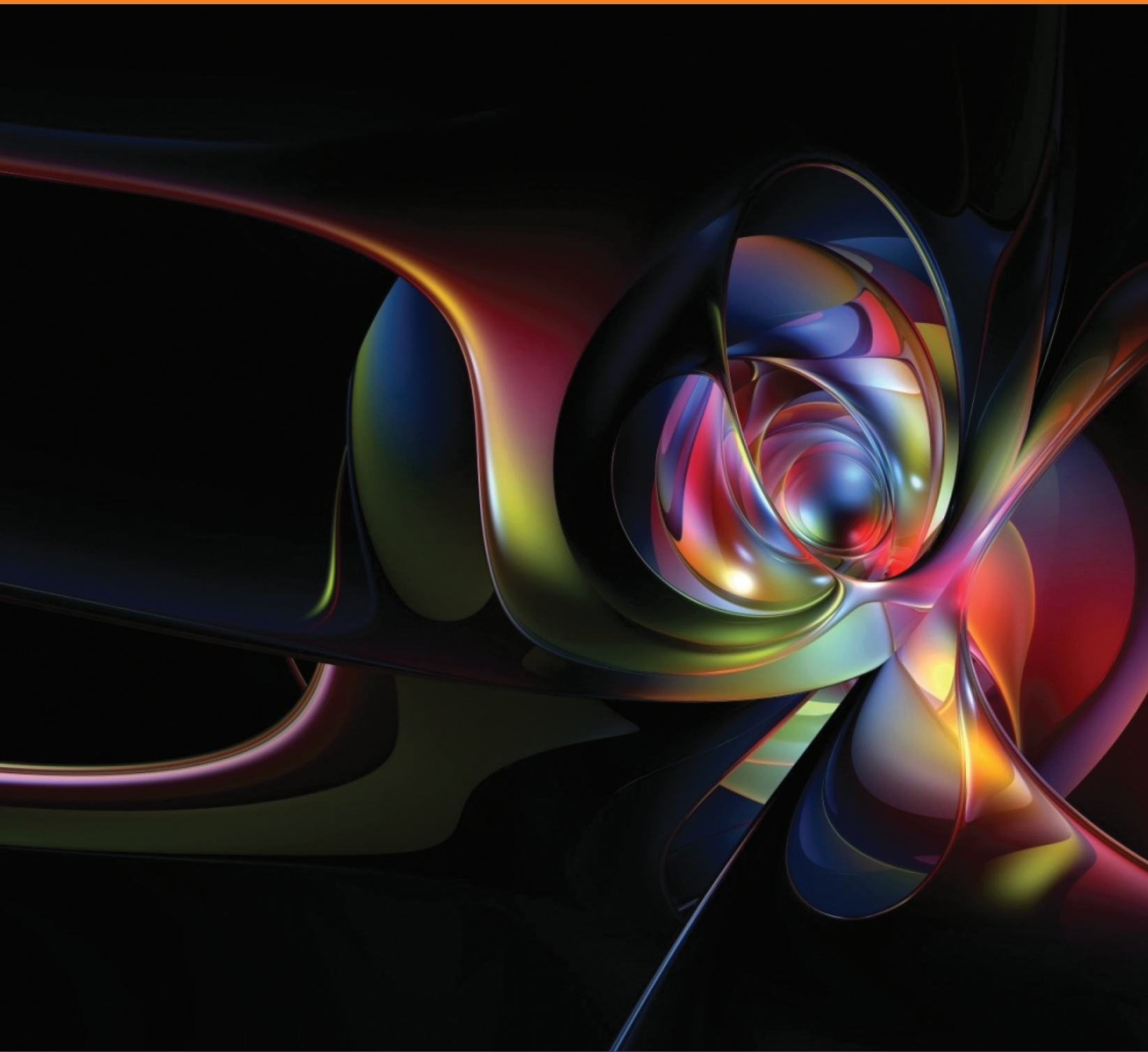


АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2017 • Том 11 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2017 Vol. 11 No 3

www.gynecology.su

МИФЫ И ФАКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МАГНИЯ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Дикке Г.Б.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Резюме

Цель: определить роль дефицита магния в генезе акушерских осложнений и возможности их предотвращения с помощью органических солей магния для приема внутрь. **Материалы и методы.** Публикации Кокрановского сообщества, рекомендации профессиональных сообществ и клинических исследований, опубликованных на официальных сайтах и в открытом доступе. **Результаты.** По данным двух многоцентровых исследований, проведенных в России в 2012 и 2013 годы (MAGIC и MAGIC 2), магниевый дефицит установлен у 81,2% и 80,9% беременных, соответственно. В мета-анализах базы данных Кокрановского сообщества продемонстрировано, что прием органических солей магния при судорогах в ногах в течение 3 недель приводит к значимому уменьшению или исчезновению судорог ног у 65,5% беременных (при использовании плацебо – у 5,7%); прием магния до 25 недели беременности (по сравнению с плацебо) приводит к снижению риска осложнений: преждевременных родов – на 27%; рождения детей с низкой массой тела – на 33%; госпитализации – на 34%; угрозы прерывания беременности – на 62%. Во всех исследованиях, где беременные принимали препараты магния перорально, отмечена низкая частота побочных эффектов. **Заключение.** Меры по предотвращению дефицита магния как на этапе подготовки к беременности, так и во время гестации, начиная с самых ранних ее сроков, позволяют избежать некоторых осложнений и улучшить исходы для плода и новорожденного.

Ключевые слова

Физиологическая беременность, гипомagneзиемия, дефицит магния, осложнения беременности, влияние на плод.

Статья поступила: 14.08.2017 г.; в доработанном виде: 06.09.2017 г.; принята к печати: 29.09.2017 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Дикке Г.Б. Мифы и факты применения магния в акушерской практике. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (3): 59-68. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.059-068.

USE OF MAGNESIUM IN OBSTETRICS: MYTHS AND FACTS

Dikke G.B.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Summary

Aim: to elucidate the role of magnesium deficiency in obstetric complications and to characterize the ways to prevent them by using oral administration of organic magnesium salts. **Materials and methods.** We analyzed publications of the Cochrane society, recommendations of obstetrics communities, clinical studies published in official websites and other information available to the public. **Results.** According to two multicenter studies conducted in Russia in 2012 and 2013 (MAGIC and MAGIC 2), magnesium deficiency was diagnosed in 81.2% and 80.9% of pregnant women, respectively. Meta-analyses of the data published by the Cochrane society showed that an oral administration of organic magnesium salts for 3 weeks caused a significant decrease or disappearance of leg cramps in 65.5% of pregnant women (vs 5.7% with placebo). Treatment with magnesium during the period before the 25th week of pregnancy reduced the risk of complications as follows: premature births – by 27%; births of low weight babies – by 33%; mother hospitalization – by 34%; risk of spontaneous abortion – by 62%. In all the studies where pregnant women took oral magnesium medications, there was a low incidence of side effects. **Conclusion.** Measures to prevent magnesium deficiency both at the stage of preparation for pregnancy and during gestation, starting from the first weeks, help avoid some complications and improves the outcomes for the fetus and the newborn.

