

МАГНІЙ У ПРОФІЛАКТИЦІ ГЕСТАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК ІЗ ВАГІТНІСТЮ, ІНДУКОВАНОЮ В ЦИКЛІ ДРТ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2020.56.80-87>



О.М. НОСЕНКО

д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету, м. Одеса
ORCID: 0000-0002-7089-2476

Ф.О. ХАНЧА

к. мед. н., асистент кафедри акушерства та гінекології Донецького НМУ ім. Максима Горького, м. Лиман
ORCID: 0000-0001-6383-7885

Контакти:

Носенко Олена Миколаївна
КНП «Пологовий будинок № 7»
65080, Одеса, Космонавтів, 11Б
Тел.: +38 (050) 638 38 28
email: nosenko.olena@gmail.com

ВСТУП

Слово «магній» походить від французького «magnifique», що означає «прекрасний». В організмі людини він необхідний для 80% біохімічних реакцій, а його дефіцит може викликати серйозні порушення. Магній (Mg^{2+}) – четвертий за поширеністю катіон в організмі та другий за поширеністю внутрішньоклітинний катіон після калію [16, 22, 28].

Загальний магній в організмі середньої дорослої людини становить близько 1000 ммоль або 24 г, тобто 20 ммоль/кг безжирової маси тіла [22]. У кістках міститься близько 50–60% від загального вмісту магнію, тоді як у м'язах та інших м'яких тканинах – близько 40–50% [16]. Біля третини магнію в кістках бере участь в обміні для підтримки рівня позаклітинного магнію [22]. 98% магнію в організмі людини є внутрішньоклітинним катіоном, тільки менше 2% магнію міститься позаклітинно в сироватці крові й еритроцитах [16].

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ І

ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Магній бере участь в реалізації безлічі функцій в організмі людини. Як показує аналіз анованих генів людського генома, в організмі людини існує не менше 500 магній-залежних білків. Магній діє як кофактор для більш ніж 300 ферментів, регулюючи низку основних функцій, таких як скорочення м'язів, нервово-м'язове проведення, глікемічний контроль, скорочення міокарда й артеріальний тиск [13, 15, 20, 33]. Магній сприяє активному перенесенню іонів кальцію і калію через клітинні мембрани, що важливо для проведення нервових імпульсів, скорочення м'язів, підтримання вазомоторного тону і нормального серцевого ритму [20, 31]. Він є природним антагоністом кальцію. Магній сприяє гальмуванню скорочувальної активності гладкої і поперечної мускулатури за рахунок розслаблення окремих клітин (міоцитів) шляхом блокади кальцій-залежної взаємодії скорочувальних білків [3]. З іншого боку, призначення неорганічних солей магнію для лікування загрози переривання вагітності нині вважається невиправданим, оскільки сульфат магнію виключений із числа токолітиків – двовалентний магній нездатний конкурувати з двовалентним кальцієм за кальцієві канали в утероміоцитах, які є високоселективними [5].

Магній відіграє життєво важливу роль у виробництві енергії, синтезі ядерних матеріалів, ДНК і РНК, мітохондрій і розвитку кісток [20, 31]. Важлива й імунологічна роль магнію: він бере участь в активації макрофагів, адгезії та бактерицидній активності окисного вибуху гранулоцитів, проліферації лімфоцитів і зв'язуванні ендотоксинів із моноцитами [22].

Нарешті, найважливіша роль магнію полягає в тому, що він слугує природним антистресовим фактором, гальмує розвиток процесів збудження в центральній нервовій системі і знижує чутливість організму до зовнішніх впливів [6]. В нейронах кальцій і глутамат є збудливими речовинами, а в надлишку – токсичними. Вони активують NMDA-рецептор (іонотропний рецептор глутамату, який селективно зв'язує N-метил-D-аспартат). У довгостроковій перспективі це пошкоджує нейрони і в кінцевому підсумку призводить до загибелі клітин. Натомість магній захищає NMDA від дії токсинів. Крім того, він запобігає потраплянню гормонів стресу в мозок через гематоенцефалічний бар'єр і забезпечує активацію нейропротектора гліцину [6].

Добова потреба в магнії становить 400 мг для чоловіків і 500 мг для жінок (відповідно до норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії, затверджених наказом МОЗ України від 03.09.2017 № 1073), при цьому реальне добове надходження магнію в організм із їжею в 2 рази нижче необхідного [9]. Сучасні дослідження підтверджують, що за останні десятиліття середнє споживання магнію з їжею в країнах Європи скоротилося майже втричі: якщо в 1900 р. воно становило 475 мг/добу, то нині – 175 мг/добу [2]. Дослідження, проведене групою вчених у Франції, підтвердило, що понад 70% чоловіків і майже 80% жінок страждають від нестачі магнію в повсякденному раціоні [19]. За даними ВООЗ, 75% американців споживають значно менше необхідної добової норми магнію [35]. Дефіцит магнію в організмі спостерігається у 16–42% людей, тобто є досить поширеним явищем. В Україні нестача цього макроелементу займає передову позицію поряд із нестачею йоду, кальцію і цинку [7]. Схожа ситуація спостерігається в Європі, Росії, Китаї та інших країнах світу. За даними проведеного в Німеччині дослідження за участю 16 000 осіб, поширеність гіпомагнезії в загальній популяції становить 14,5%, а субоптимальний рівень магнію виявлений у 33,7% [22].

Дефіцит магнію в жінок більш поширений у порівнянні з чоловіками і сягає 56,4% у віці 14–18 років, 38,3% – у 19–24 роки, 26,5% – у 25–34 роки. Під час вагітності та лактації потреба в магнії підвищується на 20–30% (до 340–355 мг/добу). Поширеність дефіциту магнію серед вагітних сягає 81% [5].

За МКХ-10 діагноз «недостатність магнію» кодується як E61.2. У клінічній практиці концентрація магнію в сироватці крові є найбільш часто використовуваним тестом для оцінки статусу магнію, і нормальний референтний діапазон зазвичай становить 0,7–1 ммоль/л (еквівалент 1,5–2 мЕкв/л або 1,7–2,4 мг/дл) [34]. Однак нормальне значення варіює від лабораторії до лабораторії, і в різних дослідженнях використовувалися референтні інтервали, які відрізняються. Це може частково пояснити відмінності в оцінці поширеності дисбалансу магнію, зареєстровані в різних групах пацієнтів зі схожими характеристиками [12, 34].

Окрім того, сироватковий магній як маркер дефіциту ненадійний, тому що більша частина магнію існує внутрішньоклітинно: 1% або менше присутній в кровотоці, а 0,3% – у сироватці. Вивільнення магнію з кісток (\approx 60% запасів тіла) може компенсувати зниження його рівня в сироватці, діючи як буфер і регулюючи позаклітинні концентрації. Все ж вважається, що рівень магнію у сироватці крові 0,5–0,7 ммоль/л відповідає помірній недостатності, нижче за 0,5 ммоль/л – вираженій недостатності [11].

Вміст магнію можна визначати у лімфоцитах, макрофагах, тромбоцитах, конденсаті повітря, що видихається, у слині, волоссі, нігтях, зубах, скелетних м'язах. Про дефіцит магнію свідчить зниження його концентрації в еритроциті – менше за 1,6 ммоль/л. Разом із тим відсутня кореляція між сироватковим і внутрішньотканним вмістом магнію, що утруднює лабораторну діагностику магнієвого дефіциту. У плазмі крові концентрація іонів магнію невисока, і вона рідко змінюється під впливом фізіологічних і патологічних чинників. На сьогодні не існує доступних швидких і точних тестів для оцінювання магнієвого гомеостазу [11]. Визначення магнію в еритроцитах може бути більш ранньою ознакою дефіциту магнію [12]. Хотілося б підкреслити, що нормальний рівень магнію в сироватці не обов'язково означає його адекватний вміст в організмі, оскільки в ній міститься менше 0,3% від загального магнію в організмі [34].

