

УДК: 618.2:615

НОВІ ПОГЛЯДИ НА ЗАСТОСУВАННЯ СУЛЬФАТУ МАГНІЮ В АКУШЕРСТВІ

**І.Б. Венцківська, В.В. Біла,
С.Ст. Леуш, Н.М. Колесник,
О.С. Загородня**

Національний медичний
університет ім.О.О.Богомольця,
Перинатальний центр
(м.Київ, Україна)

Ключові слова: передчасні пологи, сульфат магнію, нейропротекція плода.

Резюме. В статті наведено результати дослідження, присвяченого вивченню ефективності інфузії сульфату магнію в I періоді передчасних пологів при терміні гестації до 30 тижнів з метою нейропротекції плода. Показана відсутність негативного впливу застосування препарату на скоротливу активність матки, перебіг послідового та післяпологового періоду. Проаналізовано перебіг перших 28 днів життя недоношених новонароджених, окреслено тенденцію до зниження показника неонатальної смертності та зменшення тяжкості внутрішньошлуночкових крововиливів на тлі запропонованої схеми лікування, а також необхідність спостереження за дітьми протягом року з метою оцінки попередження в них моторних розладів.

Вступ

Все нове є добре забутим старим. Саме цим крилатим виразом можна описати еволюцію поглядів на застосування сульфату магнію в акушерстві. У монографії С.М.Беккера 1965 року [1] серед засобів, що застосовувалися тоді, які пригнічують передчасну пологову діяльність, названо сульфат магнію, при цьому підкреслено його позитивний вплив на нервову систему, з огляду на прийняту того часу думку про причини невиношування вагітності.

Бурхливий розвиток фармакології забезпечив нас новими, більш ефективними та селективними засобами для токолізу. Історія ритордину та його більш відомого у нас аналогу гексапреналіну в якості препарату для попередження передчасних пологів розпочалась в 70-х роках минулого сторіччя, у 1982 році Американська асоціація ліків та продуктів харчування (FDA) офіційно дозволила застосування ритордину. З 80-х років XX сторіччя з метою пригнічення передчасної пологової діяльності стали застосовувати блокатори кальцієвих каналів, проте в деяких країнах, у тому числі в Україні, вони і досі не є ліцензованими токолітиками [2]. Створення у 1985 році принципово нового препарату трактоцилу, специфічного блокатору рецепторів окситоцину, відкривало нові перспективи попередження передчасних пологів.

В умовах постійного розширення арсеналу токолітичних засобів ефекту бомби, що розі-

рвалась, набули повідомлення про несприятливий вплив сульфату магнію на плід та новонародженого. Так, у 2006 році D.Crimes та K.Nanda опублікували результати мета-аналізу під назвою «Сульфат магнію – час відмовитись», у якому було показано відсутність доказів про ефективність препарату в якості токолітика, натомість виявлено майже трикратне зростання показника малюкової смертності [3]. Від застосування сульфату магнію в схемах токолітичної терапії відмовились, що чітко окреслено в Клінічному протоколі МОЗ України «Передчасні пологи».

Проте, незважаючи на потужні, патогенетично специфічні токолітичні засоби, реорганізацію акушерської служби, частота передчасних пологів не зменшується, а в деяких регіонах, наприклад в Україні, зареєстроване її зростання протягом останніх 5 років, що пов'язано із введенням нових критеріїв живонародженості – з 22 гестаційних тижнів. Тому увагу привернули повідомлення епідеміолога K.Nelson (1995) про нейропротекторну дію сульфату магнію, а саме - зниження частоти моторних розладів у недоношених малюків, які антенатально отримували вказаний препарат [4]. Попередження ураження головного мозку глибоко або екстремально недоношеного новонародженого є перспективним шляхом зменшення рівня неонатальної та малюкової захворюваності у разі невідворотності передчасних пологів або необхідності завчасного розродження.

Мета дослідження – вивчити ефективність використання магнію сульфату з метою нейропротекції плода в I періоді передчасних пологів, а також впливу терапії на показники захворюваності та смертності у недоношених новонароджених дітей.