Key words

Physiological pregnancy, hypomagnesemia, magnesium deficiency, complications of pregnancy, impact on fetus.

Received: 14.08.2017; **in the revised form:** 06.09.2017; **accepted:** 29.09.2017.**Conflict of interests**

The author declares she has nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

For citation

Dikke G.B. Use of magnesium in obstetrics: myths and facts. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2017; 11 (3): 59-68 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.059-068.

Corresponding author

Address: ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, Russia, 117198.

E-mail: galadikke@yandex.ru (Dikke G.B.).

Введение

Основной задачей диспансерного наблюдения женщин в период беременности является предупреждение и ранняя диагностика возможных осложнений беременности, родов, послеродового периода и патологии новорожденных; при этом Приказом МЗ РФ №572н (раздел II – Беременность патологическая) регламентируется применение препаратов магния при привычном невынашивании беременности (в сроке до 22 недель), угрожающем аборте, преждевременных родах (угроза) и беременности тройней [1]. С другой стороны, в настоящее время считается, что назначение неорганических солей магния для лечения угрозы прерывания беременности не оправдано, поскольку сульфат магния из числа токолитиков исключен – двухвалентный магний не способен конкурировать с двухвалентным кальцием за кальциевые каналы в утероиоцитах, которые оказались высокоселективными [2]. Высказываются даже категоричные мнения,

что его употребление недопустимо при преждевременной родовой деятельности из-за доказательств, свидетельствующих, что высокие курсовые дозы сульфата магния связаны с увеличенной детской смертностью, а также по этическим соображениям из-за выраженной болезненности в месте введения и реальной угрозы абсцедирования [3-5]. Замена сульфата магния на органические соли магния для приема внутрь также не способна оказать желаемый эффект при угрозе преждевременных родов по той же причине – неспособности блокировать кальциевые каналы в цитоплазматической мембране утероиоцита и крайне низкой суточной дозы магния в таблетированных формах, рекомендуемых в инструкциях по их медицинскому применению. «Эффективность» магниевой «токолиза» объясняется гипердиагностикой угрожающих преждевременных родов – 99,6% таких диагнозов были необоснованными и не подтверждались цервикометрией и токографией [2].

В то же время известно, что из числа нарушений элементного статуса у женщин недостаточность магния распространена более всего, и что доказанный дефицит магния во время беременности может иметь нежелательные последствия для матери и эмбриона (вплоть до тератогенного эффекта) [2].

Указанные контрмнения послужили основанием для анализа литературы с целью определить роль дефицита магния в генезе акушерских осложнений и возможности их предотвращения с помощью органических солей магния для приема внутрь.

Эпидемиология магниевой недостаточности/дефицита в популяции беременных

По данным проведенного в Германии исследования, включившего 16000 человек, распространенность гипомagneзмии в общей популяции составляет 14,5%, а субоптимальный уровень магния обнаружен у 33,7% [6]. Среди женщин дефицит магния является более распространенным по сравнению с мужчинами и достигает 56,4% в возрасте 14-18 лет, 38,3% – у 19-24-летних, 26,5% – у 25-34-летних.

Физиологическая суточная потребность в магнии для взрослых составляет 400 мг/сутки (5 мг на 1 кг веса), при этом реальное суточное поступление магния в организм с пищей – в 2 раза ниже необходимого [7]. Согласно недавно опубликованным данным, 30% россиян получают в день менее 70% суточной потребности магния [8].

Учитывая то, что беременным требуется в 1,5 раза больше магния в сутки, чем небеременным по причине повышенного выведения магния почками, а также роста и развития плода [9], проблема дефицита магния у данной популяционной группы является наиболее острой. Это доказывается широкомасштабными эпидемиологическими исследованиями: по данным двух многоцентровых исследований, проведенных в России в 2012 году (MAGIC с участием 1130 беременных в 10 городах) и в 2013 году (MAGIC 2 с участием 2117 беременных в 12 городах), магниевый дефицит был выявлен у 81,2% и 80,9% из них, соответственно [7, 10].

Причинами дефицита магния в организме беременных являются:

- *начальный дефицит магния*, группы риска – несбалансированное питание, юные беременные, женщины с дефицитом витаминов группы В;
- *повышенная потеря магния*, группы риска – женщины, более трех месяцев получавшие комбинированные оральные контрацептивы до наступления беременности, получающие диуретики (за исключением калийсберегающих), испытывающие хронический нервный или физический стресс, рвота беременных в I триместре;
- *возрастание потребности в магнии во время беременности*, группы риска – беременные с

синдромом потери плода, преэклампсией, гипотрофией плода, преждевременными родами в анамнезе, с гипертонической болезнью, метаболическим синдромом, синдромом поликистозных яичников, сахарным и гестационным диабетом [11].

Влияние дефицита магния на течение беременности

Рациональное, сбалансированное питание беременной составляет основу для вынашивания плода и рождения здорового ребенка [12]. Магний является стабилизатором процессов митоза и мейоза, что является залогом формирования генетически здорового эмбриона. Нарушение этих процессов на этапах эмбриогенеза в ранние сроки беременности приводит к формированию спорадических (случайных) генетических аномалий эмбриона (трисомии, микроделеции, транслокации хромосом и др.) и является причиной более 85% случаев невынашивания беременности ранних сроков [13-14]. Также магний совместно с пиридоксином принимает участие в обмене фолатов и обезвреживании гомоцистеина, поэтому в отсутствие магния и пиридоксина влияние фолатов может быть снижено [15].

В 12-16 недель продолжается плацентация, в 16-20 – происходит вторая волна инвазии трофобласта, а к 20-й неделе окончательно формируется плацента, и в дальнейшем происходит созревание органов и систем плода. Все эти процессы требуют создания новых клеток, что обеспечивает 50 тысяч различных биохимических реакций. В организме человека существует не менее 500 магниевых-зависимых белков. В том числе магний необходим для функционирования более 300 ферментов, включая ферменты энергетического метаболизма и синтеза АТФ [16].

Среди тканей человеческого организма плацента характеризуется одним из самых высоких уровней содержания магния. Это обусловлено высокой концентрацией митохондрий в плаценте, которая является центром энергетического метаболизма, важным как для плода, так и для материнского организма. Основное количество магния в клетках и в митохондриях связано в стабильные комплексы с молекулами АТФ. Постоянный гармоничный рост плацентарной ткани с выделением множества белков является результатом тонкой балансировки между клеточной пролиферацией и апоптозом. Нарушение баланса между этими двумя процессами приводит к возникновению патологии плаценты и дефектам развития эмбриона. При дефиците магния происходит инактивация этих белков и ингибирование физиологически нормального апоптоза, снижение активности щелочной фосфатазы в плаценте, что отрицательно сказывается на метаболизме фосфатов, транспорте иммуноглобулина G, везикулярном транспорте, что, в свою очередь, приводит к усилению апоптоза и уменьшению пролиферации плацентарной ткани. В литературе имеется значи-

тельное количество работ, показывающих, что дефицит магния связан с повышением уровня каспазы, одной из главных эндонуклеаз, маркирующих апоптоз [17, 18].

