

А.Л. УНАНЯН¹, д.м.н., профессор, **И.С. СИДОРОВА**¹, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, **С.Э. АРАКЕЛОВ**^{2,3}, к.м.н., доцент, **Л.С. ПОЛОНСКАЯ**², к.м.н., **Т.Д. ГУРИЕВ**¹, д.м.н., профессор, **В.А. АЛИМОВ**⁴, **Д.В. БАБУРИН**¹, **А.Э. КАДЫРОВА**¹, **Ю.М. КОССОВИЧ**¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

²Городская клиническая больница №53 г. Москвы

³Российский университет дружбы народов, Москва

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РОЛЬ МАГНИЯ В ГЕНЕЗЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Невынашивание беременности характеризуется множеством различных факторов, обуславливающих его развитие, среди которых особое место занимает дефицит магния, вследствие полипатогенетического влияния и механизма. Согласно результатам многочисленных исследований препараты магния являются эффективным средством в комплексной терапии невынашивания беременности, оказывая влияние на ключевые патогенетические звенья. Профилактику невынашивания беременности следует проводить с тщательным выявлением и устранением причин невынашивания, обследованием и проведением реабилитации женщин вне беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, магний, магния оротат, магнерот

Невынашивание беременности является одной из важнейших проблем современного акушерства и гинекологии [1–15].

Согласно общепризнанному определению, невынашивание беременности – самопроизвольное прерывание беременности от момента зачатия до 37 полных недель беременности (259 дней от последней менструации). В зависимости от гестационного срока различают следующие варианты невынашивания беременности: до 12 нед. беременности – ранние выкидыши; с 12 до 22 нед. – поздние выкидыши; с 22 до 27 нед. – очень ранние преждевременные роды; с 28–33 – ранние преждевременные роды, с 34–37 нед. – преждевременные роды.

С сожалением приходится констатировать тот факт, что за последние годы не прослеживается тенденция к снижению частоты невынашивания беременности. Этот факт, по-видимому, связан с существованием множества различных факторов, обуславливающих развитие данного осложнения беременности: иммунологические; генетические; эндокринные; инфекционные; тромбофилические; пороки развития матки; миома матки; аденомиоз, дефицит магния и др. [16–27].

В период беременности, начиная с самых ранних ее сроков, в организме женщины возрастает значение магния. Биологическая роль магния в течение нормальной беременности многогранна. Магний – универсальный регулятор большинства биохимических процессов в организме. Следует отметить, что по мере увеличения срока беременности концентрация магния уменьшается, что отчасти позволяет рас-

сматривать беременность как состояние физиологического дефицита магния [5, 6].

Дефицит магния при беременности обусловлен увеличением его потребности вследствие необходимости обеспечения адекватного роста и развития плода, а также относительным уменьшением концентрации магния за счет увеличения циркулирующего объема крови матери [17].

Дефицит магния является одним из важных патогенетических звеньев в развитии целого ряда акушерских осложнений: невынашивание беременности, преждевременные роды, преэклампсия, эклампсия, гестационный диабет и т. д. Данный факт обусловлен значимой ролью дефицита магния в процессах эндотелиальной дисфункции, воспаления, дисбаланса апоптоза и пролиферации, оксидативного стресса, повышения проницаемости сосудистой стенки, вазоспазма, склонности к тромбообразованию и активации свертывающей системы крови, иммунных нарушений, которые нередко являются непосредственной причиной развития акушерских осложнений, в частности невынашивания беременности [4, 22, 27].

Данные ВОЗ подтверждают, что дефицит магния приводит к нарушению имплантации эмбриона и большому риску самопроизвольного аборта у женщин [26].

Кроме того, дефицит магния вызывает гипертрофию гломерулярной зоны коры надпочечников, способствует увеличению секреции альдостерона, задержке жидкости в организме и развитию отеков, тем самым способствуя повышению артериального давления. Артериальная гипертензия может способствовать нарушению кровоснабжения плаценты и фетоплацентарного комплекса, повышению содержания в крови вазоконстрикторов, тем самым приводя к созданию «порочного круга», значительно усугубляя риск развития невынашивания беременности [13].

Дефицит магния также способствует повышению тонуса миометрия и его способности к сокращению, что обусловлено конкурентным антагонизмом с кальцием и способностью блокировать медленные кальциевые каналы [24]. В связи с чем одним из эффективных подходов к терапии привычного невынашивания беременности является лечение, направленное на снижение тонуса миометрия. Согласно данным А.Л. Тихомирова [17], применение препаратов магния при привычном невынашивании беременности вполне оправдано и обусловлено как двух–трехкратным возрастанием потребности в магнии во время беременности, так и тем, что магний поддерживает в клетке потенциал покоя, необходимый для спазмолитического действия и расслабления повышенного тонуса матки.

Роль магния при невынашивании беременности обусловлена также его влиянием на систему гемостаза [6, 7, 13, 14].

К одним из значимых причин невынашивания беременности относятся генетически детерминированные тромбофилии: лейденская мутация, дефицит антитромбина III, мутация гена протромбина G20210A, дефицит протеина S, дефицит протеина C, гипергомоцистеинемия. Препаратами выбора при указанных состояниях являются низкомолекулярные гепарины, дозы которых подбираются индивидуально под контролем гемостазиограммы [6, 7].

Антифосфолипидный синдром при беременности – одна из тяжелых причин привычного невынашивания, при которой могут нарушаться процессы имплантации, развития эмбриона и плода, а также нормальное течение беременности и исход родов [13].

Частота антифосфолипидного синдрома у женщин с привычным невынашиванием беременности составляет 20–45%. При отсутствии лечения гибель эмбриона или плода отмечается в 80–90% случаев. Особенностью антифосфолипидного синдрома являются тромбозы, в связи с чем главным направлением медикаментозной терапии является назначение кортикостероидов совместно с аспирином, коррекция системы гемостаза антикоагулянтами и антиагрегантами. Поэтому заслуживает внимания анти-тромботический эффект магния за счет подавления многих активаторов агрегации тромбоцитов, в результате чего происходит улучшение микроциркуляции в тканях и формирование полноценной системы мать – плацента – плод [14].

По результатам проведенного ретроспективного анализа М.С. Зайнулина, Д.Р. Еремеева, Е.А. Корнюшина [8] отмечают, что у всех пациенток с клиническими и ультразвуковыми признаками угрозы прерывания беременности был выявлен дефицит магния, а после терапии препаратом магния отмечалось уменьшение клинических признаков угрозы прерывания беременности (уменьшение или исчезновение тянущих болей внизу живота). Кроме того, на фоне терапии препаратом магния авторы отмечают нормализацию параметров тромбоцитарного звена гемостаза, в частности статистически значимое снижение уровня фактора Виллебранда, скорости агрегации тромбоцитов, тенденцию к снижению уровня Д-димера в пределах нормальных показателей. В итоге авторы делают заключение о высокой эффективности перораль-

ного приема препарата магния, являющегося «мягким спазмолитиком и антиагрегантом», в уменьшении риска самопроизвольного прерывания беременности, в т. ч. у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом [8].

Истмико-цервикальная недостаточность, признанная наиболее частым этиологическим фактором прерывания беременности во II триместре, относится к анатомическим причинам невынашивания беременности и нередко возникает вследствие дисплазии соединительной ткани [13]. Структура соединительной ткани зависит от баланса и состояния глюкозаминогликанов (гиалуронансинтеаз, гиалуронидаз, b-галактозидаз), коллагеназ и эластаз, активность которых обусловлена непосредственным воздействием адекватных доз ионов магния. Дефицит магния приводит к замедлению синтеза белков в соединительной ткани и увеличению активности матриксных металлопротеиназ, что способствует прогрессированию деградационного матрикса и всего соединительнотканного комплекса, и, как следствие, развитию истмико-цервикальной недостаточности [18].

Патогенетически обоснованное действие магния на звенья механизма развития невынашивания беременности обусловлено также его антиоксидантными свойствами и способностью корректировать процессы перекисного окисления липидов [1, 14,16].

■ Магний – универсальный регулятор большинства биохимических процессов в организме. Следует отметить, что по мере увеличения срока беременности концентрация магния уменьшается, что отчасти позволяет рассматривать беременность как состояние физиологического дефицита магния

Важную роль в патогенезе невынашивания беременности играет тканевая гипоксия, которая во многом связана с процессами свободно-радикального перекисного окисления липидов и механизмом антиоксидантной защиты.

Согласно результатам исследования, полученного А.О. Атыкановым [1], показатели антиоксидантной защиты у пациенток с невынашиванием беременности по сравнению со здоровыми женщинами характеризуются более низкими уровнями общих антиоксидантов, активности супероксиддисмутазы и каталазы. Содержание антиоксидантов у женщин при невынашивании беременности недостаточно для поддержания гомеостаза и приводит к истощению системы антиоксидантной защиты крови, что, в свою очередь, способствует обвальному росту процессов радикалообразования.

Невынашивание беременности характеризуется явлениями оксидативного стресса, обусловленного значительной активацией липоперекисления и угнетения системы антиоксидантной защиты, что может явиться дополнительным

критерием степени тяжести метаболических нарушений и исходов беременности. При этом происходит разобщение окислительного фосфорилирования митохондрий, дисбаланс клетки и повышение функциональной активности лизосомальных ферментов, увеличение концентрации натрия и кальция в цитоплазме, гидролиз фосфолипидов фосфолипидозой с возникновением апоптоза. Данные процессы способствуют структурной альтерации биологических жидкостей и изменению их жидкокристаллического состояния. В конечном итоге описанные механизмы нарушения протекания беременности приводят к конфликту в системе мать – плод и отторжению плода в результате самопроизвольного выкидыша или неразвивающейся беременности [1, 9].

■ Дефицит магния обуславливает повышенную нервно-психическую возбудимость ЦНС и центральных механизмов спастической реакции матки, увеличивая сократительную активность миометрия, что в итоге способствует повышению угрозы преждевременного прерывания беременности

В экспериментальных работах Y. Rayssiguier [25] было показано, что дефицит магния увеличивает чувствительность к оксидативному стрессу, сопровождающуюся увеличением продуктов перекисного окисления липидов. С указанных позиций представляется перспективной способность магния проявлять качества эффективного антиоксиданта.

Установлена связь участия нервно-психических и эмоциональных факторов в развитии невынашивания беременности. Дефицит магния обуславливает повышенную нервно-психическую возбудимость ЦНС и центральных механизмов спастической реакции матки, увеличивая сократительную активность миометрия, что в итоге способствует повышению угрозы преждевременного прерывания беременности [2].

М.Е. Блох [2] выявил, что пациентки с невынашиванием беременности характеризуются эмоциональной неустойчивостью, раздражительностью, отличаются высоким уровнем личностной тревожности, депрессивными реакциями, мнительностью и др. Согласно мнению автора, несформированность адаптационных механизмов ведет к невротическим или психосоматическим формам реагирования, что может проявиться в нарушении репродуктивной функции [2].

Доказано, что ряд нервно-психических и эмоциональных нарушений определяется дефицитом магния. Эмоциональная неуравновешенность, раздражительность, склонность к депрессиям или к агрессии, тревожность, мнительность, судороги мышц нижних конечностей, отеки, головные боли, слабость, утомляемость – указанные симптомы могут быть ассоциированы именно с дефицитом магния. Ряд исследований свидетельствуют о высокой эффективности препаратов магния при вышеописанных

симптомах, характерных в т. ч. и при предменструальном синдроме, отличающихся положительной реакцией на магнезиальную терапию [3, 7, 19].

Согласно данным литературы в акушерстве за более чем вековой опыт применения препаратов магния наиболее частой причиной назначения являются невынашивание беременности и эклампсия, что в первую очередь обусловлено значительной ролью магния в генезе акушерских осложнений [5, 6, 13, 14].

Следует отличать применение сульфата магния в качестве токолитика или хлорида магния в растворах для внутривенных инфузий при ургентных ситуациях и пероральное применение магния для профилактики акушерских осложнений. Для долгосрочной профилактики, лечения и восполнения дефицита магния предпочтительной является лекарственная форма для приема внутрь. Среди лекарственных форм магния, отличающихся хорошим всасыванием в кишечнике, зарекомендовал себя магния оротат.

С вышеуказанных позиций заслуживает внимания препарат Магнерот («Верваг Фарма», Германия), в состав которого входит оротовая кислота (магний – 32,8 мг, магния оротат – 500 мг).

Магниева соль оротовой кислоты повышает биодоступность чистого магния, хорошо усваивается в желудочно-кишечном тракте. Оротовая кислота способствует фиксации магния на АТФ в клетке, что обуславливает терапевтическую активность магния. Рекомендуемая схема терапии и профилактики невынашивания беременности по 1 таблетке 2–3 раза в сутки ежедневно. При необходимости Магнерот можно применять длительное время, препарат хорошо переносится, характеризуется высокой эффективностью и безопасностью применения у женщин [3, 5].

Согласно данным метаанализа 7 исследований с участием 2 689 беременных женщин применение препаратов магния (перорально, с 25 нед.) способствует статистически значимому снижению частоты преждевременных родов и случаев рождения детей с низким весом, в сравнении с плацебо [23].

По данным В.М. Сидельниковой, назначение беременным препарата магния начиная с 4–5 нед. беременности приводит к достоверному снижению уровня спонтанных выкидышей [13]. Согласно результатам других многочисленных исследований [5, 7, 8, 12, 14] препараты магния являются эффективным средством в комплексной терапии невынашивания беременности, оказывая влияние на ключевые патогенетические звенья.

В заключение следует отметить, что профилактику невынашивания беременности следует проводить с учетом современных представлений об этиопатогенезе, с тщательным выявлением и устранением причин невынашивания, обследованием и проведением реабилитации женщин вне беременности.

