, что беременность, если говорить формально, это стресс, – отметил В.Н. Серов, – и мы тоже хорошо об этом знаем. К этому стрессу женщина должна приспособиться, адаптироваться, поэтому, конечно, участие магния там несомненно. Ну, а осложненная беременность – это более сильный стресс. Я бы сказал – дистресс, поэтому здесь применение магния тоже полностью оправданно».



Рисунок 1. Выступление В.Н. Серова. Роль магния в реализации механизма стрессоустойчивости.

Нормальная адаптация определяет благополучное течение и исход беременности, а патология беременности сопровождается срывом адаптации. При этом широко известна роль магния в модуляции процессов адаптации.

Далее Владимир Николаевич остановился на доказательной базе использования органических солей магния *per os*, приведя в качестве примера мета-анализ Makrides с соавт. (2010), включавший семь исследова-

ний с участием 2689 женщин. Анализ показал, что прием органических солей магния приводил к значительному снижению риска преждевременных родов, низкого веса при рождении (менее 2500 г) и госпитализации женщины. Систематизация данных в обзоре Кохрановской библиотеки Young с соавт. (2002) позволила сделать заключение, что лактат и цитрат магния эффективны при судорогах икроножных мышц у беременных при высокой безопасности применения лактата и цитрата магния у беременных. Всего же клинические исследования магния в базе MEDLINE показывают экспоненциальный рост числа публикаций – в 8 раз за последние 30 лет.

«Эти исследования в стране проводились и у беременных очень широко, и у гинекологических больных с гормонально-зависимыми заболеваниями – предменструальный синдром, климактерический синдром, остеопороз и прочее» – отметил В.Н. Серов.

Далее В.Н. Серов детально рассмотрел механизм оксидативного стресса на фоне беременности. Он пояснил, что если магния достаточно, то нарушение клеточных мембран происходит в меньшей степени и образуется меньшее количество свободных радикалов. «Наверное, вы помните и знаете, что свободные радикалы – признак оксидативного стресса. Вся системная воспалительная реакция начинается с оксидативного стресса, и беременность начинается с оксидативного стресса. И все изменения, которые происходят при беременности, находятся под воздействием воспалительной реакции, которая протекает всю беременность. Но в течение первого триместра воспалительная реакция выражена, и провоспалительные элементы преобладают – то есть, преобладает выработка провоспалительного цитокина TN-1» – отметил В.Н. Серов. Некоторые специалисты это называют парадигмой беременности, а некоторые – пока еще не очень понимают, почему и как это все происходит, – полагает академик Серов. Если провоспалительная ситуация сохраняется после первого триместра, то, как правило, беременность протекает неблагоприятно – будут преждевременные роды, преэклампсия. Воспалительная реакция наверняка принимает здесь участие. Другое дело, насколько она главенствует – это вопрос пока открытый.

Далее В.Н. Серов сделал небольшое отступление и рассказал об основоположнике теории о стрессе Г. Селье. «Сейчас о нем несколько меньше говорят, но стресс, как вы понимаете, необходим, а дистресс – это уже патологическое состояние» – добавил В.Н. Серов. При этом происходит дисгомеостаз кальция и магния. «Поэтому то, что магний имеет отношение к стрессу, несомненно», – уверен академик Серов.

Кроме стресса, доказана связь дефицита магния с соматической патологией. В.Н. Серов привел данные о связи дефицита магния с самопроизвольной потерей плода, преждевременными родами, преэклампсией, эклампсией, предменструальным синдромом и заместительной гормональной терапией, воспалением, желчекаменной болезнью, диабетом и метаболическим синдромом.

Вы меня спросите: «Как лечить магнием, чтобы снизить эти осложнения?» – задал вопрос аудитории академик Серов. Тогда, когда вы определили его дефицит. Вы можете меня спросить: «А как дефицит магния определяется?» – продолжил Владимир Николаевич.

Конечно, можно определять по содержанию магния в крови, в эритроцитах. Но магний имеет депо, и далеко не всегда по крови можно сказать, что имеется дефицит. А вот по специальным опросникам можно сказать более точно. В научных исследованиях лучше использовать и то, и другое. А для практики вполне достаточно знания о том, как выявить дефицит по опросникам, – уверен академик Серов.

Также В.Н. Серов рассказал о результатах недавно завершившихся клинических исследований, в которых распространенность дефицита магния в России у беременных достигала 81%, то есть была существенно больше, чем у других категорий населения. «Это абсолютно доказательные цифры, которые говорят о том, что это не умозрительная, а совершенно доказанная ситуация. Здесь разные города – практически вся страна» – подчеркнул масштаб исследований В.Н. Серов.



Рисунок 2. Выступление В.Н. Серова. Результаты масштабных исследований дефицита магния у беременных.

Далее В.Н. Серов остановился на цели многоцентрового исследования MAGYN – описать профиль амбулаторных пациенток с гормонально-зависимыми состояниями и дефицитом магния, оценить клиническую эффективность и безопасность Магне В6 Форте. Исследование проходило под эгидой Российского общества акушеров-гинекологов и в партнерстве с фармацевтической компанией Санофи в 2013-2014 гг. Исследова-



Рисунок 3. Выступление В.Н. Серова. Цели и дизайн исследования MAGYN.

ние охватило 21 город во всех федеральных округах РФ. Всего в исследовании приняли участие 9168 женщин 18-60 лет.

Дефицит магния оценивался при помощи стандартизированного опросника и биохимического анализа крови. Изучали распространенность дефицита магния у женщин фертильного возраста, использующих эстрогенсодержащие комбинированные оральные контрацептивы, в группе женщин с предменструальным синдромом (ПМС), у женщин с климактерическим синдромом как принимающих, так и не принимающих менопаузальную гормональную терапию (МГТ), с остеопорозом, а также другими гормонально-зависимыми заболеваниями и состояниями.



Рисунок 4. Выступление В.Н. Серова. Результаты исследования распространенности дефицита магния в рамках исследования MAGYN.

В.Н. Серов отметил, что распространенность дефицита магния в данных группах составляла не менее 70%, за исключением группы женщин, использующих КОК, где она составила 67,3%.



Рисунок 5. Выступление В.Н. Серова. Схема терапии дефицита магния и критерии оценки эффективности.

Женщинам с установленным дефицитом магния назначали Магне В6 Форте в течение 28-30 дней, после чего оценивали динамику субъективной симптоматики по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), стандартизованному опроснику и выполняли биохимический анализ крови.



Рисунок 6. Выступление В.Н. Серова. Результаты оценки влияния восполнения дефицита магния на симптомы.

В.Н. Серов отметил позитивную динамику в течение одного месяца курсовой терапии: состояние хронического стресса уменьшилось на 24%, частые головные боли стали беспокоить на 25% меньше, уменьшилась выраженность и других симптомов. В целом 89% специалистов оценили эффективность Магне В6 Форте как высокую и очень высокую. 92% специалистов оценили безопасность Магне В6 Форте как высокую и очень высокую.



Рисунок 7. Выступление В.Н. Серова. Оценка эффективности и безопасности Магне В6 Форте в рамках исследования MAGYN.

«Надо надеяться, что участники этого исследования будут энтузиастами применения этих препаратов» – подчеркнул В.Н. Серов. Вместе с тем, академик отметил необходимость продолжения исследований, поскольку сегодня остается неясной картина в менее крупных городах. В.Н. Серов пояснил, что в 21 городе, где проводилось исследование MAGYN, основная часть – крупные города, в т.ч. города-миллионники. Там профиль потребления и образ жизни может существенно отличаться от других регионов России. Поэтому важно оценить распространенность дефицита магния в той же популяции женщин в городах с населением >250000 человек и сравнить полученные данные с результатами, полученными в MAGYN.

Завершая выступление, В.Н. Серов рассказал участникам Национального совещания о Международном Экспертном Совете «Дефицит магния в акушерстве и гинекологии», приуроченном к XVIII Всемирному конгрессу «Контраверсии в акушерстве, гинекологии и бесплодии» (Вена, Австрия), состоявшемся в конце 2013 г.



Рисунок 8. Выступление В.Н. Серова. Международный Экспертный Совет «Дефицит магния в акушерстве и гинекологии» (Вена, Австрия, 13 октября 2013 г.).

Тогда сообщество экспертов из России, Казахстана, Украины и Австрии было рекомендовано оценивать магниевый статус у пациенток, обращающихся за акушерско-гинекологической помощью, и при постановке беременных на учет любым доступным способом (стандартизированные опросники, биохимический анализ содержания магния в сыворотке крови, другие методы). В качестве референсных значений нормального содержания магния в сыворотке крови рекомендовано использовать значения в диапазоне 0,80-0,85 ммоль/л.

Также академик Серов сообщил, что в ходе Пленума Президиума Российского общества акушеров-гинекологов, заседавшего в рамках конгресса «Мать и Дитя» в 2014 г. в Геленджике, были сформулированы требования к препаратам магния, которые должны применяться в акушерско-гинекологической практике.



Рисунок 9. Выступление В.Н. Серова. Требования Пленума Президиума Российского общества акушеров-гинекологов к магниесодержащим препаратам (Геленджик, 25.06.2014 г.).

«Президиум российского общества акушеров-гинекологов рекомендовал применять в первую очередь Магне В6. Есть и другие препараты, но Магне В6 имеет доказательную базу и его применять желательнее» – подчеркнул в заключении выступления В.Н. Серов.

