

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАРЗАН ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК: 618.3 - 06:618.4 - 089.5

ДИСЕРТАЦІЯ

**ІНТЕНСИВНА ІНФУЗІЙНО-ТРАНСФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ
ПЕРИПАРТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ В ЖІНОК З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Олександр Марзан

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, Клигуненко Олена
Миколаївна

Дніпро – 2023

АНОТАЦІЯ

Марзан О.О. Інтенсивна інфузійно-трансфузійна терапія перипартального періоду в жінок з преєклампсією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, 2023.

Дисертація присвячена дослідженню, обґрунтуванню та впровадженню в клінічну практику оптимальної схеми інтенсивної інфузійно-трансфузійної терапії перипартального періоду в жінок з преєклампсією.

Дослідження виконувалося на базі ВАІТ акушерського стаціонару КП «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» ДОР» (нині - КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР»). Методологія роботи відповідає етичним міжнародним та вітчизняним вимогам (Гельсінські декларації). Етичні аспекти роботи затверджені на засіданні комісії з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету (протокол №06 від 04 жовтня 2019 р.). Дослідження охоплювало 120 жінок, які формували дві групи (контрольна та дослідна) та чотири підгрупи. Критеріями включення були: вік 18-40 років; одноплідна вагітність у терміні 34-40 тижнів; преєклампсія помірного або тяжкого ступенів; 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) в стадії компенсації або декомпенсації; жінки з індексом маси тіла більше 30 кг/м²; крововтрата більше 10% від ОЦК; відмова від участі в дослідженні на будь-якому з його етапів.

До першої дослідної підгрупи (n=30) ввійшли жінки середнім віком 30,06±5,13 років та терміном вагітності 260,18±6,34 днів (помірна

пreekлампсія – 16,7%, тяжка пreekлампсія – 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»): 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. Згідно з Наказом МОЗ України від 26.01.2022 р. № 170 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фізіологічні пологи» стандартні компоненти активного ведення третього періоду пологів включали обов'язкове введення протягом першої хвилини після народження дитини 10 ОД окситоцину внутрішньом'язово.

Другу дослідну підгрупу (n=30) складала жінки середнім віком $30,62 \pm 6,02$ років та терміном вагітності $258,75 \pm 5,74$ днів (помірна пreekлампсія – 20%, тяжка пreekлампсія – 80%). Розподіл за методом розродження: фізіологічні пологи – 20%, оперативні пологи шляхом кесаревого розтину – 80%. Використовували інтенсивну інфузійну терапію, подібну до жінок першої групи, у поєднанні із постійною паралельною інфузією 20% розчину альбуміну (8 мл/год у 1 добу; 4 мл/год на 2 добу; 4 мл/год на 3 добу) та фуросеміду (0,05 мг/кг/год у 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.

При обстеженні пацієнтів використовували клінічні, лабораторно-інструментальні та розрахункові методи.

Методом неінвазивної біоімпедансометрії комплексом моніторингу кардіо-респіраторної системи і гідратації тканин КМ-АР-01 «Діамант» згідно інструкції виробника проводили оцінку стану центральної та периферичної гемодинаміки - визначали серцевий викид (СВ), серцевий індекс (СІ), ударний об'єм (УО), ударний індекс (УІ), загальний периферичний 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 $OI = OP_{\text{ПозаР}} - OK$. 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. Елютіна, 2001.

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 ІЛ-6 ELISA Diacclone» (Франція) згідно інструкції виробника, діапазон вимірюваних концентрацій 0-400 пг/мл. Рівень ІЛ-10 встановлювали методом ІФА з використанням набору реактивів «Human ІЛ-10 ELISA Diacclone» (Франція), діапазон вимірюваних концентрацій 0-500 пг/мл.

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

Дисертаційна робота встановила результати дослідження, які висвітлюють вирішення основної мети роботи - підвищення ефективності

лікування породіль з преєкламписією у післяпологовому періоді шляхом розробки та обґрунтування складу інфузійної терапії на підставі вивчення показників гомеостазу, гемодинаміки, водних секторів та маркерів запалення.

Неускладнена вагітність терміном 34-40 тижнів до пологів характеризується еукінетичним типом гемодинаміки, який формується за рахунок достовірного підвищення понад норму: АТС - на 7,1% ($p=0,019$; $r=0,38$), ЧСС – на 9,5% ($p=0,026$; $r=0,31$), ЗПОС – на 25% ($p<0,001$; $r=0,71$) при збереженні нормального АТД, достовірному зниженні СІ на 10,7% ($p=0,036$; $r=-0,39$) від норми та збільшенні ХОК на 12,3% ($p<0,001$; $r=0,37$). Вагітність сприяє достовірному підвищенню на 7,9% ($p<0,001$; $r=-0,51$) понад норму ЗОР при рівномірному зростанні як внутрішньо-, так і позаклітинного секторів. Це супроводжується запаленням низької інтенсивності: ІЛ-6 перевищував норму на 275% ($p<0,001$; $r=0,56$), СРБ – на 960% ($p<0,001$; $r=0,61$), ЛШ – на 76,3% ($p<0,001$; $r=0,41$), індекс запальної активності ІЛ-6/ІЛ-10 – у 2,2 рази ($p<0,001$; $r=0,43$), рівень альбуміну знижувався на 10,2% ($p<0,001$; $r=-0,51$), а діурез не відрізнявся від норми ($p=0,45$) при відсутності протеїнурії.

На тлі пізньої преєкламписії помірного та тяжкого ступенів, що ускладнює вагітність, до пологів формується дисоціативний (гіпертензивно-гіподинамічний) тип кровообігу за рахунок достовірного підвищення понад рівень при неускладненій вагітності: АТС - на 37,4% ($p<0,001$; $r=0,51$), АТД – на 54,4% ($p<0,001$; $r=0,62$), ЧСС – на 15,5% ($p<0,001$; $r=0,61$), ЗПОС – на 75,7% ($p<0,001$; $r=0,63$) та достовірному зниженні СІ на 45,4% ($p<0,001$; $r=-0,51$), ХОК – на 15,2% ($p<0,001$; $r=-0,53$). Преєкламписія сприяє достовірному підвищенню ЗОР на 12,1% ($p<0,001$; $r=0,62$) понад рівень неускладненої вагітності, яке відбувається значною мірою за рахунок збільшення ОІ (на 34,6%, $p<0,001$, $r=0,73$) та зростання рівня запалення. ІЛ-6 перевищував рівень неускладненої вагітності на 40,2% ($p<0,001$; $r=0,52$), СРБ – на 59,7% ($p<0,001$; $r=0,62$), індекс запальної активності ІЛ-6/ІЛ-10 – у 2,2 рази ($p<0,001$; $r=0,47$), рівень альбуміну достовірно знижувався на 13,9% ($p<0,001$; $r=-0,54$), а діурез – на 14,4% ($p=0,012$; $r=-0,51$), добова протеїнурія досягала $3,33\pm 0,15$ г.

Після розродження на тлі стандартної інтенсивної інфузійної терапії до 7 доби післяпологового періоду достовірно формується гіперкінетичний тип кровообігу за рахунок зниження від допологового рівня: АТС - на 18,6% ($p < 0,001$; $r = -0,51$), АТД – на 17,8% ($p < 0,001$; $r = -0,61$), ЧСС – на 13,3% ($p < 0,001$; $r = -0,62$), ЗПОС - на 20,5% ($p < 0,001$; $r = -0,62$), зростання СІ на 16,9% ($p < 0,001$; $r = 0,72$) та нормалізації ХОК ($p < 0,001$; $r = 0,52$). При цьому спостерігається достовірне зменшення об'ємів водних секторів: ЗОР зменшується на 7,2% ($p < 0,001$; $r = -0,48$), ОІ – на 15,4% ($p < 0,001$; $r = -0,56$) від допологового рівня, що все одно перевищує об'єм їх у здорових невагітних жінок на 7 добу спостереження. З 3 доби після пологів зменшується активність запалення: ІЛ-6 – на 56,9% ($p < 0,001$; $r = -0,58$), ЛШ – на 16,8% ($p < 0,001$; $r = -0,62$), СРБ – на 91,4% ($p < 0,001$; $r = -0,4$), ІЛ-6/ІЛ-10 – у 2,2 рази ($p < 0,001$; $r = -0,56$) при збільшенні альбуміну – на 10,5% ($p < 0,001$; $r = 0,48$), збереженні добової протеїнурії на рівні $0,74 \pm 0,08$ г. Рівень альбуміну залишався меншим норми до 7 доби спостереження.

Після розродження на тлі додавання до стандартної терапії сполученої інфузії 20% розчину альбуміну та салуретиків на 5 добу після пологів достовірно формується еукінетичний тип гемодинаміки за рахунок зниження від допологового рівня: АТС - на 18,9% ($p < 0,001$; $r = -0,53$), АТД – на 25,5% ($p < 0,001$; $r = -0,45$), ЧСС – на 20,5% ($p < 0,001$; $r = -0,47$), ЗПОС - на 41,2% ($p < 0,001$; $r = -0,56$) та зростання СІ на 52,8% ($p < 0,001$; $r = 0,76$) при стабільному рівні ХОК. З 1 доби спостереження достовірно знижується ЗОР, який на 5 добу дорівнює нормі. При цьому ОВнуР досягає норми здорових невагітних жінок на 3 добу після пологів, а ОІ достовірно прогресуюче зменшується з 1 доби, досягаючи норми на 7 добу післяпологового періоду. На 3 добу після пологів зменшується активність запалення: ІЛ-6 – на 351% ($p < 0,001$; $r = -0,78$), ЛШ – на 43,7% ($p < 0,001$; $r = -0,74$), СРБ – на 93,7% ($p < 0,001$; $r = -0,51$), ІЛ-6/ІЛ-10 – у 4,5 рази ($p < 0,001$; $r = -0,72$) при збільшенні ІЛ-10 – на 36,4% ($p < 0,001$; $r = 0,59$), альбуміну – на 33,1% ($p < 0,001$; $r = 0,79$), відсутності протеїнурії. Рівень альбуміну відповідав нормі на 5 добу спостереження.

Наукова новизна дослідження. У роботі продовжено вивчення допологових змін показників гомеостазу, гемодинаміки, водних секторів та маркерів запалення при неускладненій вагітності у терміні 34-40 тижнів. Підтверджено, що у цей термін формується еукінетичний тип гемодинаміки за рахунок достовірного підвищення понад норму АТС, ЧСС, ЗПОС на тлі зниження СІ та збільшення ХОК. Доведено, що неускладнена вагітність сприяє достовірному підвищенню ЗОР за рахунок рівномірного зростання як внутрішньо-, так і позаклітинного секторів. Підтверджено наявність запалення низької інтенсивності на тлі зниження рівня альбуміну крові та нормального діурезу.

Доведено, що у допологовому періоді на тлі прееклампсії помірного та тяжкого ступенів формується дисоціативний (гіпертензивно-гіподинамічний) тип кровообігу, що підтверджується подальшим підвищенням АТС, АТД, ЧСС, ЗПОС і зниженням СІ та ХОК. При цьому достовірне підвищення ЗОР відбувається внаслідок прогресуючого збільшення ОІ (на 34,6%, $p < 0,001$ проти неускладненої вагітності) та рівня запалення (зростання ІЛ-6 на 40,2%, $p < 0,001$ та С-РБ на 59,7%, $p < 0,001$ у порівнянні з нормальною вагітністю) на тлі зниження діурезу та появи протеїнурії.

Виявлено, що після розродження у породіль з прееклампсією помірного та тяжкого ступенів, які отримували стандартну інтенсивну інфузійну терапію, на 7 добу післяпологового періоду формується гіпертензивний тип кровообігу внаслідок зниження від допологового рівня АТС, АТД, ЧСС, ЗПОС на тлі зростання СІ та нормалізації ХОК. Вперше встановлено, що це супроводжується достовірною тенденцією до нормалізації ЗОР та ОІ, які, проте, перевищують норму до 7 доби спостереження. Вперше доведено, що на тлі цього виду терапії з 3 доби після пологів зменшується активність запалення, на 50,5% ($p < 0,001$) збільшується об'єм діурезу від допологового на тлі збереження протеїнурії.

