

УДК 618.3-06:616.391:546.46]-085.326

## ПРОБЛЕМА ДЕФІЦИТУ МАГНІЮ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ТА МОЖЛИВОСТІ ЙОГО КОРЕКЦІЇ

БОРИС О.М.<sup>1,2,4</sup>, БОЙКО Г.Б.<sup>1,2</sup>, ОДНОКОЗ Т.О.<sup>1,2,3</sup>, ОНИЩИК Л.М.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО імені П.Л.Шупика,

<sup>2</sup>Український державний інститут репродуктології НМАПО імені П.Л.Шупика,

<sup>3</sup>Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини,

<sup>4</sup>Центр науково-доказової медицини кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО імені П.Л.Шупика

*Проведено дослідження клінічного впливу препаратів магнію (препарат Магне В6, Sanofi Winthrop Industrie, Франція) на зниження тонуусу міометрію в процесі комплексного лікування пацієнток з невиношуванням вагітності в терміні 13-21 тиждень.*

**Ключові слова:** невиношування, комплексне лікування загрози переривання вагітності, препарати магнію.

Однією з проблем сучасної акушерської практики є невиношування вагітності. Ця патологія, за даними сучасних досліджень [5], зустрічається в 11-20% випадків, деякі автори вказують на більш високу частоту невиношування – до 37% (С. Е. Boots; L. А. Bernardi, 2014). В останні роки, незважаючи на новітні дослідження та застосування сучасних лікувальних засобів практичному акушерстві, частота невиношування не має тенденції до зниження. Причини невиношування достатньо вивчені, але в кожному конкретному випадку причину даної патології визначити дуже важко.

В генезі невиношування вагітності значну роль відіграє дефіцит магнію. В умовах зниженої концентрації магнію відбувається патологічна активація кальцій-залежних контрактильних реакцій в міометрії та зростає загроза переривання вагітності, особливо в II-III триместрі. Крім того, гіпомагніємія сприяє розвитку підвищеної збудженості ЦНС, що провокує центральні механізми спастичної реакції матки. В цьому випадку патогенетично обумовленим є використання препаратів, що знижують тонус міометрію в разі загрози переривання вагітності. До того ж, при супутній гіпертонічній хворобі порушується кровопостачання фетоплацентарного комплексу, підвищується вміст в крові вазо-констрикторних факторів (ренін, ангіотензин II, простагландин F, серотонін), що посилює ризик невиношування вагітності [3].

Відомо, що препарати магнію застосовуються в акушерській практиці ще з початку ХХ сторіччя. Магній є важливим мікроелементом організму людини, він необхідний для нормального перебігу багатьох біохімічних та фізіологічних процесів, таких як синтез білка, АТФ. Він є регулятором клітинного росту, кофактором понад 300 ферментативних реакцій, бере участь у процесах окисного фосфорилування, мембранного транспорту. Магній діє на центральну та периферичну нервову систему, пригнічуючи збудження в корі великих півкуль, гіпоталамічній ділянці, судинному та дихальному центрах, гальмуючи нервово-м'язову передачу. Дія на тканини, які мають властивості проведення імпульсів, забезпечується магнієм завдяки поляризації мембран та збереженню стабільності міжклітинного простору [1,6].

Встановлено антиагрегантну дію магнію на тромбоцити і безпосередньо на судинну стінку, оскільки він зменшує дисбаланс між синтезом простагландину судинної стінки та тромбоксану. Спостерігали також зменшення синтезу та викиду катехоламінів із депо. Все це поліпшує перфузію в тканинах, зокрема в хоріоні (плаценті) [1,5,6].

Фундаментальним механізмом фізіологічних ефектів магнію є його роль як природного антагоніста кальцію. При цьому магній конкурує з кальцієм не тільки в структурі мембранних каналів, але й на всіх рівнях клітинної системи, пригнічуючи різноманітні реакції,

ініційовані кальцієм. Цей механізм забезпечує антиангіозну, антиаритмічну та гіпотензивну дію магнію. Завдяки антагонізму з кальцієм, магній здатний впливати на процеси окисного фосфорилування в мітохондріях, внаслідок чого підвищується синтез АТФ та зменшуються потреби клітин в кисні [1-4].

Під час вагітності через гормональні зміни, що відбуваються в організмі жінки, спостерігається тенденція до формування гіпомагніемії. Це також пов'язано з підвищенням в 2-3 рази споживання магнію, яке в свою чергу зумовлено ростом і розвитком плода та збільшенням виділення цього елемента нирками вагітної. Крім того, дефіцит магнію може бути спричинений раннім гестозом, який супроводжується блюванням і захворюваннями шлунково-кишкового тракту з порушенням всмоктування.