Далее слово взял А.Д. Макацария, который выступил с докладом «Тромбофилии и тяжелые формы преэклампсии. Вопросы патогенетической профилактики». Обращаясь к предыдущему выступающему, Александр Давидович начал с ремарки: «Вы упомянули высказывания анонимных профессоров по поводу бессмысленности применения витаминов. Ответ на этот вопрос очень простой: верить или не верить науке? Если мы – научные работники, если аргументом для нас являются научные данные, мы не имеем права пренебрегать этим. Это касается сегодня витамина С, фолиевой кислоты, магния».

Также А.Д. Макацария поддержал мнение Владимира Николаевича о том, что необходимо провести новое многоцентровое исследование по определению дефицита магния у женщин с гормон-ассоциированными заболеваниями и состояниями в небольших городах.

«Научные исследования указывают на то, что органические соли магния нужно применять в группах риска, определить эти группы риска и применять с самого начала беременности. Я буду говорить об устранении дефицита магния для профилактики осложнений, причем это смертельные осложнения, при которых магнием абсолютно показан, и уже доказана его эффективность», – отметил Александр Давидович. «Я хочу сказать о том, что когда мы начинаем проводить лечение, уже поздно. Круг настолько замыкается, что он становится резистентным. Много лет назад, когда только-только появились знания о синдроме системного воспалительного ответа, Владимир Николаевич говорил, что возникает такое состояние, при котором вы будете вводить любой препарат, и он неэффективен, 30-40 лет назад это не было настолько известно. Я почему об этом говорю – то, что мы сегодня обсуждаем, это имеет отношение к профилактике», – добавил А.Д. Макацария.

А.Д. Макацария выразил согласие с позицией В.Н. Серова, который говорил о том, что тромбофилия играет важную роль в развитии декомпенсированных форм синдрома системно-воспалительного ответа, то есть при

Метаанализ «Риск преэклампсии у женщин с тромбофилией»: СИСТЕМАТИЗИРОВАННОЕ РЕВЬЮ 25 ИССЛЕДОВАНИЙ (1996-2012)	
Тромбофилия	OR(95%CI)
FVLeiden гетерозиг.	2,19 (1,46-3,27)
Мут. Протромбина	
G20210A гетерозиг.	2,54 (1,52-4,23)
Дефицит протеина S	2,83 (0,76-10,57)
MTHFR C677Tгомозиг.	1,37 (1,65-4,51)
Антикардиолипиды	2,73 (1,57-3,16)
Волчаночный антикоагулянт	1,45 (0,76-2,75)
Гипергомоцистеинемия	3,49 (1,21-10,11)

Рисунок 10. Выступление А.Д. Макацария. Данные метаанализа оценки риска преэклампсии у женщин с тромбофилией.

наличии тромбофилии этот синдром протекает в неуправляемой форме. Поэтому эти понятия – не синонимы, но их эффекты синергичны, заключил проф. Макацария. «Сегодня это наша позиция, и мне очень приятно, что Владимир Николаевич несколько лет назад, выступая на пленуме правления акушеров-гинекологов, сказал, что было в свое время не гипотезой, а первыми данными. Сегодня это не мои данные, это данные мета-анализа. Посмотрите, насколько часто тромбофилия является фоном возникновения преэклампсии» – подчеркнул А.Д. Макацария.

Далее А.Д. Макацария привел некоторые факты по преэклампсии. Так, преэклампсия осложняет течение 2-8% беременностей и остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. При этом Александр Давидович подчеркнул, что преэклампсия – это синдром, который более полувек имеет фенотипическое определение, принятое на основании того или иного консенсуса, а не на основе понимания патогенеза. Исторически гипертензивные синдромы беременности считались ограниченными временными рамками беременности с минимальными остаточными влияниями на здоровье по окончании беременности.

Согласно определению, данному проф. Макацария, преэклампсия – гетерогенное мультифакториальное мультисистемное гестационное расстройство, характеризующееся гипертензией и протеинурией с клиническими проявлениями во второй половине беременности – «плацентарная болезнь». Докладчик полагает, что преэклампсия сегодня – уже не только «болезнь беременных», а болезнь с пожизненными последствиями для матери и ребенка, значимый фактор риска развития заболеваний в дальнейшей жизни как матерей, так и детей, рожденных у матерей с преэклампсией. По словам А.Д. Макацария, преэклампсия должна являться «точкой интереса» для терапевтов, кардиологов, неврологов, эндокринологов, сосудистых хирургов, педиатров.



Рисунок 11. Выступление А.Д. Макацария. Факторы риска преэклампсии.

Ключевым звеном патогенеза преэклампсии является тромбофилия. Важную роль при этом играет дефицит ADAMTS 13 – плазменной репролизин-подобной металлопротеиназы (семейство ADAMTS – A Disintegrin and Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats), расщепляющей путем протеолиза мультимерные молекулы фактора фон Виллебранда (vWF). ADAMTS 13 впервые идентифицирована в 2001 г., в 1996 г. открыт фено-



Рисунок 12. Выступление А.Д. Макацария. Роль ADAMTS 13 в развитии тромбоза.

мен существования протеазы, расщепляющей vWF, и открыт патогенез тромботической тромбоцитопенической пурпуры ТТП (болезнь Мошковица). «Если ADAMTS 13 недостаточно, то развязываются руки самому тромбогенному эффекту, циркулирующему в крови – фактору Виллебранда, и фактор Виллебранда и его эффекты существенно нарушают микроциркуляцию в жизненно важных органах. Этот фермент режет на куски крупные молекулы фактора Виллебранда, это крайне важно для того, чтобы человек нормально существовал» – так образно характеризовал А.Д. Макацария роль ADAMTS 13. Он пояснил, что с дефектами фермента ADAMTS 13 связан недостаточный протеолиз мультимеров фактора фон Виллебранда, которые обладают высокой способностью активировать тромбоциты. С тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) связаны более 70 мутаций гена ADAMTS 13.



Рисунок 13. Выступление А.Д. Макацария. Клинические проявления тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП).

Снижение активности ADAMTS 13 ассоциировано с повышением риска развития тромботических микроангиопатий (ТМА), в т.ч. при беременности. «Я хочу вам сказать, что тромботическая микроангиопатия входит в серию открытий, которые очень сильно меняют, подвергают ревизии наши старые взгляды на болезни человека. К этой категории относится открытие антифосфолипидного синдрома, это имеет отношение к тромбо-

тической микроангиопатии» – подчеркнул А.Д. Макацария. Исследования *in vitro* и *in vivo* демонстрируют, что магний предупреждает развитие ТМА, влияет на тяжесть течения и предупреждает рецидивы ТМА.



Рисунок 14. Выступление А.Д. Макацария. Связь дефицита магния с тромботической микроангиопатией.

Дефицит магния напрямую связан с готовностью к развитию тромботической микроангиопатии. Поэтому А.Д. Макацария рекомендует включать магниевую терапию для устранения дефицита магния наряду со свежезамороженной плазмой и гепарином в лечение всех форм ТМА, а не только преэклампсии и HELLP-синдрома. «Одним из редких препаратов, который не дает возможности проявиться микроангиопатии, является магний, – подчеркнул необходимость восполнения его дефицита А.Д. Макацария, – в пути профилактики повторных тяжелых преэклампсий мы включили цитрат магния в комплексе с витамином В6». Одна из причин патологии – это недостаток магния, что приводит к накоплению катехоламина. Избыток норадреналина утяжеляет симптомы стресса – неуправляемое поведение, избыточное реагирование, сердцебиение, отдышка. Магний – физиологический регулятор функции альдостерона. Все эти процессы имеют место при тяжелых заболеваниях. И очень важный эффект – это то, что цитрат магния снижает уровень мочевой кислоты. Такими выводами проф. Макацария завершил свое выступление.

Следующее выступление было посвящено патогенетическому обоснованию применения магния в акушерстве. С этим докладом выступила В.О. Бицадзе. Виктория Омаровна сделала акцент на тех особенностях, которые присущи элементарному магнию, и на исследованиях, свидетельствующих о роли магния в жизни человека вообще и дефицита магния в патогенезе различных болезней человека. Магний участвует в основополагающих процессах жизнедеятельности организма. Прежде всего, это энергетический обмен, это защита организма и сохранение гомеостаза, защита от свободных радикалов, от избыточных реакций воспаления – сообщила профессор Бицадзе.

По удельному весу в химическом составе организма магний занимает четвертое место – после натрия, калия и кальция. А вот по содержанию в клетке – почетное второе место после калия. Наибольшая часть магния – в соединительной ткани, в частности, в костях вместе с кальцием. В сыворотке крови находится лишь 0,3%

всего содержания магния в организме. Внутриклеточная фракция составляет 39%, причем из этого количества магния абсолютное большинство – 90% – находится в энергетических станциях наших клеток – в митохондриях, что крайне важно, и что объясняет необходимость магния в энергетическом обмене клетки. Наиболее зависимые и наиболее уязвимые при дефиците магния органы и ткани – это плацента, матка, мозг, миокард, мышечная ткань, которые имеют максимальную плотность митохондрий, и которые особо нуждаются в адекватном энергетическом обмене.



Рисунок 15. Выступление В.О. Бицадзе. Кардиологические последствия дефицита магния.

