

И.С. Вяткина, Л.В. Сутурина, Л.М. Лазарева, Л.А. Гребенкина, М.А. Даренская

ЧАСТОТА И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МАГНИЯ У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

Магний – один из основных элементов, необходимых для реализации большинства биохимических реакций, в том числе протекающих в нервной ткани. Недостаточность магния занимает лидирующую позицию в структуре патологии элементного статуса. У женщин 18–45 лет пограничный или умеренный дефицит магния обнаруживаются в 20–63 % случаев. В ранее проведенных исследованиях было доказано снижение уровня магния в сыворотке крови у женщин на фоне приема КОК. Мы обследовали 137 женщин молодого репродуктивного возраста (средний возраст – 19,1 ± 1,1 лет). В ходе исследования было проведено определение содержания биоэлемента Mg в сыворотке крови и суточной моче при приеме КОК. Все женщины были разделены на 2 группы в зависимости от уровня магния в сыворотке крови. Нами была проведена рандомизация 88 женщин молодого репродуктивного возраста, планирующих применение КОК, с исходно нормальным уровнем магния в крови для формирования групп наблюдения и профилактики препаратами магния. Кроме того, всем женщинам со сниженным уровнем магния (n = 49) одновременно с назначением ГК был назначен препарат магния в сочетании с пиридоксином. У женщин на фоне профилактического приема магниевых препаратов не отмечено достоверного снижения уровня магния ни в одной из групп. Кроме того, у женщин со сниженным уровнем магния, принимающих КОК, на фоне коррекции препаратами магния в комбинации с пиридоксином отмечено повышение уровня магния в сыворотке крови и суточной моче. Таким образом, целесообразным является назначение препаратов магния в комбинации с пиридоксином у женщин молодого репродуктивного возраста, принимающих комбинированные оральные контрацептивы, для снижения риска развития дефицита магния.

Ключевые слова: дефицит магния, женщины, комбинированные оральные контрацептивы

FREQUENCY AND METHODS OF CORRECTION OF MAGNESIUM DEFICIENCY IN YOUNG WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE AT TAKING COMBINED ORAL CONTRACEPTIVE PILLS

I.S. Vyatkina, L.V. Suturina, L.M. Lazareva, L.A. Grebenkina, M.A. Darenskaya

Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk

Magnesium is one of the important elements, necessary for the most of biochemical reactions, including those in nerve tissue. Magnesium insufficiency takes a leading position in the structure of elemental status pathology. 20–63 % of females of 18–45 years have borderline or moderate magnesium deficiency. Earlier conducted studies showed decreased level of magnesium in blood serum of women using combined oral contraceptive pills (COCP). We examined 137 young females of reproductive age (average age – 19,1 ± 1,1 years) and defined the level of magnesium in blood serum and 24-hour urine at the background of taking COCP. Depending on the level of magnesium in blood serum all women were divided into 2 groups. Females who planned to use COCP and had initially normal level of magnesium in blood serum (n = 88) were randomized to form groups of observation and prophylaxis (with the use of magnesium preparations). All women with reduced level of magnesium (n = 49) together with hormonal contraceptive were prescribed magnesium preparation in combination with pyridoxine. The women with preventive use of magnesium-containing preparation had no significant reduction of magnesium level either in blood or in urine. And the women with reduced Mg level who were taking COCP and received magnesium-containing preparation in combination with pyridoxine had increased level of magnesium in blood serum and 24-hour urine. Thus, prescription of magnesium preparations in combination with pyridoxine to young women of reproductive age using combined oral contraceptive pills has been proved reasonable for reducing the risk of magnesium deficiency.

Key words: magnesium deficiency, women, combined oral contraceptive pills

Магний занимает второе место среди микроэлементов по содержанию в клетке и четвертое – среди катионов, присутствующих в организме человека [4, 10]. Нормальный уровень магния в организме признан основополагающей константой, контролирующей здоровье человека. Распространенность дефицита магния в популяции составляет от 16 до 42 %, при этом в России недостаточность магния среди патологий элементного статуса занимает лидирующую позицию наряду с дефицитом йода, кальция и цинка [1, 2, 14].