Міжнародна експертна Рада з питань дефіциту магнію в акушерстві та гінекології (2015) рекомендувала оцінювати магнієвий статус пацієнок, які звертаються по акушерсько-гінекологічну допомогу, будь-яким доступним способом (стандартизовані опитувальники, біохімічний аналіз вмісту магнію у сироватці крові, інші методи), використовуючи значення нормального вмісту магнію у сироватці крові від 0,80 до 0,85 ммоль/л як референтні [8].

Насиченість магнієм організму вагітних представляє особливий інтерес. Магній стабілізує процеси мітозу і мейозу, що є запорукою формування генетично здорового ембріона. Порушення цих процесів на етапах ембріогенезу на ранніх термінах вагітності призводить до формування спорадичних (випадкових) генетичних аномалій ембріона (трисомії, мікроделеції, транслокації хромосом тощо) і спричиняє понад 85% випадків невиношування вагітності

на ранніх термінах [6]. Стабілізуючи ДНК в процесах мітозу і мейозу, магній сприяє запобіганню формування генетичних вад розвитку, а також модулює низку біохімічних реакцій, що грають роль у патогенезі різних захворювань і станів. Так, нормалізація процесів синтезу оксиду азоту сприяє запобіганню розвитку дисфункції ендотелію та її наслідків – прееклампсії, плацентарної недостатності, передчасних пологів та ін.; нормалізація процесів гліколізу сприяє профілактиці розвитку гестаційного діабету, а нормалізація білкового синтезу дозволяє попередити розвиток прееклампсії. Отже, можна стверджувати, що біохімічна активність сполук магнію профілакує основні акушерські ускладнення, такі як прееклампсія, плацентарна дисфункція, передчасні пологи, гестаційний цукровий діабет і т. д. [4].

Хоча в порівнянні з іншими органами і тканинами магній визначається у високих концентраціях в мозку, матці, міокарді та м'язах, однак найбільший його вміст – у плаценті [17]. Це обумовлено високою концентрацією мітохондрій в плаценті, яка є центром енергетичного метаболізму, важливого як для плода, так і для материнського організму. Основна кількість магнію в клітинах і мітохондріях зв'язана в стабільні комплекси з молекулами аденозинтрифосфату [6]. Добре відомо, що плацента синтезує більше 150 білків і гормонів, і 70% з них є магній-залежними. Це одна з основних причин підвищеної потреби вагітних у магнії [29].

Постійне гармонійне зростання плацентарної тканини з виділенням безлічі білків є результатом тонкого балансування між клітинною проліферацією й апоптозом. Порушення балансу між цими двома процесами призводить до виникнення патології плаценти і дефектів розвитку ембріона. При дефіциті магнію відбувається інактивація цих білків та інгібування фізіологічного нормального апоптозу, зниження активності лужної фосфатази в плаценті, що негативно позначається на метаболізмі фосфатів, транспорті імуноглобулінів класу G, везикулярному транспорті, що в свою чергу призводить до посилення апоптозу та зменшення проліферації плацентарної тканини. Значна кількість досліджень показує, що дефіцит магнію пов'язаний із підвищенням рівня каспази – однієї з головних ендонуклеаз процесів апоптозу [6].

Дефіцит магнію у вагітних проявляється в м'язових посмикуваннях і судомах, найчастіше в литкових м'язах. Також можуть спостерігатися аритмії, підвищена збудливість, втомлюваність, запаморочення, відчуття тривоги і занепокоєння [4–6].

Акушерська і гінекологічна практика свідчить, що дефіцит магнію призводить до проблем імплантації ембріона і високого ризику викидня [29]. Проявами дефіциту магнію у вагітних можуть бути кальциноз плаценти (як наслідок порушення обміну кальцію в умовах дефіциту магнію), тривала загроза переривання вагітності, передчасні пологи, слабкість пологової діяльності, проблеми з розкриттям шийки матки під час пологів, порушення періоду вигнання під час пологів, біль у спині, попереку та тазовому відділі, симфізіопатії та симфізіт, прееклампсія й еклампсія [4–7].

Наявність загальних проявів дефіциту магнію, які нерідко мають місце у вагітних, підтверджує той факт, що під час вагітності загострюються всі хронічні дефіцити і захворюван-

ня. Зокрема, відбувається зниження еластичності суглобів і зв'язкового апарату, руйнування кісток, в т. ч. остеомаліяція внаслідок порушення процесів депонування кальцію. Іншими проявами дефіциту магнію у вагітних може бути камінеутворення в жовчних шляхах і нирках, формування інсулінорезистентності, гіпертензії, гіперкоагуляції (схильності до тромбоутворення), дискінезії жовчовивідних шляхів, порушення моторики шлунково-кишкового тракту (проноси, запори), дифузний біль у животі, а також ларингоспазм [4]. Під час вагітності нормалізація вмісту магнію веде до зниження тону мати, вазодилатації, поліпшення кровотоку в судинах плаценти, зниження агрегації тромбоцитів, підвищення активності простагліцинів і зниження активності тромбоксанів A2.

Досягнення належного вмісту магнію визначає адекватне функціонування ЦНС та периферичної нервової системи, а також регуляцію судинного тону. Крім того, магній підвищує стійкість тканин плода до гіпоксії, в т. ч. під час пологів. Відомо, що на фоні магnezіальної терапії знижується ризик крововиливів у тканину головного мозку дитини шляхом реалізації механізму енергетичної підтримки клітин ЦНС [4].

Гестаційний цукровий діабет – одне з найчастіших ускладнень вагітності. Рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) за участю 70 жінок показало, що прийом пероральних добавок магнію чинить множинний позитивний вплив на метаболічний статус жінки, стан плода і результати вагітності [14]. Крім того, недавнє РКД продемонструвало, що пероральний прийом магнію 250 мг/добу жінками з гестаційним діабетом значно знижував рівень глюкози в плазмі натще в порівнянні з плацебо. Більш того, магній позитивно впливав на ліпідний профіль, підвищував експресію гена γ -рецептора активації проліферації пероксисом і транспортера глюкози 1, пригнічував експресію гена рецептора ліпопротеїнів низької щільності [23].

Мета-аналіз 2020 р. [24] показав, що добавки магнію корисніші для зниження сироваткового інсуліну в порівнянні з пробіотиками (-5,10 мМО/мл, 95% довірчий інтервал (ДІ) від -9,32 до -0,88) і плацебо (-7,80 мМО/мл, 95% ДІ від -9,32 до -0,88).

Невиношування вагітності часто пов'язане з гіперандрогенією і дисфункцією щитоподібної залози, діабетом, істміко-цервікальною недостатністю, антифосфоліпідним синдромом, сенсibiliзацією до хоріонічного гонадотропіну людини, імунологічними факторами (антиспермальні, антинуклеарні, антигістонові антитіла), вадами розвитку мати, а також тромбофілією (більше 50%) й іншими факторами. Позитивна роль магнію при звичному невиношуванні вагітності полягає в блокуванні повільних кальцієвих каналів на мембранах клітин, що створює і підтримує в клітині потенціал спокою, необхідний для спазмолітичної дії, розслаблення підвищеного тону мати [4].