Вперше доведено, що включення до складу інтенсивної терапії сполученої інфузії розчину альбуміну та салуретиків достовірно забезпечує

формування еукінетичного типу гемодинаміки з 5 доби після пологів за рахунок нормалізації ЗОР, ОВнуР та достовірного прогресуючого зменшення ОІ з 1 доби після пологів при повній нормалізації на 7 добу. Включення розчину альбуміну та салуретиків до інтенсивної інфузійної терапії у породіль з преєклампсією забезпечує швидке зменшення активності запалення на тлі нормалізації діурезу до 3 доби після пологів, відсутності протеїнурії.

Практичне та теоретичне значення дослідження. Розроблені, науково обґрунтовані та впроваджені у клінічну практику зміни до традиційної схеми інтенсивної інфузійної терапії у породіль з преєклампсією помірного та тяжкого ступенів, які засновані на додаванні до стандартної інфузійної терапії інфузії 20% розчину альбуміну з паралельним введенням фуросеміду протягом 72 годин післяпологового періоду за новою розробленою схемою. Доведено, що застосування такої модифікованої терапії забезпечує прискорення нормалізації водного балансу; додаткове зменшення вираженості запального процесу завдяки властивості молекул альбуміну коригувати процеси запалення в бік зменшення його інтенсивності; нівелює загрозу хронічного ураження нирок завдяки усуненню протеїнурії як одного з ключових механізмів ниркової дисфункції при преєклампсії. Вказані клінічні результати, у свою чергу, обумовлюють зменшення тривалості перебування породіль у відділенні інтенсивної терапії та загалом у стаціонарі.

Ключові слова: преєклампсія, інфузійна терапія, інтенсивна терапія, водні сектори, гемодинаміка, інтерлейкіни, розчин альбуміну

SUMMARY

Marzan O.O. Intensive infusion-transfusion therapy of the peripartum period in women with preeclampsia. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in specialty 222 "Medicine" (22 "Health Care"). – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2023.

The dissertation is devoted to research, substantiation and implementation of the optimal scheme of intensive infusion-transfusion therapy in the peripartum period in women with preeclampsia into clinical practice.

The study was carried out on the basis of the department of anesthesiology and intensive care at Dnipropetrovsk Regional Perinatal Center with Hospital (now - Regional Medical Center of Family Health). The work methodology meets the ethical international and national requirements (Declaration of Helsinki). The ethical aspects of the work were approved at the meeting of the commission on biomedical ethics of the Dnipro State Medical University (protocol No. 06 as of October 4, 2019). The study included 120 women who were divided into two groups (control and experimental) and four subgroups. The inclusion criteria were: age 18-40 years; singleton pregnancy within 34-40 weeks; moderate or severe preeclampsia; blood loss up to 10% of circulating blood volume; informed consent of the patient regarding participation in the study. Exclusion criteria: pregnant women under the age of 18 and over 40; pregnancy period up to 34 weeks; multiple pregnancy; concomitant somatic pathology (diseases of the cardiovascular system, hypertension, liver pathology before pregnancy, diabetes) in the phase of compensation or decompensation; women with a body mass index of more than 30 kg/m²; blood loss more than 10% of circulating blood volume; refusal to participate in the study at any of its stages.

The first experimental subgroup (n=30) included women with an average age of 30.06±5.13 years and a gestation period of 260.18±6.34 days (moderate preeclampsia – 16.7%, severe preeclampsia – 83.3%). Distribution by delivery method: physiologic - 20%, operative (Cesarean section) - 80%. Standard intensive

infusion therapy was used (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 151 as of 24.01.2022 "On approval of the Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period"): 500 ml of crystalloid balanced solution intravenously during the first period of physiologic labor or before fetal extraction in Cesarean section. After that, all women received 400 ml of crystalloid solution consisting of 10 units of oxytocin within 2-3 hours after the birth of the child. Later, regardless of the baby delivery method, the solution was provided orally to compensate for fluid needs. According to the Order of the Ministry of Health of Ukraine as of January 26, 2022 No. 170 "Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care "Physiological childbirth", the standard components of active maintenance of the third period of labor included the mandatory injection of 10 units of oxytocin intramuscularly within the first minute after childbirth.

The second experimental subgroup (n=30) consisted of women with an average age of 30.62 ± 6.02 years and a gestation period of 258.75 ± 5.74 days (moderate preeclampsia – 20%, severe preeclampsia – 80%). Distribution by delivery method: physiological - 20%, operative (Cesarean section) - 80%. Similarly to the method used for women of the first group, intensive infusion therapy was used, however, it was performed in combination with continuous infusion of 20% albumin solution (8 ml/h on the 1st day; 4 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 starting from the moment of the end of physiological childbirth or Cesarean section surgery. Clinical, laboratory-instrumental and computational methods were used during the examination of patients.

By the method of non-invasive bio impedancemetry, the cardio-respiratory system and tissue hydration monitoring complex "Diamant" according to the manufacturer's instructions was used to assess the state of central and peripheral hemodynamics including cardiac output, cardiac index, stroke volume, shock index, total peripheral resistance of vessels, and also body water compartments: total

volume of fluid, intracellular fluid volume, extracellular fluid volume, blood volume, erythrocyte volume, plasma volume. Based on the basic physiology of fluid distribution, the interstitial volume was measured according to the formula “interstitial volume” = “extracellular fluid volume” - “blood volume”. Determination of the above indicators was carried out in 5 stages: the beginning of labor, I, III, V and VII days after childbirth. The type of hemodynamics was established according to the classification of D. V. Sadchikov and D. V. Eliutin, 2001.

To determine the concentration of cytokines, the enzyme immunoassay method was used on the enzyme immunoassay reader "EL 808" (Bio Tech Instruments), measuring wavelength $\lambda = 405-750$ nm. In order to measure the level of IL-6, a set of reagents "Human IL-6 ELISA Diaclone" (France) was used according to the manufacturer's instructions, the range of measured concentrations is 0-400 pg/ml. The level of IL-10 was determined by the ELISA method using the set of reagents "Human IL-10 ELISA Diaclone" (France), the range of measured concentrations is 0-500 pg/ml.

Normal indexes for all the above-mentioned parameters were determined in 30 non-pregnant healthy women of childbearing age - normal 1, and in 30 pregnant women with uncomplicated pregnancy of 34-40 weeks before childbirth without accompanying compensated or decompensated pathology - normal 2.

In the dissertation, the results of the study were shown. The results highlight the solution to the main goal of the study - to improve the effectiveness of treatment of women with preeclampsia in the postpartum period by developing and justifying the appropriateness of infusion therapy based on the study of indicators of homeostasis, hemodynamics, body water compartments and markers.

An uncomplicated pregnancy of 34-40 weeks before delivery is characterized by a eukinetic type of hemodynamics, which is formed due to a significant increase above the norm: BPS - by 7.1% ($p=0.019$; $r=0.38$), heart rate - by 9.5% ($p=0.026$; $r=0.31$), TPVR - by 25% ($p<0.001$; $r=0.71$) while maintaining normal BPD, a significant decrease in CI by 10.7% ($p=0.036$; $r=-0.39$) from the normal index and

an increase in MBV by 12.3% ($p<0.001$; $r=0.37$). Pregnancy complicates a reliable increase of total volume of liquid by 7.9% ($p<0.001$; $r=-0.51$) above the normal index with the growth of both intra- and extracellular sectors. This is accompanied by inflammation of low intensity: IL-6 exceeded the normal index by 275% ($p<0.001$; $r=0.56$), C-reactive protein – by 960% ($p<0.001$; $r=0.61$), leukocyte index of intoxication – by 76.3% ($p<0.001$; $r=0.41$), index of inflammatory activity IL-6/IL-10 – by 2.2 times ($p<0.001$; $r=0.43$), the albumin level decreased by 10.2% ($p<0.001$; $r=-0.51$), and diuresis did not differ from the normal index ($p=0.45$) in the absence of proteinuria.

Against the background of late preeclampsia of moderate and severe levels, which complicates pregnancy, a dissociative (hypertensive-hypodynamic) type of blood circulation is formed before childbirth due to a significant increase of BPS - by 37.4% ($p<0.001$; $r=0.51$), BPD - by 54.4% ($p<0.001$; $r=0.62$), heart rate - by 15.5% ($p<0.001$; $r=0.61$), TPVR - by 75.7% ($p<0.001$; $r=0.63$) and a significant reduction of CI by 45.4% ($p<0.001$; $r=-0.51$), MBV – by 15.2% ($p<0.001$; $r=-0.53$) during an uncomplicated pregnancy. Preeclampsia contributes to a significant increase in total volume of liquid by 12.1% ($p<0.001$; $r=0.62$) above the level of uncomplicated pregnancy, which occurs largely due to an increase in interstitium volume (by 34.6%, $p<0.001$, $r=0.73$) and an increase in the level of inflammation. IL-6 exceeded the level of uncomplicated pregnancy by 40.2% ($p<0.001$; $r=0.52$), C-reactive protein – by 59.7% ($p<0.001$; $r=0.62$), the index of inflammatory activity IL-6/IL-10 - by 2.2 times ($p<0.001$; $r=0.47$), albumin level significantly decreased by 13.9% ($p<0.001$; $r=-0.54$), and diuresis - by 14.4% ($p=0.012$; $r=-0.51$), daily proteinuria reached 3.33 ± 0.15 g.

After childbirth, against the background of standard intensive infusion therapy, a hyperkinetic type of blood circulation is formed by the 7th day of the postpartum period due to a decrease of BPS - by 18.6% ($p<0.001$; $r=-0.51$), BPD - by 17, 8% ($p<0.001$; $r=-0.61$), heart rate - by 13.3% ($p<0.001$; $r=-0.62$), TPVR - by 20.5% ($p<0.001$; $r=-0.62$), increase in CI by 16.9% ($p<0.001$; $r=0.72$) and normalization of MBV ($p<0.001$; $r=0.52$) from the prenatal level. At the same time,

there is a significant decrease in the volumes of body water compartments: total volume of liquid decreases by 7.2% ($p<0.001$; $r=-0.48$), the interstitium volume - by 15.4% ($p<0.001$; $r=-0.56$) from the prenatal level, which still exceeds the volume in healthy non-pregnant women on the 7th day of observation. From the 3rd day after childbirth, the activity of inflammation decreases: IL-6 - by 56.9% ($p<0.001$; $r=-0.58$), leukocyte index of intoxication - by 16.8% ($p<0.001$; $r=-0.62$), C-reactive protein – by 91.4% ($p<0.001$; $r=-0.4$), IL-6/IL-10 – by 2.2 times ($p<0.001$; $r=-0.56$) with an increase in albumin – by 10.5% ($p<0.001$; $r=0.48$), maintaining daily proteinuria at the level of 0.74 ± 0.08 g. The albumin level remained below normal until the 7th day of observation.

After childbirth, the standard therapy with combined infusion of a 20% solution of albumin and saluretics led to formation of a eukinetic type of hemodynamics on the 5th day after delivery due to a decrease from the prenatal level of BPS - by 18.9% ($p<0.001$; $r=-0.53$), BPD - by 25.5% ($p<0.001$; $r=-0.45$), heart rate - by 20.5% ($p<0.001$; $r=-0.47$), TPVR - by 41.2% ($p<0.001$; $r=-0.56$) and an increase in CI by 52.8% ($p<0.001$; $r=0.76$) at a stable level of MBV. From the 1st day of observation, the total volume of liquid significantly decreases and reaches the normal level on the 5th day. At the same time, volume of intracellular fluid reaches the normal level of healthy non-pregnant women on the 3rd day after childbirth, and interstitium volume progressively decreases from the 1st day and reaches the normal level on the 7th day of the postpartum period. On the 3rd day after childbirth, the inflammatory activity decreases: IL-6 – by 351% ($p<0.001$; $r=-0.78$), leukocyte index of intoxication – by 43.7% ($p<0.001$; $r=-0.74$), C-reactive protein – by 93.7% ($p<0.001$; $r=-0.51$), IL-6/IL-10 – by 4.5 times ($p<0.001$; $r=-0.72$) when IL-10 increases by 36.4% ($p<0.001$; $r=0.59$), albumin - by 33.1% ($p<0.001$; $r=0.79$), and there is absence of proteinuria. The albumin level reaches the normal level on the 5th day of observation.

Scientific novelty of the research. The work continues the study of prenatal changes in indicators of homeostasis, hemodynamics, water compartments and markers of inflammation in uncomplicated pregnancy in the period of 34-40 weeks.

