

ОСОБЕННОСТИ ПЕРИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ В РОДАХ У ПАЦИЕНТОК С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ВИТАМИНА D И КОНЦЕНТРАЦИИ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В КРОВИ.

Орешников Е.В.², Васильева Э.Н.¹, Орешникова С.Ф.³, Денисова Т.Г.^{1,2}, Денисов М.С.²

¹АУ Чувашии «Институт усовершенствования врачей» Минздравоуразвития Чувашии, *lechfac@mail.ru*

²ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,

³БУ «Городская клиническая больница №1» Минздравоуразвития Чувашии, г. Чебоксары

Известно, что 41 % беременных женщин имеют дефицит витамина D. Наряду с классическими признаками преэклампсии, более четверти века многими зарубежными клиницистами в качестве индикатора преэклампсии используется повышенное содержание мочевой кислоты в сыворотке крови – гиперурикемия. У пациенток с преэклампсией различной степени тяжести перед родами были проанализированы уровни витамина D и мочевой кислоты в сыворотке крови - выявлены: выраженный дефицит витамина D, и повышенная концентрация мочевой кислоты. При проведении перидуральной анестезии было обнаружено, что пациенткам с преэклампсией с низким уровнем витамина D и повышенной концентрацией мочевой кислоты, требовалось большее количество вводимого местного анестетика в час для уменьшения боли и стабилизации артериального давления, чем пациенткам с более высоким уровнем витамина D.

Ключевые слова: преэклампсия, дефицит витамина D, гиперурикемия, эпидуральная анестезия в родах, местный анестетик.

FEATURES OF EPIDURAL ANESTHESIA DURING CHILDBIRTH IN PATIENTS WITH PREECLAMPSIA, DEPENDING ON VITAMIN D AND URIC ACID CONCENTRATION IN THE BLOOD

Oreshnikov E.V.², Vasilieva E.N.¹, Oreshnikova S.F.², Denisova T.G.^{1,2}, Denisov M.S.²

¹AI of Chuvashia "Postgraduate Doctors' Training Institute" Health Care and Social Development Ministry of Chuvashia, *lechfac@mail.ru*

²FSEIHPE "the Chuvash State University named after I.N. Ulyanov",

³BU " City Clinical Hospital №1» Health Ministry of Chuvashia, Cheboksary

It is known that 41% of pregnant women have a deficiency of vitamin D. In addition to the classic symptoms of preeclampsia, many foreign clinicians used high content of uric acid in the blood serum - hyperuricemia as an indicator of pre-eclampsia more than a quarter century. In the patients with preeclampsia of various severity before childbirth the analysis the vitamin D levels and uric acid in the blood serum revealed deficiency of vitamin D and increased uric acid concentration. During the epidural anesthesia it has been found that patients with preeclampsia with low levels of vitamin D and increased concentration of uric acid needed more local anesthetic injected per hour to reduce pain and stabilize blood pressure than the patients with higher level of vitamin D.

Keywords: Preeclampsia, vitamin D deficiency, hyperuricemia, epidural anesthesia during childbirth, a local anesthetic.

В настоящее время принято считать, что дефицит витамина D является всемирной проблемой здравоохранения, которая затрагивает широкий спектр острых и хронических заболеваний. По оценкам, 41 % беременных женщин в развитых странах имеют дефицит витамина D. С дефицитом витамина D связывают повышение риска развития сахарного диабета, ожирения, аутоиммунных заболеваний, онкологической патологии разной локализации (рак молочной железы, толстой кишки, простаты), сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца), воспалительных заболеваний кишечника [1, 8, 9].

Согласно существующим представлениям, функции витамина D не ограничены только контролем фосфорного - кальциевого обмена и костного метаболизма, он активно влияет на другие физиологические процессы, включая пролиферацию и клеточный рост, процессы апоптоза, нервно-мышечную проводимость, иммунитет и воспаление. Большая часть клеток организма имеет рецепторы к витамину D и во многих тканях присутствует фермент 1-альфа-гидроксилаза, необходимый для образования активной формы D-гормона - 1,25(OH)₂D. [3, 4]

Существует мнение, что активная форма витамина D - 1,25 (OH) 2D регулирует транскрипцию и функцию генов, связанных с инвазией трофобласта, нормальной имплантацией и ангиогенезом. Кроме того, витамин D является мощным эндокринным супрессором биосинтеза ренина и способен предотвращать гипертонию через подавление ренин- ангиотензиновой системы. Он снижает уровень инсулина в крови, улучшает эндотелиально зависимую вазодилатацию, а также снижает антикоагулянтную активность крови [11, 14].