Застосування препаратів магнію є доцільним на початку гормональної терапії вагітних із невиношуванням, оскільки нестача естрогенів та прогестерону супроводжується зниженням рівня магнію. Препарати прогестеронового ряду в комплексі лікування загрози переривання вагітності підвищують концентрацію магнію в крові, що в свою чергу також обґрунтовує комплексне застосування даних лікарських засобів [1,5,6].

Препарат Магне В6 являє собою комбінацію магнію та піридоксину: 1 таблетка містить магнію лактату дигідрату - 470.0 мг, піридоксину гідрохлориду - 5.0 мг.

Магній є універсальним регулятором біохімічних процесів в організмі, піридоксин в цьому метаболізмі доповнює ефекти магнію. Дефіцит магнію асоціюється з розвитком атрофії тімусу, аутоімунних захворювань, алергічних реакцій. В стані хронічного стресу спостерігається збільшення виведення магнію з організму. Нестача магнію під час вагітності провокує розвиток не тільки невиношування, але й гестозу, плацентарної недостатності; респіраторного дистрес-синдрому у новонародженого (патологія сурфактанту), а також деяких варіантів сполучнотканинної дисплазії [2,7].

Під час проведення магнезіальної терапії необхідно пам'ятати, що ендотеліопротекторний та антиагрегантний ефект препаратів магнію короткочасний та закінчується після їх виведення з організму. Тому необхідна тривала підтримуюча корекція пероральними формами препаратів магнію під час вагітності [1,4-6].

Метою даного дослідження була оцінка ефективності застосування препарату Магне В6 з в схемі комплексної терапії при загрозі переривання вагітності.

### **Матеріали та методи дослідження**

Під наглядом за час лікування у відділенні патології першої половини вагітності КМЦРПМ знаходилось 68 пацієнток віком 29-38 років (середній вік  $28 \pm 1,9$  років), з терміном вагітності 13-21 тиждень. Всі пацієнтки були направлені в стаціонар або звернулись самостійно з болями внизу живота (41 пацієнтка) та з поєднанням болів з кров'яними виділеннями зі статевих шляхів (27 пацієнток).

Пацієнтки були розподілені на дві групи за особливостями лікування. Основна група (38 пацієнток) – отримували в комплексному лікуванні препарати мікронізованого прогестерону, вітамін Є, полівітамінний комплекс для вагітних.

Пацієнтки групи порівняння (30 вагітних) отримували препарати мікронізованого прогестерону, вітамін Є, препарат Магне В6 в дозуванні 2 таблетки тричі на добу.

Пацієнткам обох груп було проведено загальноклінічне обстеження, кольпоцитологічне дослідження для оцінки гормонального статусу при поступленні та в динаміці лікування (через 1 тиждень), ультразвукове дослідження з оцінкою тонуусу міометрію та цервікометрію (після 18 тижнів) в день поступлення та через 1 тиждень.

При кольпоцитологічному дослідженні оцінювався ступінь гормональних змін (переважно нестача прогестерону) як причина загрози переривання вагітності. При фізіологічній вагітності в кольпоцитогамі переважають клітини проміжного та поверхневого шарів, та так звані «навікулярні» клітини. Навікулярні клітини походять з клітин проміжних шарів багатшарового плоского епітелію піхви і характеризуються базофільною цитоплазмою. Переважання в кольпоцитограмах у вагітних клітин проміжного епітелію свідчить про достатній рівень прогестерону. Каріопікнотичний індекс становить від 0 до 15-18% (навікулярний тип кольпоцитограми). При загрозі самовільного викидня зменшується кіль-

кість навікулярних клітин, збільшується кількість поверхневих клітин. Каріопікнотичний індекс зростає до 20% (прекорніфікаційний тип кольпоцитограми).

При проведенні ультразвукового дослідження увага акцентувалась на наявності локального гіпертонусу міометрію в поєднанні з суб'єктивним больовим синдромом, дослідження проводилось абдомінальним УЗ- датчиком. Цервікометрія, проведена вагінальним датчиком (після 18 тижнів вагітності), мала на меті виявити структурні зміни в шийці матки, такі як вкорочення менше 30мм, відкриття внутрішнього вічка тощо.

Середня тривалість перебування в гінекологічному стаціонарі -  $14 \pm 3,2$  дня.

Критеріями виключення з дослідження були: вагітність, досягнута шляхом застосування ДРТ, вагітність двійнею, передлежання плаценти, відкоригована істміко-цервікальна недостатність.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась методами варіаційної статистики з використанням критерію (t) Стьюдента.