Магний необходим для функционирования абсолютного большинства белков ферментных систем. На самом деле, дефицит магния возникает при длительном отрицательном балансе – то есть при постоянном дефиците поступления магния в организм человека. Здесь большое значение имеет изменение образа жизни, питания – то, что на сегодняшний день является большой проблемой не только в нашей стране, но и в США, и в развитых странах. Там, где проблема голода решена, они и не получают эссенциальных микро- и макроэлементов, витаминов и естественных антиоксидантов.

Суточное потребление магния в США – 255 и 166 мг/сут. вместо 420 и 320 мг/сут. – для мужчин и женщин соответственно. Это касается и населения Европы. Виктория Омаровна пояснила, почему в первую очередь приводит данные по США: потому что это наиболее характерный образ питания (fast-food), который является примером разбалансированного питания и дефицита магния, поскольку включает магний-выводящие продукты. В качестве примера проф. Бицадзе привела ортофосфорную кислоту, которая входит в абсолютное большинство сладких газированных напитков.

И патологические состояния, которые ассоциируются с дефицитом магния. Этих состояний очень много. Труднее перечислить состояния, которые не ассоциируются с дефицитом магния, чем те, которые с ним ассоциируются. Прежде всего, это обменные заболевания – сахарный диабет, его осложнения, гипергликемия любого происхождения. Беременность и лактация, особое состояние, которое требует энергетического и пластического обмена. Соответственно, расходуется большое количество

магния. Это процессы, которые связаны с нарушением абсорбции в желудочно-кишечном тракте. Это эндокринные заболевания, которые характеризуются гиперкатаболизмом. Это гипертиреоз, гиперкортицизм, гиперпартиреоз, гиперальдостеранизм. Заболевание почек (нефротический синдром) – почечный ацидоз, терапия диуретиками, особенно петлевыми диуретиками – характернейшая причина возникновения дефицита магния.

Если отвлечься от акушерства, то есть связь длительной антибактериальной терапии с артериальной гипертензией. Здесь большой вопрос – является ли она причиной, или дефицит магния приводит к артериальной гипертензии. Возможно, это взаимосвязанные процессы. Среди ятрогенных причин дефицита магния хотела бы указать на те препараты, которые мы в акушерстве применяем достаточно часто. У пациенток с гестационным диабетом – инсулин, и это очень часто применяемые глюкокортикоиды, которые также ведут к снижению уровня магния. Повышение риска развития преэклампсии, маловесные дети, плацентарная недостаточность – все это за счет дефицита магния. Это не единственный механизм, но один из наиболее важных.

Очень важно снижение уровня магния в процессе старения. На сегодняшний день мы все чаще встречаемся с беременными роженицами позднего репродуктивного возраста. И нередко пациентки, у которых есть та или иная форма тромбофилии, спрашивают: «А почему у меня в первую беременность ничего не было? Я прекрасно родила, у меня не было никаких осложнений. Почему у меня в следующую беременность случились осложнения?». «Во-первых, роды были пятнадцать лет назад, а во-вторых, когда мы говорим об адаптации беременности, это подразумевает включение естественных компенсаторных механизмов, позволяющих вывести на новый уровень процессы адаптации. Повышается нагрузка – и повышается компенсация. Соответственно, это новый высокий уровень. Такого высокого уровня организм в следующую беременность уже не может достигнуть. Это, может быть, умозаключение, но, тем не менее, пока объяснить какими-то другими причинами мы это не можем», – пояснила профессор Бицадзе.

Беременность – это особое состояние, при котором интенсивно расходуется магний. Поэтому беременность – это длительно существующий дефицит магния. В акушерской и гинекологической практике дефицит витамина B6 и магния часто сочетаются. Клинические проявления дефицита магния – это склонность к тромбообразованию, нарушению сердечного ритма, вплоть до фатального, повышения общего периферического сопротивления. Это прежде всего гипертензивные синдромы. То есть, это сосудистые и микрососудистые нарушения, которые характерны для глубокого дефицита магния. Ухудшение иммунного ответа, тетания, судороги скелетных мышц, спазмы всем хорошо известны. Известны повышение сократимости матки и наличие гипертонуса, а также стимулирование образования оксалатных камней в почках. Это из разряда доказательной медицины: нередко оксалаты в моче у беременных могут быть косвенным признаком дефицита магния. Эти пациентки должны быть обследованы на предмет дефицита магния – подчеркнула В.О. Бицадзе.



Рисунок 16. Выступление В.О. Бицадзе. Проявления дефицита магния у матери и плода.

«Я хочу продемонстрировать роль магния в ряде металлопротеиназ. Они потому и называются металлопротеиназами, что активным центром фермента является металл. В части случаев этот металл – магний», – пояснила Виктория Омаровна. В условиях дефицита магния распад естественных катехоламинов – норадреналина, адреналина – снижается, и мы видим увеличение пресорного эффекта катехоламинов во время беременности. А это одно из патогенетических звеньев развития гипертонзивного синдрома во время беременности. Магний является регулятором альдостерона, что крайне важно для поддержания нормального тонуса сосудистой стенки и обмена жидкостей.



Рисунок 17. Выступление В.О. Бицадзе. Роль дефицита магния в нарушении развития плода и реализации механизмов старения.

Далее Виктория Омаровна подробно остановилась на аспектах связи дефицита магния с различными состояниями в акушерстве и гинекологии. По ее мнению, акушерами должны быть выделены группы риска, где дефицит магния наиболее вероятен. Это те группы пациентов, которые в первую очередь должны получать препараты магния. Это беременность с метаболическим синдромом, синдромом поликистозных яичников и гиперинсулинемией, с сахарным диабетом, гестационным диабетом, а также юные первородящие, что подразумевает несбалансированное питание, больные с гипертони-

ческой болезнью, а также испытывающие хронический стресс. Это и женщины с привычным невынашиванием и осложнением беременности в анамнезе.

Проявления дефицита магния во время беременности хорошо известны. Это обменные нарушения, плацентарная недостаточность, тетания. Со стороны плода – гипертрофия, внутриутробные уродства (как правило, внутриутробное уродство мы связываем и с дефицитом витаминов группы В). Именно дефицит магния, как основополагающего элемента развития соединительной ткани, играет огромную роль в развитии плода. Прежде всего, В.О. Бицадзе отметила все, что связано с закладкой соединительной ткани: пороки сердца, суставов, подвывихи, недоразвития и т.д. Синдром внезапной смерти у новорожденных, судороги также могут быть результатом длительного отрицательного баланса магния. Кальциноз плаценты может наблюдаться при дефиците магния. Часто мы связываем это с внутриутробной инфекцией, но далеко не всегда: хотя лидирует внутриутробная инфекция, очень часто причиной является и дефицит магния – «контрэлемента» для кальция.

Далее В.О. Бицадзе перешла к гинекологическим аспектам. В гинекологии применение оральных контрацептивов приводит к резкому падению концентрации витамина В6 и магния уже к первому-третьему месяцу их применения. Это говорит о том, что пациентки, которые получают гормональную контрацепцию, обязательно должны получать комбинацию органических солей магния и пиридоксина. И восполнение дефицита магния таким препаратом, как Магне В6 Форте, содержащим достаточное количество цитрата магния и витамина В6, может способствовать решению проблемы рисков комбинированной оральной контрацепции (КОК) и неблагоприятного течения последующей беременности.



Рисунок 18. Выступление В.О. Бицадзе. Эстрогены и дефицит магния.

Беременность, которая наступает после отмены КОК, нередко заканчивается рождением детей с недоразвитием нервной трубки, с хромосомными аномалиями, что также характерно для дефицита витаминов В. Очень интересны моменты, которые связаны с дефицитом магния и старением, как универсальным механизмом гибели клетки и всего организма. Как оказалось, адекватное содержание магния является критическим фактором для нормального гомеостаза. Процесс старения напрямую связан с дефицитом магния. Хроничес-

кий дефицит магния поддерживает хроническое и системное воспаление – то, о чем сегодня говорили оба предыдущих докладчика, подчеркнула профессор Бицадзе.

Если мы сегодня говорим, что физиологическим проявлением беременности является синдром системного воспалительного ответа, компенсированный в условиях нормы, если добавляем хроническое воспаление, которое ассоциировано с дефицитом магния, мы понимаем, что именно здесь закладываются основы неблагоприятных осложнений во время беременности, – полагает В.О. Бицадзе. Если выйти за рамки акушерства, окислительный стресс способствует связанным со старением заболеваниям: это сердечно-сосудистые заболевания, остеоартрозы, артриты, болезнь Альцгеймера, мышечная слабость, диабет и прочие характерные болезни. Пациенты жалуются: «У меня мало энергии, когда прибавляется возраст». Мало энергии, потому что мало магния, магний не оказывает тех эффектов, которые оказывает в молодости – ведь с увеличением возраста уровень магния падает.

Сейчас изучается роль магния в процессах воспаления и старения. Последние исследования свидетельствуют о том, что воспаление само по себе – фактор, который способствует старению организма. Антиоксидантные эффекты магния также известны. Очень важным моментом является мобилизация магния из митохондрий, предшествующая фрагментации ДНК и экстернализации фосфолипидов. Если повышается уровень свободного магния, то это говорит о том, что процессы апоптоза идут более быстрым темпом, чем это должно быть в норме. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что дефицит магния способствует снижению целостности (дезинтеграции) клеточных мембран и мембранных функций. На фоне дефицита магния повышается восприимчивость к окислительному стрессу, ускоряется процесс старения клетки.

