

О.М. Клизуненко, О.В. Кравець, О.О. Марзан*, **РОЗЧИН АЛЬБУМІНУ ЯК ВАЖЛИВИЙ
КОМПОНЕНТ ІНТЕНСИВНОЇ ІНФУЗІЙНОЇ
ТЕРАПІЇ В ЖІНОК З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ**

Дніпровський державний медичний університет
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
Dnipro State Medical University
V. Vernadskyi str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
*e-mail: ol.marzan@gmail.com

Цитування: Медичні перспективи. 2022. Т. 27, № 4. С. 115-122

Cited: Medicni perspektivi. 2022;27(4):115-122

Ключові слова: розчин альбуміну, преєклампсія, інфузійна терапія, водні сектори, гемодинаміка, маркери запалення

Key words: albumin solution, preeclampsia, infusion therapy, body water compartments, hemodynamics, markers of inflammation

Реферат. Розчин альбуміну як важливий компонент інтенсивної інфузійної терапії в жінок з преєклампсією. Клизуненко О.М., Кравець О.В., Марзан О.О. Робота має на меті встановити доцільність та ефективність включення до складу інтенсивної інфузійної терапії у породіль з преєклампсією розчину альбуміну на підставі вивчення показників центральної та периферичної гемодинаміки, водних секторів та маркерів запалення. Дослідження охоплювало 60 жінок, які формували дві групи. До першої групи (n=30) увійшли жінки середнім віком 30,06±5,13 року в терміні вагітності 260,18±6,34 дня (помірна преєклампсія – 16,7%, тяжка преєклампсія – 83,3%). Використовували стандартну інтенсивну інфузійну терапію згідно із затвердженими протоколами лікування. Другу групу (n=30) склали жінки середнім віком 30,62±6,02 року в терміні вагітності 258,75±5,74 дня (помірна преєклампсія – 20%, тяжка преєклампсія – 80%). Використовували інтенсивну інфузійну терапію, схожу на ту, що й у жінок першої групи, у поєднанні із постійною паралельною інфузією розчину альбуміну 20% за схемою – 8 мл/год на I добу; 4 мл/год на II добу; 4 мл/год на III добу й фуросеміду 0,05 мг/кг/год на I добу; 0,025 мг/кг/год на II добу; 0,025 мг/кг/год на III добу протягом 72 годин, починаючи з моменту закінчення фізіологічних пологів чи операції кесаревого розтину. Порівняльний аналіз показав, що динаміка змін основних показників гомеостазу, гемодинаміки, водних секторів та маркерів запалення у породіль з преєклампсією вираженню мірою залежить від варіанта проведеної інтенсивної інфузійної терапії. У жінок з преєклампсією внутрішньовенне введення 20% розчину альбуміну шляхом безперервної інфузії одразу після пологів забезпечує нормалізацію водних секторів вже до 7 доби після розродження за рахунок швидкого зниження загального об'єму рідини (на 17,2%, p<0,001 від вихідного) та об'єму інтерстицію (на 31,8%, p<0,001 від допологового). Застосування запропонованої нами схеми лікування у породіль з преєклампсією дозволяє забезпечити формування еукінетичного типу кровообігу вже з 5 доби післяпологового періоду, що супроводжується відновленням адаптаційних механізмів, які беруть участь у підтриманні належного функціонування серцево-судинної системи. Використання інфузії розчину альбуміну та фуросеміду сприяє зниженню ступеня фонового запального процесу, що супроводжує преєклампсію, у 3,8 разів (згідно з індексом запальної активності IL-6/IL-10).

Abstract. Albumin solution as an important component of intensive infusion therapy in women with preeclampsia. Klygunenko O.M., Kravets O.V., Marzan O.O. The aim of the study is to determine the efficiency and effectiveness of albumin solution in intensive infusion therapy for pregnant women with preeclampsia based on measuring indicators of central and peripheral hemodynamics, body water compartments, and markers of inflammation. 60 women were divided into two groups and examined. The first group (n=30) included women whose average age was 30.06±5.13 years, gestation period – 260.18±6.34 days. 16.7% of women in this group had moderate preeclampsia, 83.3% – severe preeclampsia. Patients of this group received standard intensive infusion therapy according to approved treatment protocols. The second group (n=30) included women, whose average age was 30.62±6.02 years, and pregnancy period 258.75±5.74 days. The patients of this group received intensive infusion therapy, like the women of the first group but in combination with a continuous infusion of a 20% albumin solution (8 ml/h – on the 1st day; 4 ml/h – on the 2nd and 3rd day) and furosemide (0.05 mg/kg/h – on the 1st day; 0.025 mg/kg/h – on the 2nd and 3rd day) for 72 hours starting from the moment of the end of vaginal delivery or Cesarean section surgery. The comparative analysis showed that the dynamics of changes in the main indicators of homeostasis, hemodynamics, body water compartments and markers of inflammation in parturient women with preeclampsia strongly depend on the type of intensive infusion therapy. In women with preeclampsia, continuous administration of a 20% albumin solution immediately after delivery ensures the