Магній також реалізує антитромботичний ефект за рахунок активації синтезу простагліцину, пригнічення тромбоксану A2, стабілізації фібринолізу і пригнічення викиду катехоламінів із депо. Дефіцит магнію підвищує ризик артеріальних і венозних тромбозів [6]. Крім того, низький рівень вітаміну B_6 (синергіста магнію) є фактором ризику венозних

тромбоемболій. Так, у дослідженні, яке проводилося протягом 4 років у когорті з 757 пацієнток, вимірювалися рівні піридоксальфосфату плазми (ПФП). Виявилось, що у пацієнток із рівнем ПФП 21,7 нмоль/л і менше в 2 рази вищий ризик тромбозів, а в пацієнток із рівнем ПФП 23,3 нмоль/л і менше – в 1,8 рази вищий ризик рецидиву тромбозу. З огляду на той факт, що при нестачі одного з цих нутрієнтів розвивається й дефіцит іншого, ризик тромбоемболій підвищується ще більше [6, 18, 21].

В результаті прийому препаратів магнію покращується перфузія тканин, в т. ч. плаценти, а також поліпшується живлення плода [4].

Екзогенна корекція дефіциту магнію з метою лікування і профілактики цілого ряду патологічних станів виключно необхідна в клінічній практиці. Основне місце при цьому відводиться застосуванню препаратів магнію [11]. Препарати, що містять магній, необхідно поєднувати з піридоксином (вітаміном B_6), оскільки вони є синергістами і таким чином краще засвоюються, а частота дефіциту вітаміну B_6 аналогічна дефіциту магнію [6]. Піридоксин відіграє найважливішу роль в основних процесах метаболізму – обміні амінокислот, синтезі нейромедіаторів і багатьох ферментів, має нейро-, кардіо- та гепатотропну, а також гемопоетичну дію. Встановлено, що піридоксин сприяє підвищенню всмоктування магнію в кишечнику, покращує його транспорт у клітини і процеси внутрішньоклітинного накопичення, потенціює фармакологічні ефекти магнію. У свою чергу магній сприяє активації вітаміну B_6 у печінці. Таким чином, поєднання магнію і вітаміну B_6 взаємодоповнює їхні фізіологічні ефекти в організмі й знижує ризик розвитку дефіциту магнію. Усе вищесказане й послужило основою для розробки і клінічного застосування комбінованих пероральних лікарських засобів, що містять магній і вітамін B_6 [3, 21].

Ефективність пероральних препаратів магнію (огляд мета-аналізу Кокранівської бази даних) була проаналізована в РКД за участю понад 11 000 жінок. П'ять досліджень, до яких увійшли 352 вагітні, показали [36]: прийом органічних солей магнію при судамах у нижніх кінцівках протягом 3 тижнів приводив до значущого зменшення або зникнення судом у 65,5% вагітних (при використанні плацебо – у 5,7%). Сім досліджень за участю 2689 вагітних показали [27]: прийом магнію до 25-го тижня вагітності (в порівнянні з плацебо) приводив до зниження наступних ризиків: передчасних пологів – на 27% (відносний ризик (ВР) = 0,73; 95% ДІ 0,57–0,94); народження дітей з низькою масою тіла – на 33% (ВР = 0,67; 95% ДІ 0,46–0,96); госпіталізації під час вагітності – на 34% (ВР = 0,66; 95% ДІ 0,49–0,89); загрози переривання вагітності – на 62% (ВР = 0,38; 95% ДІ 0,16–0,90).

Визначення оптимальних шляхів корекції дефіциту магнію й активної профілактики ускладнень магнієдефіцитних станів залишається важливим завданням акушерства і гінекології. З метою досягнення максимальної ефективності необхідно призначати препарат магнію з урахуванням його фармакологічних властивостей.

Виділяють 4 покоління препаратів, що містять солі магнію [11]:

- препарати I покоління – неорганічні сполуки: окис магнію, сірчанокисла магнезія, карбонат магнію;

- препарати II покоління – органічні сполуки магнію: лактат, цитрат, підолат, оротат, аспаргінат;
- препарати III покоління – комплекси з біологічними лігандами природного (рослинного і тваринного) походження: лактат магнію в комплексі з піридоксином, амінокислотами;
- препарати IV покоління – комплекси з екзолігандами, повними аналогами ендогенних лігандів, у тому числі рекомбінантні форми, комплекси з нейропептидами, амінокислотами, ферментами, полісахаридами, ліпідами – Mg-креатинінікіназа.

Найбільша ефективність засвоєння магнію організмом забезпечується за допомогою використання солей, які: 1) мають високу розчинність і низьку токсичність; 2) надходять із достатньою кількістю води; 3) не взаємодіють із речовинами, що утруднюють всмоктування іонів Mg^{2+} ; 4) містять аніон, що стимулює внутрішньоклітинне всмоктування Mg^{2+} . Всім цим умовам задовольняють розчинні форми магнію на основі органічних солей (насамперед, цитратів) [32].

З фармакологічної точки зору надходження магнію в організм у водному розчині має низку істотних переваг. По-перше, іони Mg^{2+} вже присутні у водному розчині (на відміну, скажімо, від таблеток нерозчинних карбонатів, оксидів тощо). По-друге, у водному розчині відсутні ліганди, які заважають засвоєнню іонів Mg^{2+} (наприклад, у харчових продуктах присутня значна кількість фітинової кислоти, що переводить іони Mg^{2+} в нерозчинну форму і у форму з низьким засвоєнням). По-третє, надходження води з іонами Mg^{2+} в розчині препарату сприяє вирішенню проблеми недостатнього споживання рідини (доросла людина повинна випивати не менше 2–2,5 л/добу чистої питної води). По-четверте, водний розчин іонів Mg^{2+} може бути збагачений спеціальними синергідними компонентами, які поліпшують фармакокінетику і фармакодинаміку всмоктування Mg^{2+} [32].

Окрім ефективного засвоєння магнію, необхідною умовою результативності лікування є правильне дотримання схеми лікування – здавалося б, це аксіома. Однак не секрет, що пацієнти часто не дотримуються рекомендацій, причому з різних причин. Великою проблемою є надзвичайно висока частота пропуску прийому засобів, які містять магній, що в подальшому відображається на здоров'ї вагітної та плода.

Огляд 76 досліджень підтвердив, що призначена кількість доз на день обернено пропорційна дотриманню режиму прийому. Простіші і менш часті режими дозування сприяють кращому дотриманню режиму. Дотримання режиму прийому знижувалося в міру збільшення кількості щоденних доз: 1 доза – $79\% \pm 14\%$, 2 дози – $69\% \pm 15\%$, 3 дози – $65\% \pm 16\%$, 4 дози – $51\% \pm 20\%$ ($p < 0,001$). Дотримання режиму прийому було значно кращим для режиму 1 раз на добу в порівнянні з 3 ($p = 0,008$) і 4 ($p < 0,001$) разами на добу, а також для режиму 2 рази на добу в порівнянні з 4 ($p = 0,001$). Дослідники дійшли висновку, що гірший рівень дотримання режиму був пов'язаний із частішим прийомом препаратів [37].

Проблема недотримання режиму запропонованих призначень є спільною для всієї медицини. Прихильність терапевтичним призначенням є ключовим моментом медичної допомоги, проте в рутинній клінічній практиці цьому феномену приділяється набагато менше уваги, ніж він того вимагає. Терміни «прихильність», «комплаєнс» далекі від того,

щоб ідеально відображати суть взаємодії хворого з лікарем щодо прийому медикаментів, проте вони широко використовуються. Однак терапія багатьох захворювань стикається з колосальною проблемою низької прихильності до лікування, що призводить до незліченних госпіталізацій у стаціонарні відділення та незадовільних результатів лікування, яких можна було б уникнути [38].