Антимутагенные эффекты, которые крайне важны не только в онкологии, но и в акушерской практике, прежде всего, с целью профилактики внутриутробных уродств. Магний в физиологически значимой концентрации необходим для обеспечения стабильности генома. Он оказывает стабилизирующий эффект на структуры хроматина, ДНК, является эссенциальным фактором всех ферментных систем, участвующих в сборке ДНК. Если все это свести к схеме, то можно сказать, что дефицит магния способствует развитию окислительного стресса, поддерживает хроническое воспаление и снижает иммунный ответ. Оказалось, что магний абсолютно необходим для синтеза иммуноглобулина G (IgG). Окислительный стресс – это повреждение ткани: дефекты инвазии трофобласта, плацентации. Снижение иммунного ответа также влияет на дефекты инвазии наряду с провоспалительными эффектами дефицита магния. Отсюда плацента-ассоциированные сосудистые осложнения беременности. Еще крайне важный момент, который касается роли магния и системы гемостаза. Магний обладает эндотелий-протективным эффектом. В условиях повреждения эндотелия уровень магния катастрофически падает. И, более того, дефицит магния способствует повреждению эндотелия через активацию свободнорадикальных реакций – воспаления, выброса провоспалительных цитокинов и т.д. Соответственно, в условиях дефицита магния крайне

характерны риски, связанные с эндотелиопатией, тромбообразованием, в т.ч. микроциркуляцией, не говоря уже о том, что магний участвует в реализации функции фермента ADAMTS 13.



Рисунок 19. Выступление В.О. Бицадзе. Роль магния и пиридоксина в предотвращении тромбообразования.

Говоря о препаратах магния, Виктория Омаровна отдельно отметила сульфат магния. Она указала, что сульфат магния – это неорганическая соль, 2-валентный магний. Магнезиальная терапия очень нужна у пациенток с преэклампсией для того, чтобы предотвратить судороги, уменьшить риск внутричерепных кровоизлияний у новорожденных при преждевременных родах. Но риски передозировки неорганической соли магния очень высоки, поэтому необходим тщательный мониторинг. Также важно понимать, что серно-кислая магнезия не излечивает преэклампсию, но предупреждает судороги, позволяя тем самым выиграть время для того, чтобы разрешить пациентку в родах.

Обязательный мониторинг при в/в введении сернокислой магнезии

- Диурез (не менее 30 мл/ч)
- Частота дыхания (не менее 15-16 в мин.)
- Частота пульса (не менее 60 уд./мин.)
- Наличие коленных рефлексов

! Противопоказано применение сернокислой магнезии при кетоацидозе, диабетической нефропатии, почечной и надпочечниковой недостаточности (в отсутствие возможности мониторинга концентрации магния в крови в режиме «одно измерение каждые 2 ч»)

Рисунок 20. Выступление В.О. Бицадзе. Принципы мониторинга при использовании магнезии.

Препаратов магния достаточно много. Но понятно, что у всех разная доступность и разная эффективность. Почему мы говорим о цитрате? Потому что цитрат – это специфический переносчик магния внутрь клетки: с помощью этого переносчика магний попадает прямо в митохондрии. Также цитрат магния – органическая соль, которую нельзя передозировать. Все препараты Магне В6 на сегодняшний день являются органическими

солями магния, но если говорить о цитрате, то цитрат – идеальный переносчик магния. Это центральный субстрат энергетического обмена, цикла Кребса. Если сравнивать цитрат магния с другими более старыми препаратами – оксидом магния, другими солями магния – то доступность цитрата магния намного выше.

После доклада В.О. Бицадзе состоялась острая дискуссия о подходах к диагностике дефицита магния в России и за рубежом. Комментируя мнение коллег о возможности назначения препаратов магния на основании симптомов его дефицита, В.Н. Серов пояснил свою позицию, что «сама по себе кровь не отражает полностью наличия (дефицита) магния. Но если имеется совершенно четко доказанная клиника, надо обязательно применять препараты магния». Говоря о связи эстрогенов с дефицитом магния, В.Н. Серов добавил, что «Александр Давидович справедливо сказал, что даются гормональные контрацептивы миллионам женщин. Это риск. Давайте определим у всех состояние гемостаза и тромбофилические факторы. Никто этого в мире сделать не может, в США в том числе. Это крайне дорого. И другой путь есть – давайте не будем применять их. Вот мы и не применяем. Поэтому у нас от абортот умирают в десять раз больше, чем от возможных осложнений».

После перерыва слово было предоставлено неврологу Е.С. Акарачковой, выступившей с докладом «Взгляд невролога на женское здоровье через призму магния».

Она отметила, что, помимо акушеров-гинекологов, женщины приходят и к врачам-терапевтам, и к неврологам, и к кардиологам. На всех этапах жизни женщины специалисты наблюдают их, потому что, к сожалению, в любом возрасте они могут испытывать состояния, связанные с дефицитом данного микроэлемента. Стрессы и неврозы, безусловно, наиболее частые причины обращения, потому что они вызывают различные психосоматические заболевания, которые проявляются в субклинических формах. Это синдром вегетативной дистонии, различные астенические нарушения и т.д.



Рисунок 21. Выступление Е.С. Акарачковой. Принципы лечения и профилактики стресса.

Елена Сергеевна посоветовала, что между специалистами нет общих рекомендаций по ведению и реабилитации таких пациенток, что представляет собой большую проблему. «Очень часто за теми жалобами, которые воспроизводят пациентки, мы наблюдаем огромное количество и причин, которые могут их вызывать, и проявлений, которые могут быть также неспецифичны, как и

дефицит магния, – подчеркнула докладчик, – когда мы говорим о дефиците магния, мы должны четко понимать, что клинически дефицит магния может проявляться психосоматическими симптомами».

Любые стрессовые события оцениваются нашей нервной системой, пояснила Е.С. Акарачкова. Это и кора головного мозга, и нижележащие структуры. Это связь коры с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью. То, что происходит в нижележащих структурах, в целом попадает под клеточные изменения, а именно дисгомеостаз кальция и магния. Это нарушение соотношения микроэлементов на клеточном уровне очень важно, потому что все выбросы веществ, гормонов, которые происходят во время стресса, реализуются на клеточном уровне. Потом мы видим это на системном, органном, организменном уровне, но основа – клеточный уровень.

«Проблема не в том, что стресс – это плохо. Все, что нас не убивает – делает нас сильнее. Острый стресс – это хорошо. Воздействие, адаптация и человек живет дальше, – отметила Е.С. Акарачкова, – но если череда стрессорных событий такая, что в период, когда человек должен адаптироваться, действуют новые раздражающие факторы, это приводит к гиперактивации. Это всегда симпатикотония, всегда дефицит магния. Но если есть исходный дефицит магния, то уровень возбуждающих факторов будет ниже. При меньшей возбуждающей силе фактора уже будет такая реакция. Поэтому и говорят о повышенной раздражительности к привычным жизненным факторам».

Что касается нервной системы, то есть рецепторы, которые активизируются возбуждающими аминокислотами. При стрессе, тревоге, ишемии, при любых воздействиях ионы магния стабилизируют мембранные каналы для того, чтобы избыток кальция и натрия не проникал внутрь клетки. При дефиците магния эти каналы пустуют, кальций хорошо проникает. При возникновении избытка возбуждающих аминокислот, в частности – глутамата, кальций еще больше устремляется в клетку, и это приводит к избыточной возбудимости, и в т.ч. гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что в целом и отражает понятие, почему дефицит магния является и причиной, и следствием стресса, отметила Елена Сергеевна.

Далее Е.С. Акарачкова рассказала о результатах собственного исследования оценки хронического стресса у 100 женщин двух возрастов: моложе 40 лет и старше 40 лет. Психосоциальный стресс был выше у более молодых женщин. У женщин старше 40 лет уровень психосоциального стресса был не настолько повышен. Но соматически они чувствовали себя гораздо хуже, чем женщины более молодого возраста. Уровень магния в волосах при этом был снижен, и на фоне терапии Магне В6 Форте в течение двух месяцев он вырос. Достоверно уменьшились жалобы пациенток.

В своей работе Е.С. Акарачкова также оценивала пациентов с головной болью напряжения (ГБН). Все пациенты с ГБН имели исходно дефицит магния. У пациентов с хронической головной болью, у которых боль сопровождается полисистемными проявлениями вегетативной дисфункции, наблюдался максимальный дефицит магния. Например, у пациентов с тревогой и вегетативной дисфункцией уровень содержания магния был такой же, как и у пациентов с частой болью (от 10 до 20 эпизо-

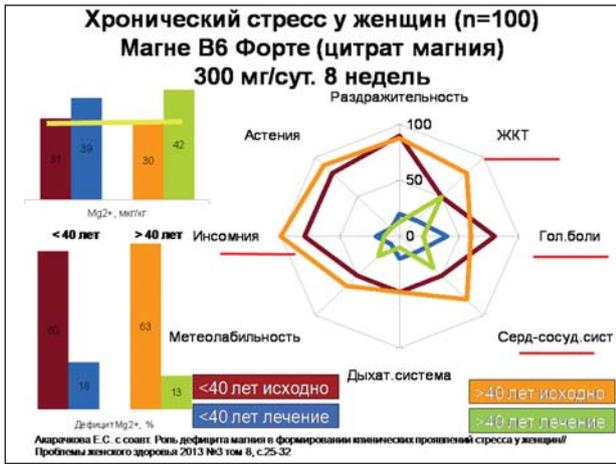


Рисунок 22. Выступление Е.С. Акарачковой. Исследование влияния восполнения дефицита магния на симптомы хронического стресса у женщин.