It has been confirmed that during this period, a eukinetic type of hemodynamics is formed due to above the normal increase of BPS, heart rate, and systolic blood pressure against the background of a decrease in CI and an increase in MBV. It has been proven that an uncomplicated pregnancy contributes to an increase in total volume of liquid due to the growth of both intracellular and extracellular sectors. It was confirmed the presence of low intensity inflammation against the background of decreasing in the level of blood albumin and normal diuresis.

It has been proven that in the prenatal period during moderate and severe preeclampsia, a dissociative (hypertensive-hypodynamic) type of blood circulation is formed. It is proved by a further increase in BPS, BPD, heart rate, TPVR, and a decrease in CI and MBV. At the same time, a significant increase in total volume of liquid occurs as a result of a progressive increase in interstitium volume (by 34.6%, $p < 0.001$ vs. uncomplicated pregnancy) and the level of inflammation (an increase in IL-6 by 40.2%, $p < 0.001$ and C-reactive protein by 59.7% , $p < 0.001$ compared to a normal pregnancy) against the background of a decrease in diuresis and the appearance of proteinuria.

It was found that parturient women with moderate and severe preeclampsia, who gave a birth and received standard intensive infusion therapy, get a hypertensive type of blood circulation on the 7th day of the postpartum period due to a decrease of BPS, BPD, heart rate, TPVR from the prenatal level against the background of increased CI and normalization of MBV. For the first time, it was found out that this is accompanied by a tendency towards the normalization of total volume of liquid and interstitium volume, which, however, exceed the norm till the 7th day of observation. For the first time, it was proven that from the 3rd day after delivery due to this type of therapy, the activity of inflammation decreases, the volume of diuresis increases by 50.5% ($p < 0.001$) compared to the prenatal level while proteinuria is present.

For the first time, it has been proven that adding a combined infusion of albumin solution and saluretics to the intensive therapy ensures the formation of a eukinetic type of hemodynamics from the 5th day after childbirth due to the

normalization of total volume of liquid, volume of intracellular fluid and a progressive reduction of interstitium volume from the 1st day after delivery with complete normalization on the 7th day. The inclusion of albumin solution and saluretics into intensive infusion therapy in women in labor with preeclampsia ensures a rapid decrease in inflammatory activity against the background of normalization of diuresis till the 3rd day after delivery and absence of proteinuria.

Practical and theoretical significance of the study. The changes to the traditional intensive infusion therapy in parturient women with moderate and severe preeclampsia are developed, scientifically justified, and implemented in clinical practice. The changes are based on the addition of a 20% albumin solution to the standard infusion therapy with the simultaneous administration of furosemide for 72 hours of the postpartum period according to the newly developed scheme. It has been proven that the use of such modified therapy accelerates the normalization of the water balance; additional reduction in the severity of the inflammatory process due to the property of albumin molecules to correct inflammation processes in the direction of reducing its intensity; eliminates the threat of chronic kidney damage due to the elimination of proteinuria as one of the key mechanisms of renal dysfunction in preeclampsia. The specified clinical results, in turn, help women in labor to decrease the length of stay in the intensive care unit and in general in the hospital.

Key words: preeclampsia, infusion therapy, intensive therapy, body water compartments, hemodynamics, interleukins, albumin solution

Список публікацій аспіранта за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Клигуненко О.М., Марзан О.О. Вплив вагітності, ускладненої прееклампсією, на основні параметри центральної і периферичної гемодинаміки та показники об'ємів водних секторів організму. *Український*
2. Клигуненко О.М., Марзан О.О. Стан водних секторів у жінок із прееклампсією в перипартальному періоді. *Медицина невідкладних станів*, 2021. №7 (том 17). С. 20-23. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-4>
клінічного матеріалу, статистичну обробку та написання роботи, аналіз отриманих даних проводився спільно зі співавтором).
3. Клигуненко О.М., Марзан О.О. Вплив застосування розчину альбуміну на рівень цитокінів у жінок з прееклампсією в перипартальний період.
4. Клигуненко О.М., Марзан О.О. Вплив розчину альбуміну на об'єми водних секторів організму у жінок з прееклампсією. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*, 2022. №1 (98). С. 13-18. DOI: 10.25284/2519-
клінічного матеріалу, статистичну обробку та написання роботи, аналіз отриманих даних проводився спільно зі співавтором).

Наукові праці, що засвідчують апробацію дисертації

1. Клигуненко О.М., Марзан О.О. Гемодинаміка та водні сектори у вагітних з преєклампсією. *Матеріали тез Британо-Українського симпозиуму (БУС-13) «Актуальні питання та інноваційні технології в анестезіології та інтенсивній терапії» 21-24 квітня 2021 р. С. 28.*
2. Клигуненко О.М., Марзан О.О. Водні сектори в жінок з преєклампсією в перипартальному періоді. *Матеріали VIII Національного конгресу анестезіологів України 21-23 вересня 2021 р. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2021. №3 (96). С. 85.*
3. Клигуненко О.М., Марзан О.О. Обґрунтування включення розчину альбуміну до складу інтенсивної інфузійної терапії у жінок з преєклампсією. *Матеріали конгресу анестезіологів України 25-26 листопада 2022 р. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2022. № 3 (100). С. 45.*
4. Клигуненко О.М., Марзан О.О. Динаміка рівня цитокінів у жінок з преєклампсією в контексті включення розчину альбуміну до складу інтенсивної інфузійної терапії. *Матеріали тез Британо-Українського симпозиуму (БУС-14) «Мультидисциплінарний підхід в анестезіології та інтенсивній терапії» 16-17 грудня 2022 р. Медицина невідкладних станів, 2022. №18 (8) С. 66.*

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ..... | 20 |
| ВСТУП..... | 22 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ..... | 29 |
| 1.1. Гемодинаміка, водні сектори та запальна відповідь у жінок з неускладненим перебігом вагітності..... | 29 |
| 1.2. Епідеміологія прееклампсії..... | 36 |
| 1.3. Патофізіологічні механізми розвитку прееклампсії..... | 37 |
| 1.4. Сучасне етіопатогенетичне лікування прееклампсії та місце інфузійної терапії в ньому..... | 47 |
| 1.5. Роль розчину альбуміну у складі інтенсивної інфузійної терапії критичних станів, які супроводжуються запаленням..... | 50 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ..... | 57 |
| 2.1. Загальна характеристика хворих..... | 57 |
| 2.1.1. Дизайн дослідження..... | 57 |
| 2.1.2. Характеристика досліджуваних груп пацієнтів..... | 58 |
| 2.2. Методи дослідження та їх обґрунтування..... | 66 |
| 2.2.1. Клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження..... | 66 |
| 2.2.2. Методи математично-статистичного аналізу отриманих результатів..... | 77 |
| РОЗДІЛ 3. ВПЛИВ НЕУСКЛАДНЕНОЇ ВАГІТНОСТІ ТА ВАГІТНОСТІ, УСКЛАДНЕНОЇ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ, НА ОСНОВНІ ПОКАЗНИКИ ГОМЕОСТАЗУ, ГЕМОДИНАМІКИ, ВОДНИХ СЕКТОРІВ ТА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ..... | 78 |
| РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ СТАНДАРТНОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА ОСНОВНІ ПОКАЗНИКИ ГОМЕОСТАЗУ, ГЕМОДИНАМІКИ, ВОДНИХ СЕКТОРІВ ТА | |

| | |
|--|-----|
| МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ПОРОДІЛЬ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ В ПЕРИПАРТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ..... | 89 |
| РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ СПОЛУЧЕНОЇ ІНФУЗІЇ АЛЬБУМІНУ ТА САЛУРЕТИКІВ НА ОСНОВНІ ПОКАЗНИКИ ГОМЕОСТАЗУ, ГЕМОДИНАМІКИ, ВОДНИХ СЕКТОРІВ ТА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ПОРОДІЛЬ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ В ПЕРИПАРТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ..... | 102 |
| РОЗДІЛ 6. ВПЛИВ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ НА ГОМЕОСТАЗ, ГЕМОДИНАМІКУ, ВОДНІ СЕКТОРИ ТА МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ У ПОРОДІЛЬ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ (ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ)..... | 116 |
| ВИСНОВКИ..... | 140 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... | 143 |
| ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 144 |
| ДОДАТКИ..... | 163 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- АлАТ – аланінамінотрансфераза
АсАТ – аспартатамінотрансфераза
АТ – артеріальний тиск
АТД – діастолічний артеріальний тиск
АТС – систолічний артеріальний тиск
АЧТЧ – активований частковий тромбіновий час
ВБ – водний баланс
ВІТ – відділення інтенсивної терапії
ЕО – еритроцитарний об'єм
ЗОР – загальний об'єм рідини
ЗПОС – загальний периферичний опір судин
ІТ – інфузійна терапія
ІТТ – інфузійно-трансфузійна терапія
КВБ – кумулятивний водний баланс
ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації
МНВ – міжнародне нормалізоване відношення
ОВнуР – об'єм внутрішньоклітинної рідини
ОІ – об'єм інтерстицію
ОК – об'єм крові
ОП – об'єм плазми
ОПозаР – об'єм позаклітинної рідини
ОЦК – об'єм циркулюючої крові
ПОН – поліорганна недостатність
ПТІ – протромбіновий індекс
САТ – середній артеріальний тиск
СВ – серцевий викид

СЗВ – системна запальна відповідь
СІ – серцевий індекс
СПОН – синдром поліорганної недостатності
ССЗВ – синдром системної запальної відповіді
УІ – ударний індекс
УО – ударний об’єм
ХОК – хвилинний об’єм кровообігу
ЦНС – центральна нервова система
ЧД – частота дихання
ЧСС – частота серцевих скорочень
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації
ВЕ – надлишок (дефіцит) основ
С-РБ – С-реактивний білок
IFN- γ – інтерферон-гамма
IL-1 – інтерлейкін-1
IL-2 – інтерлейкін-2
IL-6 – інтерлейкін-6
IL-6/IL-10 – індекс запальної активності IL-6/IL-10
IL-10 – інтерлейкін-10
IL-17 – інтерлейкін-17
NK – природні кілери
РАМР – патогенно-асоційовані молекулярні структури
TLR-4 – Toll-like receptors-4
TNF- α – фактор некрозу пухлин-альфа
T-reg – регуляторні Т-клітини

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми. Незважаючи на досягнення сучасної медицини, преєклампсія досі залишається однією з основних причин акушерсько-перинатальних ускладнень [1]. Частота преєклампсії в структурі ускладнень вагітності коливається від 6% до 12% у здорових вагітних та від 20% до 40% у вагітних з екстрагенітальною патологією [2]. У 10–20% жінок, які страждають на тяжку форму преєклампсії, розвивається HELLP-синдром [3]. У світовій структурі материнської смертності впродовж останніх 10 років преєклампсія стабільно посідає 3 місце після кровотеч і сепсису. Оскільки наслідки тяжких гіпертензивних розладів знижують якість подальшого життя жінки (висока частота атеросклерозу, цукрового діабету, серцево-судинних захворювань), а частота порушення фізичного, психосоматичного розвитку передчасно народжених дітей є досить високою, так само як і ризик розвитку у них соматичних захворювань у майбутньому, то ця проблема є значущою в соціальному та медичному плані [4].

Оптимальна терапія жінки з преєклампсією залежить від терміну вагітності та тяжкості проявів преєклампсії. Оскільки розродження є єдиним патогенетичним методом лікування преєклампсії, клініцисти повинні намагатися мінімізувати ризик для матері, максимізуючи ступінь зрілості плода. Основна мета – безпека матері, а потім народження здорового новонародженого, тому базовими принципами інтенсивної терапії преєклампсії, окрім своєчасного розродження, є магnezіальна та антигіпертензивна терапія [5].