### Результати та їх обговорення

Під час дослідження нами не було виявлено достовірних розбіжностей між вагітними у порівнюваних групах за віком (середній вік в основній групі склав  $29 \pm 1,8$ ; в групі порівняння -  $28 \pm 2,1$ ;  $p=0,09$ ). В анамнезі у пацієток як з основної, так і з групи порівняння з приблизно однаковою частотою ( $p 0,05$ ) відмічались: патологія шийки матки, аденоміоз, невиношування, внутрішньоутробне інфікування, передчасні пологи тощо (таблиця 1).

Це дозволило нам вважати групи репрезентативними і виключити можливий вплив інших факторів, окрім нашої терапії, на наслідки вагітності. Під час оцінки клінічної ефективності лікувально-профілактичних заходів констатовано відсутність алергічних реакцій та індивідуальної непереносимості препарату Магне В6.

Таблиця 1

### Основні фактори ризику невиношування вагітності в досліджуваних групах

Фактори ризику	Основна група (n=38)		Група порівняння (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Урогенітальні інфекції в анамнезі	18	36,7	11	33,3
Репродуктивні втрати в анамнезі	12	24,4	11	33,3
Запальні захворювання сечостатевої системи	10	20,4	5	15,1
Екстрагенітальні захворювання	8	16,3	8	24,4
Професійні шкідливості	1	2,2	-	-
Всього	49*		33*	

Примітка. \*поєднання у пацієтки декількох факторів ризику одночасно.

З визначених скарг в результаті опитування пацієток виявлені: тягучі болі внизу живота в 41 випадку, з яких -24 - в основній групі та 17 в групі порівняння; поєднання тягучих болів з кров'янистими виділеннями – в 14 випадках в основній групі та в 13 випадках – відповідно в групі порівняння.

Під час проведення УЗД в день госпіталізації виявлено, що КТР плодів відповідав терміну вагітності в усіх випадках в обох досліджуваних групах. Головною ехографічною ознакою загрози переривання вагітності було потовщення міометрію, яке частіше було розташоване у місці прикріплення хоріону до стінки матки (55 пацієток - 80,8% випадків). В 19% випадків (13 пацієнтів) було зареєстроване вкорочення шийки матки менше 3 см.

УЗД в динаміці проводилось в обох групах дослідження через 1 тиждень лікування та перед випискою зі стаціонару (переважно на 14-й день лікування). Отримані дані наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

**Ультрасонографічні характеристики в динаміці лікування**

Ультрасонографічні характеристики	Основна група (n=38)				Група порівняння (n=30)			
	Через 1 тиждень		Через 2 тижні		Через 1 тиждень		Через 2 тижні	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Локальний гіпертонус міометрію	30	78,9	10	26,3	12	40*	5	16,6*
Структурні зміни шийки матки	4	10,5	1	2,6	3	10	1	3,3

Примітка. \* $p < 0,05$  для групи порівняння.

Також в процесі лікування 1 пацієнтці з групи порівняння було запропоновано накладання шва на шийку матки за рахунок збереження структурних змін шийки матки (довжина шийки матки 24 мм в 18 тижнів вагітності). Не виявлено достовірної різниці по швидкості відновлення довжини шийки матки в обох групах пацієток. ( $p < 0,05$ ).

З таблиці 2 та рис.1 видно, що в групі порівняння достовірно раніше настає зниження локального гіпертонусу, причому починаючи з першого контрольного ультразвукового дослідження (через тиждень від початку лікування). Даний клінічний ефект досягається завдяки синергізму впливу препаратів магнію та мікронізованого прогестерону на міометрій.