дов головной боли в месяц). В работе было установлено, что микроэлементный дисбаланс коррелирует с вегетативной дисфункцией и с частотой головной боли.

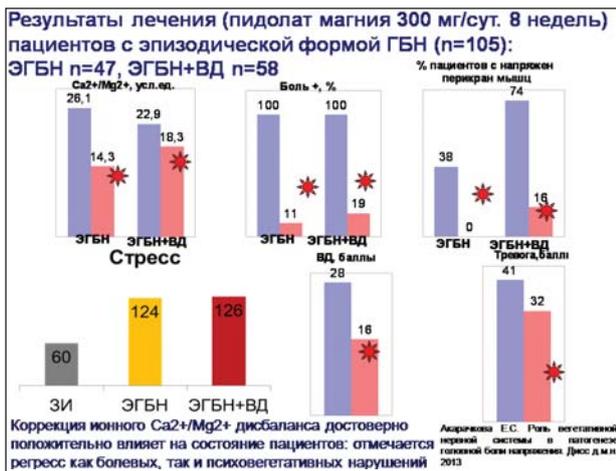


Рисунок 23. Выступление Е.С. Акарачковой. Результаты влияния восполнения дефицита магния на регресс эпизодических головных болей напряжения.

Важно, что магнийсодержащие препараты определяют работу рецепторов, нейронов в центральной нервной системе. Такой препарат является нейротропным, поэтому мы можем использовать органические соли магния (цитрат, пидолат) с целью восполнения его дефицита в комплексной терапии стрессов и стрессозависимых расстройств. На мой взгляд врача общей практики, невролога, магний очень важен для во все периоды жизни женщины – этими словами Е.С. Акарачкова завершила свое выступление.

Клинический фармаколог О.А. Громова в своем выступлении затронула тему требований к нормам магния и к качеству магнийсодержащих препаратов. Вначале Ольга Алексеевна дала определение нормы – термина для обозначения некоторой характеристики: допустимого диапазона, усредненной или среднестатистической величины. В медицине также используется для обозначения здоровья. Также нормой названо правило или предписание, действующее в определенной сфере



Рисунок 24. Выступление Е.С. Акарачковой. Магний в различные периоды жизни женщины.

и требующее своего выполнения. Говоря о лабораторных методах диагностики, проф. Громова отметила, что магний – жестко детерминированная константа в крови, значит, при недостатке в пище или стрессовой экскреции с мочой его уровень поддерживается благодаря депо. Говоря о депо, Ольга Алексеевна, наряду с общеизвестным депо магния в костях, особо отметила депо в мышцах, в т.ч. кардиомиоцитах. По словам Ольги Алексеевны, с недостатком магния могут быть связаны некоторые кардиомиопатии.

Далее проф. Громова привела нормативы содержания магния в различных биосубстратах – моче, слюне, волосах, ногтях, в плазме и сыворотке крови, цельной крови и эритроцитах. Ольга Алексеевна рассказала о работах Г. Селье, установившего факт выведения магния и глюкозы с мочой при стрессе. Также магний может выводиться через пот при физическом напряжении либо при посещении сауны. Докладчик привела интересный пример, когда после дискотеки (шумовое стрессовое воздействие в сочетании с физической активностью) «моча изобилует магнием», а восстановление занимает 3-5 дней. «Поэтому на второй день после дискотеки никогда дети не идут снова на дискотеку» – подчеркнула Ольга Алексеевна. О.А. Громова коснулась и циркадианных ритмов: она указала, что при заболеваниях (судо-



Рисунок 25. Выступление О.А. Громова. Ночной пик дефицита магния.

роги, аритмия, приступы ИБС, воспаление) дефицит магния достигает пика в ночные часы, хотя у здоровых лиц уровень магния ночью увеличивается.

Обосновывая позицию Президиума РОАГ (2014), О.А. Громова сообщила, что нижняя граница диапазона магния в плазме крови у беременных должна составлять 0,80-0,85 ммоль/л, поскольку ниже 0,80 ммоль/л наблюдается повышение риска развития многочисленных патологий. Это доказано в собственном исследовании, добавила О.А. Громова.



Рисунок 26. Выступление О.А. Громовой. Позиция Президиума РОАГ относительно референсных значений магния в сыворотке крови.

Далее Ольга Алексеевна показала, что магний способствует регуляции генома.



Рисунок 27. Выступление О.А. Громовой. Роль магния в регуляции генома.

Говоря о доказательной базе, проф. Громова отметила первенство цитрата магния, особенно в сравнении с неорганическими солями.

«Сульфату магния посвящена львиная доля исследований. Оксид магния немножко отстаёт. И очень немного исследований по аспарагинату магния, по оротату – 143 исследования. По цитрату и лактату магния – больше всего исследований. Это самые низкотоксичные соли, самые изученные, имеющие самую большую доказательную базу» – сообщила О.А. Громова. Докладчик остановилась на деталях механизма поступления цитрата магния в клетку. О.А. Громова пояснила, что цитрат имеет

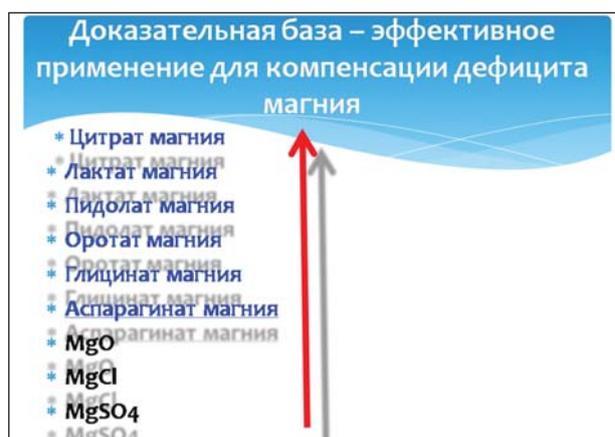


Рисунок 28. Выступление О.А. Громовой. Доказательная база неорганических и органических солей магния.

свои специфические каналы поступления в клетку – 9 специфических белковых каналов. «Задумано природой, чтобы цитрата в клетке было много, потому что цитрат – это цикл Кребса. Когда магний на носителе-цитрате подходит к клетке, эти каналы его распознают и активно всасывают, потому что это – энергия» – отметила Ольга Алексеевна.

Говоря о пидолате (пироглутамате) магния, проф. Громова отметила его тропность к центральной нервной системе. «Пироглутамат магния – соль совершенно уникальная, которая быстрее снимает судороги и накапливается в спинно-мозговой жидкости. Глутамат-анион является аминокислотой, которая присутствует в некоторых нейропептидах, быстро достигая пика концентрации, очень быстро снимает, например, спортивные судороги, тики. Это хорошо знают детские неврологи», – подчеркнула О.А. Громова.



Рисунок 29. Выступление О.А. Громовой. Сравнение хроматограмм оригинального препарата эссенциальных фосфолипидов (3-sn-фосфатидилхолин) и дженерического препарата.

Также О.А. Громова коснулась проблемы дженериков. В качестве примера она привела сравнение оригинального препарата Эссенциале Форте Н и Эссливера, показав хроматограммы. «Дело в том, что Эссливер утверждает, что он то же самое, что и Эссенциале. Но посмотрите, насколько разные это препараты: ни о какой биоэквивалентности здесь речи не идет. Так же не биоэквива-

лентны препараты лактата магния, если сравнивать профили растворения лактата и пиридоксина», – отметила профессор. «Еще один трюк с препаратами, когда доказательная база переносится с одного препарата на другой. Но на самом деле, когда мы смотрим 90 тысяч медицинских исследований на сегодняшний день по магнию, мы ни одного не находим на дженерике», подчеркнула О.А. Громова. Есть исследования в акушерстве и гинекологии, и систематические обзоры, два мета-анализа по Магне В6, 50 крупных международных и около 40 российских исследований. По дженерику нет ни систематических обзоров, ни мета-анализов.

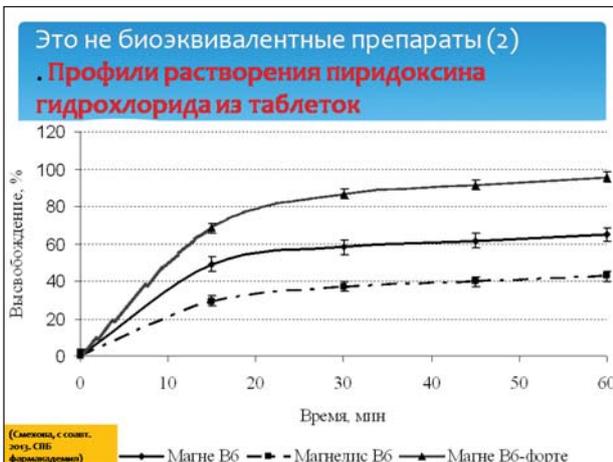


Рисунок 30. Выступление О.А. Громовой. Профили растворения оригинальной и дженерической комбинации лактата магния и пиридоксина.