Одним з патогенетичних напрямків у лікуванні преєклампсії є інфузійна терапія [6]. В опублікованій літературі існує небагато клінічних доказів, на основі яких можна було б приймати рішення щодо менеджменту інфузії рідини під час преєклампсії. На даний момент проспективних досліджень на цю тему немає, і рекомендації в основному базуються на консенсусах та

ретроспективних оглядах. Інфузійна терапія має бути направлена на усунення порушень, які викликані самою преєклампсією та її ускладненнями, а саме: гіповолемію, водно-електролітний розлад, порушення білкового та вуглеводного балансів, кислотно-основного стану, запальних змін. Поєднання гіповолемії та вазоспазму (високого постнавантаження) у випадку розвитку преєклампсії є одним з механізмів розвитку синдрому гіперфузії та тканинної гіпоксії. Виходячи з цього, відновлення та підтримання адекватної перфузії органів на тлі вазоконстрикції, ендотеліальної дисфункції та лівошлуночкової систолічної або, частіше, діастолічної дисфункції обумовлює необхідність призначення інфузійної терапії [6, 7].

Низка досліджень показала, що альбумін є більш ефективним у порівнянні з іншими розчинами для збереження та відновлення ендотеліального глікокаліксу, зниження проникності судин та зменшення адгезії тромбоцитів і лейкоцитів [8]. Альбумін може нейтралізувати вазодилатуючу дію оксиду азоту, який вважається одним з найважливіших медіаторів ендотеліальної дисфункції [9]. Пошкодження глікокаліксу можуть бути попереджені шляхом підтримання у плазмі фізіологічних концентрацій білків, зокрема, альбуміну. Доведено, що рівень альбуміну плазми менший за 20 г/л можна розглядати як критерій тяжкої преєклампсії [10]. 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. 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 [11].

Таким чином стан гемодинаміки, водних секторів та рівня маркерів запалення, що змінюється під впливом преєклампсії та формує тяжкість її проявів є багатогранною і складною проблемою. Її вирішення повинно бути комплексним і спрямованим, перш за все, на корекцію гемодинамічних змін,

нормалізацію водних секторів організму, пригнічення запальних процесів та запобігання пошкодження ендотеліального глікокаліксу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету «Оптимізація та розробка нових органопротекторних технологій у знеболюванні, інтенсивній терапії та невідкладних станах у хворих різних вікових категорій», № державної реєстрації 0118U006019.

Мета роботи: підвищення ефективності лікування породіль з прееклампсією у післяпологовому періоді шляхом розробки та обґрунтування складу інфузійної терапії на підставі вивчення показників гомеостазу, гемодинаміки, водних секторів та маркерів запалення.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати вплив неускладненої вагітності на показники гомеостазу, гемодинаміки, водних секторів та маркерів запалення.
2. Вивчити вплив прееклампсії на показники гомеостазу, гемодинаміки, водних секторів та маркерів запалення у допологовому періоді.
3. Встановити вплив стандартної інфузійної терапії на показники гомеостазу, гемодинаміки, водних секторів, маркерів запалення у породіль з прееклампсією.
4. Дослідити вплив сполученої інфузії альбуміну та салуретиків на фоні стандартної інфузійної терапії на показники гомеостазу, гемодинаміки, водних секторів, маркерів запалення у породіль з прееклампсією.
5. Порівняти ефективність різних варіантів інфузійної терапії у породіль з прееклампсією та обґрунтувати оптимальну схему інфузійно-трансфузійної терапії.

Об'єкт дослідження: інфузійно-трансфузійна терапія перипартального періоду в жінок з пізньою прееклампсією помірного та тяжкого ступенів.

Предмет дослідження: показники центральної та периферичної гемодинаміки, параметри водних секторів, показники гомеостазу та маркерів запалення.

Методи дослідження: лабораторні загальноклінічні (рівень гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, паличкоядерних лейкоцитів, сегментоядерних лейкоцитів, лімфоцитів, гематокрит; разова та добова протеїнурія); лабораторні біохімічні (рівень загального білку, альбуміну, загального білірубіну, АлАТ, АсАТ, креатиніну, сечовини, СРБ); показники гемостазу (ПІ, ПЧ, МНВ, фібриноген); показники електролітного, газового та кислотно-лужного складу крові (рівень Mg^{2+} , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , рН, ВЕ, pO_2 , pCO_2); лабораторні імунологічні (рівень ІЛ-6 та ІЛ-10); інструментальні (показники центральної та периферичної гемодинаміки – АТС, АТД, САТ, ЧСС, ЗПОС, СІ, УІ, УО, ХОК; показники водних секторів організму – ЗОР, ОВнуР, ОПозаР, ОК, ОП, ЕО, ОІ); розрахункові (ЛПІ, ІЛ-6/ІЛ-10, ШКФ, темп діурезу, добовий та кумулятивний водні баланси); методи статистичної обробки даних.

Наукова новизна дослідження. У роботі продовжено вивчення допологових змін показників гомеостазу, гемодинаміки, водних секторів та маркерів запалення при неускладненій вагітності у терміні 34-40 тижнів. Підтверджено, що у цей термін формується еукінетичний тип гемодинаміки за рахунок достовірного підвищення понад норму АТС, ЧСС, ЗПОС на тлі зниження СІ та збільшення ХОК. Вперше доведено, що неускладнена вагітність сприяє достовірному підвищенню ЗОР за рахунок рівномірного зростання як внутрішньо-, так і позаклітинного секторів. Підтверджено наявність запалення низької інтенсивності на тлі зниження рівня альбуміну крові та нормального діурезу.

Доведено, що у допологовому періоді на тлі пізньої прееклампсії помірного та тяжкого ступенів формується дисоціативний (гіпертензивно-гіподинамічний) тип кровообігу, що підтверджується подальшим підвищенням АТС, АТД, ЧСС, ЗПОС і зниженням СІ та ХОК. При цьому

достовірне підвищення ЗОР відбувається внаслідок прогресуючого збільшення ОІ (на 34,6%, $p < 0,001$ проти неускладненої вагітності) та рівня запалення (зростання ІЛ-6 на 40,2%, $p < 0,001$ та С-РБ на 59,7%, $p < 0,001$ у порівнянні з нормальною вагітністю) на тлі зниження діурезу та появи протеїнурії.

Виявлено, що після розродження у породіль з прееклампсією помірного та важкого ступенів, які отримували стандартну інтенсивну інфузійну терапію, на 7 добу післяпологового періоду формується гіпертензивний тип кровообігу внаслідок поступового зниження від допологового рівня АТС, АТД, ЧСС, ЗПОС на тлі зростання СІ та нормалізації ХОК. Вперше встановлено, що це супроводжується достовірною тенденцією до нормалізації ЗОР та ОІ, які, проте, перевищують норму до 7 доби спостереження. Вперше доведено, що на тлі цього виду терапії з 3 доби після пологів зменшується активність запалення, на 50,5% ($p < 0,001$) збільшується об'єм діурезу від допологового на тлі збереженні протеїнурії.

Вперше доведено, що включення до складу інтенсивної терапії сполученої інфузії розчину альбуміну та салуретиків достовірно забезпечує формування еукінетичного типу гемодинаміки з 5 доби після пологів за рахунок нормалізації ЗОР, ОВнуР та достовірного прогресуючого зменшення ОІ з 1 доби після пологів при повній нормалізації на 7 добу. Включення розчину альбуміну та салуретиків до інтенсивної інфузійної терапії у породіль з прееклампсією забезпечує швидке зменшення активності запалення на тлі нормалізації діурезу до 3 доби після пологів, відсутності протеїнурії.

Практичне та теоретичне значення дослідження. Розроблені, науково обґрунтовані та впроваджені у клінічну практику зміни до традиційної схеми інтенсивної інфузійної терапії у породіль з прееклампсією помірного та важкого ступенів, які засновані на додаванні до стандартної інфузійної терапії інфузії 20% розчину альбуміну з паралельним введенням фуросеміду протягом 72 годин післяпологового періоду за новою розробленою схемою. Доведено, що застосування такої модифікованої терапії забезпечує

прискорення нормалізації водного балансу; додаткове зменшення вираженості запального процесу завдяки властивості молекул альбуміну коригувати процеси запалення в бік зменшення його інтенсивності; нівелює загрозу хронічного ураження нирок завдяки усуненню протейнурії як одного з ключових механізмів ниркової дисфункції при прееклампсії. Вказані клінічні результати, у свою чергу, обумовлюють зменшення тривалості перебування породіль у відділенні інтенсивної терапії та загалом у стаціонарі.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою роботою, виконаною аспірантом під керівництвом доктора медичних наук, професора Клигуненко Олени Миколаївни. Разом з науковим керівником були визначені мета і задачі дослідження, розроблено оптимальну схему інтенсивної інфузійної терапії породіль з прееклампсією. Автором був зібраний клінічний матеріал за темою наукової роботи, досліджено в динаміці показники 120 жінок, які були включені в дослідження. Проведений патентно-інформаційний пошук, вивчення літератури за темою роботи, клініко-статистичний аналіз отриманих результатів. Здобувач самостійно провів всебічний аналіз матеріалу та обробку отриманих результатів. Разом з науковим керівником були сформульовані висновки дослідження та практичні рекомендації.

Апробація результатів дослідження. Основні положення роботи повідомлені та обговорені на Британо-Українському симпозіумі (БУС-13) «Актуальні питання та інноваційні технології в анестезіології та інтенсивній терапії» (21-24 квітня 2021 р., м. Київ); Міжнародній науково-практичній конференції «Компас анестезіолога» (3-4 вересня 2021 р., м. Бердянськ); VIII Національному Конгресі анестезіологів України (21-23 вересня 2021 р., м. Київ); V Міжнародному симпозіумі «Нові горизонти анестезіології, інтенсивної терапії критичних станів та лікування болю» (30 вересня-01

ж

о

в

т

н

України КАН 2022 (25-26 листопада 2022 р., м. Київ); Британо-Українському симпозіумі (БУС-14) «Мультидисциплінарний підхід в анестезіології та інтенсивній терапії» (16-17 грудня 2022 р, м. Київ); Конгресі анестезіологів України КАН 2023 (12-14 жовтня 2023 р., м. Київ).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 друкованих робіт, з яких 1 стаття в журналі, що цитується у базі даних Scopus, 4 – в матеріалах і тезах науково-практичних конференцій та конгресів, у тому числі міжнародних.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 167 сторінках друкованого тексту. Вона включає вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 4 розділи власних досліджень (в тому числі порівняльний аналіз та узагальнення результатів дослідження), висновки, практичні рекомендації, перелік використаних джерел і 3 додатки. Роботу ілюстровано 16 таблицями та 14 рисунками. Бібліографія включає 157 джерел, з яких 155 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Гемодинаміка, водні сектори та запальна відповідь у жінок з неускладненим перебігом вагітності

Вплив неускладненої вагітності на гемодинаміку. Під час вагітності в організмі жінки відбуваються суттєві зміни, які стосуються практично всіх органів та систем [12]. Підвищені рівні прогестерону, оксиду азоту, релаксину та простагландинів у вагітної жінки призводять до розслаблення судинної мережі [13]. ЗПОС залишається низьким у I та II триместрах, а у III починає збільшуватися [14]. З 4 тижня вагітності збільшується та продовжує зростати до III триместру ЧСС, що відбувається через підвищений симпатичний та знижений парасимпатичний тонус [15]. Це призводить до скорочення серцевого циклу, зменшення часу діастолічного наповнення [14, 15]. Ударний об'єм (УО) визначається трьома складовими: переднавантаження, післянавантаженням та скоротливістю міокарду. Збільшення УО під час вагітності відбувається внаслідок збільшення постнавантаження (змін ЗПОС) та збільшення ОЦК [16].

Зміни УО та зростання ЧСС збільшують серцевий викид у вагітних [16]. Це починається вже з 6 тижня вагітності і продовжується до середини III триместру. В основі його лежить збільшення УО та, меншою мірою, збільшення ЧСС. У II триместрі УО зростає на 10%, ЧСС - на 20%, а серцевий викид – на 30-50% порівняно з показниками до вагітності [17].

Процес пологів пов'язаний з подальшим збільшенням серцевого викиду (на 15% на першому етапі і на 50% на другому етапі). Скорочення матки призводять до повернення 300-500 мл крові у систему кровообігу, а симпатична відповідь на біль та занепокоєння додатково підвищують частоту серцевих скорочень та артеріальний тиск. Під час пологів маткові скорочення та больовий синдром додатково збільшують серцевий викид (на 20% при

кожному скороченні) та артеріальний тиск [17]. Після пологів серцевий викид збільшується на 60-80%, з подальшим зниженням протягом однієї години до значень перед пологами. Перерозподіл рідини з позасудинного простору збільшує венозне повернення та ударний об'єм [16, 17].