Женщины в норме имеют более высокие депонированные концентрации данного микроэлемента,

это биологически целесообразно в связи с активным участием магния в реализации репродуктивной функции [3]. Однако, по имеющимся данным, 20–63 % женщин в возрасте 18–45 лет имеют пограничный или умеренный дефицит магния, проявляющийся как биохимически, так и клинически [13, 20].

При снижении содержания магния могут развиваться нарушения в функционировании сердечно-сосудистой, пищеварительной, нервной и других систем [1, 3, 9]. По мнению многих авторов, недостаточность магния лежит в основе развития синдрома предменструального напряжения и дисменореи [1, 6]. Так,

имеются сведения, что 55–65 % женщин, страдающих предменструальным синдромом, имеют дефицит магния [7, 8].

Одним из немаловажных факторов, влияющих на содержание магния в организме женщин, является прием эстрогенсодержащих препаратов. С 70-х гг. XX века опубликовано большое количество работ по изучению влияния гормональных контрацептивов на микроэлементарный состав женского организма [11, 12, 15, 19]. Результаты этих исследований были подтверждены в более поздних исследованиях [15, 17]. Известно, что пероральный прием эстрогенсодержащих препаратов может способствовать нарушению абсорбции магния в кишечнике [21], повышению активности парацитовидной железы с увеличением секреции паратгормона. Установлено влияние эстрогенов на транскрипцию гена TRPM6, который является основным фактором, отвечающим за регуляцию транспортировки магния [16, 18].

В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства эффективности профилактического применения препаратов магния для коррекции недостаточности магния при приеме КОК.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для определения уровня магния в качестве материала для биохимических исследований использовалась сыворотка крови и суточная моча.

Содержание магния в сыворотке крови и моче определялось на биохимическом анализаторе BTS-330 (Испания) с помощью коммерческого набора МАГНИЙ-ХВ (Bioson, Германия). Принцип метода: магний, присутствующий в сыворотке крови и других биологических жидкостях (в том числе, в моче), образует растворимый красный комплекс с щелочным раствором ксиледила голубого, который имеет голубую окраску при pH = 9–10 (после добавления буфера). Интенсивность окраски магниевого комплекса пропорциональна концентрации магния и используется для фотометрического определения. Референсные значения: сыворотка крови – 0,78–1 ммоль/л; 24-часовая моча – 50–200 мг/24 ч.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было обследовано 137 женщин молодого репродуктивного возраста, планирующих применение КОК. У 88 женщин (64 %) был выявлен уровень магния в сыворотке крови, соответствующий референсным значениям (0,78–1,05 мм/л), – данные женщины составили 1-ю группу исследования. Сниженное содержание Mg ($0,68 \pm 0,03$ мм/л) установлено у 49 женщин (36 %) – 2-я группа исследования. Группы исследования были сопоставимы по возрасту и ИМТ.

Далее была проведена рандомизация 88 женщин молодого репродуктивного возраста, планирующих применение КОК, с исходно нормальным уровнем магния в крови для формирования групп наблюдения и профилактики препаратами магния. Рандомизация проводилась среди девушек, имеющих нормальный уровень магния в сыворотке крови, по

типу открытого рандомизированного исследования. Таким образом, группа 1 распределилась на две подгруппы.

Подгруппу 1а составили 44 женщины молодого репродуктивного возраста, применяющие КОК, которые с 3-го месяца гормональной контрацепции получали магния цитрат 1236,86 мг в сутки, что соответствует 200 мг магния в комбинации с 20 мг пиридоксина.

Подгруппу 1б составили 44 женщины молодого репродуктивного возраста, применяющие комбинированные оральные контрацептивы, не получающие профилактику препаратами магния.

