

Значение различных биологических сред в диагностике дефицита магния у женщин с привычным выкидышем и дисплазией соединительной ткани

Грудницкая Е. Н., Воскресенский С. Л.

Государственное учреждение образования

«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье представлены результаты определения магния в различных биологических средах у 15 женщин с привычным выкидышем и дисплазией соединительной ткани. Оценивали информативность содержания магния в сыворотке крови, суточной моче и слюне у женщин с привычным выкидышем и дисплазией соединительной ткани для выявления дефицита данного элемента. Было установлено, что в сыворотке крови у женщин с привычным выкидышем и дисплазией соединительной ткани показатели магния были в норме, в суточной моче — в 3,5 раза ниже нормы (различия достоверны по сравнению со здоровыми женщинами $p < 0,02$), в слюне — в 1,8 раза ниже (различия достоверны, $p < 0,003$). У всех женщин с привычным выкидышем и дисплазией соединительной ткани в слюне и у $93 \pm 7\%$ в суточной моче выявлен недостаток магния. Определение магния в суточной моче и слюне



является информативным. Эти биологические среды могут быть использованы для диагностики скрытого дефицита магния у женщин с привычным выкидышем и дисплазией соединительной ткани.

Ключевые слова: привычный выкидыш, дисплазия соединительной ткани, магний, сыворотка, суточная моча, слюна.

Введение. Привычный выкидыш (N96 по МКБ-10) — это два и более самопроизвольных прерывания беременности подряд. Повторяющиеся потери беременности возникают в результате нарушений репродуктивного и соматического здоровья женщины. Согласно данным отечественной и зарубежной литературы выделяют генетические, эндокринные, анатомические, тромбофилические, аутоиммунные и аллоиммунные причины невынашивания беременности [1].

В последние годы врачами всех специальностей большое внимание уделяется дисплазии соединительной ткани (ДСТ), имеющей особое значение в характеристике здоровья современного человека. Соединительная ткань имеется во всех органах и тканях человека. ДСТ — это гетерогенная группа заболеваний, обусловленная вовлечением в патогенез общих ферментных систем и различных структурных белков внеклеточного матрикса этой ткани, полигенной многофакторной природы. Распространенность ДСТ в человеческой популяции колеблется от 17 до 43 % [2]. Во многих органах присутствие соединительной ткани может достигать 50 % и более [3].

Не является исключением репродуктивная система женщин. Общность механизмов формирования множественных проявлений ДСТ распространяется и на все звенья репродуктивной системы, организация структуры и функции которых зависят от изменяющегося состояния коллагенов и матриксных белков. Поэтому рассмотрение акушерских осложнений, в частности, недержание плода в матке (привычное невынашивание), гибель эмбриона (погибшее плодное яйцо. Код O02.0 по МКБ-10), в аспекте «представительства» соединительной ткани в структуре женских репродуктивных органов, ее функционирования и нарушений метаболизма, обусловленных ДСТ, представляется актуальным.

Важная роль в анаболических процессах соединительной ткани отводится магнию. В частности, при достаточной его концентрации замедляется деградация и ускоряется белковый синтез новых молекул коллагена. Поэтому дефицит магния причастен к усилению катаболических процессов в соединительной ткани.

Диагностика дефицита магния в организме у человека в клинической практике осуществляется путем его определения спектрофотометрическим методом. Средой для исследования, как правило, служит сыворотка крови. Однако по данным литературы показатели содержания магния в этой среде далеко не всегда отражают его скрытый дефицит. Поэтому для выявления дефицита магния используют другие биологические среды — например, суточную мочу или слюну.

Цель работы — оценка информативности содержания ионов магния в сыворотке крови, суточной моче и слюне у женщин с привычным выкидышем при диагностированной ДСТ для выявления дефицита данного элемента.

Материалы и методы. Объектом исследования стали женщины, находившиеся на лечении в УЗ «Клинический родильный дом Минской области» с 2020 по 2021 г. с диагнозом «привычный выкидыш» и признаками ДСТ.

Критерии включения: два и более самопроизвольных аборта подряд и наличие у женщин внешних и висцеральных фенотипических признаков ДСТ.