В экспериментальном исследовании на мышах было доказано, что гипомagneмия вызывает плацентарные нарушения, аномалии плода и младенческую смертность: чем больше дефицит магния, тем более выражены нарушения и меньше жизнеспособных плодов [19].

Магнийсодержащие ферменты и свободные ионы Mg^{2+} кроме поддержания разнообразных энергетических и пластических процессов обеспечивают фазу покоя при проведении нервно-мышечных импульсов [20, 21], участвуют в регулировании осмотического баланса, синтеза ряда нейропептидов головного мозга и, в частности, синтеза и деградации катехоламинов и ацетилхолина [22, 23], являющихся важнейшими медиаторами физиологической реакции на стресс.

В III триместре беременности происходит интенсивный рост и созревание плода. Проблемы, с которыми приходится сталкиваться в этот период: плацентарная недостаточность и гестационные осложнения (гипертензия, преэклампсия, преждевременные роды, гестационный сахарный диабет и т.д.). Магний является природным антагонистом кальция и регулятором сосудистого тонуса, артериального давления и периферического кровообращения. Он также активизирует АТФазу – важнейший фермент для функционирования клеточной мембраны и источник энергии для Na^{+} - K^{+} -насоса [17].

Дефицит магния повышает риск артериальных и венозных тромбозов [24, 25]. Кроме того, низкий уровень витамина B_6 (синергиста магния) является фактором риска венозных тромбозов. Так, в исследовании, которое проводилось в течение 4 лет в когорте из 757 пациенток, измеряли содержание пиридоксальфосфата плазмы (ПФП). Оказалось, что у пациенток с уровнем ПФП 21,7 нмоль/л и менее в 2 раза выше риск тромбозов, а у пациенток с уровнем ПФП 23,3 нмоль/л и менее – в 1,8 раз выше риск рецидива тромбоза. Учитывая тот факт, что при дефиците одного из этих нутриентов развивается и дефицит второго, риск тромбозов увеличивается еще больше [26].

Клинические проявления дефицита магния во время беременности

Гипомagneмия во время беременности приводит к гипотрофии плода из-за недостаточной передачи магния от матери к плоду через плаценту, а также из-за нарушения объема циркулирующей плазмы и необходимости синтеза белка. Кроме белковой недостаточности, дефицит магния у плода приводит к нарушению энергообмена клеток и к усилению трансмембранного обмена. Это может приводить к внутриутробным аномалиям развития (прежде всего связанным с соединительной тканью – пороки сердца, суста-

вов и прочее), стигмам. У новорожденных появляются судороги, и даже имеет место синдром внезапной смерти младенца. В более позднем возрасте наблюдается отставание в физическом и психическом развитии и учебе, сложности поведения у ребенка [10].

Повышенная потребность в магнии при беременности возникает не только по причине роста плода, но и в силу определенных изменений в организме женщины: увеличение массы матки от 100 г до 1000 г, увеличение общей массы крови из-за роста количества эритроцитов на 20-30%, увеличение молочных желез, высокий уровень эстрогенов, повышение уровня альдостерона [27].

Наиболее зависящими от магния являются ткани, имеющие максимальную плотность митохондрий – плацента, матка, мозг, миокард, несколько меньше – мышечная ткань. Вследствие недостатка магния у матери могут возникать тетания (судороги скелетных мышц, чаще ног) и спазмофилии, раннее старение плаценты с образованием петрификатов, обменные нарушения (гестационный сахарный диабет, гиперинсулинемия, нарушение обмена оксалатов) и гестационные осложнения (плацентарная недостаточность, выкидыши и преждевременные роды, гиперальдостеронизм и гипертензия, преэклампсия и эклампсия [28].

Магний служит естественным антистрессовым фактором, тормозит развитие процессов возбуждения в центральной нервной системе, снижает чувствительность организма к внешним воздействиям за счет уменьшения высвобождения адренкортикотропного гормона и выработки кортизола и адреналина за счет подавления стимуляции гиппокампом. В нейронах кальций и глутамат являются возбуждающими веществами, а в избытке – токсичны. Они активируют рецептор NMDA (ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат). В долгосрочной перспективе это повреждает нейроны и в конечном итоге приводит к гибели клеток. Магний же защищает NMDA от действия токсинов [29]. Кроме того, магний предотвращает попадание гормонов стресса в мозг через гематоэнцефалический барьер и обеспечивает активацию нейропротектора глицина [30]. Своевременное восполнение дефицита магния при физиологическом течении беременности позволяет минимизировать влияние стресса, обусловленного беременностью, повысить способность противостоять ему и предотвратить развитие осложнений [31]. Другие значимые нарушения в органах и системах организма при дефиците магния и их клинические проявления представлены в **таблице 1**.

Эффективность применения препаратов магния для приема внутрь у беременных показана в мета-анализах базы данных Кокрановского сообщества. Всего проанализированы исследования с участием более 11000 женщин. Так, в 5 исследованиях (352 беременных) продемонстрировано, что прием органических солей магния при судорогах в ногах в течение 3 недель приводил к значимому уменьшению или

Нарушения	Клинические проявления
Повышение нервной возбудимости мышечной клетки	Избыточность процессов сокращения по отношению к процессам расслабления (судороги конечностей)
Повышение возбудимости кардиомиоцитов	Нарушение сердечного ритма (тахикардия, экстрасистолия), боли в сердце во время физических нагрузок
Повышение возбудимости клеток гладкой мускулатуры сосудов	Резкие перепады АД, головная боль, утомляемость, апатия, повышение риска бронхоспастических состояний
Нарушение баланса нейрпептидов	Раздражительность, тревожность, приступы страха, плаксивость, иногда – депрессия
Нарушение кровообращения в сосудах мозга	Частые головные боли, головокружения
Повреждения нейронов	Нарушения памяти и способности к концентрации внимания
Нарушение циркадных процессов синтеза мелатонина и процессов возбуждения и торможения в нервной системе	Инсомния, сонливость в дневное время, ночные кошмары, разбитость по утрам
Нарушение процессов производства и потребления энергии	Мышечная слабость, нервное истощение, общая утомленность, синдром хронической усталости

Таблица 1. Значимые нарушения в органах и системах организма и их клинические проявления при дефиците магния [31, 32].

Table 1. Clinical manifestations and mechanisms of complications associated with magnesium deficiency [31, 32].