В заключение проф. Громова еще раз обратила внимание участников Национального совещания на необходимость перехода лабораторной диагностики на новые референсные значения по содержанию магния в сыворотке крови. « Нам нужно переходить на международные стандарты, как действуют в Швейцарии, во Франции, в Германии, где 0,85 – нижняя граница нормы» – этими словами завершила выступление О.А. Громовой.

После перерыва слово было предоставлено О.Н. Грачевой, представившей клинические случаи ведения пациенток с заболеваниями соединительной ткани. О.Н. Грачева начала выступление с актуализации проблемы. Она сообщила членам ученого совета, что следует учитывать широкое популяционное распространение дисморфизма соединительной ткани, в т.ч. и среди

лиц, считающих себя практически здоровыми. Малые недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани (ДСТ) составляют 68,8%, хотя возможности ее диагностики не превышают 2,4% .



Рисунок 31. Выступление О.Н. Грачевой. Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани.

У женщины с дисплазией соединительной ткани может иметь место вегетативно-сосудистая дистония, ПМК, варикозная болезнь, заболевания мочеполовой системы, дискинезия желчевыводящих путей, хронический тонзиллит, миопия, геморрагический синдром, мигрень и т.п. Гинекологическая патология у таких женщин может быть представлена поздним менархе, альгодисменореей, аномалиями костного таза, варикозом вен малого таза, пороками развития, ПМС и другими состояниями.

О.Н. Грачева отметила, что идентификация ДСТ мало-затратна материально, но сложна и крайне трудоемка для исполнителя. Манифестирующие признаки синдрома ДСТ на протяжении жизни не являются постоянными и определяются формой ДСТ, возрастом, степенью инволютивных процессов, скоростью манифестации, и поэтому не могут быть применены одинаково к большому молодого возраста и лицам старше 40 лет.



Рисунок 32. Выступление О.Н. Грачевой. Особенности менструальной функции у девочек с признаками ДСТ.

Добросовестный и грамотный подход отдалит первичную манифестацию некоторых клинических проявлений

ДСТ, прогрессирование уже имеющихся, улучшит качество жизни.

Далее О.Н. Грачева привела клинический пример пациентки М., 18 лет. Обратилась на прием с жалобами на болезненные менструации с 15 лет по 3-5 дней через 28-30 дней. Пациентка отмечала повышенную утомляемость, общую слабость, частые головные боли, снижение работоспособности, повышенную кровоточивость десен. Объективно: рост – 175 см, вес – 58 кг, отмечаются признаки дисплазии соединительной ткани: кожа сухая, тонкая с поверхностно расположенными венами и тенденцией к гиперрастяжимости, келоидный рубец после оперативного лечения аппендицита. Сколиоз грудного отдела позвоночника. Миопия (-0,6D). Выявлены особенности психологического статуса: повышенная психомотивная возбудимость, возникновение необоснованной тревоги и страха в сочетании с депрессивным состоянием. Гинекологический статус: наружные половые органы развиты правильно. Влагалище узкое. Шейка матки коническая, матка несколько меньше нормы, в ретродевиации. Придатки – без особенностей. Был поставлен диагноз «нарушение менструальной функции по типу альгодисменореи» и назначено обследование: определение биохимических показателей крови, клинический анализ крови, определение уровня свободного оксипролина и магния в суточной моче. УЗИ органов брюшной полости и малого таза. Исследование на специфические инфекции отрицательное. Клинические анализы крови и мочи были в норме, степень чистоты вагинальной флоры – II. УЗИ: изогнутость желчного пузыря. УЗИ органов малого таза выявило гипоплазию матки и варикозное расширение вен малого таза. Уровень эстрадиола и прогестерона были в пределах нормы. Результаты лабораторного обследования подтвердили факт нарушения обмена соединительной ткани у больной: анализы показали повышение содержания оксипролина (435,13 мкмоль/сут.) и снижение уровня магния (1,7 ммоль/сут.) в суточной моче, что свидетельствует об избыточной деградации коллагена и признаках дисморфизма соединительной ткани. В лечении использовалась диетотерапия с акцентом на увеличение квоты белка, лечебная физкультура и психотерапия. Пациентке назначили сочетанную витаминно- и минералотерапию с курсом

Пациентка А., 23 лет, находилась на диспансерном наблюдении врачами КАДС СОККД с диагнозом: «беременность 1, 16-17 нед. СТДС. ПМК 2-й степени с недостаточностью митрального клапана 2-3-й степени и миксоматозной дегенерацией створок. Наджелудочковая, желудочковая экстрасистолия. III. Хр.панкреатит, ремиссия. Миопия слабой степени. Узкий таз».

• Из анамнеза: диагноз ПМК был поставлен в возрасте 10 лет. Пациентка находилась на диспансерном наблюдении у педиатра. Женщину периодически беспокоило сердцебиение, одышка при подъеме на третий этаж, проходящая в покое. Родная сестра пациентки состоит на диспансерном учете с диагнозом: синдром соединительно-тканной дисплазии сердца. ПМК.

• **Признаки СТД:** поздние menses (14 лет), миопия, узкий таз.

Беременность осложнилась гестозом легкой степени с 26 нед. беременности, показатели гемодинамики оставались в пределах нормы. В течение беременности женщина принимала курсы препаратов магния (Магне В6 по 2 таб. 2 раза в день в течение 2 нед.).

Учитывая тяжесть соматической патологии, было принято решение о плановом оперативном родоразрешении ближе к сроку родов. Родилась живая доношенная девочка весом 3170 г, длиной 54 см, с оценкой по Апгар 7-8 баллов. На 10-е сутки женщина выписана с ребенком в удовлетворительном состоянии.

Рисунок 33. Выступление О.Н. Грачевой. Клинический пример беременной А., 23 лет, с кардиопатологией, с успешным родоразрешением.

препарата Магне В6 Форте. Проведение указанной терапии в течение трех месяцев способствовало полному исчезновению болей во время менструаций, улучшению эмоционального тонуса, повысилась работоспособность, снизилась утомляемость. Также О.Н. Грачева представила еще один клинический пример беременной А, 23 лет с кардиопатологией, с успешным родоразрешением.

Н.В. Вознесенская сделала сообщение о роли дефицита магния в развитии психологического стресса у женщин с репродуктивными проблемами в анамнезе. В частности, она представила результаты собственного исследования, в ходе которого была изучена связь психического статуса с дефицитом магния у женщин с репродуктивными проблемами. Анкетированию были подвергнуты 58 женщин с репродуктивными проблемами в анамнезе и 23 женщины, не имевшие в анамнезе беременностей, гинекологически и соматически здоровые. Использовались тест на определение уровня стресса Ю.В. Щербатых, госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, шкала Ч.Д. Спилберга и Ю.Д. Ханина и тест для диагностики дефицита магния О.А. Громовой. Состояние психологического стресса выявлено у подавляющего большинства женщин с репродуктивными проблемами в анамнезе, при этом выраженный стресс имел место у 33%, умеренный стресс – у 30%. Умеренный дефицит магния коррелировал со степенью выраженности психологического неблагополучия у женщин с репродуктивными проблемами в анамнезе и выявлен у 64,4% женщин этой группы. Выявление умеренного дефицита магния требует проведения медикаментозной коррекции с использованием препаратов магния.



Рисунок 34. Выступление Н.В. Вознесенской. Связь дефицита магния и уровня стресса по шкале Ю.В. Щербатых.

Риск дефицита магния имел место у 35,6% женщин 1-й группы и у 66,6% женщин 2-й группы. Тест по предварительной диагностике дефицита магния О.А. Громовой более точно коррелировал со шкалой реактивной и личностной тревожности. Выявлена статистически значимая корреляционная связь между степенью выраженности стресса и дефицитом магния (критерий Спирмена 0,45; $p=0,02<0,05$).

Следующий доклад «Репродуктивное здоровье студентов Уральского курса ФЭС медицинского университета» представила М.Г. Аскерова. Докладчик сообщила, что за последние десятилетия очень изменилось сексуальное поведение молодежи, резко опустилась планка секс-дебюта. Это возраст 16, 15, 14, и даже 12



Рисунок 35. Выступление Н.В. Вознесенской. Связь дефицита магния с тревогой и депрессией.

лет. Это, конечно, и частая смена партнеров. Достаточно большое количество здоровых студентов 21-23 лет прошло анкетирование на 5-м и 6-м курсе. До 40% студентов не работают. У 10% студентов имелись дети в возрасте до 3 лет. Свое здоровье считали хорошим 60%, удовлетворительным – 30%, а 10% вообще затруднились с ответом. Интересно, что самые высокие баллы по дефициту магния показали работающие студенты и кормящие мамы с детьми до года.