Гипотеза о роли витамина D в патогенезе преэклампсии (ПЭ) была высказана в начале 1990-х годов. Vodnar L.M. et al. (2007) показали, что дефицит 25 (OH) D₃ до 22 недели беременности является независимым фактором риска для развития преэклампсии (ПЭ), причем уровень 25(OH)D₃ во время беременности менее 20 нг/мл связан почти с 4-кратным увеличением тяжелой ПЭ, а содержание метаболита менее 15 нг/мл пятикратно увеличивало риск ее развития и рождения маловесных детей. Исследования, проведенные в последнее время в различных странах, заставляют обратить внимание на возможности применения витамина D для снижения риска ПЭ [2, 4, 5].

Витамин D играет ключевую роль многих важных физиологических процессах, а его дефицит был связан с депрессией [1] и болью[2].

Наряду с классическими признаками преэклампсии, более четверти века многими зарубежными клиницистами в качестве индикатора ПЭ используется повышенное содержание мочевой кислоты в сыворотке крови – гиперурикемия (ГУ) [16].

Рядом исследователей получены достоверные данные о том, что у женщин с преэклампсией ГУ ассоциирована с меньшей продолжительностью беременности и более низкой массой тела плода при рождении, повышенным риском преждевременных родов, синдромом задержки внутриутробного развития плода. Установлено, что ГУ увеличивает риск этих осложнений, как в присутствии, так и в отсутствии протеинурии, а беременные с изолированной гипертензией и ГУ имеют такой же или больший риск, как женщины с гипертензией и протеинурией. [12, 13]. Определение уровня мочевой кислоты столь же эффективно, как определение белка в суточной моче при идентификации беременности

повышенного риска. Некоторыми исследователями при анализе исходов осложненных беременностей были выявлены пять независимых факторов риска послеродовых осложнений: асцит, тромбоцитопения, гиперурикемия выше 360 мкмоль/л, уровень креатинина плазмы выше 120 мкмоль/л, протеинурия более 5 г/л [6, 7].

До настоящего времени не была установлена взаимосвязь между уровнем витамина D, содержанием мочевой кислоты во время родов и порогом болевой чувствительности. Считается, что витамин D активирует нисходящие пути ингибирующие боль [6]. Другая гипотеза предполагает, что как только восходящие пути боли активируются, поступление витамина D снижает порог болевой чувствительности [10].

Мы предположили, что у родильниц с преэклампсией, низким уровнем витамина D и высоким уровнем мочевой кислоты снижен порог болевой чувствительности в родах и повышено артериальное давление.

Цель исследования: изучить зависимость болевого порога в родах у пациенток с преэклампсией от уровня витамина D и концентрации мочевой кислоты в крови.

Материалы и методы исследования. На первом этапе было выделено три группы исследования: 1 – группа женщин с тяжелой преэклампсией (13 случаев); 2 - группа женщин с умеренной преэклампсией (22); 3 – группа контрольная, женщины с физиологическим течением беременности и родов (50 случаев).

В ходе исследования информацию собирали **выборочным методом** путем выкопировки данных из статистической медицинской документации лечебно-профилактических учреждений, с последующим занесением информации в электронные таблицы Excel. Планирование работы, расчет репрезентативной выборки, сбор данных, кодирование карт обследования проводили по согласованию со специалистами кафедры акушерства и гинекологии Института усовершенствования врачей Минздрава Чувашии.

В этих целях использовались результаты анализа следующих медицинских документов:

- индивидуальной карты беременной и родильницы - форма 111/у;
- истории родов - форма № 096/у;

Критериями включения в исследования явились:

- срок беременности 37-41 неделя,
- пациентки с преэклампсией тяжелой и умеренной степени (35 случаев) (диагноз формулировался в соответствии с «Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем» X пересмотра (МКБ-10)).

Критерии исключения: пациентки с преэклампсией роды у которых закончились операцией кесарево сечение.

Контрольную группу составили пациентки на сроке 37-41 неделя с физиологическим течением беременности, родившие через естественные родовые пути с применением перидуральной анестезией.

Материалом исследования явилась периферическая кровь беременных.

Исследование уровня витамина D, витамин D - связывающего белка и эндотелина-1-38 проводилось методом иммуноферментного анализа наборами фирмы BIOMEDICAGRUPPE (Германия). Концентрацию мочевой кислоты определяли спектрофотометрическим методом по J. H. Marimont, M. London [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакетов программы Statistica for Windows (версия 8.0) методами параметрической и непараметрической статистики (достоверность оценивали по критерию Стьюдента - t , Манна – Уитни - U).

Результаты исследования

Были проанализированы уровни витамина D и мочевой кислоты в сыворотке крови у пациенток с преэклампсией различной степени тяжести перед родами. Согласно полученным результатам у пациенток с преэклампсией тяжелой степени выявлены: выраженный дефицит витамина D, содержание его в сыворотке крови составило $10,67 \pm 1,2$ нг/мл ($p < 0,01$), повышенная концентрация в крови мочевой кислоты ($335,61 \pm 24,05$ мкмоль/л) ($p = 0,01$), и отмечены более высокие цифры АД на фоне перидуральной анестезии $140/90 - 150/100$ мм рт ст. У пациенток с преэклампсией средней тяжести уровень витамина D составил $12,79 \pm 1,7$ нг/мл ($p < 0,01$), концентрация мочевой кислоты несколько ниже ($315,52 \pm 17,05$ мкмоль/л) ($p = 0,01$), АД во время перидуральной анестезии составило $130/90 - 125/85$ мм рт ст.