исчезновению судорог ног у 65,5% беременных, при использовании плацебо – у 5,7% [33]. В 7 исследованиях (2689 беременных) прием магния до 25 недели беременности (по сравнению с плацебо) приводил к снижению риска осложнений: преждевременных родов – на 27% (ОР = 0,73; 95% ДИ: 0,57–0,94), рождения детей с низкой массой тела – на 33% (ОР = 0,67; 95% ДИ: 0,46–0,96), госпитализации – на 34% (ОР = 0,66; 95% ДИ: 0,49–0,89), угрозы прерывания беременности – на 62% (ОР = 0,38; 95% ДИ: 0,16–0,90) [34]. Во всех исследованиях, где беременные принимали препараты магния перорально, отмечена низкая частота побочных эффектов.

Мета-анализ клинических исследований (КИ), проведенный отечественными учеными, показал снижение частоты таких осложнений беременности как невынашивание беременности (6 КИ) – на 51%, плацентарная недостаточность (6 КИ) – на 67%, задержка развития плода (6 КИ) – на 56%, угроза прерывания беременности (3 КИ) – на 61%, преждевременные роды (5 КИ) – на 66%, родоразрешение путем кесарева сечения (6 КИ) – 74%, госпитализация матери (2 КИ) – на 53% [35].

Данные российских исследований по применению линейки препаратов Магне В₆ у беременных

Л.Д. Белоцерковцевой и др. изучены патогенетические механизмы формирования кардиоплацентарной недостаточности при внутриутробном инфицировании и преэклампсии [36]. Комплексное лечение пациенток включало (кроме прочих витаминов и лекарственных средств) магния цитрат и пиридоксина гидрохлорид (Магне В₆ форте) по 3 таблетки в сутки в течение 3

недель в ранние сроки беременности. В результате комплексной профилактики удалось повлиять на патогенетические звенья развития фетоплацентарной и кардиоплацентарной недостаточности, улучшить функцию сердца плодов, снизить неблагоприятные исходы беременности и родов.

Новые подходы к коррекции тромбофилических нарушений гемостаза во время беременности и роль магния рассматриваются в работе Э.М. Джобава и др., в которой изучалось влияние Магне В₆ форте на параметры системы гемостаза у беременных с тромбофилией, акушерскими осложнениями и экстрагенитальной патологией, оптимизирована тактика ведения таких пациенток [37]. Беременным до 20 недель гестации с явлениями угрозы прерывания беременности и тромбофилическими нарушениями гемостаза назначали в составе комплексной терапии Магне В₆ форте по 1 таблетке 3 раза в сутки 14 дней или Магне В₆ по 2 таблетки 3 раза в сутки 14 дней. Показано, что препараты магния у беременных с тромбофилическими изменениями гемостаза умеренной степени (не требующими терапии низкомолекулярными гепаринами или гепариноидами) способствуют нормализации этих параметров и, как следствие, стабилизируют эндотелий. Благодаря этому наблюдалось снижение общей частоты акушерских осложнений.

Ж.Е. Есенова изучала применение Магне В₆ при беременности и в предродовом периоде [38]. Результаты исследования показали, что препарат способствует нормализации тонуса матки, улучшает маточно-плацентарное кровообращение, предупреждает эндотелиальную дисфункцию, кроме того, эффективно устраняет такие симптомы как раздражительность, нервозность, повышенная утомляемость.

В работе Н.В. Керимкуловой и др. представлены результаты комплексного исследования группы беременных с дисплазией соединительной ткани и дефицитом магния [39]. Пациентки получали комбинированный препарат органического магния и пиридоксина (Магне В₆ форте 3 таблетки в сутки, что соответствует 300 мг/сутки Mg²⁺ и 30 мг/сутки пиридоксина) несколькими курсами в течение всего срока наблюдения. Результаты сравнивали с группой беременных, не получавших этот препарат. Показано, что пероральный прием препарата компенсирует дефицит магния, способствует накоплению магния в эритроцитах и калия в плазме крови, уменьшает частоту осложнений периода адаптации у новорожденного, существенно улучшает гистологические показатели состояния плаценты. Показано, что цитрат магния и пиридоксин в сравнении с внутривенным введением сульфата магния способствует снижению риска склероза стромы, гиповаскуляризации плаценты, инициирует компенсаторные процессы и увеличивает содержание магния в эритроцитах и волосах (долгосрочные маркеры магниевых статусов). В то же время внутривенное введение сульфата магния не способствовало компенсации дефицита магния и не снижало риск развития плацентарной недостаточности.

Работа Т.С. Лукиной и др. была посвящена разработке комплекса диагностических и корригирующих мероприятий при беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [40]. Авторы указывают, что данная патология во время беременности способствует развитию определенных патологических состояний различных систем организма, эффективно корригирующихся препаратами магния под контролем уровня оксипролина и магния в крови беременных. Назначение магниевой терапии обеспечивает доступность, качество и эффективность медико-профилактических мероприятий женщинам с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, что оказывает существенное влияние на эффективность дородовой подготовки и повышает качество жизни беременных.

Целью исследования Н.Г. Кошелевой и Е.В. Николгорской явилась оценка эффективности длительного применения малых доз Магне В₆ для профилактики гестоза у женщин с артериальной гипертензией и ожирением, страдающих привычным невынашиванием беременности [41]. Результаты работы показали, что применение малых доз Магне В₆ по 1-2 ампулы в день в постоянном режиме у женщин с артериальной гипертензией и ожирением с 12 до 38-39 недели беременности снижает частоту гестозов при беременности и в родах в 3 раза, частоту пиелонефритов – в 6 раз, а также частоту гипоксии плода в родах. Кроме того, на протяжении беременности в 4 раза сокращается частота применения антигипертензивных средств.

Л.Б. Николаевой и др. представлена роль препаратов магния в улучшении исходов первой беременности [28]. Пациентки с дефицитом магния получали Магне В₆

форте в сроки 11-12 и 16-18 недель. Показано улучшение биохимических показателей, снижение частоты фетоплацентарной недостаточности (ФПН), задержки роста плода, угрозы прерывания беременности, гестационной анемии и лучшие исходы родов.

Комплексная профилактика преэклампсии у беременных группы высокого риска с применением органических солей магния в сочетании с пиридоксином проведена И.С. Сидоровой и А.Л. Унаняном [42]. Показана взаимосвязь развития осложнений беременности, в том числе преэклампсии, с дефицитом магния. Применение органических солей магния (цитрата) в сочетании с пиридоксином для устранения дефицита магния и профилактики тяжелых форм преэклампсии позволяет значительно снизить частоту ее развития и тяжесть проявлений, а также частоту ФПН, улучшить исходы беременностей и родов, состояние новорожденных, что продемонстрировано в данном исследовании с включением 277 беременных. Частота диагностированных осложнений беременности была достоверно выше в группе женщин, не получавших Магне В₆ форте в составе комплексной терапии. Эффективность назначения цитрата магния в сочетании с пиридоксином с целью восполнения дефицита магния особенно отчетливо проявилась у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе и наличием преэклампсии и ФПН при предыдущих беременностях. Нежелательных явлений и побочных эффектов зарегистрировано не было.