Заключение о наличии ДСТ устанавливали в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями Белорусского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани» (2014) на основании совокупности указанных в медицинской документации диагнозов, поставленных врачами различных специальностей, в связи с наличием жалоб на состояние здоровья, с учетом имеющейся акушерской патологии. В исследование вошли женщины, имевшие не менее пяти из перечисленных признаков ДСТ: гипермобильность суставов, повышенная растяжимость кожи, сколиоз, врожденный вывих или дисплазия тазобедренных суставов, спонтанный пневмоторакс, нефроптоз, удвоение почки и/или мочевыводящих путей, повышенная кровоточивость (носовые и десневые кровотечения, обильные менструации), миопия, варикозное расширение вен нижних конечностей, пролапс митрального клапана [3].

Контрольную группу сформировали репродуктивно здоровые женщины с отсутствием указанных выше признаков ДСТ.

Общие условия включения — добровольное информированное согласие женщин на участие в научном исследовании.



В основную группу нашего исследования вошли 15 женщин от 24 до 36 лет с двумя и более выкидышами в анамнезе и ДСТ. Их средний возраст составил $30,3 \pm 3,7$ лет. Контрольную группу ($n = 8$) сформировали из репродуктивно здоровых женщин без признаков ДСТ в возрасте от 32 до 38 лет ($34,9 \pm 1,9$) года. Контрольная и основная группы отличались по возрасту ($p < 0,008$). Это связано с тем, что женщины контрольной группы уже выполнили свои репродуктивные планы, родили двух и более детей. По критериям ВОЗ они входят в группу позднего репродуктивного возраста (от 36 до 49 лет). Женщины основной группы еще не выполнили свои репродуктивные планы, по причине повторяющихся самопроизвольных абортов на ранних сроках беременности. По критериям ВОЗ они входят в группу раннего репродуктивного возраста (от 18 до 35 лет). Так как женщины обеих групп репродуктивного возраста, то другие параметры их здоровья могут сравниваться.

Определение магния выполняли в трех биологических средах: сыворотке крови, взятой из локтевой вены натощак; суточной моче; слюне, также взятой натощак.

Кровь для получения сыворотки брали как для рутинного биохимического исследования: утром (между 8 и 10 ч), до физической нагрузки и проведения диагностических процедур, в сухую стеклянную или пластиковую пробирку. После того как произошло свертывание крови, ее центрифугировали и отделяли сыворотку от сгустка.

Перед сбором анализа суточной мочи женщин инструктировали о последовательности выполнения ими действий для получения образца мочи для лабораторного исследования. Утром опорожнить мочевой пузырь как обычно (эта порция мочи не учитывалась). Зафиксировать время мочеиспускания, например 7:00. Последующие порции мочи в течение дня, ночи и первую утреннюю порцию следующего дня (например, в 8:00) собирать в чистую емкость вместимостью 2–3 л. Хранить в холодильнике ($+2 - +8$ °C) с плотно закрытой крышкой. Перемешивать содержимое каждый раз после сбора. После завершения сбора мочи содержимое емкости нужно точно измерить, обязательно тщательно перемешать и 30–50 мл перелить контейнер с крышкой. На контейнере нужно указать суточный объем мочи (диурез) в миллилитрах, например «Диурез: 1250 мл».

Слюну собирали путем сплевывания в чистые сухие полиэтиленовые пробирки после прополаскивания полости рта водой в течение 5–10 с.

Исследование полученных биологических сред проводили спектрофотометрическим методом в биохимическом анализаторе «BA 400» при помощи реагента Bio Systems S. A. Costa Brava, 30. 08030 Barsezona (Spain). Принцип метода основан на том, что магний, содержащийся в образце, вступает в реакцию с ксилидиновым синим в щелочной среде, образуя окрашенное комплексное соединение, которое определяется при спектрофотометрическом анализе.

Референтные значения для магния установлены в диапазоне нормальных значений для сыворотки крови — 0,7–0,98 ммоль/л, для мочи — 2,5–8,5 ммоль/сут, для слюны — 0,4–0,9 ммоль/л.