Всі перераховані вище зміни серцево-судинної системи вагітної відіграють важливу роль в оцінці волемічного статусу вагітної або породіллі, оскільки оцінка цих параметрів повинна бути заснована не на нормальних показниках у невагітних жінок, а враховувати фізіологічні зміни під час вагітності та післяпологового періоду.

Вплив неускладненої вагітності на водні сектори. Під час вагітності організм жінки піддається значним анатомічним та фізіологічним змінам, які починаються після зачаття та впливають на кожен систему органів в організмі [12]. Починаючи з 8 тижня вагітності ранні гормональні ефекти призводять до периферичної вазодилатації, що спричиняє зниження ЗПОС. Збільшення комплаєнсу артеріол і венул зменшує їхнє наповнення [16]. Підвищений рівень естрадіолу та недозаповнені судини стимулюють артеріальні барорецептори, які активують ренін-ангіотензинову систему [15, 16]. Це призводить до неосмотичного вивільнення антидіуретичного гормону з гіпоталамуса. Це викликає затримку натрію та води нирками та створює характерну для вагітності гіпоосмолярну гіперволемію [17].

Порівняно з невагітними жінками позаклітинний об'єм збільшується на 30-50%, об'єм плазми - на 30-40%, об'єм крові - на 45%. Наприкінці III триместру об'єм плазми збільшується на 50-60%. Об'єм еритроцитів зростає незначно, що знижує осмолярність плазми. Збільшення об'єму плазми відіграє важливу роль у підтримці об'єму циркулюючої крові, артеріального тиску та матково-плацентарної перфузії під час вагітності [18].

Для оцінки об'єму рідини в організмі вагітної можна використовувати біоімпедансний векторний аналіз [19]. Дані, отримані на його основі, показують, що об'єм рідини збільшується до III триместру з $32,7 \pm 1,1$ до $39,8 \pm 1,1$ л порівняно з невагітним станом та зменшується до $34,0 \pm 1,1$ л після

пологів. S. de Naas та співавт. провели метааналіз змін об'єму плазми під час фізіологічної вагітності [20]. Автори встановили, що об'єм плазми в I триместрі вагітності збільшується приблизно на 180 мл (95% ДІ 120-240 мл), у II триместрі - на 570 мл (95% ДІ 450-700 мл). Між 22 та 28 тижнями вагітності відбувається подальше збільшення об'єму плазми на 980 мл (95% ДІ 850-1100 мл), між 29 та 35 тижнями її об'єм збільшується на 1,09 л (95% ДІ 1,00-1,17 л). Більшість включених в аналіз досліджень оцінювали об'єм плазми в період між 36 та 41 тижнями вагітності. Його збільшення досягало 1,13 л (95% ДІ 1,07-1,19 л) [19, 20].

Стан медіаторів запалення при неускладненій вагітності. Вагітність є найважливішим періодом для збереження виду, тому принципово необхідно посилити всі засоби захисту матері та потомства. Імунна система є однією з найважливіших систем, що захищає матір від навколишнього середовища та запобігає пошкодженню плоду [21]. Тому вагітність доцільно називати унікальним імунним станом, який модулюється, але не пригнічується [22]. Модуляція імунної системи призводить до диференційованих реакцій залежно від стадії вагітності. Кожна стадія вагітності характеризується унікальним запальним станом. Перший і третій триместри є прозапальними (ТН1), тоді як другий триместр являє собою протизапальну фазу, також відому як ТН2 [23].

Імплантація, плацентація, а також перший і початок другого триместру вагітності нагадують «відкриту рану», яка формує сильну запальну реакцію. Під час цієї першої стадії бластоциста повинна прорвати епітеліальну оболонку матки, щоб імплантуватися [22, 23]. Запальне середовище необхідне для забезпечення адекватного відновлення епітелію матки та видалення клітинного сміття. Тіло вагітної намагається адаптуватися до присутності плоду. Тобто перший триместр вагітності є прозапальною фазою [23].

Друга, протизапальна фаза вагітності – це період швидкого росту і розвитку плоду. Переважаючою імунологічною ознакою цього періоду є індукція протизапального стану [22, 23].

Нарешті, під час останнього триместру вагітності плід завершує свій розвиток. Матері необхідно народжувати дитину, а цього можна досягти тільки шляхом відновлення запалення. Пологи характеризуються надходженням імунних клітин у міометрій з метою сприяння рецидиву запального процесу [23]. Це прозапальне середовище сприяє скороченню матки, вигнанню дитини та відторгненню плаценти. Тобто вагітність є прозапальним і протизапальним станом, залежно від стадії вагітності [21, 22, 23].

Саме тому баланс між про- та протизапальною реакцією є важливим для оптимального результату вагітності [24].

Цитокіни є сигнальними білками, що керують біологічними процесами під час вагітності, від імплантації до пологів. Так інтерферон-гамма (IFN- γ) є прозапальним цитокіном, що виділяється імунними клітинами, включаючи природні кілери (NK) і Th1-клітини, як частина імунної відповіді на молекулярні структури, пов'язані з пошкодженням (DAMP) або патогенно-асоційовані молекулярні структури (PAMP) [25]. IFN- γ є ключовим медіатором у відповідь на вірусні збудники [25, 26] та пухлини [27]. На інтерфейсі мати-плід IFN- γ сприяє встановленню та підтримці успішної вагітності, опосередковуючи ремоделювання судин ендометрія та ангиогенез [28]. В одному дослідженні спостерігалось значне підвищення середньої концентрації IFN- γ між першим, другим і третім триместрам здорової вагітності (91,05 пг/мл, 124,50 пг/мл і 131,05 пг/мл, відповідно) [29], тоді як в інших повідомлялося про значно нижчі концентрації IFN- γ у третьому триместрі порівняно з першим [30] і другим [29, 30] триместрам. Низка досліджень виявило вищі концентрації IFN- γ у третьому триместрі проти другого [31]. Проте учасниці дослідження мали надмірну вагу та ожиріння [32], що могло вплинути на результати, оскільки ожиріння пов'язане з підвищеними концентраціями цитокінів, включаючи IFN- γ [31, 32, 33]. Тим часом, нещодавнє дослідження не показало суттєвих змін у концентраціях

IFN- γ в сироватці крові матері протягом 4 часових точок (10, 12, 19 і 24 тижні) [34].

Фактор некрозу пухлини (TNF)- α є прозапальним цитокіном, який кодується в хромосомі 6 і діє через рецептори TNF (TNFR1 і TNFR2), які експресуються більшістю клітин імунної системи [35]. Окрім своєї ключової ролі в запальних реакціях на інфекцію [36], TNF- α є важливим регулятором нормальної функції клітин, впливаючи на життєво важливі біологічні процеси, включаючи клітинну проліферацію, апоптоз і виробництво інших цитокінів, таких як IL-6. Апоптоз є критичним процесом для регуляції виживання клітин трофобласту плаценти під час нормальної вагітності [37, 38]. При здоровій вагітності концентрації TNF- α в сироватці крові матері є значно вищими у другому та третьому триместрах порівняно з першим [38]. Інше дослідження виявило, що середні концентрації TNF- α значно підвищувалися між першим, другим і третім триместрам здорової вагітності (108,00 пг/мл, 153,01 пг/мл і 172,89 пг/мл відповідно) [39]. Також спостерігали значно вищі концентрації TNF- α у третьому триместрі порівняно з ранньою вагітністю [40]. Повідомлялося про значне підвищення концентрації TNF- α в сироватці крові матері між першим і другим [41] і другим і третім триместрам [42, 43]. Або про значне зниження концентрації TNF- α в сироватці крові матері між першим і третім триместром [43]. Є також докази відсутності змін у TNF- α між різними моментами часу під час здорової вагітності [44]. Загалом, ймовірно, що концентрація TNF- α зростає з прогресуванням вагітності, хоча й не надмірно, і може підтримувати підвищені метаболічні потреби, пов'язані з вагітністю [45].

Інтерлейкін-6 (IL-6) є плейотропним цитокіном, який в основному продукується моноцитами та макрофагами, а також іншими імунними та неімунними клітинами, включаючи Т-клітини та ендотеліальні клітини. У вродженій імунній відповіді макрофаги виділяють IL-6 у відповідь на PAMP, які зв'язані з рецепторами розпізнавання образів. Під час секреції IL-6 переміщується в печінку, де він стимулює вироблення білків гострої фази.

Кілька досліджень показали, що концентрація ІЛ-6 значно підвищується під час здорової вагітності, інші не повідомляють про значну зміну [46, 47, 48].

Клітини Th17 важливі для координації вроджених і адаптивних імунних реакцій проти вторгнення патогенів і беруть участь у розвитку аутоімунітету. Цитокіни ІЛ-17 секретуються клітинами Th17 і сприяють виробленню інших прозапальних цитокінів, які можуть сприяти розвитку аутоімунних станів [49]. Одне дослідження показало, що концентрація ІЛ-17 значно зростає з вагітністю; однак ІЛ-17 був виявлений у всіх трьох триместрах лише у трьох із 13 жінок [50]. Це вказує на те, що сироватковий ІЛ-17 важко виявити під час здорової вагітності. Інше дослідження показало, що концентрація ІЛ-17 значно знижується між першим і другим триместром здорової вагітності [51]. Водночас в інших дослідженнях встановлено значна варіація концентрацій ІЛ-17 у 5 часових точках протягом здорової вагітності. У зв'язку з небагатьма дослідженнями вимірювання ІЛ-17 у сироватці крові матері в різні строки вагітності в цілому недостатньо даних, щоб зрозуміти конкретні зміни його під час здорової вагітності. Разом з тим нещодавні дослідження вивчали важливість парадигми «Th17/Treg» під час вагітності, згідно з якою змінене співвідношення Th17 : Treg (зменшена кількість клітин Treg) може сприяти преєклампсії [52]. Інтерлейкін-1 бета (ІЛ-1 β) подібний за структурою та функціями до ІЛ-1 α , і обидва білки кодуються генами, розташованими на хромосомі 2, і діють шляхом зв'язування з рецептором ІЛ-1 типу 1 (ІЛ-1R1), щоб викликати прозапальні реакції [53]. У відповідь на подразники, включаючи DAMP або PAMP, ІЛ-1 β секретується імунними клітинами, включаючи моноцити та макрофаги. ІЛ-1 β є цитокіном Th1, але також пов'язаний з відповідями Th17. Існуючі дані свідчать про те, що ІЛ-1 β зазвичай присутній у низьких концентраціях у сироватці крові матері у концентрації що, як правило, не перевищує 10 пг/мл [51, 52, 53]. Низка досліджень показали, що рівень ІЛ-1 β значно вищий у сироватці крові матері протягом другого та третього триместру порівняно з першим [54], тоді як інші показують, що ІЛ-1 β значно знижується між першим та третім триместром [52, 54]. Разом з тим,

низка досліджень підтверджують відсутність суттєвих змін у сироваткових концентраціях IL-1 β в різні моменти здорової вагітності [55]. Такі суперечливі результати можна пояснити труднощами у виявленні значних змін IL-1 β через його короткий період напіврозпаду в кровообігу [55].

Прозапальний цитокін, інтерлейкін-2 (IL-2), діє шляхом зв'язування з IL-2R, впливаючи на диференціацію T-лімфоцитів у ефекторні T-клітини та T-клітини пам'яті, а також регуляторні T-клітини [56]. Докази свідчать про значне зниження концентрації IL-2 у сироватці крові матері між першим і третім триместром здорової вагітності [54, 56]. Існуючі дослідження щодо концентрації IL-2 у сироватці крові матері обмежені і можуть бути наслідком труднощів у виявленні цитокіну під час здорової вагітності. Не виключено, що IL-2 не присутній у високих концентраціях під час неускладненої вагітності, але підвищений на тлі ускладнень, включаючи прееклампсію [57].

Запальний хемокін, інтерлейкін-8 (IL-8), через зв'язування CXCR1 і CXCR2 передає сигнали про сприяння залученню імунних клітин, таких як нейтрофіли та макрофаги, до місць запалення [58]. *In vitro* IL-8 опосередковує ангиогенез, який є важливим процесом під час вагітності для розвитку плоду. Було показано що під час неускладненої вагітності IL-8 знижується з гестаційним строком протягом першої половини вагітності [59], значно підвищуючись між другим і третім триместрам [58, 59]. Інше дослідження виявило вищі, хоча й незначні, концентрації в третьому триместрі порівняно з другим триместром [60]. Ці зміни в концентраціях IL-8 можуть відображати зсув цитокінів Th1/Th2, що вказує на зниження прозапальних відповідей у другому триместрі, але прозапальні відповіді повертаються до кінця вагітності. Разом з тим, низка досліджень встановило значні зміни концентрацій IL-10 під час здорової вагітності [55, 58, 60]. В цілому концентрації IL-10 можуть підвищуватися в третьому триместрі здорової вагітності або залишатися незмінними протягом усієї вагітності [60].

IL-4 опосередковує диференціювання наявних T-клітин у Th2-клітини та діє як протизапальний цитокін, зв'язуючись із його рецептором IL-4R α та

активує сигналний шлях STAT6 [61]. При здоровій вагітності концентрації IL-4 у сироватці крові матері залишаються постійними протягом гестації [62]. Ряд дослідників не спостерігали відмінностей у концентраціях IL-4 під час вагітності [60], тоді як деякі повідомляли, що IL-4 є нижчим за LLOD під час здорової вагітності [62]. Незважаючи на обмежені дослідження, концентрації IL-13 [63] та IL-33 [64] також залишаються незмінними під час здорової вагітності [65].

1.2. Епідеміологія прееклампсії

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, прееклампсія досі залишається однією з основних причин акушерсько-перинатальних ускладнень [1]. Частота прееклампсії в структурі ускладнень вагітності коливається від 6% до 12% у здорових вагітних та від 20% до 40% у вагітних з екстрагенітальною патологією [2]. У 10–20% жінок, які страждають на тяжку форму прееклампсії, розвивається HELLP-синдром [3]. У світовій структурі материнської смертності впродовж останніх 10 років прееклампсія стабільно посідає 3 місце після кровотеч і сепсису [4].

Деякі автори відзначають, що в жінок, які перенесли прееклампсію, може формуватися вагітність-асоційована патологія (ниркова патологія, діабет, патологія щитоподібної залози, гіпертонічна хвороба тощо) [3]. Багато дослідників відзначають що у жінок, які перенесли тяжку прееклампсію та еклампсію, у подальшому у 3,7 разів підвищується ризик артеріальної гіпертензії, у 2,7 разів ішемічної хвороби серця, у 1,81 разу інсульту, у 1,79 разів легеневого емболізму. Загальна летальність збільшується в 1,5 раз порівняно із загальною популяцією жінок [4]. Прееклампсія відіграє значну роль у структурі перинатальної смертності. До 18% випадків антенатальної загибелі плода пов'язане з гіпертензивними ускладненнями вагітності [4, 66]. Ризик смерті новонародженого майже у 5 разів вищий у жінок з прееклампсією, а якщо його рахувати разом з відшаруванням плаценти, то він зростає у 15 разів [3, 66]. Порівняно з перинатальною смертністю в цілому по

Україні, при преєклампсії вона коливається від 10 до 30% [3]. Оскільки наслідки тяжких гіпертензивних розладів знижують якість подальшого життя жінки (висока частота атеросклерозу, цукрового діабету, серцево-судинних захворювань), а частота порушення фізичного, психосоматичного розвитку передчасно народжених дітей є досить високою, так само як і ризик розвитку у них соматичних захворювань у майбутньому, то ця проблема є значущою в соціальному та медичному плані [4].

1.3. Патофізіологічні механізми розвитку преєклампсії

Преєклампсія – це патологічний стан, який ускладнює перебіг вагітності і характеризується порушеннями серцево-судинної, нервової, ендокринної та імунної систем, системи гемостазу, змінами в функціонуванні нирок, печінки, плаценти, розвитком метаболічних змін у різних системах організму [3, 66, 67]. Преєклампсія не є самостійним захворюванням, а є синдромом, який обумовлений неможливістю адаптаційних систем організму матері адекватно забезпечити вимоги плода, що розвивається. Ця невідповідність реалізується через різний ступінь перфузійно-дифузійної недостатності плаценти [4, 68]. Існує понад 30 аргументованих етіопатогенетичних тверджень щодо виникнення преєклампсії, однак, на жаль, жодне з них однозначно і в повній мірі не пояснює причину розвитку цього стану [66, 69]. Проте на сьогодні всі вони сходяться на тому, що преєклампсія є мультифакторною патологією, пусковим механізмом у розвитку якої є ендотеліальна дисфункція. Саме ендотеліальна дисфункція обумовлює патогенетичні механізми розвитку преєклампсії, перший з яких – генералізований спазм артеріол та підвищення периферичного судинного опору, який призводить до порушення мікроциркуляції у вигляді стазу крові та підвищення судинної проникливості. Наприкінці це призводить до стійкої артеріальної гіпертензії на тлі порушення перфузії життєво важливих органів [31, 34, 66, 70].

Основи преєклампсії закладаються у момент міграції цитотрофобласту [24]. Відбувається гальмування міграції трофобласту у спіральні артерії матки,

тобто формується недостатність другої хвилі інвазії цитотрофобласту. На думку ряду дослідників, факторами, які знижують інвазивну здатність трофобласту, є порушення зв'язків між гуморальним і трансплантаційним імунітетом, з одного боку, та імунологічною толерантністю, з іншого; мутації генів, відповідальних за синтез сполук, що регулюють тонус судин (ендотеліну-1, NO); блокаду інгібіторів фібринолізу [20, 27, 29, 71]. При неповноцінній інвазії цитотрофобласту спіральні артерії не піддаються морфологічним змінам, характерним для вагітності, тобто не відбувається трансформації їх у плацентарні судини [70, 71]. Зазначені морфологічні особливості спіральних судин матки по мірі прогресування вагітності призводять до їх спазму, що знижує міжворсинчатий кровотік та викликає гіпоксію. Неповне закриття просвіту спіральних артерій цитотрофобластичними заторами та передчасний початок матково-плацентарного кровоплину у центральних відділах, що призводить до надмірного надходження материнської крові у міжворсинчатий простір, сприяють механічній дії на хоріон та виникненню оксидативного стресу. Ішемічно-гіпоксичні зміни, які розвиваються у плацентарній тканині, активізують фактори (молекули клітинної адгезії), які призводять до порушення структури та функції ендотелію або до зниження біохімічних сполук (аргінін), які захищають ендотелій від пошкоджень [16, 20, 28, 72].

Виділяють дві стадії розвитку судинної дисфункції при прееклампсії. На першому етапі виникає гемодинамічна адаптація до вагітності та субоптимальний розвиток плаценти. У результаті порушеної плацентації у цьому органі виробляється ряд біологічно активних речовин. На другому етапі розвивається пізня судинна дисфункція, яка характеризується ендотеліальною дисфункцією. Остання формує клінічний синдром прееклампсії. Розвиток гестаційної ендотеліопатії спричиняють: активація перекисного окислення ліпідів; підвищення активності фосфоліпаз, циркулюючих нейрогормонів (ендотелін, катехоламіни), тромбоксану; зниження активності інгібітору протеаз а2-макроглобуліну [41, 43, 72, 73].

Зміни ендотелію при преекламписії є специфічними. Розвивається своєрідний ендотеліоз, який виражається набуханням цитоплазми з відкладенням фібрину навколо базальної мембрани та усередині набряклої ендотеліальної цитоплазми. Ендотеліоз спочатку має локальний характер у судинах плаценти і матки, потім поширюється на інші органи. Гестаційна ендотеліопатія спричиняє ряд змін, які обумовлюють клінічну картину преекламписії [71, 74]. При ураженні ендотелію блокується синтез вазодилітаторів (простациклін, С-натрійуретичний пептид, ендотеліальний релаксуючий чинник – NO), унаслідок чого порушується ендотелій-залежна дилатація. При ураженні ендотелію на ранніх термінах вагітності відбувається оголення м'язово-еластичної мембрани судин із розташованими в ній альфа-рецепторами, що призводить до підвищення чутливості судин до вазоактивних речовин [75]. Знижуються тромбо-резистентні властивості судин. Пошкодження ендотелію зменшує його антитромботичний потенціал унаслідок порушення синтезу тромбомодуліну, тканинного активатора плазміногену, підвищення агрегації тромбоцитів з подальшим розвитком хронічної форми синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [71, 75]. Активуються фактори запалення, перекисні радикали, цитокіни, які, своєю чергою, додатково порушують структуру ендотелію. Підвищується проникність судин. Ураження ендотелію поряд зі зміною синтезу альдостерону та затримкою у відповідь на це натрію та води в клітинах зумовлює патологічну проникність судинної стінки та вихід рідини із судин. Це створює додаткові умови для генералізованого спазму судин, артеріальної гіпертензії, набрякового синдрому. На тлі прогресування спазму судин, гіперкоагуляції, підвищення агрегації еритроцитів і тромбоцитів та, відповідно, збільшення в'язкості крові формується комплекс мікроциркуляторних порушень, які призводять до гіпоперфузії органів (печінки, нирок, плаценти, мозку та ін.) [55, 57, 59, 71, 75, 76].

Поряд зі спазмом судин, порушенням реологічних та коагуляційних властивостей крові, у розвитку адекватного гемозабезпечення вагітності

важливу роль відіграють зміни макрогомодинаміки, зниження об'ємних показників центральної гемодинаміки: ударного об'єму, хвилинного об'єму серця, ОЦК, що є значно меншими, ніж при фізіологічному перебігу вагітності [60, 77]. Низькі значення ОЦК при преєклампсії обумовлені як генералізованою вазоконстрикцією і зниженням обсягу судинного русла, так і підвищеною проникністю судинної стінки та виходом рідкої частини крові в тканини. Одночасно з цим причиною збільшення кількості інтерстиціальної рідини при преєклампсії виступає дисбаланс колоїдно-осмотичного тиску плазми та тканин, які оточують судини, що зумовлене, з одного боку, гіпопротеїнемією, а з іншого – затримкою натрію в тканинах та підвищенням їх гідрофільності. В результаті у вагітних з преєклампсією формується характерне парадоксальне поєднання: гіповолемія у судинному руслі та затримка великої кількості рідини в інтерстиції, що посилює порушення мікрогемодинаміки [65, 66, 70, 78].

Дистрофічні зміни в тканинах життєво важливих органів формуються внаслідок порушення матричної та бар'єрної функцій клітинних мембран. Зміни матричної функції мембран полягають у відхиленні механізму дії різних мембранних білків (транспортних, ферментних, рецепторів гормонів та білків, пов'язаних з імунітетом), що призводить до зміни функцій клітинних структур. Порушення бар'єрної функції ліпідного шару мембран призводить до зміни функціонування каналів для іонів Ca^{2+} [79]. Масивний перехід іонів Ca^{2+} у клітини викликає незворотні зміни в них, енергетичний голод і загибель, з одного боку, а з іншого – м'язову контрактуру та спазм судин. Імовірно, що розвиток еклампсії обумовлений саме порушенням проникності мембран та масивним переміщенням іонів Ca^{2+} у клітину («кальцієвий парадокс») [80].

Патологічні зміни, пов'язані з преєклампсією, найбільшою мірою поширюються на каналцевий апарат нирок (гломерулярно-капілярний ендотеліоз), що проявляється дистрофією звивистих каналців із можливою десквамацією та розпадом клітин ниркового епітелію. Зміни в печінці представлені паренхіматозною та жировою дистрофією гепатоцитів, некрозом

та крововиливами. Некрози можуть бути як вогнищевими, так і поширеними. Крововиливи є частіше множинними, різної величини, через них виникає перенапруження капсули печінки, аж до її розриву [75, 81]. Функціональні та структурні зміни мозку при прееклампсії варіюють у широких межах. Вони зумовлені порушенням мікроциркуляції, утворенням тромбозів у судинах із розвитком дистрофічних змін нервових клітин і периваскулярних некрозів. Характерним (особливо при тяжкій прееклампсії) є набряк головного мозку з підвищенням внутрішньочерепного тиску. Комплекс ішемічних змін, у кінцевому підсумку, може обумовлювати напад еклампсії [74, 75, 82].

При прееклампсії спостерігаються виражені зміни в плаценті: облітеруючий ендартеріт, набряк строми ворсин, тромбоз судин і міжворсинчатого простору, некроз окремих ворсин, вогнища крововиливу, жирове переродження плацентарної тканини. Зазначені зміни призводять до зниження матково-плацентарного кровоплину, плацентарної дисфункції, затримки розвитку плода [77, 79, 83].

В останній час науковці все більше схиляються до імунологічної теорії виникнення прееклампсії. Гіпотеза про імунну етіологію прееклампсії заснована на значній кількості епідеміологічних спостережень [84]. Висока частота прееклампсії характерна для вагітних уперше. Це свідчить про антигенну роль плаценти [85]. Згідно з імунною теорією, основою для розвитку прееклампсії є наявність двох різних за антигенною структурою організмів – матері і плода. Встановлено, що імунна відповідь організму матері на антигенний подразник генетично детермінована. Плід відрізняється від материнського організму за рахунок тієї інформації, яку він отримує з антигенами батька. Єдина система в організмі, яка розпізнає чужорідні тіла – це система імунітету. Тому у розвитку прееклампсії вагітних найбільш суттєвим моментом є реакція даної системи на чужорідні антигени. Імунологічна теорія розглядає прееклампсію як імунно-біологічний конфлікт між антигенними системами матері та плода. Провідна роль у цьому конфлікті відводиться порушенню проникності плацентарного бар'єра і зниженню

ступеня імунологічної толерантності. Крім того, імунна система вагітної знаходиться в обмежених фізіологічних рамках імуносупресії завдяки чіткій роботі імунорегуляторних механізмів. Але саме механізми імунітету першими реагують на дію будь-якого дестабілізуючого фактора, як екзогенного, так і ендогенного походження. Імунно-структурний гомеостаз забезпечує адаптаційні механізми при вагітності. Прееклампсія може бути наслідком дисбалансу між материнськими антигенами та антигенною структурою плода [80, 81, 84].

Зростає інтерес до ролі цитокінів як ранніх біомаркерів прееклампсії. У низці досліджень вимірювали сироваткові цитокіни матері у зразках, зібраних до початку прееклампсії, і вивчали різницю між жінками, у яких пізніше розвинулася прееклампсія, і жінками, які залишилися здоровими. Для TNF- α сироваткові концентрації не мають суттєвої різниці між тими, у кого пізніше розвинулася прееклампсія, і жінками, які залишилися здоровими [35, 56, 66]. Інші повідомляють, що TNF- α , виміряний на 14-18 тижні, може бути потенційним біомаркером прееклампсії з нижчими концентраціями TNF- α , що спостерігаються у жінок, у яких пізніше розвинулася прееклампсія [85].

На ранніх термінах вагітності (10-14 тижнів) IL-1 β суттєво відрізняється між жінками, у яких розвивається прееклампсія, та у яких вагітність неускладнена. Крім того, у зразках, отриманих у другому триместрі (приблизно 17 тижнів), IL-1 β був вищим під час неускладненої вагітності порівняно з жінками, у яких розвинулася прееклампсія. При цьому вищі концентрації IL-1 β у другому триместрі асоціювалися зі зниженням шансів розвитку прееклампсії [86]. З іншого боку, концентрації IL-1 β у першому триместрі були пов'язані з передчасними пологами, внаслідок прееклампсії (<37 тижнів) [35, 56, 86]. Загалом, IL-1 β може бути раннім предиктором прееклампсії, яка призводить до передчасних пологів.

Низка досліджень виявили відсутність різниці в сироваткових концентраціях IL-8, IL-12 або IL-6 між жінками, у яких пізніше розвинулася прееклампсія, і жінками з неускладненою вагітністю [35, 56, 87]. У першому

триместрі виявлено значно вищі концентрації ІЛ-8 у сироватці крові у жінок з преєклампсією, але не було різниці в рівнях ІЛ-12p40, ІЛ-12p70 або ІЛ-6 порівняно з жінками з неускладненою вагітністю [88]. У жінок, у яких розвинулася преєклампсія, дослідження показало, що ті, у яких зразки були зібрані в перший триместр, мали значно вищі концентрації ІЛ-12 та ІЛ-6 ніж ті, які були зібрані у другому [86]. Тобто ІЛ-8, ІЛ-12 та ІЛ-6 можуть бути ранніми маркерами початку преєклампсії [88].

Разом з тим, аналіз показав, що у першому триместрі концентрації ІЛ-10 були значно вищими на тлі преєклампсії [56] або не мали достовірності при порівнянні з неускладненою вагітністю [35, 66]. У другому триместрі рівень ІЛ-10 був нижчим у жінок з преєклампсією [88]. Водночас середні концентрації ІЛ-10 на 14-18 тижні при неускладненою вагітності значно нижчі ніж у жінок з тяжкою преєклампсією (21,54 пг/мл) або на тлі легкої преєклампсії (14,84 пг/мл) [88]. Інше дослідження повідомило про відсутність різниці в ІЛ-10 на 14-18 тижнях між жінками, у яких пізніше розвинулася преєклампсія, і жінками, у яких цього не сталося [89]. Більшість досліджень, які повідомляли про значні відмінності, мали більші когорти з >50 жінок, у яких розвинулася преєклампсія [46, 56, 68], тоді як дослідження, які не повідомляли про значущість, склалися з <15 жінок у групі преєклампсії [66, 69]. Загалом кілька досліджень показують, що нижчі концентрації ІЛ-10 у другому триместрі (14-18 тижнів) можуть бути раннім маркером початку преєклампсії [90].

Концентрації ІЛ-18 у другому триместрі вищі у жінок, у яких розвивається преєклампсія, порівняно з контрольною групою [56]. Концентрації TGF- β в сироватці крові матері в першому [46] і другому [56] триместрах вищі у жінок, у яких розвинулася преєклампсія, порівняно з контрольною групою. Навпаки, інше дослідження [86] показало, що жінки, у яких розвинулася преєклампсія, мали нижчі концентрації TGF- β у другому триместрі, що було значною мірою пов'язане з преєклампсією. Це спостереження узгоджується з раніше згаданими дослідженнями, які

повідомляли про значно нижчі концентрації IL-10 у жінок, у яких пізніше розвинулася преєклампсія [46, 56, 67, 68], що може відображати подвійну важливість цитокінів Treg IL-10 і TGF- β при неускладненій вагітності. Загалом, нижчі концентрації IL-10 у сироватці крові матері у другому триместрі можуть бути пов'язані з початком преєклампсії, що може відображати важливість протизапальних цитокінів і цитокінів Treg у контролі запалення на середині вагітності [91].

Цитокіни часто вимірюють протягом третього триместру для порівняння між жінками, які страждають на преєклампсію, і здоровими вагітними [65]. Кілька досліджень повідомляли про значно вищі концентрації IFN- γ при преєклампсії порівняно з неускладненою вагітністю [70]. Підвищення концентрації IFN- γ при преєклампсії може відображати посилення імунної відповіді на віруси або активність природних клітин-кілерів, оскільки інфекція пов'язана з преєклампсією і згодом може призвести до сприяння розвитку прозапальних шляхів і ускладнень вагітності. Інші, однак, виявили значно нижчі концентрації IFN- γ у жінок з преєклампсією [71] або відсутність суттєвої різниці між преєклампсією та здоровими вагітними жінками [72, 73, 74]. Низка досліджень виявили значно вищі концентрації IFN- γ , і цілком імовірно, що IFN- γ підвищується протягом третього триместру у жінок з преєклампсією порівняно зі здоровими вагітними жінками. У найбільшому дослідженні були виявлені значно вищі концентрації, але дизайн дослідження складався з ширшого періоду часу відбору (25-36 тижнів) [70].

Кілька досліджень повідомляють про значно вищі концентрації TNF- α у третьому триместрі у жінок з преєклампсією порівняно з контрольною групою [76, 77, 78], тоді як інші виявили подібні або несуттєво відмінні концентрації [71, 73, 74]. Дослідження, які вказують на відсутність суттєвої різниці в концентраціях TNF- α між преєклампсією та здоровою вагітністю, мали менші когорти (< 40 учасників) [71], ніж у більшості досліджень, які показують, що TNF- α є значно вищим при преєклампсії (≥ 40 учасників) [70, 76, 77, 79]. Загалом більшість робіт показує, що концентрації TNF- α вищі при

пreeкламписії порівняно з жінками при неускладненій вагітності, що відображає посилення прозапального системного середовища під впливом пreeкламписії [92].

Сироваткові концентрації IL-2 у матері значно вищі при пreeкламписії, ніж при неускладненій вагітності [70]. Підвищені концентрації IL-2 можуть відображати прозапальне середовище, пов'язане з пreeкламписією. Дослідження з використанням мишачої моделі плацентарної ішемії під час вагітності показало, що IL-2 є ключовим цитокіном, який опосередковує активацію природних клітин-кілерів і здоров'я плаценти при пreeкламписії [80]. Інші, однак, повідомили про відсутність різниці в концентраціях IL-2 між пreeкламписією та неускладненою вагітністю [71, 72, 73, 74].

Кілька досліджень спостерігали значно вищі концентрації IL-8 при пreeкламписії порівняно з неускладненою вагітністю [72], тоді як інші повідомляють про відсутність суттєвої різниці [71]. Незважаючи на неоднорідність результатів [84, 85], більшість доказів свідчить про те, що IL-8 та IL-6 вищі при пreeкламписії порівняно з неускладненою вагітністю, і це може бути наслідком пreeкламписії.

IL-1 β [74] та IL-13 [86] не робить суттєвого внеску в патогенез пreeкламписії, оскільки більшість досліджень показала відсутність різниці в концентраціях цитокінів між пreeкламписією та неускладненою вагітністю у третьому триместрі. Інші дослідження [72] повідомили, що IL-1 β був значно вищим або нижчим у жінок з пreeкламписією. Окрім того, низка досліджень показало, що IL-4 значно вищий при пreeкламписії порівняно з неускладненою вагітністю. На тлі пreeкламписії співвідношення прозапальний / протизапальний інтерлейкін (IL-2 : IL-4 та IFN- γ : IL-4) підвищено проти неускладненої вагітності [93], що відображає переважання прозапальної відповіді під впливом пreeкламписії.

Основна маса досліджень у третьому триместрі повідомляло що суттєвих змін у концентраціях IL-10 між жінками з пreeкламписією та без неї виявлено не було [72, 74, 79]. Водночас низка досліджень [87, 88, 89] виявили

значне зростання концентрації ІЛ-10 на тлі преєклампсії. А дослідження [90] показало значно нижчі концентрації ІЛ-10 у жінок з преєклампсією. Оскільки ІЛ-10 є ключовим цитокіном у регуляції запалення, відносно зниження концентрації ІЛ-10 у жінок з преєклампсією може свідчити про те, що ІЛ-10 неефективно контролює прозапальні процеси на тлі преєклампсії [94].

Плацента є ключовим органом, який формує запальне середовище та імунну толерантність під час вагітності. Регуляція імунної взаємодії на материнсько-фетальному інтерфейсі має важливе значення, а мікрооточення плаценти зміщено в бік Th2. Аномальний розвиток плаценти є ключовим фактором у патогенезі преєклампсії [95]. Важливо враховувати, що при преєклампсії спостерігається підвищення прозапальних цитокінів як у кровообігу матері, так і в плаценті [90, 94].

У жінок з преєклампсією значно збільшена експресія плацентарних та моноцитарних Toll like receptors 4 (TLR-4), що призводить до модифікації процесів клітинної адгезії, ангіогенеза та запалення. Збільшується рівень прозапальних ІЛ-6 та ФНП- α , але знижується концентрація протизапальних ІЛ-10 та ІЛ-4, що опосередковано цими рецепторами [83]. У випадку преєклампсії реєструється дисфункція та зниження 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, певною мірою обумовлює ендотеліальну дисфункцію [85, 86, 87]. Регуляторні В-клітини (B-reg) також відіграють значну роль в патогенезі преєклампсії шляхом регуляції балансу Т-хелпери/Т-reg. Переважна індукція природніх Т-кілерів, які можуть модулювати імунну відповідь через продукцію цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10 як в периферичній крові, так і в децидуальній тканині, сприяє розвитку преєклампсії [90, 91, 95].

Прозапальні медіатори, такі як ІЛ-6, прямо та опосередковано через ФНП- α , брадикінін, тромбін викликають деградацію ендотеліального

глікокаліксу [92, 96], що обумовлює підвищення проникності судинної стінки з прогресуванням капілярного витоку в інтерстиціальний простір [93, 95].