Нині близько 1,5% дітей у світі народжуються після процедури штучного запліднення в циклах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Застосування сучасних ДРТ як найбільш ефективних засобів подолання проблем фертильності все частіше закінчується настанням вагітності, однак при цьому неможливо гарантувати її задовільний фізіологічний перебіг і народження здорового потомства. Низкою досліджень отримано дані про те, що вагітність, яка настала в циклі ДРТ, пов'язана з підвищеним ризиком загрози переривання та невиношування, розвитку прееклампсії та плацентарної недостатності, передчасних пологів і низької маси тіла при народженні порівняно з вагітністю після природного зачаття. Таких новонароджених слід віднести до високої групи ризику щодо незрілості, дихальної недостатності навіть при доношеній вагітності. Своєчасна оцінка ризику і профілактика можливих ускладнень вагітності та пологів у жінок після ДРТ є актуальним питанням сучасної репродуктивної медицини [1, 10]. Проблеми дефіциту магнію та його подолання у вагітних після ДРТ мало висвітлені в сучасній медичній літературі.

Тому метою дослідження стало вивчення ефективності застосування комплексного водорозчинного засобу з природної сировини, що містить цитрат магнію і вітамін B_6 , в профілактиці ускладнень вагітності, індукованої в циклах ДРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням перебували 215 жінок із вагітністю, індукованою в циклах ДРТ, і 53 гінекологічно і соматично умовно здорові жінки з вагітністю після природного зачаття.

Всі вагітні отримували вітамінно-мінеральний комплекс, що містить риб'ячий жир 438,6 мг, в т. ч. докозагексаєнову кислоту 250 мг; елементарне залізо 30 мг; фолати 800 мкг, в т. ч. фолієву кислоту 400 мкг і левомефолієву кислоту 400 мкг; калію йодид 200 мкг; холекальциферол 50 мкг (2000 МО). Всі пацієнтки в циклах ДРТ з метою підтримки лютеїнової фази і після настання вагітності приймали препарати прогестерону до 16 тижня гестації.

215 жінок з вагітністю, індукованою в циклах ДРТ, були сліпим чином рандомізовані на дві групи: група О (основна) – 110 осіб та група П (порівняння) – 105 осіб. Основна група з профілактичною метою додатково отримувала з 1 до 36 тижня вагітності комплексний водорозчинний препарат, 1 саше якого містить 1970 мг цитрату магнію (в перерахунку на елементарний магній 300 мг) і 30 мг вітаміну B_6 (Метіда, виробництво Gadot Biochemical Industries Ltd., Ізраїль). Сировина для природного магнію в препараті Метіда видобувається з Мертвого моря. Вміст саше жінки розчиняли в 100–150 мл питної води кімнатної температури або овочевого чи фруктового соку, розмішували та випивали після їжі 1 раз на добу. Смак регулювали, використовуючи за відсутності індивідуальної несприйнятливості цукор, мед, додаючи більше питної води або соку.

ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

Жінкам групи П препарати магнію додатково не призначалися. Групу контролю (К) склали 53 умовно здорові жінки.

Критеріями виключення з дослідження були зв'язок дефіциту магнію з іншими чинниками, крім вагітності. Обстеження і ведення вагітних здійснювали відповідно до чинних наказів МОЗ України. Оцінювали перебіг вагітності та результати пологів.

Додаткове визначення рівня магнію в сироватці виконували в терміні 6–8, 18–20, 30–32 тижні вагітності на біохімічному автоматичному аналізаторі Konelab (Thermo Fisher Scientific). Вміст магнію в еритроцитах у цей же період визначався фотоелектричним методом за кольоровою реакцією з титановим жовтим [34].

Статистичну обробку матеріалів виконували за допомогою програми Microsoft Excel із заданим критичним рівнем значущості, меншим або рівним 0,05. Оскільки більшість змінних не відповідали нормальному розподілу, вони були представлені середнім значенням (M) і помилкою стандартного відхилення (SE). Порівняння кількісних даних двох незалежних груп здійснювали за допомогою непараметричного критерію U Манна-Уїтні та автоматизованого розрахунку відношення шансів (ВШ) та 95% ДІ, яке представляли у вигляді ВШ [95% ДІ].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених жінок групи О склав $31,72 \pm 0,33$ року, групи П – $32,15 \pm 0,14$ року, групи К – $31,53 \pm 0,46$ року і не мав вірогідної різниці між групами.

Масо-ростові характеристики не відрізнялися між групами. Індекс маси тіла в групі О склав $20,20 \pm 0,36$ кг/м², у групі П – $20,55 \pm 0,26$ кг/м², у групі К – $20,43 \pm 0,50$ кг/м². Групи О, П і К були однорідними за віком менархе ($12,79 \pm 0,16$, $12,73 \pm 0,14$ і $13,06 \pm 0,20$ року відповідно), тривалістю менструального циклу ($28,37 \pm 0,28$, $28,41 \pm 0,24$ і $27,70 \pm 0,33$ днів відповідно). Тривалість менструації в жінок груп О і П ($6,14 \pm 0,13$ і $6,22 \pm 0,10$ днів) була більша, ніж у групі К ($5,38 \pm 0,21$ днів) ($p < 0,01$).

Серед гінекологічних захворювань в основній групі і групі порівняння реєстрували синдром полікістозних яєчників

(20,00% і 18,10% відповідно), хронічний сальпінгофорит (50,00% і 39,05%), лейоміому матки (10,00% і 5,71%), ендометрію хворобу (12,73% і 16,19%), гіперплазію ендометрія (18,18% і 12,38%).

Кількість жінок із вагітностями в анамнезі між групами О, П і К вірогідно не відрізнялася (25,45%, 24,76% і 35,85% відповідно), так само, як і середня кількість вагітностей ($0,38 \pm 0,07$, $0,45 \pm 0,08$ і $0,62 \pm 0,13$).

Безпліддя в групі О було первинним у 57,27% випадків, у групі П – у 63,81%. 64,51% жінок групи К раніше не мали вагітностей. Тривалість безпліддя у групі О склала $4,92 \pm 0,23$ року, а в групі П – $5,07 \pm 0,22$ року ($p > 0,05$).

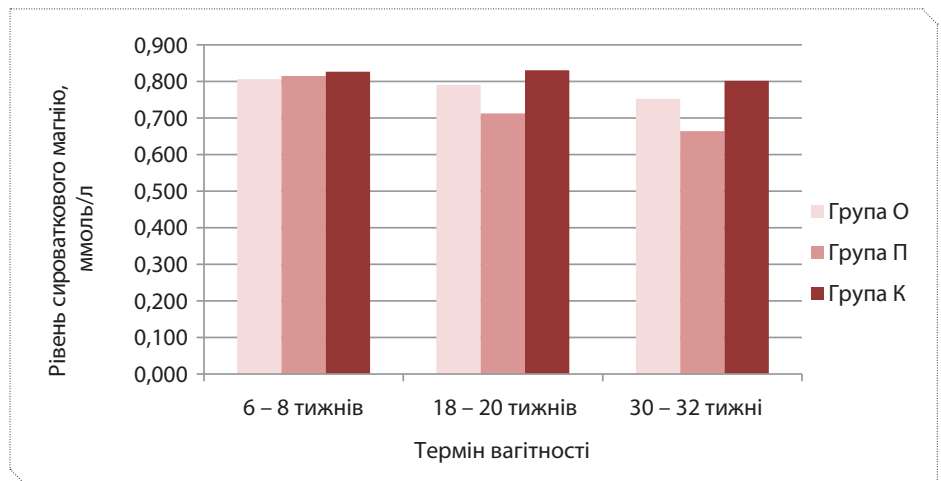
Під час обстеження жінок у 6–8 тижнів вагітності середній рівень сироваткового магнію був у межах референтної норми в усіх групах і вірогідно не відрізнявся у групах О і П від аналогічного показника в групі К – $0,806 \pm 0,009$ і $0,814 \pm 0,008$ ммоль/л проти $0,826 \pm 0,006$ ммоль/л відповідно (рис. 1), тоді як вміст магнію в еритроцитах у групі О ($1,431 \pm 0,022$ ммоль/л) і в групі П

($1,448 \pm 0,024$ ммоль/л) був нижчий від такого в групі К ($1,798 \pm 0,013$ ммоль/л) відповідно в 1,26 і в 1,24 разу ($p < 0,01$) (рис. 2).

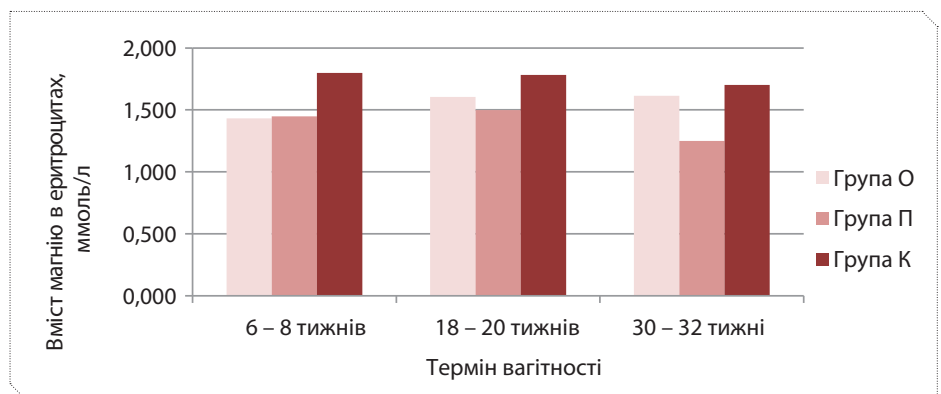
У 18–20 тижнів вагітності рівень сироваткового магнію був у межах референтної норми в усіх групах, але в групах О і П він був меншим, ніж у групі К ($0,791 \pm 0,006$ і $0,713 \pm 0,009$ проти $0,830 \pm 0,003$ ммоль/л) відповідно в 1,05 і 1,17 разу ($p < 0,01$). Вміст магнію в еритроцитах у групі О ($1,605 \pm 0,020$ ммоль/л) і в групі П ($1,498 \pm 0,024$ ммоль/л) був нижчим від такого в групі К ($1,783 \pm 0,011$ ммоль/л) відповідно в 1,11 і в 1,19 разу ($p < 0,01$).

Застосування препарату Метіда привело до збільшення в групі О порівняно з групою П на 18–20 тижні вагітності рівня сироваткового магнію в 1,11 разу і вмісту магнію в еритроцитах крові в 1,07 разу ($p < 0,01$).

На 30–32 тижнях вагітності рівень сироваткового магнію зберігався у межах референтної норми в усіх групах, але в групах О і П він був знижений у порівнянні з групою К ($0,752 \pm 0,007$ і



Рисунки 1. Зміни рівнів сироваткового магнію в динаміці вагітності у досліджуваних групах



Рисунки 2. Зміни вмісту магнію в еритроцитах у динаміці вагітності в досліджуваних групах

0,664 ± 0,008 проти 0,801 ± 0,002 ммоль/л) відповідно в 1,07 і 1,21 разу ($p < 0,01$). Вміст магнію в еритроцитах у групі О (1,614 ± 0,022 ммоль/л) і у групі П (1,248 ± 0,024 ммоль/л) був нижчий за такий у групі К (1,703 ± 0,011 ммоль/л) відповідно в 1,05 і в 1,36 разу ($p < 0,01$). Прийом препарату Метіда обумовив вищий рівень сироваткового магнію в групі О порівняно з групою П на 30–32 тижнях вагітності в 1,19 разу ($p < 0,01$) і вмісту магнію в еритроцитах у 1,29 разу ($p < 0,01$).

Також була проведена клінічна оцінка перебігу вагітності в жінок досліджуваних груп. Так, під час спостереження різниці за частотою анемії в досліджуваних групах не відмічали – 42,73% випадків у групі О і 39,05% у групі П проти 16,98% випадків у групі К.

Загроза викидня спостерігалася у 21,82% жінок групи О і в 36,19% групи П (ВШ_{О-П} 0,49 [0,27–0,90]), тоді як у контролі – в 5,66% випадків (ВШ_{О-К} 4,65 [1,33–16,23]; ВШ_{П-К} 9,45 [2,76–32,38]). Викидень у першому триместрі вагітності стався у 3,64% жінок групи О і у 11,43% групи П (ВШ 0,29 [0,09–0,94]), у групі К мимовільного переривання вагітності не спостерігали. Таким чином, після першого триместру вагітність продовжилася у 106 жінок основної групи і 93 групи порівняння.

Застосування препарату Метіда в жінок із індукованою вагітністю в циклах ДРТ в групі О порівняно з групою П, де препарати магнію не призначалися, привело до зниження числа випадків загрози передчасних пологів у 2,62 разу (ВШ 0,35 [0,13–0,93]), дисфункції плаценти – в 2,24 разу (ВШ 0,37 [0,18–0,74]), гестаційного цукрового діабету – в 2,62 разу (ВШ 0,35 [0,13–0,93]), передчасних пологів – у 2,28 разу (ВШ 0,39 [0,16–0,97]) і до збільшення числа своєчасних пологів у 1,12 разу (ВШ 2,55 [1,04–6,26]) (таблиця).

Як можна пояснити отримані результати? Відповідно до інструкції, препарат Метіда містить 300 мг магнію в 1 саше і на 75% задовольняє добову потребу людини в цьому макроелементі, усуваючи його дефіцит та попереджаючи передозування. Розчин цитрату магнію ефективніший при компенсації і профілактиці порушень електролітного балансу, ніж сухі форми (таблетки, капсули). Вода є найкращим розчинником для цитрату магнію, тому одержуваний розчин характеризується максимально можливою біодоступністю іонів магнію і цитрату [32].

Цитрат магнію є однією з оптимальних органічних солей для корекції дефіциту магнію, які використовують як активну діючу речовину в сучасних пероральних магнієвмісних препаратах. Цитрат магнію має низку суттєвих переваг у порівнянні як з неорганічними солями магнію (оксид, сульфат, хлорид магнію), так і з лактатом магнію. Він характеризується одним із найвищих показників розчинності і засвоюваності серед органічних і неорганічних солей магнію. З іншого боку, цитрат є центральною ланкою у циклі Кребса і необхідний для синтезу аденозинтрифосфornoї кислоти й енергетичного обміну в мітохондріях (інша назва циклу Кребса – цитратний цикл). При цьому метаболізм цитрату передбачає утилізацію у вуглекислий газ і воду, що робить його ідеальним переносником магнію саме всередину клітин [11]. Цитрат магнію – ефективний тромболітик, оскільки і магній, і цитрат мають власну антикоагулянтну дію. Цитрат активує осмосенсорний канал типу TRPV4, що чинить прямий вплив на рН і гомеостаз електролітів, здійснює активацію калікреїну, сприяючи тромболізу [32]. Цитрат магнію має високу біозасвоюваність – 37% (наприклад, для магнію оксиду та для магнію сульфату цей показник становить тільки 5%), крім того, цитрат сприяє швидкому надходженню магнію всередину клітин, при цьому надаючи субстрат для утворення клітинами енергії.

Висока активність комбінованого препарату, що містить магній і вітамін В₆ (піридоксин), зумовлена синергізмом дії його складових: піридоксин збільшує концентрацію магнію в плазмі та еритроцитах і знижує кількість магнію, що виводиться з організму; покращує всмоктування магнію в травному тракті, його проникнення і фіксацію в клітинах. Магній, у свою чергу, активізує процес трансформації в печінці піридоксину в його активний метаболіт піридоксальфосфат [11].

З препаратом Метіда дуже легко дотримуватися режиму лікування – високодозовий коктейль із органічного магнію (300 мг) і вітаміну В₆ (30 мг) з одноразовим добовим прийомом забезпечує безперервне отримання необхідної дози магнію протягом усього курсу лікування.

Таблиця. Ускладнення вагітності та своєчасність пологів у обстежених жінок, абс. ч. (%)

Показник	Група О (n = 110)	Група П (n = 105)	Група К (n = 53)	ВШ _{о-п} [95% ДІ]
Загроза викидня	24 (21,82) ^{к,п}	38 (36,19) ^{к,о}	3 (5,66)	0,49 [0,27–0,90]
Викидень	4 (3,64) ^п	12 (11,43) ^{к,о}	0 (0,00)	0,29 [0,09–0,94]
Анемія	33 (30,00)	41 (39,05) ^к	9 (16,98)	0,67 [0,38–1,18]
Анемія середнього та тяжкого ступеня	5 (4,55)	10 (9,52)	1 (1,89)	0,45 [0,15–1,37]
Загроза передчасних пологів	6 (5,45) ^п	15 (14,29) ^{к,о}	2 (3,77)	0,35 [0,13–0,93]
Дисфункція плаценти	14 (12,73) ^п	30 (28,57) ^{к,о}	2 (3,77)	0,37 [0,18–0,74]
Синдром затримки росту плода	3 (2,73)	5 (4,76)	0 (0,00)	0,56 [0,13–2,41]
Прееклампсія	2 (1,82) ^п	9 (8,57) ^{к,о}	0 (0,00)	0,20 [0,04–0,94]
Гестаційний цукровий діабет	6 (5,45) ^п	15 (14,29) ^{к,о}	0 (0,00)	0,35 [0,13–0,93]
Набряки вагітних	7 (6,36)	14 (13,33)	2 (3,77)	0,44 [0,17–1,14]
Своєчасні пологи	98/106 (92,45)	77/93 (82,80)	50 (94,34)	2,55 [1,04–6,26]
Передчасні пологи	8/106 (7,55) ^п	16/93 (17,20) ^{к,о}	3 (5,66)	0,39 [0,16–0,97]

^{к,о,п} статистично значущі вірогідності відносно відповідних показників груп К, О, П, $p < 0,01$

ВИСНОВКИ

Магній – життєво необхідний макроелемент, який бере активну участь у забезпеченні фізіологічного перебігу вагітності та нормального розвитку плода. Результати проведеного дослідження свідчать про необхідність визначення параметрів магнієвого дефіциту за вмістом магнію в еритроцитах, оскільки його рівень у сироватці крові при цьому ще є нормальним, тобто знаходиться в межах референтного інтервалу.

Сучасний рівень знань і діагностичних можливостей диктує необхідність і дає можливість проведення профілактичних заходів щодо запобігання дефіциту магнію під час гестації, починаючи з найбільш ранніх її термінів. Застосування магніємісного препарату Метіда з першого тижня вагітності дозволило оптимізувати її перебіг і результат та

знижити число випадків загрози викидня і передчасних пологів, дисфункції плаценти, гестаційного цукрового діабету, зменшити кількість передчасних пологів та збільшити число своєчасних.

Вкрай важливими властивостями препарату є безпека і біодоступність магнію, який міститься в ньому. Органічний магній, який є основою препарату Метіда, походить з природної сировини з Мертвого моря, що є підґрунтям його високої біодоступності. Безпечність застосування підвищує відсутність синтетичних добавок. При цьому Метіда має максимальний комплаєнс, а це, в свою чергу, забезпечує високу ефективність (висока доза, прийом 1 раз на добу, зручність у використанні). Розчинна форма, в свою чергу, забезпечує хорошу засвоюваність магнію.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аржанова, О.Н.

Причини акушерських ускладнень у пацієнток після вспомогательных репродуктивных технологий / О.Н. Аржанова, Ю.М. Папкачева, Р.В. Капустин и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – № 66, Т. 3. – С. 25–33.

Arzhanova, O.N., Paikacheva, Y.M., Kapustin, R.V., et al. "Causes of obstetric complications in patients after assisted reproductive technologies." *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 66.3 (2017): 25–33. DOI: 10.17816/JOWD66325-33

2. Бекетова, Г.В.

Магний и здоровье детей: что нового? / Г.В. Бекетова, Т.Н. Гнатенко // Педиатрия. Восточная Европа. – 2016. – № 4 (4). – С. 604–620.

Beketova GV, Gnatenko TN. Magnesium and Children's Health: What's New? *Pediatrics. Eastern Europe*. 2016; 4 (4): 604–20.

3. Бурчинский, С.Г.

Проблема дефицита магния в организме: методы фармакологической коррекции / С.Г. Бурчинский // Health-ua.com (спеціалізований медичний портал). – 2015.

Burchinsky, S.G.

"The problem of magnesium deficiency in the body: methods of pharmacological correction." *Health-ua.com (specialty medical portal)* (2015). Available from: [https://health-ua.com/article/18362-problema-defitsita-magniya-v-organizme-metody-farmakologicheskoy-korrekcii].

4. Дадак, К.

Дефицит магния в акушерстве и гинекологии / К. Дадак // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2013. – № 7 (2). – С. 6–14.

Dadak, K.

"Magnesium deficiency in obstetrics and gynecology." *Obstetrics, gynecology, reproduction* 7.2 (2013): 6–14.

5. Дикке, Г.Б.

Мифы и факты применения магния в акушерской практике / Г.Б. Дикке // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2017. – № 11 (3). – С. 59–68.

Dikke, G.B.

"Myths and facts of the magnesium use in obstetric practice." *Obstetrics, gynecology, reproduction* 11.3 (2017): 59–68. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.059-068

6. Дикке, Г.Б.

Роль магния при физиологической беременности. Контраверсии и доказательства / Г.Б. Дикке // Медицинский совет. – 2016. – № 19. – С. 96–102.

Dikke, G.B.

"The role of magnesium in physiological pregnancy. Contraversion and proof." *Meditsinskiy sovet* 19 (2016): 96–102.

7. Марушко, Ю.В.

Обґрунтування застосування препаратів магнію в педіатричній практиці (огляд літератури) / Ю.В. Марушко, Т.В. Гишак // Сучасна педіатрія. – 2016. – № 6 (78). – С. 27–32.

Marushko, Y.V., Gishchak, T.V.

"Rationale for the use of magnesium supplements in pediatric practice (literature review)." *Modern pediatrics* 6.78 (2016): 27–32. DOI: 10.15574/SP.2016.78.27

8. Резолюция III международного экспертного совета по проблемам дефицита магния в акушерстве и гинекологии. Акушерство и гинекология. – 2015. – № 12. – С. 153.

Resolution III of the International Expert Council on Magnesium Deficiency in Obstetrics and Gynecology. *Obstetrics and Gynecology* 12 (2015): 153.

9. Серов, В.Н.

Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных / В.Н. Серов, Д.В. Блинов, У.В. Зимовина, Э.М. Джобава // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 6. – С. 33–40.

Serov, V.N., Blinov, D.V., Zimovina, U.V., Dzhobava, E.M.

"Results of a study on the prevalence of magnesium deficiency in pregnant women." *Obstetrics and Gynecology* 6 (2014): 33–40

10. Шелаева, Е.В.

Особенности ведения беременности высокого риска после процедуры экстракорпорального оплодотворения (описание и обсуждение клинического наблюдения) / Е.В. Шелаева, Е.В. Мушина, М.И. Ярмолинская и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – № 6 (67): 112–118.

Shelayeva, E.V., Musina, E.V., Yarmolinskaya, M.I., et al.

"Features of high-risk pregnancy management after in vitro fertilization (description and discussion of clinical observation)." *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 67/6 (2018): 112–8. DOI: 10.178/JOWD676112-118

11. Шурпяк, С.О.

Соматичні та акушерські аспекти дефіциту магнію (Клінічна лекція) / С.О. Шурпяк // Здоров'я жінки. – 2016. – № 8 (114). – С. 10–17.

Shurpyak, S.O.

"Somatic and obstetric aspects of magnesium deficiency (Clinical lecture)." *Women's health* 8.114 (2016): 10–7.

12. Al Alawi, A.M., Majoni, S.W., Falhammar, H.

"Magnesium and Human Health: Perspectives and Research Directions." *Int J Endocrinol* 2018 (2018): 9041694. DOI: 10.1155/2018/9041694

13. Antwi-Boasiako, C., Kusi-Mensah, Y.A., Hayfron-Benjamin, C., et al.

"Total Serum Magnesium Levels and Calcium-To-Magnesium Ratio in Sickle Cell Disease." *Medicina (Kaunas)* 55.9 (2019): 547. DOI: 10.3390/medicina55090547

14. Asemi, Z., Karamali, M., Jamilian, M., et al.

"Magnesium supplementation affects metabolic status and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *The American Journal of Clinical Nutrition* 102.1 (2015): 222–9. DOI: 10.3945/ajcn.114.098616

15. Bertinato, J., Wu Xiao, C., Ratnayake, W.M., et al.

"Lower serum magnesium concentration is associated with diabetes, insulin resistance, and obesity in South Asian and white Canadian women but not men." *Food & Nutrition Research* 59.1 (2015): 25974. DOI: 10.3402/fnr.v59.25974

16. de Baaij, J.H.F., Hoenderop, J.G.J., Bindels, R.J.M.

"Magnesium in man: implications for health and disease." *Physiological Reviews* 95.1 (2015): 1–46. DOI: 10.1152/physrev.00012.2014

17. Duley, L., Gülmezoglu, A.M., Chou, D.

"Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia." *Cochrane Database Syst Rev* 9 (2010): CD002960. DOI: 10.1002/14651858.CD002960.pub2

18. Ekim, M., Ekim, H., Yilmaz, Y.K., et al.

"Study on relationships among deep vein thrombosis, homocysteine & related B group vitamins." *Pak J Med Sci* 31.2 (2015): 398–402. DOI: 10.12669/pjms.312.6049

19. Galan, P., Preziosi, P., Durlach, V., et al.

"Dietary magnesium intake in a French adult population." *Magnesium* 10.4 (1997): 321–8.

20. Grober, U., Schmidt, J., Kisters, K.

"Magnesium in prevention and therapy." *Nutrients* 7.9 (2015): 8199–226. DOI: 10.3390/nu7095388

21. Hron, G., Lombardi, R., Eichinger, S., et al.

"Low vitamin B6 levels and the risk of recurrent venous thromboembolism." *Haematologica* 92.9 (2007): 1250–3. DOI: 10.3324/haematol.11318

22. Jahnhen-Dechent, W., Ketteler, M.

"Magnesium basics." *Clinical Kidney Journal* 5 Suppl. 1 (2012): i3–i14. DOI: 10.1093/ndtplus/sfr163

23. Jamilian, M., Samimi, M., Faraneh, A.E., et al.

"Magnesium supplementation affects gene expression related to insulin and lipid in patients with gestational diabetes." *Magnesium* 30.3 (2017): 71–9. DOI: 10.1684/mrh.2017.0425

24. Jin, S., Sha, L., Dong, J., et al.

"Effects of Nutritional Strategies on Glucose Homeostasis in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *Diabetes Res* 2020 (2020): 6062478. DOI: 10.1155/2020/6062478

25. Khan, A.A., Koch, C.A., Van Uum, S., et al.

"Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus." *Eur J Endocrinol* 180.3 (2019): P1–P22. DOI: 10.1530/EJE-18-0609

26. Kunkel, H.O., Pearson, P.B., Schweigert, B.S.

"The photoelectric determination of magnesium in body fluids." *J Lab Clin Med* 32.8 (1947): 1027–33.

27. Makrides, M., Crowther, C.A.

"Magnesium supplementation in pregnancy." *Cochrane Database Syst Rev* 4 (2001): CD000937. DOI: 10.1002/14651858.CD000937. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 4 (2014): CD000937.

28. Martin, K.J., Gonzalez, E.A., Slatopolsky, E.

"Clinical consequences and management of hypomagnesemia." *Journal of American Society of Nephrology* 20.11 (2009): 2291–5. DOI: 10.1681/ASN.2007111194

29. Medication Errors in Labor and Delivery: Reducing Maternal and Fetal Harm. Pennsylvania Patient Safety Advisory 6 Suppl. 1 (2009): 1–6. Available from: [http://patientsafety.pa.gov/ADVISORIES/documents/2009sup1_01.pdf], last accessed Nov 14, 2020.

30. Moraes, J.B.S., Severo, J.S., de Alencar, G.R.R., et al.

"Effect of magnesium supplementation on insulin resistance in humans: a systematic review." *Nutrition* 38 (2017): 54–60. DOI: 10.1016/j.nut.2017.01.009

31. Pilchova, I., Klacanova, K., Tatarkova, Z., et al. "The involvement of Mg²⁺ in regulation of cellular and mitochondrial functions." *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017 (2017): 8. DOI: 10.1155/2017/6797460.6797460
32. Prokopovich, O.A., Kalacheva, A.G., Torshin, I.Y., et al. "Prospects for the use of soluble organic magnesium." *Meditsinskiy sovet* 11 (2015): 90–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-11-90-97
33. Viering, D.H.H.M., de Baaij, J.H.F., Walsh, S.B., et al. "Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview." *Pediatric Nephrology* 32.7 (2017): 1123–35. DOI: 10.1007/s00467-016-3416-3
34. Williamson, M.A., Snyder, L.M., Wallach, J.B. *Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests*. 9th. Philadelphia, PA, USA. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins (2011), XVI, 1143.
35. World Health Organization. *Calcium and Magnesium in Drinking Water: Public health significance*. Geneva. WHO Press (2009).
36. Young, G.L., Jewell, D. "Interventions for leg cramps in pregnancy." *Cochrane Database Syst Rev* 1 (2002): CD000121. DOI: 10.1002/14651858.CD000121
37. Claxton, A.J., et al. "A Systematic Review of the Associations Between Dose Regimens and Medication Compliance." *Clinical therapeutics* 23.8 (2001): 1296–1310.
38. Kane, J.M., Kishimoto, T., Correll, C.U. "Non-adherence to treatment in patients with psychotic disorders: epidemiology, predisposing factors and tactics." *World Psychiatry* 12 (2013): 216–26. □

МАГНІЙ У ПРОФІЛАКТИЦІ ГЕСТАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК ІЗ ВАГІТНІСТЮ, ІНДУКОВАНОЮ В ЦИКЛІ ДРТ

О.М. Носенко, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології № 1 ОНМедУ, м. Одеса

Ф.О. Ханча, к. мед. н., асистент кафедри акушерства та гінекології Донецького НМУ ім. Максима Горького, м. Лиман

У статті наведені дані щодо ролі магнію в забезпеченні життєдіяльності людського організму, репродукції і розвитку акушерських ускладнень. Розглянуті методи діагностики та препарати для корекції магнієвого дефіциту.

Метою дослідження стало вивчення ефективності застосування комплексного водорозчинного засобу, що містить цитрат магнію і вітамін В₆, в профілактиці ускладнень вагітності, індукованої в циклах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Матеріали та методи. Під наглядом перебувало 215 жінок із вагітністю, індукованою в циклах ДРТ, які були рандомізовані на дві групи: основна група (110 жінок) отримувала з профілактичною метою комплексний водорозчинний препарат Метіда, що містить 1970 мг цитрату магнію (в перерахунку на елементарний магній 300 мг) і 30 мг вітаміну В₆, 1 раз на добу з 1 по 36 тижні вагітності. Група порівняння (105 жінок) препарат магнію не отримувала. Групу контролю склали 53 умовно здорові жінки з вагітністю після природного зачаття.

Вивчали рівні сироваткового і еритроцитарного магнію в 6–8, 18–20 і 30–32 тижні гестації. Оцінювали клінічний перебіг вагітності і пологів. Параметри магнієвого дефіциту слід визначати за вмістом магнію в еритроцитах, оскільки його рівень у сироватці крові при цьому є ще нормальним, тобто знаходиться в межах референтного інтервалу.

Результати. Застосування препарату Метіда в жінок із індукованою вагітністю в циклах ДРТ порівняно з групою, в якій препарати магнію не призначалися, привело до зниження числа випадків загрози передчасних пологів у 2,62 разу, дисфункції плаценти – в 2,24 разу, гестаційного цукрового діабету – в 2,62 разу, передчасних пологів – у 2,28 разу і до збільшення числа своєчасних пологів у 1,12 разу.

Висновок. Застосування магнієвмісного препарату Метіда з найбільш ранніх термінів дозволило оптимізувати перебіг і результат вагітності, знизити число випадків загрози викидня та низки ускладнень, а також збільшити число своєчасних пологів. Важливими властивостями препарату Метіда є безпека і біодоступність магнію, який міститься в ньому. Препарат має максимальний комплаєнс – високу ефективність і засвоюваність.

Ключові слова: магній, вагітність, допоміжні репродуктивні технології, дефіцит магнію, акушерські ускладнення, медикаментозна корекція, Метіда.

MAGNESIUM IN THE PREVENTION OF GESTATIONAL COMPLICATIONS IN WOMEN WITH PREGNANCY INDUCED IN THE ART CYCLE

O.M. Nosenko, MD, professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Odesa National Medical University, Odesa

F.O. Khancha, PhD, assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Donetsk National Medical University named after Maxim Gorky, Lyman

This article provides data on the role of magnesium in ensuring the vital activity of the human body, its role in reproduction and the development of obstetric complications. The methods of diagnostics and medications for the correction of magnesium deficiency are considered.

Purpose of the study was to examine the effectiveness of complex water-soluble agent containing magnesium citrate and vitamin B₆ in the complications prevention of pregnancy induced in cycles of assisted reproductive technologies (ART).

Materials and methods. 215 women with pregnancy induced in ART cycles were randomized into two groups: the main group received a prophylactic complex water-soluble drug Metida containing magnesium citrate 1970 mg (elemental magnesium 300 mg) and vitamin B₆ 30 mg from 1 to 36 weeks of pregnancy, 1 time per day. The comparison group (105 women) did not receive magnesium. The control group consisted of 53 relatively healthy women with pregnancy after natural conception.

Serum and erythrocyte magnesium levels were studied at 6–8, 18–20 and 30–32 weeks of gestation. Clinical course of pregnancy and childbirth were evaluated. Magnesium deficiency should be determined by the content of magnesium in erythrocytes, as its level in serum is still normal, i.e. within the reference interval.

Results. Metida in women with induced pregnancy in ART cycles compared to the group in which magnesium drugs were not prescribed reduced the number of preterm birth in 2.62 times, placental dysfunction in 2.24 times, gestational diabetes mellitus in 2.62 times, premature birth in 2.28 times and increased the number of timely births in 1.12 times.

Conclusion. Use of the magnesium-containing drug Metida from the earliest stages of pregnancy has optimized the course and outcome of pregnancy and reduced the number of miscarriage and complications, as well as increased the number of timely births. Safety and bioavailability of magnesium are important properties of Metida. This drug has maximum compliance – high efficiency and digestibility.

Keywords: magnesium, pregnancy, assisted reproductive technologies, magnesium deficiency, obstetric complications, drug correction, Metida.

МАГНІЙ В ПРОФІЛАКТИЦІ ГЕСТАЦІЙНИХ ОСЛОЖНЕНЬ У ЖІНОК С БЕРЕМЕННОСТЮ, ИНДУЦИРОВАННОЙ В ЦИКЛЕ ВРТ

Е.Н. Носенко, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології № 1 ОНМедУ, г. Одеса

Ф.А. Ханча, к. мед. н., асистент кафедри акушерства та гінекології Донецького НМУ ім. Максима Горького, г. Лиман

В статье приведены данные о роли магния в обеспечении жизнедеятельности человеческого организма, репродукции и развитии акушерских осложнений. Рассмотрены методы диагностики и лекарственные препараты для коррекции магниевого дефицита.

Целью исследования стало изучение эффективности применения комплексного водорастворимого средства, содержащего цитрат магния и витамин В₆, в профилактике осложнений беременности, индуцированной в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 215 женщин с беременностью, индуцированной в циклах ВРТ, которые были рандомизированы на две группы: основная группа (110 женщин) получала с профилактической целью комплексный водорастворимый препарат Метид, содержащий 1970 мг цитрата магния (в пересчете на элементарный магний 300 мг) и 30 мг витамина В₆, 1 раз в сутки с 1 по 36 неделю беременности. Группа сравнения (105 женщин) препарат магния не получала. Группу контроля составили 53 условно здоровые женщины с беременностью после естественного зачатия.

Изучали уровни сывороточного и эритроцитарного магния на 6–8, 18–20 и 30–32 неделях гестации. Оценивали клиническое течение беременности и родов. Параметры магниевого дефицита следует определять по содержанию магния в эритроцитах, поскольку его уровень в сыворотке крови при этом еще является нормальным, то есть находится в пределах референтного интервала.

Результаты. Применение препарата Метид у женщин с индуцированной беременностью в циклах ВРТ по сравнению с группой, в которой препараты магния не применялись, привело к снижению числа случаев угрозы преждевременных родов в 2,62 раза, дисфункции плаценты – в 2,24 раза, гестационного сахарного диабета – в 2,62 раза, преждевременных родов – в 2,28 раза и к увеличению числа своевременных родов в 1,12 раза.

Вывод. Применение магнийсодержащего препарата Метид с самых ранних сроков беременности позволило оптимизировать ход и исход беременности, снизить количество случаев угрозы выкидыша и ряда осложнений, а также увеличить число своевременных родов. Важными свойствами препарата Метид являются безопасность и биодоступность магния, который в нем содержится. Препарат имеет максимальный комплаєнс – высокую эффективность и усвояемость.

Ключевые слова: магний, беременность, вспомогательные репродуктивные технологии, дефицит магния, акушерские осложнения, медикаментозная коррекция, Метид.