Матеріал та методи досліджень

Вивчено перебіг пологів, післяпологового періоду у 124 роділь із передчасними пологами, а також перебіг неонатального періоду в їх новонароджених. До дослідження включено вагітних із гестаційним терміном 24-30 тижнів, одноплідною вагітністю, головним передлежанням та невідворотними пологами (передчасний розрив плодових оболонок або перший період пологів із розкриттям маткового зіву 3 см та більше). Вагітних розділено на групи – 64 вагітних із передчасним розривом плодових оболонок та 60 вагітних в першому періоді передчасних пологів. Кожну групу поділено на 2 підгрупи – А та В, залежно від призначеного лікування. Підгрупа ІА (32 вагітні) отримувала антибактеріальну та токолітичну терапію, профілактику синдрому дихальних розладів згідно із Клінічним протоколом МОЗ України. Підгрупа ІА (30 роділь в активній фазі I періоду пологів) отримували лише профілактику синдрому дихальних розладів та антибактеріальну терапію. Вагітні підгруп В (32 – підгрупи ІВ та 30 – підгрупи ІІВ), крім вказаного лікування, отримували магnezіальну терапію за схемою:

1,4 г сухої речовини магнію сульфату вводили внутрішньовенно протягом 1 години, для цього 16 мл 25% розчину розводили 200 мл фізіологічного розчину натрію хлориду.

2. У подальшому тривала інфузія сульфату магнію із швидкістю 1 г сухої речовини за годину протягом 4 годин. Для цього 16 мл 25% розчину розводили 400 мл фізіологічного розчину та вводили із швидкістю 100 мл за годину. Інфузію припиняли з початком потужного періоду пологів.

Оцінено тривалість пологів, ускладнення послідового та післяпологового періоду, а також стан новонароджених – частоту випадків ранньої неонатальної смертності, тяжкість внутрішньошлуночкових крововиливів та тривалість необхідної респіраторної підтримки.

Результати дослідження та їх обговорення

Перинатальний центр м. Києва є спеціалізованим для проведення передчасних пологів,

щороку тут відбувається до 1000 пологів в терміні до 37 гестаційних тижнів, із них близько 20% - до 30 тижнів. У центрі розроблено алгоритм патогенетичного лікування хибних перейм при недоношеній вагітності, що дозволяє в 70-80% випадків попередити передчасні пологи. Проте, у 30-35% випадків [5] механізмом ініціації передчасної пологової діяльності є розрив плодових оболонок, коли пологи стають невідворотними. За таких умов важливого значення набувають можливі шляхи захисту недоношеного плода від найбільш поширених неонатальних ускладнень. На найбільш високому рівні доказовості (A1) показано ефективність кортикостероїдної профілактики синдрому дихальних розладів недоношеного новонародженого. Розпочато дослідження, присвячене інтранатальному застосуванню сульфату магнію з метою попередження ураження нервової системи новонародженого, а також безпечності його для матері.

При аналізі перебігу пологів у обстежених пацієнток з'ясовано, що на тлі внутрішньовенної інфузії сульфату магнію в I періоді передчасних пологів відбувається незначне, проте статистично вірогідне збільшення його тривалості – від $8,8 \pm 0,45$ год. у підгрупах А до $10,2 \pm 0,56$ год. у підгрупах В. У 10 вагітних ІІВ групи таке пролонгування пологів дозволило завершити повний курс профілактики синдрому дихальних розладів. Втім, таке продовження тривалості пологів не спричиняло необхідності пологоділення, - за даними партограми в жодному випадку не відбулось зміщення кривої розкриття шийки матки за лінію дії. При застосуванні сульфату магнію напередодні пологів (I група - вагітні з передчасним розривом плодових оболонок), відмінності між підгрупами не мали статистичної вірогідності, тобто препарат не впливає на скоротливі властивості міометрію.

У жодному випадку у включених до дослідження вагітних не виникло показань до абдомінального розродження, що певною мірою пов'язано з включенням до груп спостереження лише жінок із одноплідною вагітністю та головним передлежанням плода, тобто відсутністю показань до планового кесарського розтину. Світовий досвід застосування магnezіальної терапії в латентній фазі I періоду пологів також свідчить про відсутність зростання частоти кесарського розтину [6].