normalization of body water compartments till the 7th day of the postpartum period. It is the result of a rapid decrease in the total volume of fluid (by 17.2%, $p < 0.001$ from the baseline) and interstitium (by 31.8%, $p < 0.001$ from the prenatal level). The provided treatment in parturient women with preeclampsia helps to ensure a eukinetic type of blood circulation from the 5th day of the postpartum period already. It is also accompanied by the restoration of adaptation mechanisms that participate in maintaining the proper functioning of the cardiovascular system. The use of albumin and furosemide solution infusion reduces the degree of the background inflammatory process by 3.8 times (according to the index of inflammatory activity IL-6/IL-10) which comes along with preeclampsia.

Останнім часом преєклампсію розглядають як патологічну гестаційну материнську ендотеліальну та запальну дисфункцію [1]. Порушення розвитку плацентарної судинної системи на ранніх термінах вагітності зумовлює плацентарну гіпоперфузію і навіть ішемію, що супроводжується потраплянням антиангіогенних факторів у кровотік матері [2]. Дисбаланс ангіогенних факторів, який виникає за рахунок підвищення рівня циркулюючих антиангіогенних факторів (fms-подібна тирозинкіназа, розчинний ендоглікін) і зниження проангіогенних (плацентарний фактор росту PIGF) призводить до виникнення системної ендотеліальної дисфункції [3], яка проявляється основними клінічними ознаками преєклампсії – гіпертензією, набряками та протеїнурією [4]. До пошкодженого ендотелію мігрують нейтрофіли, що зумовлює експресію фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α) та прозапального інтерлейкіну-6 (IL-6), які, у свою чергу, призводять до зниження біодоступності оксиду азоту та активації експресії ендотеліну-1 з подальшим вивільненням активних форм кисню [5, 6]. Ендотелін-1, як потужний вазоконстриктор, сприяє збільшенню рівня Ca^{2+} у складі міоцитів судин, підвищує рівень протеїнкінази-C, що зумовлює скорочення стінки судин, наростання судинного опору та гіпертонію [7]. Прозапальні медіатори, в тому числі IL-6, прямо або через інші агенти (тромбін, ФНП- α та брадикінін) зумовлюють порушення структури ендотеліального глікокаліксу [8], що супроводжується підвищенням проникності стінки судин з подальшим формуванням капілярних втрат рідини в інтерстиціальний простір (набряки). Набряки найчастіше розглядають як зовнішній прояв дисбалансу рідини між позаклітинним та внутрішньоклітинним секторами [9]. Тяжка преєклампсія перебігає з формуванням тканинної гіпоксії, яка має місце і в післяпологовому періоді та може призводити до виникнення поліорганної недостатності [10].

Доведено, що рівень альбуміну плазми менший за 20 г/л можна розглядати як критерій тяжкої преєклампсії [11]. Тому допустимим є включення до складу інфузійної терапії цього патологічного стану розчину альбуміну. Його молекули мають здатність відновлювати цілісність структури судинного бар'єру шляхом

стабілізації ендотеліального глікокаліксу [12, 13], що стає можливим завдяки активації молекул сфінгозин-1-фосфату (SIP), які синтезуються на поверхні еритроцитів. Крім того, вони утворюють електростатичні зв'язки між бічними розгалуженнями сульфату гепарану та центральними глікопротеїнами ендотеліального глікокаліксу (синдекан-1, гліпекан-1), завдяки чому підвищується синтез SIP [14, 15]. Останній шляхом сукупності складних реакцій покращує стан судинного бар'єру та сприяє стабілізації ендотеліального глікокаліксу, а втрата активності матриксної металопротеїнази, теж зумовлена його впливом, зменшує злучення поверхневих структур глікокаліксу в складі ендотеліоцитів [16, 17].

Результати низки досліджень свідчать, що альбумін є ефективнішим за інші розчини у використанні з метою збереження та поновлення ендотеліального глікокаліксу, зниження проникності судин та пригнічення міграції тромбоцитів і лейкоцитів [17]. Альбумін має здатність нейтралізувати вазодилатуючий ефект оксиду азоту, який є одним з найпотужніших медіаторів ендотеліальної дисфункції [19]. Клінічна ефективність у разі використання альбуміну підвищується при одночасному введенні діуретиків з метою попередження наростання гідростатичного тиску, а відповідно і прогресування набряків, на тлі інфузійної терапії. Одночасне введення альбуміну та фуросеміду зумовлює підвищення індукованого фуросемідом діурезу в пацієнтів зі зниженим онкотичним тиском крові [18, 19].

Нами було встановлено [19], що преєклампсія формує дисоціативний тип кровообігу (гіпертензивно-гіподинамічний), на фоні якого спостерігаються зміни в розподілі рідини між внутрішньоклітинним та позаклітинним секторами шляхом зниження ОЦК та наростання інтерстиціального об'єму (набряковий синдром), що супроводжується зростанням індексу запальної активності. Переважною мірою на корекцію цих патологічних процесів в організмі породіль має бути направлена інтенсивна інфузійна терапія.