Всем женщинам с гипомagneзиемией ($n = 47$) одновременно с назначением ГК был назначен препарат магния в дозировке 2473,72 мг в сутки, что соответствует 400 мг магния в сочетании с 40 мг пиридоксина. 12 женщин отказались от дальнейшего наблюдения. Таким образом, группа 2 разделилась на 2 подгруппы.

Подгруппа 2а включала 17 женщин молодого репродуктивного возраста, применяющих КОК, которые получали магния цитрат 2473,72 мг в сутки, что соответствует 400 мг магния в комбинации с 40 мг пиридоксина в течении 6 месяцев.

Подгруппу 2б составили 20 женщин молодого репродуктивного возраста, применяющие комбинированные оральные контрацептивы, отказавшиеся от применения препарата магния.

Определение уровня магния в сыворотке крови и суточной моче проводилось через 6 и 9 месяцев приема КОК.

Как видно из таблицы 1, у женщин подгруппы 1б отмечалось достоверное снижение среднего уровня магния в сыворотке крови уже через 6 месяцев приема КОК. Снижение концентрации магния в сыворотке крови ниже референсных значений было отмечено у всех женщин, имеющих исходное снижение концентрации магния в суточной моче при нормальном уровне микроэлемента в сыворотке крови. К 9-му месяцу сниженный уровень магния в сыворотке крови был отмечен у 42 % женщин, не получавших профилактику, в то время как в подгруппе 1а снижение уровня магния через 9 месяцев отмечено только у 10 % девушек ($p_z = 0,005$).

Исходно в подгруппах 1б и 1а снижение магния в суточной моче при его сохранных концентрациях в крови было отмечено у 14,6 % и 15,3 % соответственно. Через 6 месяцев у девушек подгруппы 1б снижение магния в суточной моче отмечалось уже в 60 % случаев ($p_z = 0,000$), сохраняясь на таком уровне до 9 месяцев. В подгруппе 1а достоверно значимых изменений уровня магния в суточной моче не происходило.

Таким образом, у женщин с нормальным уровнем магния, не получающих препараты магния, на фоне применения КОК отмечено значимое снижение уровня магния в сыворотке крови и суточной моче, в то время как у женщин подгруппы на 1а фоне профилактического приема препаратов магния не отмечено достоверного снижения уровня магния ни в одной из сред.

Таблица 1
Динамика концентраций магния в сыворотке крови и суточной моче в подгруппах с нормальным уровнем магния

Показатель	До начала приема КОК	Через 6 месяцев	Через 9 месяцев	Уровень значимости
Подгруппа 1а				
Mg в сыворотке крови, ммоль/л	0,83 ± 0,06	0,86 ± 0,06	0,83 ± 0,06	–
Mg в суточной моче, мг/24 ч	56,25 ± 10,5	57,89 ± 10,13	54,3 ± 8,62	–
Подгруппа 1б				
Mg в сыворотке крови, ммоль/л	0,84 ± 0,07	0,80 ± 0,07	0,78 ± 0,08	$p_{0-6} = 0,00007$ $p_{0-9} = 0,00001$ $p_{6-9} = 0,0002$
Mg в суточной моче, мг/24 ч	56,1 ± 9,1	43,19 ± 12,49	39,7 ± 11,56	$p_{0-6} = 0,00001$ $p_{0-9} = 0,00001$

Таблица 2
Динамика концентраций магния в сыворотке крови и суточной моче в подгруппах со сниженным уровнем магния

Показатель	До начала приема КОК	Через 6 месяцев	Через 9 месяцев	Уровень значимости
Подгруппа 2а				
Mg в сыворотке крови, ммоль/л	0,67 ± 0,05	0,75 ± 0,04	0,75 ± 0,04	$p_{0-6} = 0,001$; $p_{0-9} = 0,001$
Mg в суточной моче, мг/24 ч	20,7 ± 8,99	29,82 ± 7,8	34,05 ± 9,5	$p_{0-9} = 0,0006$
Подгруппа 2б				
Mg в сыворотке крови, ммоль/л	0,67 ± 0,05	0,69 ± 0,03	0,72 ± 0,04	$p_{0-9} = 0,001$ $p_{6-9} = 0,003$
Mg в суточной моче, мг/24 ч	25,55 ± 10,58	27,8 ± 9,6	33,9 ± 8,9	$p_{0-9} = 0,004$

