



## Применение сульфата магния у женщин с риском преждевременных родов для нейропротекции плода

**У детей, рожденных недоношенными, отмечают более высокий риск смерти в первые недели жизни. Если они выживают, то для них характерен более высокий риск неврологических нарушений, таких как церебральный паралич, слепота, глухота или когнитивная дисфункция (задержка в развитии или интеллектуальные нарушения), а также более высокий риск инвалидности в результате этих неврологических нарушений (Doyle 2001; VICS 1997). Поскольку частота преждевременных родов постоянно растет, в частности в Соединенных Штатах в 2006 году он составил 12,8% (Martin, 2007), то приходится ожидать повышения смертности и неблагоприятных неврологических исходов у новорожденных. Церебральный паралич и когнитивная дисфункция являются наиболее частыми неврологическими нарушениями, и любая терапия, которая может снизить их частоту, соответственно приведет к сокращению количества неврологических нарушений и инвалидности у выживших недоношенных младенцев в целом.**

Детский церебральный паралич – термин, служащий для описания ряда различных заболеваний или состояний, которые могут возникнуть на любом этапе развития мозга, включающих расстройство движения и/или позы и нарушение моторной функции, которое является постоянным, но может меняться с течением времени (Oxford Register 2001; SCPE 2000). Церебральный паралич остается наиболее частой причиной тяжелой инвалидности в детстве, его распространенность составляет 2 на 1 тыс. живорожденных (Oxford Register, 2001; Stanley, 1994). До 20 лет доживает 92% больных детей (Hutton, 1994). Более того, эта патология вносит существенный вклад в бремя болезней в зрелом возрасте.

Основными факторами риска развития церебрального паралича являются преждевременные роды (гестационный возраст менее 34 недель) и очень низкая масса тела (менее 1500 г) (Drummond, 2002; Lorenz, 1998; Pharoah, 1998; Winter, 2002), которые ответственны за 17-32% всех случаев заболевания.

Более 10% всех преждевременных родов отмечают в случае многоплодной беременности, при которой частота рождения детей с церебральным параличом выше, чем при беременности одним плодом. В двойне в семь раз, а в тройне в 47 раз выше риск церебрального паралича по сравнению с новорожденными в результате одноплодной беременности (Петтерсон, 1993).

Данные популяционных регистров показывают, что распространенность церебрального паралича у новорожденных с низкой и очень низкой массой тела растет (Drummond, 2002; Hagberg, 2001; Oxford Register, 2001; Stanley, 1992). Однако не все популяционные регистры сообщают об увеличении частоты церебрального паралича у детей с очень низкой массой тела при рождении, некоторые из них свидетельствуют о снижении (Himmelman, 2005; Surman, 2003). В отличие от гипотез, высказанных в предыдущих анализах, регистр Drummond (2002) подтверждает, что повышение распространенности церебрального паралича обусловлено увеличением его частоты у недоношенных, а не у рожденных в срок младенцев. Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) являются

известным фактором риска развития церебрального паралича (Kuban, 1994). Чем меньше гестационный возраст при рождении, тем выше риск ВЖК и перивентрикулярной лейкомаляции (Vermeulen, 2001).

В целях смягчения последствий церебрального паралича у недоношенных новорожденных, усилия должны быть направлены на первичную профилактику.

Первое сообщение о том, что применение у беременных сульфата магния связано со снижением риска ВЖК с 18,9% до 4,4% у детей, рожденных с массой тела менее 1500 г, было представлено в 1992 году (Kuban, 1992). Анализ результатов исследования случай-контроль (California Cerebral Palsy project) был посвящен изучению эффекта сульфата магния на плод и его связи с уменьшением частоты церебрального паралича у младенцев, рожденных с массой тела менее 1500 г (Nelson, 1995). Основную группу составили дети с церебральным параличом, рожденные в результате одноплодной беременности с массой тела менее 1500 г. Контрольную сформировали на основе случайной выборки из младенцев с массой тела менее 1500 г из той же популяции новорожденных. Магния сульфат давали матери во время родов, что обусловило заметное снижение риска церебрального паралича (относительный риск (ОР) 0,14, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,05-0,51).

В других обсервационных исследованиях также установлено снижение частоты церебрального паралича у недоношенных младенцев в результате введения беременным сульфата магния (Hauth, 1995; Schendel, 1996; Wiswell, 1996), а в отдельных случаях установлено сокращение риска ВЖК (Finesmith, 1997; Perlman, 1994; Wiswell, 1996) и перинатальной смертности (Grether, 1998). Однако не во всех обсервационных исследованиях установлена польза применения сульфата магния в пренатальном периоде для снижения риска ВЖК (Canterino, 1999; Kimberlin, 1998; Paneth, 1997; Weintraub, 2001), церебрального паралича (Grether 2000; O'Shea 1998; Paneth 1997) и перинатальной смертности (Kimberlin, 1998). Результаты только обсервационных исследований не могут быть основанием для изменения клинической практики.