Далее выступила И.П. Коваль с анализом клинических случаев применения магний-корректирующей терапии в акушерстве и гинекологии в ЖК г. Владивостока. В качестве клинического случая было приведено наблюдение беременной В., 32 лет, которая поступила в отделение патологии беременности клинического родильного дома с диагнозом «угрожающие преждевременные роды в сроке 24-25 нед. беременности. Отягощенный акушерский анамнез. Хронический холецистит в ст. ремиссии, ЖКБ». В течение последних 5-6 лет работает рыбообработчицей на плавбазе. Работа связана с тяжелым трудом в море, частыми простудами, несбалансированным питанием. Замужем 8 лет, две беременности закончились: 1-я – искусственным аборт, 2-я – самопроизвольным прерыванием беременности в сроке 23-24 нед. Вне беременности обследована, патологии и причин невынашивания не выявлено. Данная беременность в 1-м триместре протекала гладко, но пациентка отмечала раздражительность, повышенную тревожность, плаксивость, плохой сон. В сроке 16-17 нед. появились боли в мышцах ног и пояснице, внизу живота. Обследована, осмотрена терапевтом, хирургом, ревматологом. С 16 нед. принимала дюфастон по 2 таб в день, выполняла все назначения специалистов. Лечение – без эффекта. В 18-19 нед. усилились боли внизу живота, определялся повышенный тонус матки. Направлена на госпитализацию в ОПБ родильного дома с диагнозом «беременность 18-19 нед. Угрожающий выкидыш. ОАА». Получала сохраняющую терапию. При лабораторном обследовании патологии не выявлено. Данные УЗИ: прогрессирующая беременность 19-20 нед. Пороков плода не выявлено. Длина шейки матки 34 мм, внутренний зев закрыт.

Выписана через 10 дней с положительным эффектом. Но незначительные боли в мышцах сохранились. В 21-22 нед. при обследовании терапевтом выставлен диагноз «Хроническая желчекаменная болезнь», получены рекомендации по диете, проведен курс лечения. Получала нестероидные противовоспалительные препараты по поводу болей в поясничной области и нижних конечностях. Осмотрена невропатологом, рекомендованы седативные травяные сборы, таблетки валерианы. В сроке беременности 22-23 нед. боли в спине и нижних конечностях усилились, по ночам стали беспокоить судороги. Обратилась в частную медицинскую клинику, назначено грязелечение, озонотерапия, витамины группы В внутримышечно. При очередном посещении женской консультации в связи с жалобами на боли в мышцах и повышенный тонус матки направлена в ОПБ. В отделении при обследовании выявлен комплекс жалоб, указывающий на значительный дефицит магния, при биохимическом исследовании дефицит магния лабораторно подтвержден, назначено лечение Магне В6. После выписки из стационара беременная получила рекомендации продолжать прием препаратов магния до окончания беременности. Дальнейшее течение беременности – без особенностей. Все симптомы купировались. Родоразрешена в сроке 39-40 нед. путем операции кесарева сечения по сочетанным показаниям. Операция, послеоперационный, послеродовый период – без осложнений. Ребенок здоров, на естественном вскармливании.

И.П. Коваль привела и второй клинический случай, когда устранение дефицита магния оказало благоприятное влияние на течение климактерического синдрома. Женщина С., 52 лет, обратилась к врачу гинекологу по поводу коррекции менопаузальной гормональной терапии по рекомендации терапевта и косметолога. Принимает гормональную терапию в течение 3 лет, 2 года получала фемостон 2/10, последний год – фемостон 1/10. Все время приема препарата чувствовала себя хорошо, патологических симптомов климактерического периода не отмечает. В течение полугода отмечает появление сухости кожи, иногда возникающих сердцебиений, спазмов верхних дыхательных путей и судорог в икроножных мышцах по ночам. Обращалась к невропатологу, терапевту, была направлена к пульмонологу. Патологии не выявлено. Произведен общий и гинекологический осмотр. Проведено обследование: клинические анализы крови и мочи, мазки на флору, на цитологическое исследование, атипичные клетки, биохимические и гормональные исследования – без особенностей. ФСГ – 35,4 мМЕ/л, холестерин 6,6 мм/л, гомоцистеин 19,1 мм/л; кальций 2,5 мм/л; магний 0,68 мм/л (N = 0,73 – 1,06 мм/л). УЗИ органов малого таза – без изменений, маммография – без видимых патологических процессов. По поводу дефицита магния назначен препарат Магне В6 Форте по 2 таб. 2 раза в день. Через неделю получен эффект в исчезновении ночных судорог и купировании приступов спазма верхних дыхательных путей. Через месяц на приеме пациентка сообщила об отсутствии нарушений сердечного ритма и улучшении качества кожи на лице.

Завершающий доклад представила Е.В. Казакова. Ее выступление было посвящено роли магния в профилактике и лечении гестозов. В Хабаровском крае было

проведено ретроспективное исследование амбулаторных карт с целью анализа эффективности восполнения дефицита магния для профилактики и лечения гестозов, гестационных осложнений, улучшение исходов беременности. Были отобраны 62 амбулаторные карты, но даже из этих 62 амбулаторных карт в исследовании только 56 соответствовали критериям включения: наличие клинических проявлений дефицита магния – боли внизу живота, повышение тонуса матки, изменения психоэмоционального статуса (тест предварительной диагностики дефицита магния), судороги икроножных мышц, вегетососудистые изменения, отсутствие тяжелой соматической патологии по основным классам заболеваний по МКБ-10. Всем назначался Магне В6 Форте с целью устранения дефицита магния в течение 28-30 дней.

В качестве критериев исключения расценивали декомпенсированные формы соматической патологии по основным классам заболевания, и носительство TORCH-комплекса.

Клиническое обследование, по данным амбулаторных карт беременных, включало анкетирование (комплекс социально-гигиенических и медико-биологических характеристик); общий осмотр; антропометрию; тазоизмерение; специальные исследования (акушерское и влагалищное) по стандартным методикам; комплекс обязательных (по стандартам) лабораторных исследований; осмотры специалистами (терапевтом, окулистом, стоматологом, отоларингологом и другими по показаниям); специальный скрининг включал исследование магния (ммоль/л) в периферической крови беременной и проводился с использованием стандартных тест-систем; оценка состояния фетоплацентарной системы во время беременности у обследованных пациенток проводилась при помощи эхографического исследования и доплерометрии.

«Когда мы говорим о данных, которые были использованы – это хорошо вам известный, уже прозвучавший сегодня тест-опросник, который позволял нам говорить о подозрении на магний-дефицитные состояния», – отметила докладчик.

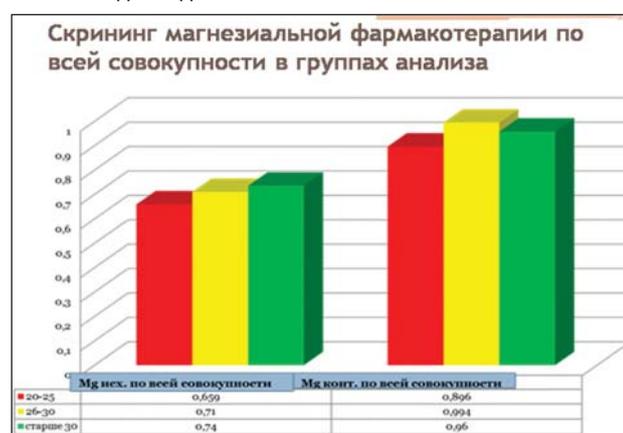


Рисунок 36. Выступление Е.В. Казаковой. Динамика содержания магния в сыворотке крови после месячного курса терапии Магне В6 Форте.

«По всей совокупности при проведении магниевой фармакотерапии Магне В6 Форте во всех трех группах мы видели положительный результат от применения этого лекарственного средства, с возможностью хорошей коррекции магний-дефицитных состояний, что

позволяло нам говорить о возможности предупреждения и профилактики осложнений гестационных процессов» – подчеркнула Е.В. Казакова. По результатам ретроспективного анализа, в лабораторных картах развитие осложнений было отмечено примерно в 5% случаев. С чем были связаны эти осложнения? В отдельно взятых ситуациях возникает необходимость персонализированной магниевой фармакотерапии, когда даже доза насыщения может оказываться недостаточной, и возникает необходимость индивидуального подхода – такой точки зрения придерживается докладчик.

Говоря о выводах данного анализа, Е.В. Казакова сообщила, что при оценке коэффициента контингенции (современный статистический метод обработки данных) найдена связь между дефицитом магния и осложнениями беременности. «Связь по этим показателям считается средней силы, но она является достоверной», – отметила докладчик. У всех женщин беременность закончилась рождением жизнеспособных детей. Ни в одном случае назначения фармакотерапии в группе анализа принимающих препарат Магне В6 Форте не было отмены препарата. С учетом частоты встречаемости в 1-м триместре беременности и при обращении большинства женщин в женскую консультацию, в сроках до 12 нед. медикаментозную профилактику при клинических дефицитах магния возможно начинать своевременно с помощью препарата Магне В6 Форте, что предупреждает развитие гестозов и снижает частоту их осложнений. С учетом увеличения среднего возраста пациенток и увеличения частоты экстрагенитальной патологии при дефиците магния, по результатам анализа амбулаторных карт беременных и анкетирования, исследователи предложили пересмотреть порядки и сроки проведения специальных скрининговых исследований: исследование магния (ммоль/л), хорионического гонадотропина (ХГЧ – мМЕ/мл), ассоциированного с беременностью белка А (РАРР-А – мом) в сроках 11-12 нед.; магния (ммоль/л), хорионического гонадотропина (ХГЧ – мМЕ/мл) и фетального белка – а-фетопротеина (АФП – МЕ/мл) в сроках 16-18 нед. В группах риска (с дефицитом и избытком массы тела, нарушениями гемостаза и др.) даже при отсутствии клинических признаков дефицита магния рассматривать возможность специальных скрининговых исследований при обязательном общем осмотре, антропометрических показателей и специальных исследований по стандартным методикам с целью своевременного выявления дефицита магния и его коррекции. В заключение докладчик сделала вывод, что по результатам данного исследования фармакотерапия препаратом Магне В6 Форте с целью восполнения дефицита магния продемонстрировала хорошую эффективность и безопасность применения в комплексе мер для профилактики гестозов и гестационных осложнений с улучшением исходов беременности.