Как видно из таблицы 2, к 9-месяцугормональной контрацепции в обеих подгруппах со сниженным уровнем магния вне зависимости от приема магний-содержащих препаратов отмечается некоторое повышение содержания магния в сыворотке крови и суточной моче. При этом необходимо отметить, что у пациенток на фоне КОК, принимавших 400 мг магния в комбинации с 40 мг пиридоксина, концентрация магния в сыворотке крови повышается раньше – уже к 6-му месяцу использования ГК (для подгруппы 2б $p_{0-6} = 0,001$; для подгруппы 2а – $p_{0-6} = 0,0005$).

В подгруппах со сниженным магнием вне зависимости от приема магниезальных препаратов также отмечается повышение средних концентраций уровня магния в суточной моче, которые однако, не достигают нормальных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют об эффективности применения магний-содержащих препаратов для снижения риска развития недостаточности магния у женщин, принимающих КОК. При этом у женщин с дефицитом магния на фоне приема ГК отмечено повышение уровня магния в сыворотке крови и суточной моче в независимости от приема препаратов магния.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCE

1. Акарачкова Е.С. Дефицит магния: клиника, диагностика, терапия // Фарматека. – 2007. – № 2. – С. 25–30.

Akarachkova E.S. Magnesium deficiency: clinical picture, diagnostics, treatment // Pharmateca. – 2007. – N 2. – P. 25–30. (in Russian)

2. Вяткина И.С. Актуальность изучения дефицита магния у женщин молодого репродуктивного возраста // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 6. – С. 135–139.

Vyatkina I.S. Applicability of the study of magnesium deficiency in young women of reproductive age // Bull. ESSC SB RAMS. – 2012. – N 6. – P. 135–139. (in Russian)

3. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. Обучающие программы ЮНЕСКО. – М., 2006. – 176 с.

Gromova O.A. Magnesium and pyridoxin: basics. UNESCO training programs. – Moscow, 2006. – 176 с. (in Russian)

4. Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. – М.: Алев-В, 2001. – 300 с.

Gromova O.A., Kudrin A.V. Neurochemistry of macro- and microelements. – Moscow: Alev-V, 2001. – 300 p. (in Russian)

5. 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, репродукция. – 2013. – Т. 7, № 3. – С. 35–50.

Gromova O.A., Limanova O.A., Torshin I.Yu. Systematic analysis of fundamental and clinical studies as a ground for combined application of estrogen-containing preparations with magnesium and pyridoxin preparations // Obstetrics, gynecology, reproduction. – 2013. – Vol. 7, N 3. – P. 35–50. (in Russian)

6. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин В.Ю. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды // Трудный пациент. – 2008. – № 8. – С. 5–12.

Gromova O.A., Serov V.N., Torshin V.Yu. Magnesium in obstetrics and gynecology: history of application and present-day points of view // Serious Patient. – 2008. – N 8. – P. 5–12. (in Russian)

7. Лебедев В.А., Пашков В.М., Буданов П.В. Клиническая оценка дефицита магния у женщин с предменструальным синдромом // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – № 7. – С. 20–25.

Lebedev V.A., Pashkov V.M., Budanov P.V. Clinical evaluation of magnesium deficiency in women with premenstrual syndrome // Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. – 2008. – N 7. – P. 20–25. (in Russian)

8. Межевитинова Е.А., Акопян А.Н. Дефицит пиридоксина и магния при предменструальном синдроме: клиническая оценка и методы их коррекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – № 4. – С. 20–25.