Исследования на животных показали, что магний может обеспечивать нейропротекторный эффект (McDonald, 1990), в частности предупреждать гипоксические повреждения головного мозга, блокируя избыточное высвобождение глутамата через кальциевые каналы. Мозг плода и новорожденного считается более восприимчивым к повреждению, вызванному высвобождением глутамата. Следовательно, блокада рецепторов глутамата посредством таких веществ, как магний, может снизить риск повреждения в перинатальном периоде (Espinoza, 1991).

Сульфат магния широко используется в акушерстве как противосудорожное средство для лечения эклампсии (Duley 2000; Duley 2003a; Duley 2003b), профилактики эклампсии у женщин с преэклампсией (Duley, 2003c; Sibai, 2003), он также использовался в качестве токолитика, хотя и не обладает достаточной эффективностью для предупреждения преждевременных родов (Crowther, 2002).

Сульфат магния вследствие его периферического сосудорасширяющего эффекта при внутривенной инфузии приводит к возникновению приливов, потливости и ощущению жара. Побочные эффекты, отмечающиеся у матери, связаны с дозировкой и скоростью инфузии. К ним относят тошноту, рвоту, головную боль, сердцебиение и, реже, отек легких. Назначение в дозах выше рекомендуемых терапевтических может привести к угнетению дыхания, его остановке, а также остановке сердца и смерти. У новорожденных гипермагниемия может привести к гипорефлексии, вялому сосанию и, реже, угнетению дыхания, что требует искусственной вентиляции легких (Levene, 1995; Lipsitz, 1971).

В обзоре дается оценка эффективности и безопасности применения сульфата магния в качестве нейропротектора для плода у женщин с риском преждевременных родов.

В обзор включены данные всех опубликованных, неопубликованных и продолжающихся рандомизированных испытаний, посвященных сравнению исходов у женщин с риском преждевременных родов в основной группе (применение пренатально сульфата магния) и в контрольной группе (с плацебо или без плацебо). Учитывались испытания, основная цель которых заключалась в предотвращении неврологических нарушений у нерожденного ребенка, или если основная цель была другой, но сообщалось об отдаленных неврологических исходах у младенцев. Анализировались только рандомизированные исследования, дизайн которых подразумевал достижение одной или нескольких конечных точек. Квази-рандомизированные исследования исключались из обзора.

Женщинам с риском преждевременных родов в основной группе назначали сульфат магния внутривенно, внутримышечно или перорально, контрольная группа

получала или не получала плацебо. В обзор не включали исследования, в которых сульфат магния применяли с первичной целью токолиза (Crowther, 2002), профилактики и лечения эклампсии (Duley, 2000; Duley, 2003; Duley, 2003), поддерживающей терапии после преждевременных родов (Crowther, 1998) или в качестве пищевой добавки во время беременности (Makrides, 2001), за исключением испытаний, учитывающих отдаленные неврологические исходы у детей.

Критериям включения соответствовали рандомизированные контролируемые исследования эффективности антенатального применения сульфата магния у женщин с угрозой родов в срок менее 37 недель. Для субанализа были выделены группы в соответствии с основным намерением исследования: нейропротекция у плода, нейропротекция у матери (преэклампсия) или другие намерения (токолиз).

В обзор включили пять испытаний (6145 детей). Антенатальная терапия сульфатом магния женщин с угрозой преждевременных родов достоверно снижала риск церебрального паралича у ребенка (ОР=0,68; 95% ДИ 0,54-0,87, пять исследований, 6145 детей). Также установлено достоверное уменьшение частоты дисфункции крупной моторики (ОР=0,61; 95% ДИ 0,44-0,85; четыре испытания, 5980 новорожденных). Не установлено статистически значимое влияние антенатальной терапии сульфатом магния на детскую смертность (ОР=1,04; 95% ДИ 0,92-1,17, пять исследований; 6145 новорожденных), или на частоту других неврологических нарушений, или инвалидность в первые несколько лет жизни. Антенатальное применение сульфата магния не оказывало влияния на комбинированную конечную точку – смертность и церебральный паралич, в то же время отметили достоверное снижение ее в группе нейропротекции у детей (ОР=0,85; 95% ДИ 0,74-0,98; четыре испытания; 4446 младенцев). Отмечены более высокие показатели частоты побочных эффектов со стороны матери в основной группе, не оказывавшие существенного влияния на основные осложнения у матери.

Таким образом, можно считать установленным нейропротекторный эффект для недоношенных новорожденных антенатальной терапии сульфатом магния женщин с риском преждевременных родов. Количество женщин, которых необходимо пролечить для предотвращения церебрального паралича у одного ребенка, составляет 63 (95% ДИ 43-155). Учитывая положительный эффект магния сульфата на функцию крупной моторики в раннем детстве, необходимо оценить отдаленные результаты лечения для определения потенциальных поздних неврологических эффектов, особенно на двигательные и когнитивные функции.

Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P. et al.  
Cochrane Database Syst Rev.  
2009 Jan 21; (1): CD004661

Подготовил **Олег Мазуренко**