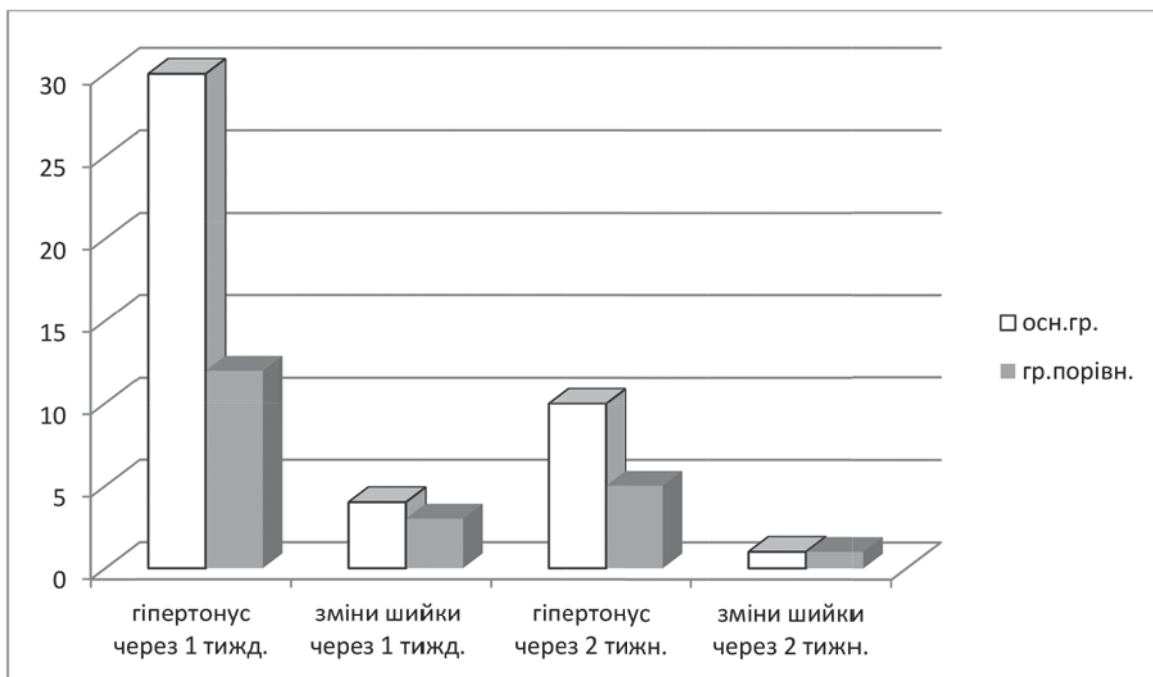


Рис.1. Динаміка зменшення частоти локального гіпертонусу та структурних змін шийки матки в процесі комплексного лікування

Суб'єктивні зміни під час лікування в обох групах пацієнтів відображені в таблиці 3.

Таблиця 3

Суб'єктивні зміни в динаміці лікування

Суб'єктивні показники	Основна група (n=38)				Група порівняння (n=30)			
	Через 1 тиждень		Через 2 тижні		Через 1 тиждень		Через 2 тижні	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нормалізація сну, покращення самопочуття	18	47,3	24	63,2	14	46,7	26	86,7*
Зникнення болювого синдрому	30	78,9	34	89,4	25	83,3*	30	100*
Зникнення кров'янистих виділень	12	85,7	14	100	13	100	13	100

Примітка. \* $p < 0,05$  для групи порівняння.

У день госпіталізації пацієнткам обох груп проводилось кольпоцитологічне дослідження. За його результатами, нестача прогестерона мала місце в 95% випадків (36 пацієнток) основної та в 96% випадків (28 пацієнток) групи порівняння (прекорніфікаційний тип кольпоцитограми)- $p < 0,05$ .

У динаміці комплексного лікування (рис.2) навікулярний тип був отриманий в основній групі через 1 тиждень лікування в 34,2% випадків (13 пацієнток) та відповідно через 2 тижні – 84,2% випадків (32 пацієнтки). В групі порівняння відповідно через 1 тиждень лікування – навікулярний тип отриманий в 66,6% випадків (20 пацієнток) та 93,3% (28 пацієнток) через 2 тижні. ( $p < 0,05$  для групи порівняння).

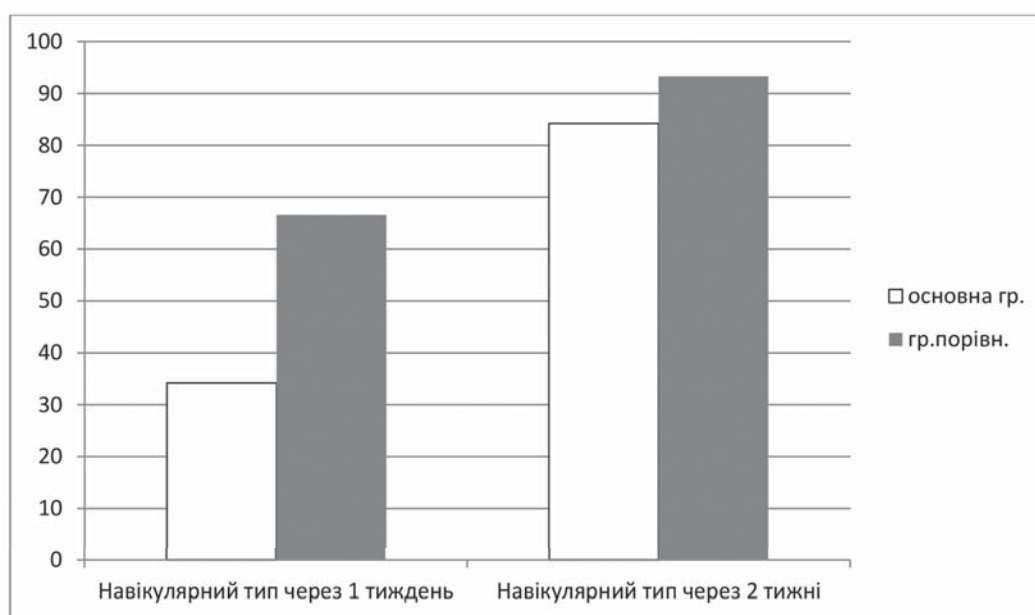


Рис.2. Динаміка відновлення навікулярного типу кольпоцитограм в процесі лікування

Тобто, результати кольпоцитологічного дослідження засвідчили, що в процесі лікування естрогенні (прекорніфікаційні) типи мазків трансформувались у навікулярні, цитологічно сприятливі для перебігу вагітності.

**Висновки**

Дефіцит магнію відграє важливу роль в ґенезі невиношування вагітності: сприяє розвитку підвищеної збудженості ЦНС, що провокує центральні механізми спастичної реакції матки.



Корекція дефіциту магнію препаратом Магне В6 в комплексній терапії лікування пацієнток з загрозою переривання вагітності (в поєднанні з препаратами мікронізованого прогестерону) призводить до достовірно ( $p < 0,05$ ) більш швидкого зниження локального гіпертонусу міометрію.

Суб'єктивне зникнення больового синдрому та покращення сну і загального самопочуття на фоні застосування препарату Магне В6 настає достовірно ( $p < 0,05$ ) раніше, протягом одного тижня застосування препарату, завдяки властивості магнію нормалізувати процеси збудження і гальмування в ЦНС.

Покращення кольпоцитологічних показників в групі порівняння при застосуванні комплексної терапії разом з препаратом Магне В6, настає в достовірно більшій кількості випадків ( $p < 0,05$ ) на другий тиждень лікування завдяки синергічній дії препаратів магнію та мікронізованого прогестерону.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамьян Л.В., Смольнова Т.Ю., Михсин С.В. Опыт применения оротата магния (магнерот) у беременных с пролапсом митрального клапана в гестационный период// Проблемы репродукции.-2006.-№3.-с.80-84.
2. Серов В.Н., Твердикова М.А., Тютюнник В.Л. Профилактика
3. витаминодефицита в перинатальном периоде. РМЖ.-№19, 2010,с.1191-1196
4. Буданов П.В. Актуальные проблемы невынашивания беременности на фоне дефицита магния.// Гинекология. - 2010.- N 5.-С.28-33.
5. Diagnosing miscarriage. C.Bottomley, T.Bourne// Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. Vol. 23, Iss. 4, August 2009, pp. 463–477.
6. Frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss. C. E. Boots, L. A. Bernardi, M. D. Stephenson.// Fertility and Sterility.- Vol. 102, Iss. 2, August 2014, pp. 455–459
7. Magnesium supplementation in pregnancy/ M. Makrides, D. D. Crosby, E. Bain, C.A. Crowther. The Cochrane Library.-13 March, 2013
8. Shrimpton D.H. Nutritional implications of micronutrients interactions. //
9. Chemist and Druggist.–2004.– Vol.15.– P.38–41.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА МАГНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

*Е.Н.БОРИС, А.В.БОЙКО, Т.А.ОДНОКОЗ, Л.Н.ОНИЩИК*

Проведено исследование клинического влияния препаратов магния (препарат Магне В6, Sanofi Winthrop Industrie, Франция) на снижение тонуса миометрия в процессе комплексного лечения пациенток с невынашиванием беременности в сроке 13-21 неделя.

**Ключевые слова:** невынашивание, комплексное лечение угрозы прерывания беременности, препараты магния.

## SUMMARY

### FEATURES OF MAGNESIUM METABOLISM AND THE POSSIBILITY OF ITS USE DURING PREGNANCY

*O.M.BORIS, A.V.BOYKO, T.O.ODNOKOZ, L.M.ONYSCHYK*

A study of the clinical impact of magnesium (drug Magne B6, Sanofi Winthrop Industrie, France) to lower the tone of the myometrium during complex treatment of patients with miscarriage in the period 13-21 week.

**Keywords:** miscarriage, treatment of threatened abortion, drugs magnesium.