После выступлений докладчиков состоялась дискуссия, в которой приняли участие все участники Национального совещания. В ходе дискуссии, иногда принимавшей острый характер, участники коснулись проблемы референсных значений уровня магния в сыворотке крови. Эксперты отметили, что уже было решение Президиума РОАГ на этот счет, которое нужно доводить до сведения практикующих специалистов и сотрудников

клинических лабораторий, поскольку данный норматив не пересматривался в течение долгого времени.

В ходе обсуждения участники согласовали текст резолюции Национального совещания, который был

принят большинством голосов. Участники постановили опубликовать резолюцию в ведущих профильных научных журналах в области акушерства и гинекологии.

Резолюция Национального совещания

«Мультидисциплинарный подход к коррекции магний-дефицитных состояний»

12 сентября состоялось Национальное совещание экспертов, посвященное мультидисциплинарному подходу к коррекции магний-дефицитных состояний. В обсуждении приняли участие национальные и региональные эксперты в области акушерства и гинекологии, неврологии, клинической фармакологии: В.Н. Серов, А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Е.С. Акарачкова, О.А. Громова, М.Г. Аскерова, Л.Г. Баженова, И.О. Буштырева, Н.В. Вознесенская, О.Н. Грачева, Л.А. Даутова, Е.В. Казакова, И.П. Коваль, Ю.В. Колесников, О.П. Мазуровская, И.Н. Медведева, О.В. Прохорова, А.Н. Чибисова

Обсуждалась актуальность проблемы дефицита магния у женщин с гормонально-зависимыми состояниями, приводились результаты многоцентровых наблюдательных программ, проведенных в России с 2011 г. по настоящее время, обозначены перспективы проведения дальнейших клинических исследований по изучению распространенности дефицита магния. Вместе с тем обсуждался рост интереса к проблеме дефицита магния внутри врачебного сообщества, привлечение практикующих врачей различных специальностей к решению проблемы дефицита магния с целью рациональной схемы терапии состояний, связанных с дефицитом магния.

Дефицит магния и его последствия становятся актуальной проблемой современного общества [1-3]. Отмечен рост интереса научного сообщества к проблеме дефицита магния, о чем свидетельствует увеличение числа клинических исследований по данной тематике [4]. Хотя в России споры в отношении магния еще существуют, широкомасштабными многоцентровыми исследованиями доказано как наличие высокой распространенности дефицита магния во время беременности, так и эффективность и безопасность применения органических солей магния (лактат, цитрат, пидолат) в сочетании с пиридоксином для его устранения [4,5]. Скрининг магниевого дефицита у пациентов многопрофильных стационаров – исследование MgScreen – продемонстрировал высокую распространенность дефицита магния: низкий уровень магния был обнаружен у 956 из 2000 пациентов [6]. Масштабные многоцентровые исследования показали высокую распространенность дефицита магния среди беременных женщин (MAGiC и MAGiC 2 – 81,2% и 80,9% соответственно) [7,8]. В ходе исследования MAGYN была подтверждена высокая распространенность дефицита магния среди пациенток с гормонально-зависимыми состояниями, в частности, использующих

эстроген-содержащие комбинированные оральные контрацептивы (КОК), заместительную гормональную терапию (ЗГТ), в менопаузе, с наличием остеопороза [9,10].

Важность проблемы была подтверждена в ходе Международного экспертного совета «Дефицит магния в акушерстве и гинекологии» (27 октября 2013, Вена, Австрия). Решением Президиума Российского общества акушеров гинекологов (Геленджик, 26 июня 2014 г.) была подтверждена необходимость применения данной комбинации в акушерстве и сформулированы критерии к препаратам.

Проблема дефицита магния, усугубляющегося на фоне беременности, связана со стрессом. Известно, что во время стресса организм теряет магний, и способность противостоять стрессу снижается [11,12]. Нормально протекающая беременность является стрессом для организма женщины, а осложненная беременность представляет собой дистресс, поэтому здесь применение магния представляется полностью оправданным.

Представляется необходимым реализовать следующий план действий:

1. Привлечение практикующих врачей различных специальностей к решению проблемы дефицита магния для поиска рациональной схемы терапии состояний, связанных с дефицитом магния (привычное невынашивание, угроза прерывания беременности, преждевременные роды, преэклампсия, тромботические осложнения, предменструальный, климактерические синдромы мигрени, нарушения сна, стресс и т.п.), и улучшения качества жизни пациенток.
2. Проведение среди акушеров-гинекологов в рамках непрерывного профессионального образования под эгидой Российского общества акушеров-гинекологов научно-просветительской программы о важности проблемы дефицита магния в различные периоды жизни женщины, его последствиях, способах диагностики и лечения.
3. Продолжение исследований по мониторингу распространенности дефицита магния у женщин и систематизирование данных, полученных из ранее проведенных исследований.
4. Информирование практикующих врачей о важности применения для коррекции дефицита магния в период подготовки к беременности (прегравидар-

ная подготовка) и во время беременности современных магнийсодержащих препаратов, отвечающих сформулированным Пленумом Российского общества акушеров-гинекологов критериям: оригинальные препараты органических солей магния (цитрат, лактат, пидолат) в сочетании с пиридокси-

ном, обеспечивающие точность дозировки элементарного магния и удобство применения благодаря наличию различных форм, эффективность и безопасность применения которых в акушерстве и гинекологии подтверждена результатами клинических исследований.

Литература:

1. Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013; 2: 6-14.
2. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии: результаты национального совещания. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 2: 6-10.
3. Левин Я.И. Парасомнии – современное состояние проблемы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 2: 10-16.
4. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований, как обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратами магния и пиридоксина. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013; 3: 35-50.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В., Керимкулова Н.В., Лиманова О.А., Калачева А.Г. Мета-анализ эффективности и безопасности применения органических солей магния в акушерской практике. *Акушерство и Гинекология*. 2014; 10: 33-40.
6. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Юдина Н.В. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевго статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013; 6 (259): 116-29.
7. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Джобав Э.М. Распространенность дефицита магния у беременных женщин, наблюдающихся в условиях амбулаторной практики. *Вопросы гинекологии акушерства и перинатологии*. 2012; 11: 25-34.
8. Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобав Э.М. Ведение беременных с дефицитом магния: фармакоэпидемиологическое исследование. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014; 2: 23-32.
9. Серов В.Н., Баранов И.И., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Сандакова Е.А., Ушакова Т.И. Результаты исследования дефицита магния у пациенток с гормонально-зависимыми заболеваниями. *Акушерство и гинекология*. 2015; 6: 91-97.
10. Блинов Д.В., Зимовина У.В., Сандакова Е.А., Ушакова Т.И. Дефицит магния у пациенток с гормонально-зависимыми заболеваниями: фармакоэпидемиологический профиль и оценка качества жизни. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2015; 2: 16-24.
11. Торшин И.Ю., Громова О.А., Гусев Е.И. Механизмы антистрессового и антидепрессивного действия магния и пиридоксина. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2009; 11: 107-111.
12. Тарасов Е.А., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Сандакова Е.А. Дефицит магния и стресс: вопросы взаимосвязи, тесты для диагностики и подходы к терапии. *Терапевтический Архив*. 2015; 9: 114-122.

References:

1. Dadak K. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2013; 2: 6-14.
2. Magnesium deficiency in obstetrics and gynecology: results of a national meeting [*Defitsit magniya v akusherstve i ginekologii: rezul'taty natsional' nogo soveshchaniya (in Russian)*]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 2: 6-10.
3. Levin Ya.I. *Epilepsiya i paroksizmal' nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2010; 2: 10-16.
4. Gromova O.A., Limanova O.A., Torshin I.Yu., *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2013; 3: 35-50.
5. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Pronin A.V., Kerimkulova N.V., Limanova O.A., Kalacheva A.G. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2014; 10: 33-40.
6. Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Rudakov K.V., Grustlivaya U.E., Yudina N.V. i dr. *Farmateka*. 2013; 6 (259): 116-29.
7. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Dzhobava E.M. *Voprosy ginekologii akusherstva i perinatologii*. 2012; 11: 25-34.
8. Blinov D.V., Zimovina U.V., Dzhobava E.M. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2014; 2: 23-32.
9. Serov V.N., Baranov I.I., Blinov D.V., Zimovina U.V., Sandakova E.A., Ushakova T.I. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 6: 91-97.
10. Blinov D.V., Zimovina U.V., Sandakova E.A., Ushakova T.I. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2015; 2: 16-24.
11. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Gusev E.I. *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. 2009; 11: 107-111.
12. Tarasov E.A., Blinov D.V., Zimovina U.V., Sandakova E.A. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2015; 9: 114-122.