Мета – встановити доцільність та ефективність включення до складу інтенсивної інфузійної терапії в породіль з преєклампсією розчину альбуміну на підставі вивчення показників центральної та

периферичної гемодинаміки, водних секторів та маркерів запалення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження виконувалося на базі ВАІТ акушерського стаціонару КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР». Методологія роботи відповідає етичним міжнародним та вітчизняним вимогам (Гельсінській декларації). Етичні аспекти роботи затверджені на засіданні комісії з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету (протокол № 06 від 04 жовтня 2019 р.). Усі пацієнти дали письмову згоду на дослідження. Воно охоплювало 60 жінок, які формували дві групи. Критеріями включення були: вік 18-40 років; одноплідна вагітність у терміні 34-40 тижнів; преєклампсія помірного або тяжкого ступеня; крововтрата до 10% об'єму циркулюючої крові (ОЦК); інформована згода пацієнтки щодо участі в дослідженні. Критерії виключення: вагітні у віці до 18 та більше 40 років; термін вагітності до 34 тижнів; багатоплідна вагітність; супутня соматична патологія (захворювання серцево-судинної системи, гіпертонічна хвороба, патологія печінки до вагітності, цукровий діабет) у стадії компенсації або декомпенсації; крововтрата більше 10% від ОЦК; відмова від участі в дослідженні на будь-якому з його етапів.

До першої групи (n=30) увійшли жінки середнім віком $30,06 \pm 5,13$ року та терміном вагітності $260,18 \pm 6,34$ дня (помірна преєклампсія – 16,7%, тяжка преєклампсія – 83,3%). Розподіл за методом розродження: фізіологічні пологи – 20%, оперативні пологи шляхом кесаревого розтину – 80%. Використовували стандартну інтенсивну інфузійну терапію (Наказ МОЗ України № 151 від 24.01.2022 р. «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді») [20]: 500 мл кристалоїдного збалансованого розчину внутрішньовенно протягом першого періоду пологів при фізіологічних пологах або до вилучення плоду при кесаревому розтині. Після цього всі жінки отримували 10 ОД окситоцину в 400 мл кристалоїдного розчину протягом 2-3 годин після народження дитини. У подальшому, незалежно від методу розродження, для компенсації потреб у рідині використовували пероральний прийом останньої.

Другу групу (n=30) складали жінки середнім віком $30,62 \pm 6,02$ року та терміном вагітності $258,75 \pm 5,74$ дня (помірна преєклампсія – 20%,

тяжка преєклампсія – 80%). Розподіл за методом розродження: фізіологічні пологи – 20%, оперативні пологи шляхом кесаревого розтину – 80%. Використовували інтенсивну інфузійну терапію, подібну на ту, що й у жінок першої групи, у поєднанні із постійною паралельною інфузією 20% розчину альбуміну (8 мл/год на 1 добу; 4 мл/год на 2 добу; 4 мл/год на 3 добу) та фуросеміду (0,05 мг/кг/год на 1 добу; 0,025 мг/кг/год на 2 добу; 0,025 мг/кг/год на 3 добу) протягом 72 годин, починаючи з моменту закінчення фізіологічних пологів чи операції кесаревого розтину.

Методом неінвазивної біоімпедансометрії комплексом моніторингу кардіореспіраторної системи і гідратації тканин КМ-АР-01 «Діамант» згідно з інструкцією виробника проводили оцінку стану центральної та периферичної гемодинаміки – визначали серцевий викид (СВ), серцевий індекс (СІ), ударний об'єм (УО), ударний індекс (УІ), загальний периферійний опір судин (ЗПОС), а також визначали параметри водних секторів організму: загальний об'єм рідини (ЗОР), внутрішньоклітинний об'єм рідини (ОВнуР), об'єм позаклітинної рідини (ОПозАР), об'єм крові (ОК), еритроцитарний об'єм (ЕО), об'єм плазми (ОП). Виходячи з базової фізіології розподілу рідини, об'єм інтерстицію (ОІ) встановлювали за формулою $ОІ = ОПозАР - ОК$ [8]. Визначення вищезазначених показників проводилося на 5 етапах: вихід (з початком пологової діяльності), I, III, V та VII доба після пологів. Тип гемодинаміки встановлювали за класифікацією Д.В. Садчикова та Д.В. Єлютіна, 2001 [8].

Для визначення концентрації цитокінів користувалися методом імуноферментного аналізу (ІФА) на аналізаторі імуноферментному «EL 808» (Bio Tech Instruments), довжина хвилі вимірювання $\lambda = 405-750$ нм. З метою вимірювання рівня ІЛ-6 використовували набір реактивів «Human IL-6 ELISA Diaclone» (Франція) згідно з інструкцією виробника, діапазон вимірюваних концентрацій 0-400 пг/мл. Рівень ІЛ-10 встановлювали методом ІФА з використанням набору реактивів «Human IL-10 ELISA Diaclone» (Франція), діапазон вимірюваних концентрацій 0-500 пг/мл.

Показники регіональної норми за всіма вищевказаними параметрами були визначені в 30 невагітних здорових жінок фертильного віку – норма 1 та в 30 вагітних жінок з неускладненим перебігом вагітності терміном 34-40 тиж. до пологів з виключеною супутньою компенсованою або декомпенсованою патологією – норма 2.

Статистична обробка результатів проводилася за допомогою Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6HDB-VM4K-74PV-PG3KT) та

програмного продукту STATISTICA 6.1 (Stat SoftInc., серійний № AGAR919E415822FA) [21].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порівняльний аналіз показав, що динаміка змін основних показників гомеостазу, гемодинаміки, водних секторів та маркерів запалення у породіль з преєклампсією вираженою мірою залежить від варіанта проведеної інтенсивної інфузійної терапії.

У випадку використання стандартної схеми терапії АТС на 7 добу після пологів становив $135,27 \pm 2,84$ мм рт. ст., тобто знижувався достовірно на 18,6% ($p < 0,001$) від допологового, АТД дорівнював $83,45 \pm 1,94$ мм рт. ст., що було меншим на 17,8% ($p < 0,001$) від вихідного рівня, а САТ становив $100,0 \pm 1,59$ мм рт. ст., тобто знижувався достовірно на 17,3% ($p < 0,001$). Отже, у породіль з преєклампсією на 7 добу після розродження у випадку використання стандартної інтенсивної терапії зберігалася помірна артеріальна гіпертензія. Додавання до стандартної інфузійної терапії розчину альбуміну та салуретиків за вказаною схемою супроводжувалося зниженням артеріального тиску до рівня нормотензії, а саме: АТС дорівнював $122,92 \pm 2,65$ мм рт. ст., тобто достовірно знижувався на 22,4% ($p < 0,001$) від вихідного значення, АТД становив $72,67 \pm 1,35$ мм рт. ст., що було достовірно меншим від допологового рівня на 27,9% ($p < 0,001$), САТ становив $89,75 \pm 1,98$ мм рт. ст., тобто достовірно зменшувався на 25,4% ($p < 0,001$).

Це пояснювало відмінності за параметрами центральної гемодинаміки, які визначають тип

гемодинаміки у породіль з преєклампсією. Так, на 7 добу після пологів на тлі стандартної інтенсивної терапії ЗПОС становив $1873,18 \pm 38,46$ дин*см⁻⁵*с (рис. 1), тобто зменшувався достовірно на 20,5% ($p < 0,001$) порівняно з допологовим, а при використанні модифікованої схеми терапії ЗПОС становив $1354,25 \pm 57,4$ дин*см⁻⁵*с, тобто достовірно зменшувався на 43% ($p < 0,001$). Міжгрупова різниця за цим показником на 7 добу спостереження була статистично значущою і становила 27,7% ($p < 0,001$). Що стосується СІ (рис. 2), то достовірно зростання його в першій групі ми спостерігали від 3 доби післяпологового періоду. На 7 добу СІ збільшився на 16,9% ($p < 0,001$), до $2,63 \pm 0,11$ л/(хв*м²) від допологового. У другій групі достовірно зростання показника СІ відмічалось вже з 1 доби після пологів і на 7 добу воно становило 64,2% ($p < 0,001$), або $3,58 \pm 0,13$ л/(хв*м²). Міжгрупова різниця на 7 добу становила 26,5% ($p < 0,001$). Таким чином, на тлі стандартної інтенсивної терапії до 7 доби після пологів дисоціативний тип кровообігу (гіпертензивно-гіподинамічний) змінювався на гіперкінетичний (ізолювана гіперкінезія, оскільки ЗПОС залишався вище класифікаційної норми 1500 дин/с/см⁻⁵). При додаванні до стандартної терапії розчину альбуміну та салуретиків за вказаною схемою (друга група) еукінетичний тип кровообігу формувався вже з 5 доби післяпологового періоду, що свідчило про відновлення адаптаційних механізмів, які беруть участь у підтриманні належного функціонування серцево-судинної системи.

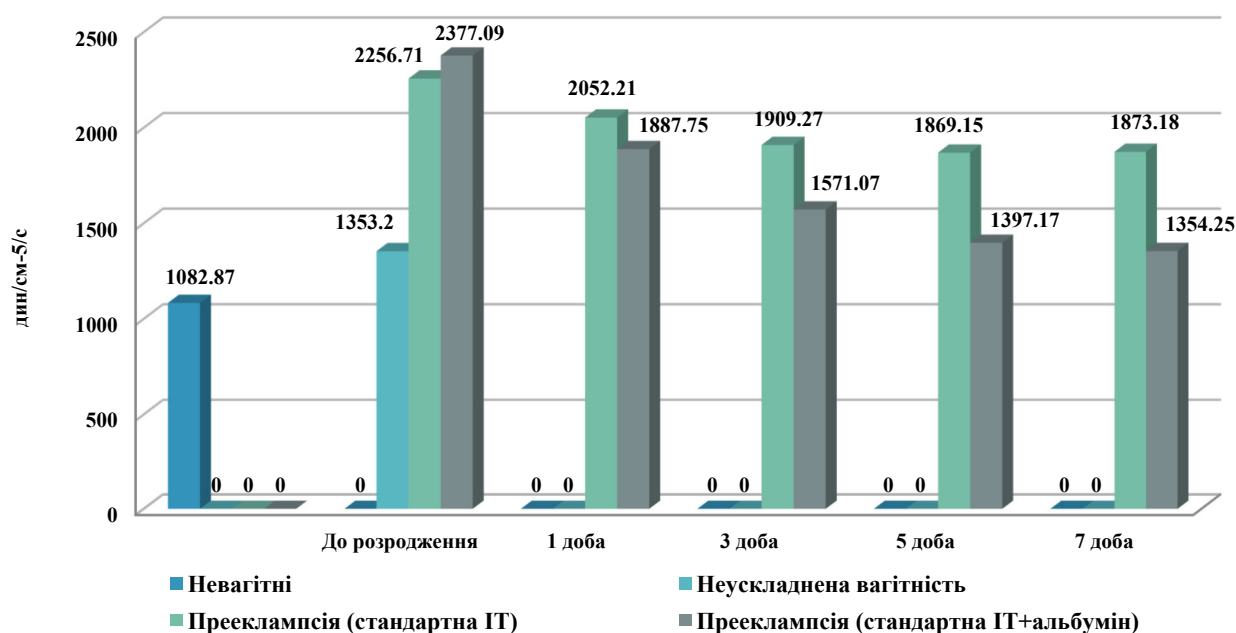


Рис. 1. Динаміка показника ЗПОС

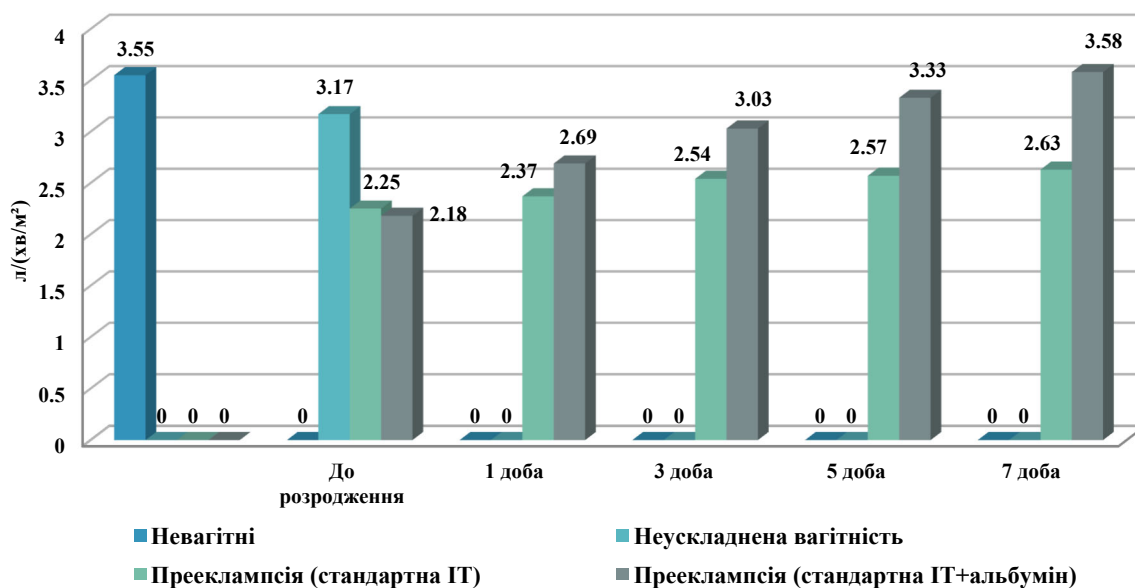


Рис. 2. Динаміка показника серцевого індексу

Аналізуючи зміни показників об'ємів водних секторів у породіль з преєклампсією за умови використання різних варіантів інтенсивної інфузійної терапії, було зафіксовано певну кількість важливих відмінностей, які зумовлені властивостями проведеної терапії. На 7 добу післяпологового періоду у випадку використання стандартної терапії значення ЗОР становило $32,55 \pm 0,18$ л, а при модифікованій терапії (у поєднанні з інфузією альбуміну та салуретиків) зменшувалося до $29,36 \pm 0,12$ л, або на 10,9% ($p < 0,001$). У той же час за перші три доби лікування ЗОР зменшувався на 15,1% ($p < 0,001$) проти 3,1% ($p < 0,05$) у першій групі. Саме зменшення кількості позаклітинної рідини пояснювалося спадання рівня ЗОР серед пацієнтів обох груп, але у випадку додавання розчину альбуміну ця динаміка була більш помітною. Таким чином, ОПозАР у першій групі на 3 добу дорівнював $12,85 \pm 0,11$ л, або зменшувався на 4,9% від вихідного значення, а серед породіль другої групи – $11,03 \pm 0,12$ л, тобто на 19,6% меншим від вихідного. Що стосується ОВнуР, то значення цього параметра знижувалося в пацієнтів обох груп, але у випадку використання модифікованої схеми лікування до 7 доби спостереження це відбувалося достовірно більшою мірою (на 6,6%, $p < 0,001$). Відмінність за параметром ОК в обох досліджуваних групах була менш вираженою і на 7 добу спостереження становила 4,8% ($4,59 \pm 0,07$ л у 1 групі проти $4,37 \pm 0,06$ л у 2 групі). У той же час динаміка ОП була більш наглядною. Об'єм

плазми на 7 добу післяпологового періоду в I групі дорівнював $2,93 \pm 0,12$ л, а в II – $2,57 \pm 0,06$ л. Таким чином, ми спостерігали втрату ОП на 12,3% ($p < 0,001$) більшу під впливом модифікованої терапії з альбуміном проти зменшення цього ж показника при стандартній терапії. Зростання ЕО спостерігалось: у першій групі – на 16,9% ($p < 0,001$), у другій – на 40,6% ($p < 0,001$). Найбільш динамічними були зміни параметра ОІ (рис. 3), оскільки вже на 1 добу спостереження за умови використання альбуміну та салуретиків він достовірно знижувався на 17,8% ($p < 0,001$), тоді як у групі зі стандартною терапією достовірних змін проти вихідних отримано не було. Достовірне зменшення об'єму інтерстицію на 5% ($p < 0,001$) проти допологового в жінок I групи ми спостерігали тільки на 3 добу. До 7 доби післяпологового періоду різниця за цим показником у двох групах збільшувалася до 19% ($p < 0,001$): $5,98 \pm 0,16$ л у II групі проти $7,39 \pm 0,18$ л у I групі.

Можна дійти висновку, що в умовах розвитку преєклампсії спостерігається надмірна фільтрація рідини в інтерстиціальний простір, яка зумовлена порушенням структури судинного ендотелію. Це створює сприятливі умови для розвитку гіперволемії інтерстицію. При використанні виключно кристалоїдів, що регламентовано сучасними протоколами лікування [20], інтерстиціальний набряк лише наростає, негативно впливаючи на оксигенацію, перфузію тканин та функціонування життєво важливих органів. Виходячи з цього, інфузійна терапія у породіль з преєклампсією має

бути націлена в першу чергу на протекцію ендотеліального глікокаліксу, маючи на меті усунення дисбалансу між водними секторами. Наше дослідження встановило доцільність та ефективність включення до складу схеми інфузійної терапії розчину альбуміну та салуретиків у вигляді безперервної інфузії протягом

72 годин, що було зафіксовано динамікою змін водних секторів організму в жінок з преєклампсією. Дисбаланс водних секторів може бути зумовлений не лише ендотеліальною дисфункцією, але й наявністю запального процесу будь-якого ступеня.

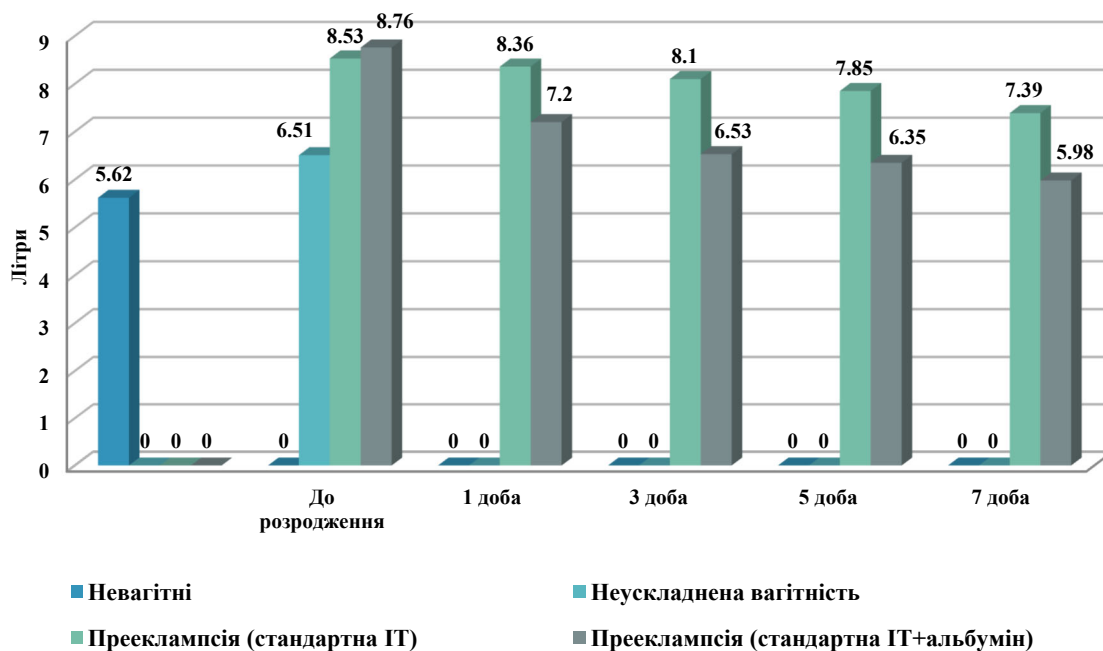


Рис. 3. Динаміка показника об'єму інтерстицію

Було встановлено, що неускладнена вагітність супроводжується запальним станом низької інтенсивності ($IL-6/IL-10=0,3$), а преєклампсія зумовлює зростання індексу запальної активності ($IL-6/IL-10=0,66$), що підтверджує роль запалення в розвитку цієї патології.

Використання двох різних схем інфузійної терапії в жінок з преєклампсією в перипартальному періоді показало можливість корекції рівнів про- та протизапальних цитокінів. Так, на 1 добу післяпологового періоду у випадку використання стандартної інфузійної терапії (табл. 1) відмічалось достовірне збільшення концентрації цитокіну IL-6 на 118% ($p<0,05$) проти вихідного рівня, а на 3 добу його концентрація різко знижувалась й становила $4,93\pm 0,18$ пг/мл, але все одно залишалась в 3,5 рази більшою від норми. На фоні інфузії розчину альбуміну (табл. 2) рівень прозапального IL-6 на 1 добу після пологів становив $8,27\pm 0,41$ пг/мл, що було достовірно на 54% ($p<0,05$) більше від його вихідного значення до пологів. Але, вже на 3 добу спостереження його концентрація різко зменшувалась на 56,2%

($p<0,05$) і становила $2,35\pm 0,14$ пг/мл, що було достовірно вищим на 67,8% ($p<0,05$) від здорових невагітних жінок. На фоні стандартної інфузійної терапії концентрація IL-10 достовірно зменшувалась: на 1 добу після пологів – на 23,7% ($p<0,05$), на 3 добу – на 28,8% ($p<0,05$) від вихідного значення і залишалась у 2,9 рази меншою від норми. На 1 добу спостереження на фоні використання розчину альбуміну концентрація IL-10 становила $2,84\pm 0,13$ пг/мл та не мала достовірної різниці з аналогічним показником до пологів. Разом з тим на 3 добу післяпологового періоду на тлі проведеної терапії рівень цитокіну IL-10 достовірно зростав на 36,5% ($p<0,05$) від вихідного значення і залишався меншим від норми лише на 19,3% ($p<0,05$).

Індекс запальної активності в другій групі на 3 добу спостереження становив 0,65 проти 2,49 у першій, що говорить про властивість альбуміну коригувати процеси запалення в бік зниження його інтенсивності. Більшою мірою вказаний ефект реалізується через антизапальний IL-10, для якого характерний васкулопротективний

ефект шляхом пригнічення несприятливої дії ФНП-а на ендотелій судин [12]. Крім того, IL-10 протидіє судинній відповіді на ендотелін-1, який

є класичним медіатором, що викликає спазм судин з подальшим розвитком каскаду реакцій, які зумовлюють прогресування преєклампсії [14].

Таблиця 1

Показники IL-6 та IL-10 у групі жінок зі стандартною інфузійною терапією, пг/мл, M±m

Показник	Норма 1	Норма 2	Група 1		
			вихід	1 доба	3 доба
IL-6	1,4±0,15	3,85±0,49	5,22±0,23*	11,43±0,54**	4,93±0,18**
IL-10	4,5±0,28	5,83±0,35	2,78±0,27*	2,12±0,11*	1,98±0,19*
IL-6/IL-10	0,3	0,66	1,87	5,39	2,49

Примітки: * – p<0,05 при порівнянні з вихідним значенням; ** – p<0,05 при порівнянні з вихідним значенням та попереднім етапом дослідження.

Таблиця 2

Показники IL-6 та IL-10 у групі жінок зі стандартною інфузійною терапією у поєднанні зі сполученою інфузією альбуміну та салуретиків, пг/мл, M±m

Показник	Норма 1	Норма 2	Група 2		
			вихід	1 доба	3 доба
IL-6	1,4±0,15	3,85±0,49	5,37±0,27*	8,27±0,41**	2,35±0,14**
IL-10	4,5±0,28	5,83±0,35	2,66±0,21*	2,84±0,13*	3,63±0,21**
IL-6/IL-10	0,3	0,66	2,01	2,9	0,65

Примітки: * – p<0,05 при порівнянні з вихідним значенням; ** – p<0,05 при порівнянні з вихідним значенням та попереднім етапом дослідження.