Статистическая обработка предусматривала установление достоверных различий между группами обследуемых по всем изучаемым признакам и стандартным критериям. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$. Статистическое обеспечение работы выполнено с использованием *U*-критерия Манна – Уитни (Mann – Whitney) для независимых групп и критерия Уилкоксона (Wilcoxon) для зависимых (ненормальное распределение данных и малочисленность групп).

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования установлено, что у большинства женщин с привычным выкидышем и ДСТ (87 ± 9 %) уровень магния в сыворотке крови находился в пределах нормальных значений. Так же у большинства здоровых женщин (88 ± 13 %) показатели магния в сыворотке крови были в норме. Средний показатель уровня магния в сыворотке крови в группе женщин с привычным выкидышем и ДСТ составил $0,9 \pm 0,02$ ммоль/л, у здоровых женщин — $0,8 \pm 0,05$ ммоль/л, показатели достоверно не различались ($p < 0,9$).

Полученные результаты указывают на то, что у большинства женщин обеих групп количество магния в сыворотке крови достаточное (согласно данным диапазона референтных значений для магния 0,7–0,98 ммоль/л).

Показатели уровня магния в суточной моче у женщин с привычным выкидышем и ДСТ и здоровых женщин имели различия. Так в группе женщин с привычным выкидышем и ДСТ у большинства (93 ± 7 %) установлены значения ниже референтных, т. е. менее 2,5 ммоль/сут. Средний показатель уровня магния в суточной моче в группе женщин с привычным выкидышем и ДСТ составил $1,5 \pm 0,3$ ммоль/сут. В группе здоровых женщин у большинства (75 ± 16 %) значения уровня магния в суточной моче находились в пределах референтных значений (2,5–8,5 ммоль/сут), средний показатель уровня магния у них составил $5,3 \pm 1,4$ ммоль/сут.

У женщин с привычным выкидышем и ДСТ уровень магния в суточной моче оказался ниже в 3,5 раза по сравнению со здоровыми женщинами и эти различия были достоверными ($p < 0,02$).

В нашем исследовании содержание магния в слюне у всех 15 женщин с привычным выкидышем и ДСТ оказался ниже референтных значений, т. е. менее 0,4 ммоль/л. Средний показатель уровня магния в этой группе составил $0,3 \pm 0,03$ ммоль/л. В группе здоровых женщин у 63 ± 18 % уровень магния был в пределах референтных значений (0,4–0,9 ммоль/л), средний показатель уровня магния в слюне составил $0,53 \pm 0,07$ ммоль/л, он оказался выше в 1,8 раза по сравнению с женщинами с привычным выкидышем и ДСТ — эта разница была достоверной ($p < 0,003$).

Магний — это положительно заряженный ион, четвертый по распространенности в организме человека и второй по количеству во внутриклеточной жидкости. Для многих белков он является кофактором, т. е. он присоединяется к белку и участвует в осуществлении его биологических функций. Низкий уровень магния сопряжен с эндотелиальной дисфункцией, снижением чувствительности к инсулину, гипертонией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом. Дефицит магния («недостаточность магния» E61.2 по МКБ-10) распространен у женщин детородного возраста как в развивающихся, так и в развитых странах. Потребность в магнии увеличивается во время беременности. Сочетание дефицита магния с дисплазией соединительной ткани приводит к различным осложнениям течения гестации, и в частности может приводить к самопроизвольному выкидышу [4].

По данным литературы измерение уровня магния в сыворотке крови — наиболее широко используемый метод, однако, он имеет значительные ограничения, которые не только затрудняют оценку дефицита, но и влияют на надежность исследований. Сыворотка крови — это плазма, лишенная фибриногена. При определении ионов магния в плазме крови учитывается его присутствие в составе белков плазмы крови. При получении сыворотки происходят потери магния в составе белков [5].