В контрольной группе уровень витамина D составил $19,82 \pm 1,5$ нг/мл ($p < 0,01$), концентрация мочевой кислоты $267 \pm 32,25$ мкмоль/л ($p = 0,01$), АД в родах составило $105/60 - 120/70$ мм рт ст.

При проведении перидуральной анестезии было обнаружено, что пациенткам с преэклампсией с низким уровнем витамина D и повышенной концентрацией мочевой кислоты, требовалось большее количество вводимого местного анестетика в час для уменьшения боли и стабилизации артериального давления, чем пациенткам с более высоким уровнем витамина D.

Учитывая высокую распространенность дефицита витамина D и недостаточности у рожениц нам, эффективная профилактика и лечение может иметь значительное влияние на снижение трудовых боль в миллионы женщин каждый год. Рекомендации в отношении добавок витамина D во время беременности, возможно, должны быть пересмотрены.

Выводы:

1. У пациенток с разной степенью тяжести преэклампсии характерны дефицит витамина D и повышение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови.
2. Дефицит витамина D и гиперурикемия являются важными факторами риска выраженности болевого синдрома и артериальной гипертензии в родах у пациенток с преэклампсией; что обуславливает более высокую потребность вводимых эпидурально местных анестетиках.

Список литературы

1. Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Гунин А.Г., Тришина Е.Н. Дефицит витамина D во время беременности и грудного вскармливания // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4; URL: <http://www.science-education.ru/127-21135> (дата обращения: 05.08.2015).
2. Денисова Т.Г., Васильева Э.Н., Шамитова Е.Н., Ассанский В.Г. Обеспеченность витамином D пациенток с преэклампсией// Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4;
3. Holick M.F. Medical progress: vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 2007, vol. 357, no. 3, pp. 266-281. DOI: 10.1056/NEJMra070553.
4. Baker A.M., Haeri S., Camargo Jr., C.A., Espinola J.A., Stuebe A.M. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2010, vol. 95, no. 11, pp. 5105-5109. DOI: 10.1210/jc.2010—0996.
5. Bodnar L.M., Catov J.M., Simhan H.N. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007, vol. 92, no. 9, pp. 3517—3522. DOI: 10.1210/jc.2007-0718.
6. Cnossen J.S. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2006; 85(5); 519-25
7. Deruelle P, Coudoux E, Ego A, Houfflin-Debarge V, Codaccioni X, Subtil D. Risk factors for post-partum complications occurring after preeclampsia and HELLP syndrome. A study in 453 consecutive pregnancies. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006; 125(1); 59-65.
8. Hollis B.W., Wagner C.L. Randomized controlled trials to determine the safety of vitamin D supplementation during pregnancy and lactation. Fourteenth workshop on vitamin D. Brugge, Belgium, Oct. 4-8, 2009, p. 134.
9. Leffelaar E.R., Vrijkotte T.G.M., Van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: Results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and

their Development cohort. *British Journal of Nutrition*, 2010, vol. 104, no. 1, pp. 108-117. DOI: 10.1017/S000711451000022X

10. Marimont J.H., London M. Direct determination of uric acid by ultraviolet absorption. *Clin. Chem.* 1964; 10; 934-941

11. Powe C.E., Seely E.W., Rana S., et al. First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia. *Hypertension*, 2010, vol. 56, no. 4, pp. 758-763. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158238.

12. Powers R.W. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 1; 160

13. Roberts J. M. Bodnar L.M., Lain K.Y., Hubel C.A., Markovic N., Ness R.B. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension*. 2005; 46(6); 1263-1269

14. Robinson C.J., Alanis M.C., Wagner C.L., Hollis B.W., Johnson D.D. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2010, vol. 203, no. 4, pp. 366 e1-366 e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.06.036.

15. Robinson C.J., Wagner C.L., Hollis B.W., Baatz J.E., Johnson D.D. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2011, vol. 204, no. 6, pp. 556 e1-556 e4. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.03.022

16. Thangaratinam S. Ismail K.M., Sharp S., Coomarasamy A., Khan K.S. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia. *Brit. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 113(4); 369-378.

Рецензенты:

Гунин А.Г., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары;

Герасимова Л.И., д.м.н., профессор общественного здоровья и здравоохранения, ректор АУ Чувашии «Институт усовершенствования врачей» Минздравсоцразвития Чувашии, г. Чебоксары.