ВИСНОВКИ

1. У породіль з преєклампсією внутрішньовенне введення 20% розчину альбуміну (8 мл/год на 1 добу; 4 мл/год на 2 добу; 4 мл/год на 3 добу) та фуросеміду (0,05 мг/кг/год на 1 добу; 0,025 мг/кг/год на 2 добу; 0,025 мг/кг/год на 3 добу) шляхом безперервної інфузії одразу після пологів забезпечує нормалізацію водних секторів до 7 доби післяпологового періоду за рахунок швидкого зниження загального об'єму рідини та об'єму інтерстицію.

2. Застосування запропонованої нами схеми лікування в породіль з преєклампсією дозволяє забезпечити формування еукінетичного типу кровообігу вже з 5 доби післяпологового періоду, що супроводжується відновленням адаптаційних механізмів, які беруть участь у підтриманні належного функціонування серцево-судинної системи.

3. Використання інфузії розчину альбуміну та фуросеміду сприяє зниженню ступеня фонового запального процесу, що супроводжує преєклампсію, у 3,8 раза (згідно з індексом запальної активності IL-6/IL-10).

Внески авторів:

Клигуненко О.М. – концептуалізація, методологія, написання – рецензування та редагування, ведення;

Кравець О.В. – концептуалізація, ресурси, адміністрування проєкту;

Марзан О.О. – дослідження, формальний аналіз, написання-початковий проєкт, візуалізація.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

- Gestational Hypertension and Preeclampsia ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstetrics & Gynecology*. 2020 June;135(6). doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891>
- Cater JH, Kumita JR, Zeineddine Abdallah R, Zhao G, Bernardo-Gancedo A, Henry A, et al. Human pregnancy zone protein stabilizes misfolded proteins including preeclampsia- and Alzheimer's-associated amyloid beta peptide. *Proc Natl AcadSciUSA*. 2019;116:61016110. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1817298116>
- Süleyman Serkan Karaşın, Tayfur Çift. The Role of Ischemia-modified Albumin as a Biomarker in Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2020 Mar;42(3):133-9. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709662>
- Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur. Heart J*. 2018;39(34):3165-241. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
- Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, et al. Preeclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019;366:l2381. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l2381>
- Ridder A, Giorgione V, Khalil A, et al. Preeclampsia: the relationship between uterine artery blood flow and trophoblast function. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20(13):3263. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20133263>
- Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2020;S0002-9378(20):31116-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.026>
- Alnaes-Katjavivi P, Roald B, Staff AC. Uteroplacental acute atherosclerosis in preeclamptic pregnancies: rates and clinical outcomes differ by tissue collection methods. *Pregnancy Hypertens*. 2020;19:11-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.11.007>
- Than NG, Romero R, Tarca AL, Kekesi KA, Xu Y, Xu Z, et al. Integrated systems biology approach identifies novel maternal and placental pathways of preeclampsia. *Front Immunol*. 2018;9(1661). doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01661>
- McCarthy FP, Adetoba A, Gill C, Bramham K, Bertolaccini M, Burton GJ, et al. Urinary congophilia in women with hypertensive disorders of pregnancy and preexisting proteinuria or hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:464.e1-e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.041>
- Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1496). doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19051496>
- Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:291-310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.05.004>
- Francisco C, Wright D, Benkő Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia in twin pregnancy according to maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50:589-95. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.17531>
- Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Haddar E, Divakar H, et al. The international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(Suppl 1):S1-S33. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>
- Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: Summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2019;366(15119). doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l5119>
- Artiomenko VV, Berlinskaya LI. [Risk factors of preeclampsia development]. *Visnyk morskoi medytsyny*. 2018;1(78):108-114. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.1240781>
- Klygunenko EN, Zozulya OA. [Human serum albumin (past and future)]. *Medityna neotlozhnykh sostoianii*. 2017;5(84):26-30. Russian. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.5.84.2017.109356>
- Klygunenko EN, Volkov AO. [Correlation of pro- and anti-inflammatory cytokines in pregnant women in the third trimester]. *Medityna neotlozhnykh sostoianii*. 2013;6(53):162-4. Russian.
- Klygunenko EN, Marzan OO. [The influence of pregnancy that is complicated by preeclampsia on the main parameters of central and peripheral hemodynamics and body water compartments volume]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2021;2(142):71-73. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.142.203830>
- [On approval of the protocol «Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period»]. Order of the Ministry of Health of Ukraine from 2022, Pub. No. 151. (Jan 24, 2022). Ukrainian. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/gipertenzyvni-rozladyy-vagitnyh/>
- Whittier N, Wildhagen T, Gold H. Statistics for Social Understanding With Stata and SPSS. Rowman & Littlefield Pub. 2019;(17):210-45.

Стаття надійшла до редакції
10.09.2022