Необходимая концентрация магния в плазме крови поддерживается при помощи двух механизмов — обмена с клетками и всасывания в почках. Обмен магния между плазмой крови и клетками тканей происходит по принципу простой диффузии: при большей концентрации магния в плазме происходит его поступление внутрь клеток, а при большей концентрации магния внутри клетки магний выводится в плазму крови. В почках плазма отфильтровывается от белков крови, проходя через мембраны клубочков с образованием первичной мочи, которая содержит продукты распада — мочевину, мочевую кислоту, креатин, креатинин, аммиак и питательные вещества: аминокислоты, глюкоза, витамины, минеральные вещества. В канальцах почек из первичной мочи магний всасывается обратно в плазму крови.

Регуляция обратного всасывания магния осуществляется при помощи белков TRPM6 и TRPM7 (*transient receptor potential cation channel*) при участии рецептора CASR ($\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ — чувствительный рецептор). Белки и рецепторы имеют высокую чувствительность даже к незначительным колебаниям магния в плазме крови, при его понижении обратное всасывание увеличивается, плазма обогащается ионами магния, соответственно в самой моче концентрация магния будет низкой. При избыточной концентрации магния в плазме крови процесс обратного всасывания уменьшается, соответственно в самой моче концентрация ионов магния увеличится. Обмен магния с клетками и обратное всасывание его в почках поддерживает в динамике необходимый диапазон концентраций ионов магния в плазме крови [5].

Дефицит — термин, означающий «недостача» или «недостаточность», т. е. имеющееся количество не обеспечивает потребность в чем-либо. Для многих веществ в организме человека определен диапазон референтных значений. Это значит, что 95 % здоровых людей будут иметь то количество вещества, которое попадает в установленный как норма диапазон значений, и при таких величинах обеспечивается нормальное функционирование организма.

В живых организмах совокупность процессов регулирования обеспечивает необходимые режимы их функционирования, достижение определенных целей или полезных для организма приспособительных результатов. Управление процессами жизнеобеспечения при их отклонении предусматривает наличие механизмов, способных определить разность между задаваемым и фактическим значением регулируемой величины или функции. Эта разность используется для выработки регулирующего воздействия на объект регуляции, которое уменьшает величину отклонения.

Примером такого управления служит перераспределение магния из депо (кости, мышцы, эритроциты) в плазму крови при его повышенных потребностях. Фактически необходимо одно количество магния, а поступает с пищей меньше. Необходимая разница в количестве восполняется путем изъятия из мест накопления. Итогом данного механизма является постоянное обеспечение организ-

ма необходимым количеством магния. Если поступление этого элемента в организм возобновляется в достаточном количестве, то «запасы» магния не уменьшаются.

Если поступление магния ограничено или возникает необходимость в повышенном потреблении (например, стресс, беременность, дисплазия соединительной ткани), то имеющаяся недостаточность проявляется в уменьшении его выведения из организма, т. е. в суточной моче и слюне его станет меньше, чем референтные значения нормы. Длительный и выраженный дефицит магния проявляется снижением количества магния в плазме крови ниже референтных значений, т. е. дефицит становится очевидным при проведении клинического биохимического исследования крови. Имеющиеся знания о механизмах всасывания и диффузии для поддержания уровней магния в плазме крови в физиологическом диапазоне указывают на то, что истощение главных депо магния может долго оставаться незамеченным, если определяются только уровни магния в сыворотке или в плазме крови. Низкий уровень магния в сыворотке крови является показателем значительного и длительного дефицита магния в организме.

Для предупреждения длительного и выраженного дефицита необходимо определение магния в выделительных биологических средах (суточная моча, слюна).

В нашем исследовании мы не установили недостаточность магния у женщин с привычным выкидышем и ДСТ в сыворотке крови, так как в плазме осуществляется поддержание определенного диапазона концентраций ионов магния в динамике.

Другая среда (суточная моча) была нами использована для определения в ней ионов магния, так как физиологический механизм диффузии и всасывания магния позволяет нам установить его нехватку в организме, при нормальных значениях в сыворотке крови. Содержание магния в суточной моче характеризует общее выведение магния из организма. Полученные нами результаты содержания магния в суточной моче у женщин с привычным выкидышем и ДСТ показали у них снижение уровня этого элемента по сравнению со здоровыми женщинами. При том что в сыворотке крови таких различий выявлено не было. Полученные данные были достоверными ($p < 0,02$).