Mezhevitinova E.A., Akopyan A.N. Pyridoxin and magnesium deficiency at premenstrual syndrome: clinical evaluation and methods of their correction // Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. – 2007. – N 4. – P. 20–25. (in Russian)

9. Спасов А.А. Магний в медицинской практике. – Волгоград, 2000. – 268 с.

Spasov A.A. Magnesium in medical practice. – Volgograd, 2000. – 268 p. (in Russian)

10. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С.Л. Магний в медицине. – Кишинев, 1982. – 101 с.

Chekman I.S., Gorchakova N.A., Nikolay S.L. Magnesium in medicine. – Kishinev, 1982. – 101 p. (in Russian)

11. Akinloye O., Adebayo T.O., Oguntibeju O.O. et al. Effects of contraceptives on serum trace elements, calcium and phosphorus levels // West Indian Med. J. – 2011. – N 60 (3). – P. 308–315.

12. Durlach J. The pill and thrombosis; platelets, estrogen and magnesium // Rev. Franc. Endocr. Clin. – 1970. – N 11. – P. 45–54.

13. Elin R.J. Challenges and importance of the assessment of magnesium status // WHO, Meeting of Experts. – 2006.

14. Engstrom A., Tobelmann R. Nutritional consequences of reducing sodium intake // Ann. Int. Med. – 1983. – N 92. – P. 870–872.

15. Goldsmith N.F., Pace N., Baumberger J.P., Ury H. Magnesium and citrate during the menstrual cycle. Effect of an oral contraceptive on serum magnesium // Fertil Steril. – 1970. – N 21. – P. 292–300.

16. Groenestege W.M., Hoenderop J.G., van den Heuvel L. et al. The epithelial Mg²⁺ channel transient receptor potential melastatin 6 is regulated by dietary Mg²⁺ content and estrogens // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – N 17 (4). – P. 1035–1043.

17. Lazareva L., Suturina L., Starostenko O., Dolgikh M. et al. The dynamics of some electrolytes and microelements in blood serum of young women with functional hyperprolactinemia on combined oral contraceptives // The 10th Congress of the European Society of Contraception (Prague, Czech Republic, 30th April – 3rd May, 2008). – 2008. – P. 128–129.

18. Moriarty K., Kim K.H., Bender J.R. Minireview: estrogen receptor-mediated rapid signaling // Endocrinology. – 2006. – N 147. – P. 5557–5563.

19. Olatunbosun D.A., Adeniyi F.A., Adadevoh B.K. Effect of oral contraceptives on serum magnesium levels // Int. J. Fert. – 1974. – N 19. – P. 224–226.

20. Schimatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals // Magnes. Res. – 2001. – N 14 (4). – P. 283–290.

21. Torshin I.Y., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: Fundamental studies and clinical practice. – N.-Y.: Nova Science, 2009. – 250 p.

Сведения об авторах

Вяткина Ирина Сергеевна – аспирант ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-45-92; e-mail: vyatkina_ira@mail.ru)

Сутурина Лариса Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Лазарева Людмила Михайловна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Гребенкина Людмила Анатольевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии и репродукции человека ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Даренская Марина Александровна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии и репродукции человека ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Information about the authors

Vyatkina Irina Sergeevna – postgraduate of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (Timiryazev str., 16, Irkutsk, 664003; tel.: 8 (3952) 20-45-92; e-mail: vyatkina_ira@mail.ru)

Suturina Larisa Viktorovna – M.D., professor, head of the department of reproductive health protection of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Lazareva Lyudmila Mikhaylovna – candidate of medical science, scientific officer of the laboratory of gynecological endocrinology of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Grebenkina Lyudmila Anatoljevna – candidate of biological science, senior scientific officer of the laboratory of pathological physiology and human reproduction of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Darenskaya Marina Aleksandrovna – candidate of biological science, senior scientific officer of the laboratory of pathological physiology and human reproduction of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS