

Вплив застосування розчину альбуміну на рівень цитокінів у жінок з прееклампсією в перипартальний період

О.М. Клигуненко, О.О. Марзан

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Анотація. Мета: вивчення впливу застосування розчину альбуміну на рівень про- та протизапальних цитокінів у жінок з прееклампсією помірного та важкого ступенів. **Об'єкт і методи дослідження.** 60 жінок віком 18–40 років з прееклампсією помірного та важкого ступенів рандомізовані на дві групи (по 30 пацієнток). Пацієнтки 1-ї групи отримували стандартну інфузійну терапію, 2-ї — інтенсивну інфузійну терапію, подібну до такої у жінок 1-ї групи, у поєднанні з одночасною безперервною інфузією 20% розчину альбуміну (8 мл/год у 1-шу добу; 4 мл/год на 2-гу та 3-тю добу) та фуросеміду (0,05 мг/кг/год у 1-шу добу; 0,025 мг/кг/год у 2-гу та 3-тю добу) протягом 72 год. Концентрацію інтерлейкіну (ІЛ)-6 та ІЛ-10 визначали до початку пологової діяльності, в 1-шу та 3-тю добу післяпологового періоду. **Результати.** На 3-тю добу спостереження на тлі стандартної інфузійної терапії рівень ІЛ-6 перевищував норму в 3,5 раза, а рівень ІЛ-10 залишався у 2,3 раза нижчим порівняно зі здоровими невагітними жінками. Додавання розчину альбуміну сприяло зниженню концентрації ІЛ-6 у 2,3 раза від вихідного рівня і значному зростанню ІЛ-10. **Висновки.** Застосування розчину альбуміну у породіль з прееклампсією в післяпологовий період супроводжується зниженням індексу прозапальної активності, що свідчить про його протизапальний ефект.

Ключові слова: прееклампсія, альбумін, цитокіни.

Вступ

Сьогодні питання прееклампсії заслуговує на особливу увагу, що зумовлено високою частотою цього захворювання та відсутністю тенденції до її зниження [1]. Порушення перфузії плаценти внаслідок недостатнього розвитку спіральних артерій — практично основний механізм розвитку прееклампсії [2]. Цей процес супроводжується вивільненням антиангіогенних факторів та судинних токсинів, які, зв'язуючи фактори росту ендотелію судин та росту плаценти, призводять до виникнення ендотеліальної дисфункції [2, 3]. У пошкодженій ендотелії адгезуються моноцити та нейтрофіли, що індукує експресію фактора некрозу пухлини (ФНП)- α та прозапального інтерлейкіну (ІЛ)-6, які знижують біодоступність оксиду азоту та активують експресію ендотеліну-1 з продукцією активних форм кисню [4]. Ендотелін-1, який є вазоконстриктором, підвищує рівень Ca^{2+} в м'язових клітинах судин та протеїнази С, що призводить до скорочення стінки судин, підвищення судинного опору та гіпертензії [5, 6].

У жінок з прееклампсією значно підвищена експресія плацентарних та моноцитарних Toll-подібних рецепторів-4, що призводить до модифікації процесів клітинної адгезії, ангіогенезу та запалення. Зростає рівень прозапальних ІЛ-6 та ФНП- α , але знижується концентрація протизапальних ІЛ-10 та ІЛ-4, що опосередковано цими рецепторами [7]. У випадку прееклампсії реєструються дисфункція та зменшення кількості регуляторних Т-клітин (T-reg), що призводить до диференціювання Т-хелперів та надмірної системної запальної реакції. Дефіцит протизапального ІЛ-10, що секретується Т-reg, який здатний пригнічувати прозапальну функцію $CD4^+$ Т-клітин та покращувати стан судинної стінки, також певною мірою зумовлює ендотеліальну дисфункцію [2, 8]. Регуляторні В-клітини (B-reg) також відіграють значну роль у патогенезі прееклампсії шляхом регуляції балансу Т-хелперів/T-reg. Переважна індукція природних Т-кілерів, які можуть модулювати імунну відповідь через продукцію цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10 як у периферичній крові, так і в децидуальній тканині, призводить до розвитку прееклампсії [9].

Прозапальні медіатори, такі як ІЛ-6, прямо та опосередковано через інших агентів (ФНП- α , брадикінін, тромбін) викликають деградацію ендотеліального глікокаліксу [2, 10], що зумовлює підвищення проникності судинної стінки з прогресуванням капілярного витоку в інтерстиціальний простір [7]. Альбумін стабілізує ендотеліальний глікокалікс шляхом гальмування активації матриксної металопротеїнази, зменшуючи втрату поверхневих складових глікокаліксу ендотеліальних клітин [11]. Низька досліджень свідчить, що альбумін є більш ефективним порівняно з іншими розчинами для збереження та відновлення ендотеліального глікокаліксу, зниження проникності судин та адгезії тромбоцитів і лейкоцитів [6, 8].

Доведено, що у вагітних у термін 37–42 тиж підвищення рівня прозапального цитокіну ІЛ-6 переважає над зростанням концентрації протизапального ІЛ-10 [12]. Наші попередні роботи [13] показали здатність альбуміну, введеного жінкам з прееклампсією в перипартальний період, до корекції стану водних секторів та параметрів центральної і периферичної гемодинаміки. Але альбумін виступає також активним модулятором системного запалення [14], яке, як зазначено вище, лежить в основі розвитку такого загрозливого стану, як прееклампсія. Молекула альбуміну може виконувати роль регулятора функціональної активності нейтрофілів [15]. Вона пригнічує дегрануляцію азурофільних (вихід мієлопероксидази) та специфічних (вихід лактоферону) гранул, активацію НАДФН-оксидази (продукція H_2O_2 та супероксид-радикалу), викликаючи зміну форми нейтрофілів та їх активності [2, 8]. Проте лише поодинокі роботи присвячені вивченню динаміки циркулюючих цитокінів (ІЛ-6 та ІЛ-10) як маркерів системної запальної та протизапальної відповіді у жінок з прееклампсією за умови застосування різних схем інтенсивної інфузійної терапії.

Мета: встановити вплив розчину альбуміну на рівень про- та протизапальних цитокінів у жінок з прееклампсією помірного та важкого ступенів.

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проводили на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) акушерського стаціонару КП «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» Дніпропетровської обласної ради. У дослідження включено 60 жінок, розподілених у дві групи.

Критерії включення: вік 18–40 років; одноплідна вагітність терміном 34–40 тиж; прееклампсія помірного та важкого ступенів; крововтрата <10% об'єму циркулюючої крові (ОЦК); інформована згода пацієнтки на участь у дослідженні.

Критерії виключення: вагітні віком <18 та >40 років; термін вагітності <34 тиж; багатоплідна вагітність; супутня соматична патологія (цукровий діабет, захворювання серцево-судинної системи, гіпертонічна хвороба, патологія печінки до вагітності) у стадії компенсації або декомпенсації; крововтрата >10% ОЦК; відмова жінки від участі в дослідженні на будь-якому етапі.

До 1-ї групи (n=30) увійшли жінки, середній вік яких становив $30,06 \pm 5,13$ року, термін вагітності $260,18 \pm 6,34$ дня. Критеріям помірної прееклампсії відповідали 16,7% жінок цієї групи, критеріям тяжкої прееклампсії — 83,3%. За методом розродження жінок розподілено таким чином: оперативні пологи шляхом кесарево-

го розтину — 80%, фізіологічні пологи — 20%. Пацієнтки цієї групи отримували стандартну інтенсивну інфузійну терапію (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24.01.2022 р. № 151 «Про затвердження Уніфікованої клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді» [16], а саме: 500 мл збалансованого кристалоїдного розчину внутрішньовенно протягом 1-го періоду пологів у випадку фізіологічних пологів або до вилучення плода у випадку кесаревого розтину, далі — 10 ОД окситоцину, розведеного у 400 мл кристалоїдного розчину, після народження дитини протягом 2–3 год. Після фізіологічних пологів або оперативних пологів шляхом кесаревого розтину обмежувалися тільки ентельним прийомом рідини.

До 2-ї групи (n=30) включили жінок, середній вік яких становив 30,62±6,02 року, термін вагітності 258,75±5,74 дня. Критерієм помірної преєклампсії відповідали 20% жінок цієї групи, тяжкої преєклампсії — 80%. За методом розродження жінок розподілено таким чином: оперативні пологи шляхом кесаревого розтину — 80%, фізіологічні пологи — 20%. Пацієнтки цієї групи отримували інтенсивну інфузійну терапію, подібну до такої у жінок 1-ї групи, у поєднанні з одночасною безперервною інфузією 20% розчину альбуміну (8 мл/год у 1-шу добу; 4 мл/год на 2-гу та 3-тю добу) та фуросеміду (0,05 мг/кг/год у 1-шу добу; 0,025 мг/кг/год на 2-гу та 3-тю добу) протягом 72 год, починаючи з моменту закінчення фізіологічних пологів чи операції кесаревого розтину.

Концентрацію цитокінів визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) на аналізаторі імуноферментному «EL 808» («Bio Tech Instruments») з довжиною хвилі вимірювання $\lambda=405-750$ нм. Для визначення концентрації ІЛ-6 використовували набір реактивів «Human IL-6 ELISA kit Diaclone» (Франція) з діапазоном вимірюваних концентрацій 0–400 пг/мл. Концентрацію ІЛ-10 визначали методом ІФА за допомогою набору реактивів «Human IL-10 ELISA kit Diaclone» (Франція) з діапазоном вимірюваних концентрацій 0–500 пг/мл.

Забір крові для аналізів проводили в три етапи: до початку пологової діяльності (вихід); в 1-шу добу після розродження; на 3-тю добу післяпологового періоду. Параметри регіональної норми для ІЛ-6 та ІЛ-10 визначені у 30 здорових невагітних жінок фертильного віку (норма 1) та у 30 вагітних з неускладненим перебігом вагітності у термін 34–40 тиж до пологів, які не мали супутньої компенсованої або декомпенсованої патології (норма 2).

Для статистичного аналізу використовували методи параметричної та непараметричної статистики. Усі результати наведено у вигляді середнього арифметичного (M) та його стандартної похибки (m) для певної вибірки (n). t-Критерій Стюдента використовували для статистичного порівняння. Відмінності вважали статистично достовірними при значенні $p<0,05$.

Результати

Встановлено, що у жінок з неускладненим перебігом вагітності до пологів (норма 2) рівень прозапального ІЛ-6 достовірно підвищувався у 2,75 раза порівняно зі здоровими невагітними жінками (норма 1) і становив 3,85±0,49 пг/мл (табл. 1), тоді як на фоні преєклампсії до розродження цей показник підвищувався у 3,73 раза порівняно зі здоровими невагітними жінками і становив 5,22±0,23 пг/мл (вихід). У 1-шу добу післяпологового періоду у разі застосування стандартної інфузійної терапії відмічали достовірне підвищення концентрації цитокіну ІЛ-6 на 118% ($p<0,05$) проти вихідного рівня, а на 3-тю добу його концентрація різко знижувалася і становила 4,93±0,18 пг/мл, але все одно залишалася у 3,5 раза вищою за аналогічний показник у здорових невагітних жінок та на 28% ($p<0,05$) перевищувала це значення у вагітних з неускладненим перебігом вагітності.

Щодо протизапального цитокіну ІЛ-10, то неускладнена вагітність зумовлювала достовірне зростання його рівня на 29,6% ($p<0,05$) порівняно зі здоровими невагітними жінками, тоді як на фоні преєклампсії до розродження концентрація зазначеного ІЛ знижувалася на 38,2% ($p<0,05$) порівняно з такою у здорових невагітних і становила 2,78±0,27 пг/мл. На фоні стандартної інфузійної терапії концентрація ІЛ-10 достовірно знижувалася: у 1-шу добу після пологів — на 23,7% ($p<0,05$), на 3-тю добу — на 28,8% ($p<0,05$)

від вихідного значення. Таким чином, рівень протизапального ІЛ-10 на 3-тю добу спостереження на тлі проведеної терапії залишався у 2,3 раза нижчим порівняно з невагітними жінками та у 2,9 раза нижчим за такий у групі жінок з неускладненою вагітністю.

На фоні інфузії розчину альбуміну рівень прозапального ІЛ-6 у 1-шу добу після пологів становив 8,27±0,41 пг/мл, що було достовірно на 54% ($p<0,05$) вище за його вихідне значення до пологів (табл. 2). Але вже на 3-тю добу спостереження його концентрація різко знижувалася на 56,2% ($p<0,05$) і становила 2,35±0,14 пг/мл. Тобто на тлі проведеної терапії у породіль з преєклампсією рівень цитокіну ІЛ-6 залишався достовірно вищим на 67,8% ($p<0,05$) відносно здорових невагітних жінок, але при цьому був нижчим, ніж у жінок з неускладненою вагітністю, на 61% ($p<0,05$).

Що стосується протизапального ІЛ-10, то у 1-шу добу спостереження на фоні застосування розчину альбуміну його концентрація становила 2,84±0,13 пг/мл і не мала достовірної різниці з аналогічним показником до пологів. Тоді як на 3-тю добу післяпологового періоду на тлі проведеної терапії рівень цитокіну ІЛ-10 достовірно зростав на 36,5% ($p<0,05$) від вихідного значення і залишався нижчим лише на 19,3% ($p<0,05$) порівняно зі здоровими невагітними жінками та на 37,9% ($p<0,05$) нижчим за такий у групі жінок з неускладненим перебігом вагітності.

Таблиця 1 Показники ІЛ-6 та ІЛ-10 в групі жінок зі стандартною інфузійною терапією

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

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

Таблиця 2 Показники ІЛ-6 та ІЛ-10 в групі жінок зі стандартною інфузійною терапією у поєднанні з інфузією альбуміну та салуретиків

Показник	Норма 1	Норма 2	2-га група		
			Вихід	1-ша доба	3-тя доба
ІЛ-6	1,4±0,15	3,85±0,49	5,37±0,27*	8,27±0,41**	2,35±0,14**
ІЛ-10	4,5±0,28	5,83±0,35	2,66±0,21*	2,84±0,13*	3,63±0,21**
ІЛ-6/ІЛ-10	0,3	0,66	2,01	2,9	0,65

Рисунок 1 Динаміка показника ІЛ-6

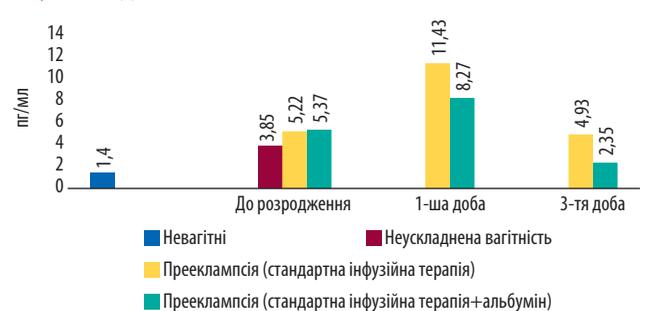
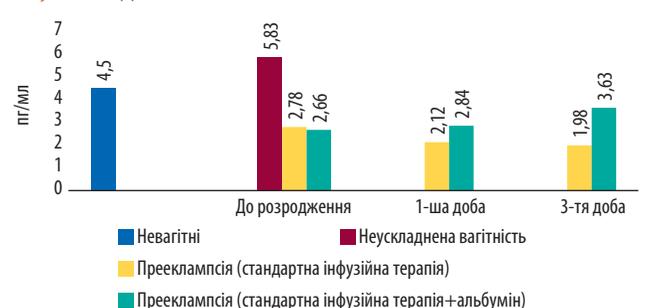


Рисунок 2 Динаміка показника ІЛ-10



Порівняльний аналіз та обговорення

Наше дослідження показало, що неускладнена вагітність супроводжується запальним станом низької інтенсивності (ІЛ-6/ІЛ-10=0,3), тоді як преєклампсія зумовлює зростання індексу запальної активності (ІЛ-6/ІЛ-10=0,66), що підтверджує роль запалення в розвитку цієї патології.

Застосування двох різних схем інфузійної терапії у жінок з преєклампсією в перипартальний період вказує на можливість корекції рівня про- та протизапальних цитокінів. Так, на фоні введення розчину альбуміну та салуретиків у 3-тю добу спостереження концентрація прозапального ІЛ-6 залишається у 2 рази нижчою за таку у групі жінок, що отримували стандартну інфузійну терапію. Концентрація протизапального ІЛ-10 у випадку застосування запропонованої схеми інфузійної терапії з додаванням розчину альбуміну достовірно перевищує цей показник в 1-й групі на 83,3% ($p < 0,05$). Індекс запальної активності в 2-й групі на 3-тю добу спостереження становить 0,65 проти 2,49 в 1-й групі, що свідчить про властивість альбуміну коригувати процеси запалення в бік зниження його інтенсивності. Більшою мірою зазначений ефект реалізується через антизапальний ІЛ-10, для якого характерний васкулопротекторний ефект шляхом пригнічення несприятливої дії ФНП- α на ендотелій судин [10]. Крім того, ІЛ-10 протидіє судинній відповіді на ендотелін-1, який є класичним медіатором, що викликає спазм судин з наступним розвитком каскаду реакцій, які зумовлюють прогресування преєклампсії [15].

Висновки

У жінок з преєклампсією помірного та тяжкого ступенів до пологів відмічено зростання рівня прозапального цитокіну ІЛ-6 та зниження концентрації протизапального ІЛ-10.

У післяпологовий період на 3-тю добу спостереження на фоні стандартної інфузійної терапії рівень ІЛ-6 перевищує норму в 3,5 рази, а рівень ІЛ-10 залишається у 2,3 рази нижчим порівняно зі здоровими невагітними жінками.

Додавання до стандартної терапії 20% розчину альбуміну (8 мл/кг/год у 1-шу добу; 4 мл/год на 2-гу та 3-тю добу) та фуросеміду (0,05 мг/кг/год у 1-шу добу; 0,025 мг/кг/год на 2-гу та 3-тю добу) у формі безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 72 год сприяє значному зниженню концентрації прозапального цитокіну ІЛ-6 (у 2,3 рази від вихідного) та зростанню протизапального ІЛ-10, який вже на 3-тю добу після пологів залишається нижчим за норму лише на 19,3%.

Конфлікт інтересів

Відсутній.

Список використаної літератури

- Artiomenko V.V., Berlinskaya L.I. (2018) Risk factors of preeclampsia development. Вісник морської медицини, 1(78): 108–114. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1240781>.
- Сюдюкова Е.Г., Чулков В.С., Рябікина М.Г. (2021) Преєклампсія: современное состояние проблемы. Доктор.Ру, 20(1): 11–16. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-11-16.
- МОЗ України (2011) Наказ МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги».
- August P., Sibai B.M. (2021) Preeclampsia: Clinical features and diagnosis.
- Медведев Б.И., Сюдюкова Е.Г., Сашенков С.Л. и др. (2019) Клинико-лабораторно-инструментальная модель раннего прогноза преєклампсии. Рос. вест. акуш.-гин., 19(1): 12–17.
- Gestational Hypertension and Preeclampsia ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstetrics & Gynecology. 2020. Vol. 135, #6. P. e237–e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891.

Відомості про авторів:

Клигуненко Олена Миколаївна — доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медичних невідкладних станів факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету, Дніпро, Україна.

Марзан Олександр Олександрович — аспірант кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медичних невідкладних станів факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету, Дніпро, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Марзан Олександр Олександрович
49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9
E-mail: ol.marzan@gmail.com

- Ridder A., Giorgione V., Khalil A. et al. (2019) Preeclampsia: the relationship between uterine artery blood flow and trophoblast function. Int. J. Mol. Sci., 20(13): 3263.
- Karaşın S.S., Çift T. (2020) The Role of Ischemia-modified Albumin as a Biomarker in Preeclampsia. Rev. Bras. Ginecol. Obstet., 42(3): 133–139. doi: 10.1055/s-0040-1709662.
- Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J. et al. (2018) 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur. Heart J., 39(34): 3165–3241. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy340.
- Burton G.J., Redman C.W., Roberts J.M. et al. (2019) Preeclampsia: pathophysiology and clinical implications. BMJ, 366: l2381. DOI: 10.1136/bmj.l2381.
- Клигуненко Е.Н., Зозуля О.А. (2017) Человеческий сывороточный альбумин (прошлое и будущее). Медицина неотложных состояний, 5(84): 26–30.
- Клигуненко Е.Н., Волков А.О. (2013) Соотношение про- и противовоспалительных цитокінов у беременных в третьем триместре. Мед. неотл. сост., 6(53): 162–164.
- Клигуненко О.М., Марзан О.О. (2021) Вплив вагітності, ускладненої преєклампсією, на основні параметри центральної і периферичної гемодинаміки та показники об'ємів водних секторів організму. Укр. мед. часопис, 2(142): 71–73.
- Alnaes-Katjavivi P., Roald B., Staff A.C. (2020) Uteroplacental acute atherosclerosis in preeclamptic pregnancies: rates and clinical outcomes differ by tissue collection methods. Pregnancy Hypertens., 19: 11–17. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.11.007.
- Staff A.C., Fjeldstad H.E., Fosheim I.K. et al. (2020) Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol., 9378(20): 31116–31119. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.026.
- МОЗ України (2022) Наказ МОЗ України від 24.01.2022 р. № 151 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді».

The effect of albumin solution on the level of cytokines in women with preeclampsia in the peripartum period

O.M. Klygunenko, O.O. Marzan

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Abstract. *The purpose of the research* was to study the effect of albumin solution on the level of pro- and anti-inflammatory cytokines in women with moderate and severe preeclampsia. **Materials and methods.** 60 women aged 18 to 40 with moderate and severe preeclampsia were randomized into two groups (30 patients each). Patients of the group I received standard fluid therapy, group II — intensive fluid therapy (similar to one received by women of the group I) in combination with continuous infusion of 20% albumin solution (10 ml/h on the 1st day; 8 ml/h on the 2nd and 3rd days) and furosemide (0.05 mg/kg/h on the 1st day; 0.025 mg/kg/h on 2nd and 3rd days) for 72 hours simultaneously. The concentration of IL-6 and IL-10 was checked before delivery, on the 1st and 3rd days of the postpartum period. **Results.** On the 3rd day of standard infusion therapy, IL-6 level was 3.5 times higher than the normal ranges and IL-10 level remained 2.3 times lower than in healthy non-pregnant women. Adding albumin solution helped to reduce the IL-6 concentration by 2.3 times in contrast to the initial level and increase IL-10 significantly. **Conclusions.** Using albumin solution infusion in women with preeclampsia in the postpartum period decreases the index of pro-inflammatory activity, which is the evidence of its anti-inflammatory effect.

Key words: preeclampsia, albumin, cytokines.

Information about the authors:

Klygunenko Olena M. — PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

Marzan Oлександр O. — postgraduate student of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

Address for correspondence:

Oleksandr Marzan
49044, Dnipro, V. Vernadsky str., 9
E-mail: ol.marzan@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 03.05.2022

Прийнято до друку/Accepted: 19.05.2022