Відсутні відмінності між підгрупами А і В також і за частотою післяпологових кровотеч, які мали місце у 1-2% роділь та переважно

були зумовлені затримкою частин плаценти. В усіх випадках кровотеч було виконано операцію ручної ревізії стінок порожнини матки. У підгрупі IA відбулась масивна післяпологова гіпотонічна кровотеча, для зупинки якої було застосовано бімануальну компресію матки у поєднанні із сучасними утеротонічними засобами; показань до хірургічного гемостазу не було.

Таким чином, за нашими даними, інфузія магнію сульфату в I періоді пологів та напередодні пологів не супроводжувалась зростанням частоти кесарського розтину, кровотеч, а також інших післяпологових ускладнень, що робить препарат безпечним для роділлі.

Показники ранньої неонатальної смертності мало відрізнялись між групами та підгрупами, адже всьому світові притаманний високий рівень смертності до 7 днів глибоко та екстремально недоношених новонароджених. В умовах перинатального центру м. Києва рання неонатальна смертність глибоко та екстремально недоношених новонароджених коливається в межах 43-45%. Втім, вже на рівні пізньої неонатальної смертності між підгрупами були статистично вірогідні відмінності – серед новонароджених, що інтранатально отримували інфузію сульфату магнію з метою нейропротекції, понад 40% були живими через місяць після народження, серед групи А – не більше 28%. На жаль, через невелику кількість учасниць дослідження, не можна зробити глобального висновку щодо сприятливого впливу магnezіальної терапії на показник перинатальної смертності, проте виявлена тенденція дає підстави для більш тривалого та глибокого спостереження за дітьми, особливо що стосується їх моторного та психічного розвитку. Дослідження L.Doyle et al. (2010) [7] виявило зниження показника смертності дітей до року на 17% серед недоношених новонароджених, що отримували внутрішньоутробно магnezіальну терапію з метою нейропротекції.

Перебіг неонатального періоду у новонароджених характеризувався високою частотою дихальних розладів (від 92%), порушень харчування, а також крововиливів у шлуночки мозку. Поширеність внутрішньошлуночкових крововиливів серед недоношених новонароджених коливалась від 70 до 90% залежно від гестаційного віку. Не варто очікувати значного зниження цього показника, втім статистично вірогідними є відмінності за підгрупами щодо ступеня тяжкості крово-

виливів. А саме, у групі В – новонароджених, що інтранатально отримували сульфат магнію, домінували крововиливи I-II ступеня, у групі А – більш тяжкі форми, а саме III та IV ступеня.

Патогенетичним механізмом крововиливу в шлуночки мозку є чутливість судин гермінативного матриксу до механічної травми, гіпоксії, антенатального інфікування. При посиленні ішемії на рівні нейрону відбувається активація метаболічних глутаматних рецепторів та проникнення в середину клітини іонів кальцію, які, у свою чергу, спричиняють деградацію цитоскелету та загибель клітини. Виступаючи антагоністом кальцію, іони магнію захищають нейрони від посилення ішемії та загибелі. У доступних нам літературних джерелах ми не знайшли даних про зниження частоти внутрішньошлуночкових крововиливів на тлі магnezіальної терапії, і це не є головною її метою, проте тенденція до зменшення ступеня тяжкості цього ускладнення непрямым шляхом свідчить про реалізацію її нейропротекторної дії.

Головною відмінністю даного дослідження є пропозиція застосування магнію сульфату саме в пологах, оскільки через 3 години від початку інфузії концентрація препарату в тканинах плода досягає 90% від материнського рівня. Цим зумовлена і запропонована максимальна тривалість інфузії – 5 годин, що надасть змогу попередити розвиток гіпермагніємії у плода, головними проявами якої є пригнічення ЦНС, дихального та судинорухового центрів.

Результати спостережень за новонародженими в аспекті застосування магnezіальної терапії в I періоді пологів є попередніми, остаточні висновки можливими будуть після вивчення катамнезу, особливо з точки зору їх подальшого моторного розвитку. Проте навіть отримані попередні результати свідчать про перспективність запропонованої методики.

Висновки

1. Застосування сульфату магнію з метою нейропротекції плода в I періоді передчасних пологів не пов'язане зі зростанням частоти оперативного розродження, аномалій половової діяльності, післяпологових кровотеч у матері.

2. Серед недоношених новонароджених, матері яких отримували інтранатально інфузію сульфату магнію, спостерігалось незначне зниження показника пізньої неонатальної

смертності, а також зменшення ступеня тяжкості внутрішньошлуночкових крововиливів.

Перспективи подальших досліджень

Спостереження за недоношеними новона-

родженими від матерів, які отримували сульфат магнію з метою нейропротекції, дозволить вивчити ефективність описаної схеми з точки зору зменшення частоти та тяжкості моторних розладів у цих дітей.

Література

1. Беккер С.М. Патология беременности / С.М. Беккер - Л.: Медицина, 1965 - 504с.
2. Ламонт Р. Токолитична терапія. Що нового? / Р.Ламонт // Жіночий лікар. – 2010 - №3(29). – С.10-13.
3. Crimes D. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit / D.Crimes, K.Nanda // Obstet. Gynecol.- 2006.- Oct;108(4).-P.986-9.
4. Nelson K. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants / K.Nelson, J.Grether // J.Pediatr. – 1995. – Vol.138 (6). – P.798-803.
5. Beverly A. Preterm labor: Diagnosis and treatment / A.Beverly // American Family Physician. – 2004. – №2. – P.14-34.
6. Conde-Agudelo A. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis / A.Conde-Agudelo, R.Romero // Am. J. Obstet. Gynecol.- 2009.- Jun;200(6).-P.595-609.
7. Doyle L. Antenatal magnesium sulphate to prevent cerebral palsy in very preterm infants / L.Doyle, C.Crowther, P.Middleton // BJOG.- 2011.-118(7).-P.891-892.

НОВЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРИМЕНЕНИЕ СУЛЬФАТА МАГНИЯ В АКУШЕРСТВЕ

И.Б. Венцовская, В.В. Белая, С.Ст. Леуш, Н.Н. Колесник., А.С.Загородняя

Национальный медицинский университет им.А.А.Богомольца, Перинатальный центр (г.Киев, Украина)

Резюме. В статье приведены результаты исследования, посвященного изучению эффективности инфузии сульфата магния в I периоде преждевременных родов при сроке гестации до 30 недель с целью нейропротекции плода. Показано отсутствие отрицательного влияния применения препарата на сократительную активность матки, течение послеродового и послеродового периода. Проанализированы течение первых 28 суток жизни недоношенных новорожденных, обозначены тенденции к снижению показателя неонатальной смертности и уменьшению тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний на фоне предложенной схемы лечения, а также, необходимость наблюдения за детьми в течение года с целью оценки предупреждения у них моторных расстройств.

Ключевые слова: преждевременные роды, сульфат магния, нейропротекция плода.

NEW VIEWS ON THE APPLICATION OF MAGNESIUM SULPHATE IN OBSTETRICS

I.B. Ventskivska, V.V. Bila, S.St. Leush, N.M. Kolesnik, O.S. Zagorodnya

National Medical University named after A.A.Bogomolets, Perinatal center (Kiev, Ukraine)

Summary. The results of study of the effectiveness of magnesium sulfate infusion during I period preterm labor in gestational age less than 30 weeks for fetal neuroprotection are considered in the article. No adverse effects of the medicine application on the contractile activity of the uterus, during the III and the postpartum period are demonstrated. The first 28 days of life of preterm infants are analyzed, a tendency of decreasing of neonatal mortality, as well as reducing the severity of intraventricular hemorrhage on the background of proposed treatment regimen are outlined, as well as the necessity of observation of children during the first year for the assessment and the prevention of motor disorders.

Keywords: preterm labor, magnesium sulfate, fetus neuroprotection.