Анализ содержания магния в слюне является малоинвазивным, доступным и оперативным. Поэтому слюна, как среда для исследования магния, была выбрана нами для ранней диагностики скрытой недостаточности магния. Полученные результаты исследования магния в этой биологической среде показали, что у женщин с привычным выкидышем и ДСТ в слюне уровень магния достоверно ниже, чем у здоровых женщин ($p < 0,003$).

Таким образом, в суточной моче и в слюне показатели магния у женщин с привычным выкидышем и ДСТ были ниже, чем у здоровых женщин. Исследование сыворотки крови не позволило установить низкие значения магния у женщин с привычным выкидышем и ДСТ.

Заключение. На основании результатов проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

- У здоровых женщин, включенных в исследование, уровень магния в биологических средах (сыворотка, суточная моча, слюна) был в норме.
- У женщин с привычным выкидышем и ДСТ уровень магния в сыворотке крови находился в пределах референтных значений, т. е. в норме.
- Показатели магния в суточной моче у женщин с привычным выкидышем и ДСТ были в 3,5 раза ниже нормы $1,5 \pm 0,3$ ммоль/сут, разница оказалась достоверной ($p < 0,02$).
- Уровень магния в слюне у женщин с привычным выкидышем и ДСТ был в 1,8 раза ниже, чем у здоровых женщин $0,3 \pm 0,03$ ммоль/л, разница оказалась достоверной ($p < 0,003$).

Достоверность различий значений уровня магния в суточной моче и слюне у женщин с привычным выкидышем и ДСТ по сравнению со здоровыми женщинами позволяет использовать эти биологические среды для диагностики недостаточности магния при нормальных показателях этого элемента в сыворотке крови и подозрении на его дефицит. Женщины с привычным выкидышем и ДСТ относятся к группе риска по скрытому дефициту магния, так как потребности в этом элементе у них повышены из-за нарушения анаболических процессов соединительной ткани. Определение магния в суточной моче и слюне является информативным. При нормальных показателях магния в сыворотке крови позволит обеспечить его своевременное выявление, восполнение и снизить риск осложнения течения гестации.

Литература

1. Неразвивающаяся беременность / под ред. В. Е. Радзинского. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 176 с.



2. Клинические рекомендации Российского научного общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2018. — Т. 13, № 1, 2. — С. 137–209.

3. Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани: Национальные клинические рекомендации / Е. Л. Трисветова [и др.]. — Минск: Доктор Дизайн, 2014. — 72 с.

4. Лукина, Т. С. Терапия препаратами магния при беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т. С. Лукина, О. Г. Павлов // Вестник новых медицинских технологий. — 2014. — № 1. — С. 78–82.

5. Громова, О. А. Нормативы при диагностике дефицита магния в различных биосубстратах / О. А. Громова, И. Ю. Торшин // Человек и лекарство. Казахстан. — 2019. — № 9. — С. 59–69.

The importance of different biological environments in the diagnosis of magnesium deficiency in women with habitual miscarriage and connective tissue dysplasia

Hrudnitskaya E. N., Vosckresenskiy S. L.

*State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»,
Minsk, Republic of Belarus*

The article presents the results of the determination of magnesium in various biological media in 15 women with habitual miscarriage and connective tissue dysplasia. The informative content of magnesium in blood serum, daily urine and saliva in women with habitual miscarriage and connective tissue dysplasia was evaluated to identify the deficiency of this element. It was found that in the blood serum of women with habitual miscarriage and connective tissue dysplasia, magnesium levels were normal, in the daily urine — 3.5 times lower than normal (differences are significant compared to healthy women $p < 0.02$), in saliva — 1.8 times lower (differences are significant, $p < 0.003$). In all women with habitual miscarriage and connective tissue dysplasia in saliva and in $93 \pm 7\%$ of the daily urine, magnesium deficiency was detected. The determination of magnesium in daily urine and saliva is informative. These biological environments can be used to diagnose latent magnesium deficiency in women with habitual miscarriage and connective tissue dysplasia.

Keywords: habitual miscarriage, connective tissue dysplasia, magnesium, serum, daily urine, saliva.

Поступила 23.06.2021