Таким образом, данные отечественных ученых убедительно демонстрируют эффективность и безопасность применения препаратов Магне В₆ у беременных при различных вариантах акушерских осложнений и соматической патологии, а также для их профилактики. Поскольку магний является важнейшим элементом многих биохимических процессов, при его дефиците любой этиологии прием препаратов магния является, по своей сути, этиопатогенетическим лечением.

Рекомендации по клиническому применению препаратов магния в России

Решением Президиума Российского общества акушеров-гинекологов (Геленджик, 26.06.2014) была подтверждена необходимость применения комбинации магния и пиридоксина в акушерстве и сформулированы критерии выбора препаратов [43].

Большая доказательная база (22 исследования в акушерстве и гинекологии) и многолетний опыт применения препаратов органических солей магния позволили включить их:

- в Национальное руководство по акушерству (2015); разделы – антифосфолипидный синдром, заболевания сердечно-сосудистой системы, депрессивные состояния [44];
- в Клинические рекомендации по акушерству и гинекологии (2016); разделы – самопроизволь-

ный аборт (выкидыш), угрожающий выкидыш у пациенток с привычным невынашиванием беременности, профилактика преждевременных родов, плацентарная недостаточность и синдром задержки развития плода, профилактика акушерских осложнений у беременных с тромбофилией [45];

- в Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии (2016); разделы – периконцепционная профилактика, амбулаторная помощь женщинам в период беременности, ведение беременности высокого риска, преждевременное прерывание беременности, депрессия у беременных [46].

В резолюциях Национального совещания «Мультидисциплинарный подход к коррекции магниевых дефицитных состояний» (2015) [47] и Международного экспертного совета по проблемам дефицита магния в акушерстве (2015) [48] рекомендуется принимать меры по информированию пациентов о симптомах магниевых дефицита; необходимости своевременного выявления и лечения дефицита магния; включать в программу прегравидарной подготовки коррекцию нутриентной недостаточности, особенно магниевой; координировать создание тематических блоков образовательных семинаров в рамках непрерывного профессионального образования акушеров-гинекологов с включением информации о необходимости обеспечения нутритивной поддержки органическими солями магния для обеспечения нормального течения беременности.

В инструкциях по медицинскому применению препаратов магния рассматриваемой группы (Магне В₆®) нет прямых показаний для назначения беременным. В тоже время препараты могут назначаться врачом беременным в случае необходимости, то есть при установленной недостаточности/дефиците магния (прямое показание) [49]. Лечение дефицита магния необходимо проводить на основании установленного диагноза «Е61.2 Недостаточность магния», что должно быть отражено в амбулаторной карте беременной.

Для диагностики гипомagneзиемии/дефицита магния используются два подхода. Первый – общеклиническое обследование и выявление микросимптомов (раздражительность, тревожность, утомляемость, бессонница, судороги и высокая судорожная активность, себорейный дерматит, выпадение волос, ломкость ногтей, масталгия). Для объективной оценки симптомов и тяжести гипомagneзиемии используется опросник (адаптирован из теста, разработанного РСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО) [50]. Второй – использование физиолого-биохимических тестов, на основании которых определяют содержание магния в сыворотке крови: 0,8-0,85 ммоль/л (свыше 17 мг/л) – норма; 0,5-0,84 ммоль/л (12-17 мг/л) – умеренная недостаточность магния; 0,5 ммоль/л (ниже 12 мг/л) – тяжелый дефицит магния [7].

При наличии симптомов, которые могут отражать выраженный дефицит магния, таких как депрессия, судорожные состояния, тремор, гипертоническая болезнь, тахикардия, нарушение функции почек, для их дифференциальной диагностики с другими заболеваниями необходим лабораторный контроль содержания магния в крови. Плацента реагирует первой на дефицит магния, и обнаружение кальциатов в ней также требует определения уровня магния в крови [39].

Препараты Магне В₆ являются оригинальными европейскими препаратами, зарегистрированными более чем в 50 странах мира, с опытом применения на территории России более 20 лет. Физиологическая суточная потребность в магии для беременных составляет от 350 до 670 мг/сутки. Дозирование препаратов магния осуществляется в зависимости от дозы в пересчете на элементарный магний [49]:

- таблетированный Магне В₆ (содержит 470 мг соли магния в форме лактата, что соответствует 48 мг элементарного магния, + 5 мг витамина В₆) применяется по 6-8 таблеток в сутки в 2-3 приема;
- таблетированный Магне В₆ форте (содержит 618,43 мг соли в форме цитрата, что соответствует 100 мг элементарного магния, + 10 мг витамина В₆) – по 3-4 таблетки в сутки в 2-3 приема;
- ампульная форма Магне В₆, раствор для приема внутрь (содержит магния лактат и магния пидолат, что соответствует 100 мг элементарного магния, + 5 мг витамина В₆) – по 3-4 ампулы в день в 2-3 приема (растворить в ½ стакана воды).

Обычно продолжительность курса составляет 1 месяц, но по решению врача может быть увеличена (до полного исчезновения симптомов).

Поскольку своевременное восполнение дефицита магния способствует предупреждению развития акушерско-гинекологической патологии, рекомендуется своевременно проводить лечение дефицита магния комбинациями цитрата, пидолат, лактата магния с пиридоксином, отвечающими требованиям, сформулированным Президиумом Российского общества акушеров-гинекологов [43].

Беременность не является противопоказанием для применения линейки препаратов Магне В₆® – препараты не оказывают тератогенного, эмбриотоксического или фетотоксического действия. Побочные эффекты встречаются очень редко и не представляют опасности для здоровья беременной [49].

Выводы

1. Показанием для приема препаратов, содержащих органические соли магния в сочетании с пиридоксином, беременными является установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями.
2. В связи с доказанной высокой распространенностью дефицита магния у беременных в рутин-

ной практике необходима своевременная оценка наличия или отсутствия дефицита магния у женщин, обращающихся за акушерско-гинекологической помощью, и при постановке беременных на учет.

3. Нутриентная поддержка беременности с использованием препаратов магния на основе органических солей в комбинации с пиридоксином благо-

ворно влияет на течение и исходы беременности при высоком уровне безопасности и очень низкой частоте нежелательных реакций, что подтверждается данными отечественных ученых, которые убедительно демонстрируют эффективность и безопасность применения препаратов Магне В₆ у беременных при различных вариантах акушерских осложнений и соматической патологии.

Литература:

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 02.04.2013. № 27960). URL: <http://www.garant.ru/> [Дата доступа: 10.08.2017].
2. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия v. 2.0. М.: Изд-во журнала Status Praesens. 2017: 872 с.
3. Azria E., Tsatsaris V., Goffinet F. et al. Magnesium sulfate in obstetrics: current data. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2004; 33 (6 Pt 1): 510-7.
4. Grimes D.A., Nanda K. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. *Obstet Gynecol*. 2006; 108 (4): 986-9.
5. Terrone D.A., Rinehart B.K., Kimmel E.S. et al. A prospective, randomized, controlled trial of high and low maintenance doses of magnesium sulfate for acute tocolysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182 (6): 1477-82.
6. Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16 000 individuals. *Magnes Res*. 2001; 14 (4): 283-90.
7. Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобова Э.М. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2014; 4: 33-40.
8. Орлова С.В. Хелатные комплексы в нутрициологии и диетологии. 3-е изд., перераб. и доп. М. 2007: 72 с.
9. Spatling L., Classen H.G., Kisters K. et al. Supplementation of Magnesium in Pregnancy. *J Preg Child Health*. 2017; 4: 302. DOI: 10.4172/2376-127X.1000302.
10. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Джобова Э.М. Распространенность дефицита магния у беременных женщин. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012; 11 (5): 25-35.
11. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды. *Трудный пациент*. 2008; 8 (6): 20-8.
12. Nutrition During Pregnancy. *ACOG*. FAQ001, April 2015. 3 p. URL: <http://www.acog.org/Patients/FAQs/Nutrition-During-Pregnancy> [Accessed: 10.08.2017].
13. Serra M.J., Baird J.D., Dale T. et al. Effects of magnesium ions on the stabilization of RNA oligomers of defined structures. *RNA*. 2002; 8: 307-23.
14. Hartwig A. Role of magnesium in genomic stability. *Mutat Res*. 2001; 475 (1-2): 113-21.
15. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М.: ПротоТип. 2006: 234 с.
16. Громова О.А. Витамины и микроэлементы в прекоцепции, при беременности и у кормящих матерей. Клиническая фармакология. Обучающие программы ЮНЕСКО: пособие для врачей [Под ред. В.М. Сидельниковой]. М. 2006: 124 с.
17. Фофанова И.Ю. Дефицит магния и его связь с акушерской патологией. *Медицинский совет*. 2013; 5: 34-41.
18. Altura B.M., Shah N.C., Jiang X.C. et al. Short-term magnesium deficiency results in decreased levels of serum sphingomyelin, lipid peroxidation, and apoptosis in cardiovascular tissues. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 297 (1): 86-92.
19. Schlegel R.N., Cuffe J.S., Moritz K.M., Paravicini T.M. Maternal hypomagnesemia causes placental abnormalities and fetal and postnatal mortality. *Placenta*. 2015; 36 (7): 750-8.
20. Воронцов И.М. Педиатрические аспекты пищевого обеспечения женщин при подготовке к беременности и при ее врачебном мониторинге. *Педиатрия*. 1999; 5: 87-92.
21. Спасов А.А. Магний в медицинской практике. Волгоград: Отрок. 2000: 272 с.
22. Громова О.А., Андреев А.В., Скальный А.В., Быков А.Т. Влияние препарата Магне В₆ на цереброваскулярную реактивность у детей с синдромом дефицита внимания в зависимости от содержания магния в организме. *Клиническая фармакология и терапия*. 2000; 9: 31-4.
23. Bruno V. Antidegenerative effects of Mg²⁺ – valproate in cultured cerebellar neurons. *Funct Neurol*. 1995; 10 (3): 121-30.
24. Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Jensen A. et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2257-66.
25. Lidegaard Ø., Nielsen L.H., Skovlund C.W. et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and estrogen doses: Danish cohort study 2001-9. *BMJ*. 2011; 343: d6423.
26. Hron G., Lombardi R., Eichinger S. et al. Low vitamin B6 levels and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Haematologica*. 2007; 92: 1250-3.
27. Чушков Ю.В. Современные возможности коррекции дефицита магния в акушерстве. *РМЖ*. 2012; 17: 867-73.
28. Николаева Л.Б., Макацария А.Д., Шестопалова Е.А., Просветова А.А. Роль препаратов магния в улучшении исходов первой беременности. *Акушерство и гинекология*. 2013; 11: 79-82.
29. Mishra O.P., Fritz K.I., Delivoria-Papadopoulos M. NMDA receptor and neonatal hypoxic brain injury. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2001; 7 (4): 249-53.
30. Qin J., Chai G., Brewer J.M. et al. Structures of asymmetric complexes of human neuron specific enolase with resolved substrate and product and an analogous complex with two inhibitors indicate subunits interaction and inhibitors cooperativity. *J Inorg Biochem*. 2012; 111: 187-94.
31. Торшин И.Ю., Громова О.А. Механизмы антистрессового и антидепрессивного действия магния и пиридоксина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009; 109 (11): 107-11.
32. Gunther T. The biochemical function of Mg²⁺ in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance. *Magnes Res*. 2010; 23 (1): 5-18.
33. Young G.L., Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 1: CD000121.
34. Makrides M., Crowther C.A. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 4: CD000937.
35. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. и др. Мета-анализ эффективности и безопасности применения органических солей магния в акушерской практике. *Акушерство и гинекология*. 2014; 10: 33-40.
36. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Каспарова А.Э. Патогенетические механизмы формирования кардиоплацентарной недостаточности при внутриутробном инфицировании и преэклампсии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13 (2): 23-6.
37. Джобова Э.М., Ильина И.Ю., Чикишева А.А. и др. Новые подходы к коррекции тромбофилических нарушений гемостаза во время беременности. Роль магния. Эффективность терапии и сочетанные эффекты. *Гинекология*. 2012; 5: 55-9.
38. Есенова Ж.Е. Применение Магне В₆ при беременности и предродовом периоде. *Медицинский журнал западного Казахстана*. 2010; 3 (27): 149-51.
39. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Сониная Н.П. и др. Влияние цитрата магния на течение беременности при дисплазии

соединительной ткани. *Гинекология*. 2013; 5: 76-82.

40. Лукина Т.С., Павлов О.Г., Козина Е.А. Ведение беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Вестник новых медицинских технологий*. 2015; 4: 2-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/> [Дата доступа: 10.08.2017].
41. Кошелева Н.Г., Никологорская Е.В. Профилактическое применение Магне-В₆ у беременных женщин с артериальной гипертензией и ожирением, страдающих невынашиванием беременности. *Гинекология*. 2010; 3: 35-8.
42. Сидорова И.С., Унанян А.Л. Комплексная профилактика преэклампсии у беременных группы высокого риска с применением органических солей магния в сочетании с пиридоксином. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013; 4 (13): 74-8.

43. О Пленуме Президиума Российского общества акушеров-гинекологов. *Акушерство и гинекология*. 2015; 5: 113-5.
44. Акушерство: национальное руководство. [Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015: 1080 с.
45. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации [Под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016: 1024 с.
46. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии [Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016: 1136 с.
47. Резолюция Национального совещания «Мультидисциплинарный подход к коррекции магниевых дефицитов состояний» от 12 сентября 2015 г. (Москва). *Акушерство и гинекология*. 2015; 11: 131.

48. Дижевская Е.В. Обмен научными данными и экспертными мнениями по фармакотерапии в течение беременности: традиционные и современные подходы. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (4): 93-101.
49. Магне В₆® (Magne В₆®): Таблетки, покрытые оболочкой. Инструкция по медицинскому применению. Магне В₆® форте (Magne В₆® forte): Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Инструкция по медицинскому применению. Магне В₆® (Magne В₆®): Раствор для приема внутрь. Инструкция по медицинскому применению. РЛС. 2016. URL: <http://www.rlsnet.ru/> [Дата доступа: 10.08.2017].
50. Громова О.А., Лиманова О.А. Дефицит магния и судороги мышц у беременных: возможности терапии (клинико-фармакологическая лекция). *Гинекология*. 2014; 2: 70-7.

References:

1. Order of Health Ministry of Russian Federation № 572n from November 1, 2012 On Approval of the Order of Medical Assistance on the Obstetrics and Gynecology profile (except for the use of assisted reproductive technologies) [Prikaz Ministerstva zdravoochraneniya RF ot 1 noyabrya 2012 g. № 572n Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilyu «Aкушерstvo i ginekologiya (za isklucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologij)» (Zaregistrirovano v Minyuste RF 02.04.2013. № 27960)]. URL: <http://www.garant.ru/> (in Russian) [Accessed: 10.08.2017].
2. Radzinskiy V.E. Obstetric aggression v. 2.0 [Akusherskaya agressiya v. 2.0.] *Moskva: Izd-vo zhurnala Status Praesens*. 2017: 872 s (in Russian).
3. Azria E., Tsatsaris V., Goffinet F. et al. Magnesium sulfate in obstetrics: current data. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2004; 33 (6 Pt 1): 510-7.
4. Grimes D.A., Nanda K. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. *Obstet Gynecol*. 2006; 108 (4): 986-9.
5. Terrone D.A., Rinehart B.K., Kimmel E.S. et al. A prospective, randomized, controlled trial of high and low maintenance doses of magnesium sulfate for acute tocolysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182 (6): 1477-82.
6. Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16 000 individuals. *Magnes Res*. 2001; 14 (4): 283-90.
7. Serov V.N., Blinov D.V., Zimovina U.V., Jobava E.M. The results of a study of the prevalence of magnesium deficiency in pregnant women [Rezultaty issledovaniya rasprostranennosti defitsita magniya u beremennykh]. *Aкушерstvo i ginekologiya*. 2014; 4: 33-40 (in Russian).
8. Orlova S.V. Chelate complexes in nutritional and dietetics [Helatnye komplekсы v nutritologii i dietologii]. 3-e izd., pererab. i dop. *Moskva*. 2007: 72 s (in Russian).
9. Spätling L., Classen H.G., Kisters K. et al. Supplementation of Magnesium in Pregnancy. *J Preg Child Health*. 2017; 4: 302. DOI: 10.4172/2376-127X.1000302.
10. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Jobava E.M. Prevalence of magnesium deficiency in pregnant women [Rasprostranennost' defitsita magniya u beremennykh zhenshchin]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012; 11 (5): 25-3 (in Russian).
11. Gromova O.A., Serov V.N., Torshin I.Yu. Magnesium in obstetrics and gynecology: history of application and modern views [Magnij v akusherstve i ginekologii: istoriya primeneniya i sovremennye vzglyady]. *Trudnyi pacient*. 2008; 8 (6): 20-8 (in Russian).
12. Nutrition During Pregnancy. ACOG. FAQ001, April 2015. 3 p. URL: <https://www.acog.org/Patients/FAQs/Nutrition-During-Pregnancy> [Accessed: 10.08.2017].
13. Serra M.J., Baird J.D., Dale T. et al. Effects of magnesium ions on the stabilization of RNA oligomers of defined structures. *RNA*. 2002; 8: 307-23.
14. Hartwig A. Role of magnesium in genomic stability. *Mutat Res*. 2001; 475 (1-2): 113-21.
15. Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: bases of knowledge [Magnij i piridoksin: osnovy znaniy]. *Moskva: ProtoTip*. 2006: 234 s (in Russian).
16. Gromova O.A. Vitamins and trace elements in preconception, during pregnancy and in nursing mothers [Vitaminy i mikroelementy v prekonceptcii, pri beremennosti i u kormyashchih materej. Klinicheskaya farmakologiya. Obuchayushchie programmy YuNESKO: posobie dlya vrachej (Pod red. V.M. Sidel'nikovoj)]. *Moskva*. 2006: 124 s (in Russian).
17. Fofanova I.Yu. The magnesium deficiency and its connection with obstetric pathology [Deficit magniya i ego svyaz' s akusherskoj patologiej]. *Meditsinskij sovet*. 2013; 5: 34-41 (in Russian).
18. Altura B.M., Shah N.C., Jiang X.C. et al. Short-term magnesium deficiency results in decreased levels of serum sphingomyelin, lipid peroxidation, and apoptosis in cardiovascular tissues. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 297 (1): 86-92.
19. Schlegel R.N., Cuffe J.S., Moritz K.M., Paravicini T.M. Maternal hypomagnesemia causes placental abnormalities and fetal and postnatal mortality. *Placenta*. 2015; 36 (7): 750-8.
20. Vorontsov I.M. Pediatric aspects of nutritional support for women in preparation for pregnancy and its medical monitoring [Pediatricheskie aspekty pishchevogo obespecheniya zhenshchin pri podgotovke k beremennosti i pri eyo vrachebnom monitoringe]. *Pediatrics*. 1999; 5: 87-92 (in Russian).
21. Spasov A.A. Magnesium in medical practice [Magnij v medicinskoj praktike]. *Volgograd: Otkryt*. 2000: 272 s (in Russian).
22. Gromova O.A., Andreev A.V., Skalny A.V., Bykov A.T. Effect of Magne B6 on cerebrovascular reactivity in children with attention deficit disorder depending on the magnesium content in the body [Vliyaniye preparata Magne B6 na cerebrovaskulyarnuyu reaktivnost' u detej s sindromom defitsita vnimaniya v zavisimosti ot sodержaniya magniya v organizme]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2000; 5: 31-4 (in Russian).
23. Bruno V. Antidegenerative effects of Mg²⁺ – valproate in cultured cerebellar neurons. *Funct Neurol*. 1995; 10 (3): 121-30.
24. Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Jensen A. et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2257-66.
25. Lidegaard Ø., Nielsen L.H., Skovlund C.W. et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and estrogen doses: Danish cohort study 2001-9. *BMJ*. 2011; 343: d6423.
26. Hron G., Lombardi R., Eichinger S. et al. Low vitamin B6 levels and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Haematologica*. 2007; 92: 1250-3.
27. Chushkov Yu.V. Modern possibilities of correction of magnesium deficiency in obstetrics [Sovremennye vozmozhnosti korrektsii defitsita magniya v akusherstve]. *RMZh*. 2012; 17: 867-73 (in Russian).

28. Nikolaeva L.B., Makatsaria A.D., Shestopalova E.A., Prosvetova A.A. The role of magnesium preparations in improving the outcomes of the first pregnancy [Rol' preparatov magniya v uluchshenii iskhodov pervoj beremennosti]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 11: 79-82 (in Russian).
29. Mishra O.P., Fritz K.I., Delivoria-Papadopoulos M. NMDA receptor and neonatal hypoxic brain injury. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2001; 7 (4): 249-53.
30. Qin J., Chai G., Brewer J.M. et al. Structures of asymmetric complexes of human neuron specific enolase with resolved substrate and product and an analogous complex with two inhibitors indicate subunits interaction and inhibitors cooperativity. *J Inorg Biochem*. 2012; 111: 187-94.
31. Torshin I.Yu., O. Gromova. Mechanisms of antistress and antidepressant action of magnesium and pyridoxine [Mekhanizmy antistressovogo i antidepressivnogo dejstva magniya i piridoksina]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009; 109 (11): 107-11 (in Russian).
32. Gunther T. The biochemical function of Mg²⁺ in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance. *Magnes Res*. 2010; 23 (1): 5-18.
33. Young G.L., Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 1: CD000121.
34. Makrides M., Crowther C.A. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 4: CD000937.
35. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Pronin A.V. et al. Meta-analysis of efficacy and safety of organic magnesium salts use in obstetric practice [Meta-analiz effektivnosti i bezopasnosti primeneniya organicheskij solej magniya v akusherskoj praktike]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 10: 33-40 (in Russian).
36. Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Kasparova A.E. Pathogenetic mechanisms of cardiopulmonary insufficiency formation in intrauterine infection and preeclampsia [Patogeneticheskie mekhanizmy formirovaniya kardiopul'centarnoj nedostatochnosti pri vnutritrobnom inficirovanii i preehklampsii]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014; 13 (2): 23-6 (in Russian).
37. Jobava E.M., Ilina I.Yu., Chikisheva A.A. et al. New approaches to correction of thrombophilic hemostasis disorders during pregnancy. The role of magnesium. Effectiveness of therapy and combined effects [Novye podhody k korrekcii trombofilicheskikh narushenij gemostaza vo vremya beremennosti. Rol' magniya. Effektivnost' terapii i sochetannye efekty]. *Ginekologiya*. 2012; 5: 55-9 (in Russian).
38. Esenova Zh.E. Application of Magne B₆ during pregnancy and prenatal period [Primenenie Magne B₆ pri beremennosti i predrodovom periode]. *Meditsinskij zhurnal zapadnogo Kazahstana*. 2010; 3 (27): 149-51 (in Russian).
39. Kerimkulova N.V., Nikiforova N.V., Sonina N.P. et al. Effect of magnesium citrate on the course of pregnancy with connective tissue dysplasia [Vliyanie citrata magniya na techenie beremennosti pri displazii soedinitel'noj tkani]. *Ginekologiya*. 2013; 5: 76-82 (in Russian).
40. Lukina T.S., Pavlov O.G., Kozina E.A. Management of pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia [Vedenie beremennyh zhenshchin s nedifferencirovannoj displaziej soedinitel'noj tkani]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2015; 4: 2-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/> (in Russian) [Accessed: 10.08.2017].
41. Kosheleva N.G., Nikolovskaya E.V. Preventive application of Magne-B6 in pregnant women with arterial hypertension and obesity, suffering from miscarriage [Profilakticheskoe primeneniye Magne-B6 u beremennyh zhenshchin s arterial'noj gipertoniej i ozhireniem, stradayushchih nevynashivaniem beremennosti]. *Ginekologiya*. 2010; 3: 35-8 (in Russian).
42. Sidorova I.S., Unanyan A.L. Complex prevention of preeclampsia in pregnant high-risk groups with the use of organic magnesium salts in combination with pyridoxine [Kompleksnaya profilaktika preehklampsii u beremennyh gruppy vysokogo riska s primeneniem organicheskij solej magniya v sochetanii s piridoksinom]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2013; 4 (13): 74-8 (in Russian).
43. About Plenum of the Presidium of Russian Society of Obstetricians and Gynecologists [O Plenum Prezidiuma Rossijskogo obshchestva akusherov-ginekologov]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 5: 113-5 (in Russian).
44. Obstetrics: national guideline [Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo (Pod red. G.M. Savel'evoj, G.T. Suhij, V.N. Serova, V.E. Radzinskogo)]. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2015: 1080 s (in Russian).
45. Obstetrics and gynecology. Clinical recommendations [Akusherstvo i ginekologiya. Klinicheskie rekomendacii (Pod red. G.M. Savel'evoj, V.N. Serova, G.T. Suhij)]. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2016: 1024 s (in Russian).
46. A guide to outpatient care in obstetrics and gynecology [Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoj pomoshchi v akusherstve i ginekologii (Pod red. V.N. Serova, G.T. Suhij, V.N. Prilepskoj, V.E. Radzinskogo)]. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2016: 1136 s (in Russian).
47. Resolution of National Meeting «Multidisciplinary Approach to the Correction of Magnesium-deficient States», September 12, 2015 (Moscow) [Rezolyuciya Nacional'nogo soveshchaniya «Mul'tidisciplinarnyj podhod k korrekcii magnij-defitsitnyh sostoyanij» ot 12 sentyabrya 2015 g. (Moskva)]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 11: 131 (in Russian).
48. Dizhevskaya E.V. Exchange of scientific data and expert opinions on pharmacotherapy during pregnancy: traditional and modern approaches [Obmen nauchnymi dannymi i ekspertnymi mneniyami po farmakoterapii v techenie beremennosti: traditsionnye i sovremennye podhody]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2015; 9 (4): 93-101 (in Russian).
49. Magne B₆® (Magne B₆®): Film-coated tablets. Instructions for medical use. Magne B₆® forte (Magne B₆® forte): Film-coated tablets. Instructions for medical use. Magne B₆® (Magne B₆®): Solution for oral administration. Instructions for medical use [Magne B₆® (Magne B₆®): Tabletki, pokrytye obolochkoj. Instrukciya po medicinskomu primeniyu. Magne B₆® forte (Magne B₆® forte): Tabletki, pokrytye plenochnoj obolochkoj. Instrukciya po medicinskomu primeniyu. Magne B₆® (Magne B₆®): Rastvor dlya priema vnutr'. Instrukciya po medicinskomu primeniyu]. *RLS*. 2016. URL: <http://www.rlsnet.ru/> (in Russian) [Accessed: 10.08.2017].
50. Gromova O.A., Limanova O.A. Magnesium Deficiency and Muscle Cramps in Pregnant Women: The Possibilities of Therapy (Clinico-Pharmacological Lecture) [Deficit magniya i sudorogi myshc u beremennyh: vozmozhnosti terapii (kliniko-farmakologicheskaya lekciya)]. *Ginekologiya*. 2014; 2: 70-7 (in Russian).

Сведения об авторе:

Дикке Галина Борисовна – заслуженный деятель науки и образования, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО «РУДН». Адрес: ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, Россия, 117198. E-mail: galadikke@yandex.ru.

About the author:

Dikke Galina Borisovna – Honored Scientist and Educator, MD, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Advanced Training, PFUR. Address: ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, Russia, 117198. E-mail: galadikke@yandex.ru.