Запальне пошкодження глікокаліксу, що виникає під час преєклампсії, збільшує міжклітинну проникність, пов'язану з витіканням рідини та альбуміну в інтерстиціальний простір [93, 96].

Таким чином, пошкодження системних ендотеліальних клітин є вирішальним у патогенезі преєклампсії та, ймовірно, сприяє секреції плацентарних білкових факторів у кровообіг матері, що провокує активацію та дисфункцію системного ендотелію судин, виробляючи менше оксиду азоту. Це у свою чергу призводить до вазоконстрикції, а також сприяє коагуляції та більшій чутливості до вазопресорів [72, 93, 97].

Внаслідок пошкодження ендотелію виникає збільшення об'єму позаклітинної рідини що проявляється у жінок з тяжкою преєклампсією у вигляді набряку з патологічною затримкою рідини. Окрім генералізованого набряку та протеїнурії, у цих жінок знижується онкотичний тиск плазми, що створює дисбаланс фільтрації та сприяє подальшому витісненню внутрішньосудинної рідини в навколишній інтерстицій, створюючи внутрішньосудинну дегідратацію та екстраваскулярну гіпергідратацію [80, 90, 96]. Запалення безпосередньо впливає на мембрани клітин, збільшуючи проникність для натрію, інших іонів, а потім і води, яка проникає в клітину внаслідок осмосу. Це призводить до внутрішньоклітинного набряку, який зустрічати в запалених тканинах [98].

1.4. Сучасне етіопатогенетичне лікування преєклампсії та місце інфузійної терапії в ньому

Оптимальна терапія жінки з преєклампсією залежить від терміну вагітності та тяжкості проявів преєклампсії. Оскільки розродження є єдиним патогенетичним методом лікування преєклампсії, клініцисти повинні намагатися мінімізувати ризик для матері, максимізуючи ступінь зрілості плода. Основна мета – безпека матері, а потім народження здорового

новонародженого. Тому базовими принципами інтенсивної терапії преєклампсії, окрім своєчасного розродження, є магnezіальна та антигіпертензивна терапія. Профілактичне лікування сульфатом магнію показано всім пацієнткам з тяжкою преєклампсією. Американський коледж акушерів і гінекологів (ACOG) і Товариство медицини матері та плода (SMFM) продовжують підтримувати короткочасне (зазвичай < 48 годин) використання сульфату магнію в акушерській практиці [5, 99] для:

- профілактики та лікування судом у жінок з преєклампсією або еклампсією;
- нейропротекції плода перед передбачуваними передчасними пологами (< 32 тижнів вагітності);
- короткострокового пролонгування вагітності (\leq 48 годин), щоб дозволити введення антенатальних кортикостероїдів вагітним жінкам, які мають ризик передчасних пологів, протягом 7 днів.

При тяжкій артеріальній гіпертензії (САТ >160 мм рт. ст.; ДАТ > 110 мм рт. ст.) рекомендована антигіпертензивна терапія. Метою лікування артеріальної гіпертензії є зниження АТ для запобігання цереброваскулярним і серцевим ускладненням при збереженні матково-плацентарного кровотоку (тобто підтримання АТ на рівні 140/90 мм рт. ст.). Однак, хоча антигіпертензивне лікування знижує частоту цереброваскулярних проблем, воно не зменшує прогресування преєклампсії. Контроль помірно підвищеного АТ не покращує перинатальні захворюваність та летальність, і насправді може зменшити вагу плоду [98, 99].

Одним з патогенетичних напрямків у лікуванні преєклампсії є інфузійна терапія [100]. В опублікованій літературі існує небагато клінічних доказів, на основі яких можна було б приймати рішення щодо менеджменту інфузії рідини під час преєклампсії. На даний момент проспективних досліджень на цю тему немає, і рекомендації в основному базуються на консенсусах та ретроспективних оглядах [100, 101].

Агресивна об'ємна ресусцитація може призвести до набряку легенів, який є частою причиною захворюваності та смертності матерів. Набряк легенів найчастіше виникає через 48-72 години після пологів, ймовірно, внаслідок мобілізації позасудинної рідини. Оскільки збільшення об'єму не має доведеної користі, пацієнтки повинні отримувати рідину, коли це можливо, принаймні до періоду післяпологового діурезу [102].

Не було доведено, що збільшення об'єму інфузійної терапії зменшує частоту дистресу плода, тому її слід застосовувати з обережністю [103].

Інфузійна терапія має бути направлена на усунення порушень, які викликані самою прееклампсією та її ускладненнями, а саме: гіповолемію, водно-електролітний розлад, порушення білкового та вуглеводного балансів, кислотно-основного стану, запальних змін. Поєднання гіповолемії та вазоспазму (високого постнавантаження) у випадку розвитку прееклампсії є одним з механізмів розвитку синдрому гіперперфузії та тканинної гіпоксії. Виходячи з цього, відновлення та підтримання адекватної перфузії органів на тлі вазоконстрикції, ендотеліальної дисфункції та лівошлуночкової систолічної або, частіше, діастолічної дисфункції обумовлює необхідність призначення інфузійної терапії [7, 103, 104, 105].

Згідно сучасних протоколів лікування препаратами вибору для інфузійної терапії до моменту розродження є збалансовані кристалоїдні розчини [106]. Не рекомендовано використання гіпоосмолярних розчинів – (5 чи 10%) глюкози, що пояснюється здатністю до посилення накопичення лактату в мозковій тканині матері, а відповідно – погіршення неврологічного прогнозу у разі еклампсії. Деякий час дискутувалося питання щодо можливості застосування штучних колоїдних плазмозамінників у зв'язку зі здатністю кристалоїдів зменшувати онкотичний тиск плазми. Жодні новітні протоколи на сьогодні не рекомендують використання цих розчинів [107].

Максимальний об'єм інфузії не повинен перевищувати 800 мл/добу. У разі необхідності корекції колоїдно-онкотичного тиску (альбумін плазми <25 г/л або загальний білок плазми <50 г/л) протоколом рекомендовано введення

15-25% альбуміну [108, 136]. Це пояснюється тим, що рівень сироваткового альбуміну нижчий за 20 г/л є прямим критерієм тяжкої преекламписії [109].

На даний час доведено, що перерозподіл рідини між судинним та інтерстиціальним секторами, а, відповідно, і рух рідини через судинну стінку, не відповідають закону Старлінга. Тому інфузійна терапія, яка ґрунтується на цьому принципі, не завжди сприяє досягненню поставлених цілей [105, 110]. Поглиблення досліджень з питань розподілу рідини між судинним та інтерстиціальним секторами дозволило встановити роль глікокаліксу та ендотеліального поверхневого шару в регуляції гомеостазу, та не тільки переглянути закон Старлінга, але й розробити принципово нову модель руху рідини через судинну стінку [110, 111]. Важливу роль в забезпеченні цілісності судинного бар'єру завдяки стабілізації ендотеліального глікокаліксу відіграє альбумін [112].

1.5. Роль розчину альбуміну у складі інтенсивної інфузійної терапії критичних станів, які супроводжуються запаленням

Альбумін, основний сироватковий білок, який забезпечує 75-80% нормального колоїдно-онкотичного тиску в плазмі та 50% вмісту білка. Коли білки плазми, особливо альбумін, більше не підтримують достатній колоїдно-осмотичний тиск, щоб урівноважити гідростатичний тиск, розвивається набряк. Незважаючи на те, що альбумін міститься головним чином у внутрішньосудинному просторі, він виконує основну функцію транспорту через інтерстицій та лімфатичну систему [113].

Альбумін транспортує різні речовини, включаючи білірубін, жирні кислоти, метали, іони, гормони та екзогенні препарати. Зміни рівня альбуміну впливають на функцію тромбоцитів. Альбумін пригнічує агрегацію тромбоцитів [112, 113]. Антиоксидантні ефекти альбуміну пов'язані з його здатністю пов'язувати певні ліганди, особливо залізо і мідь, що знижує доступність цих сполук для прооксидантних реакцій, і пов'язані з відкритою тіоловою групою на вільному залишку цистеїну, який діє як поглинач вільних

радикалів, здатний утримувати активні форми кисню або азоту, включаючи оксид азоту, ключовий медіатор у багатьох критичних станах, включаючи сепсис [103, 114]. Альбумін захищає мікроциркуляторне русло та зменшує підвищену проникність судин завдяки своїм антиоксидантним, протизапальним та антиапоптотичним ефектам [104, 105, 115]. Введення екзогенного альбуміну може допомогти відновити або забезпечити додаткову антиоксидантну здатність, транспортні можливості та проникність судинних бар'єрів.

Доведено, що гіпоальбумінемія не тільки супроводжує критичні стани, але й виступає незалежним предиктором погіршення результатів лікування. Метааналіз 90 когортних досліджень довів, що гіпоальбумінемія виступає прогностичним біомаркером при гострих захворюваннях. При цьому кожне зниження концентрації альбуміну на 10 г/л підвищувало на 137% тяжкість захворювання й на 71% подовжувало термін госпіталізації хворих [111, 113, 115]. Низка досліджень показала ефективність та доцільність включення розчину альбуміну до складу інтенсивної терапії критичних хворих. Метааналіз 14 досліджень, 18916 хворих з сепсисом показав, що рідинна ресусцитація збалансованими кристалоїдами або альбуміном знижує летальність при сепсисі. Крім того, було показано, що ресусцитація альбуміном при сепсисі дозволяє не тільки захистити ендотеліальний глікокалікс, але й зменшити об'єм інфузії в 4,5 рази. У метааналізі С. Uhlig та співав., що охопив 4130 досліджень, у пацієнтів з гострим дистрес-синдромом порівнювали ефекти впливу альбуміну та 0,9% розчину натрію хлориду. Було показано, що альбумін не впливає на летальність, але покращує оксигенацію хворих за рахунок зменшення набряку легеневої тканини [116].

Альбумін має низку важливих характеристик, які роблять його невід'ємним компонентом інтенсивної терапії критичних хворих [117]. Найважливішою функцією альбуміну є забезпечення цілісності судинного бар'єру, що реалізується завдяки підвищенню активності сфінгозин-1-фосфату (SIP), який синтезується на мембрані еритроцита. Молекули

альбуміну формують електростатичний зв'язок між негативно зарядженими бічними ланцюгами сульфату гепарану й такими центральними глікопротеїнами ендотеліального глікокаліксу як синдекан-1 і гліпекан-1, що підвищує синтез SIP. Останній за допомогою складних взаємодій поліпшує стан судинного бар'єру та стабілізує ендотеліальний глікокалікс, а гальмування під його впливом активації матриксної металопротеїнази зменшує втрату поверхневих складових глікокаліксу ендотеліальних клітин [118, 119, 120].

Ефект від введення альбуміну також може залежати від одночасного використання діуретиків для попередження викликаного інфузією підвищення гідростатичного тиску, який посилює утворення набряку. Одночасне використання альбуміну з фуросемідом підвищує індукований фуросемідом діурез у гіпоонкотичних пацієнтів [121]. Вказані ефекти знайшли своє відображення в контексті так званої PAL-терапії у фазі деескалації інфузійної терапії. Вона представляє собою використання поєднання малооб'ємної протективної ШВЛ з високим рівнем ПТКВ – P; інфузії гіперонкотичного альбуміну 20% - A; видалення рідини за допомогою діуретиків (лазикс) – L. Це дозволяє зменшити інтерстиціальний набряк тканин з одночасним покращенням органної перфузії. Проведення PAL-терапії сприяє отриманню негативного кумулятивного балансу рідини, покращенню оксигенації, зменшенню тривалості ШВЛ, зниженню внутрішньочеревного тиску, скороченню тривалості лікування у ВІТ, а також зниженню смертності [122, 123, 124].

У дослідженні Kinoshita H. та співавт. (2017), спрямованому на вивчення одного з механізмів прееклампсії, аналізувалося, чи корелюють рівні окислювального стресу, сироваткового альбуміну людини та ендотеліальної функції у вагітних жінок і чи знижує людський сироватковий альбумін рівні супероксиду, що продукується активацією НАДФ. Аналіз показав, що рівень сироваткового альбуміну був зворотно пропорційний рівню окислювального стресу, але позитивно пов'язаний з функцією ендотелію у вагітних жінок.

Сироватковий альбумін людини, мабуть, знижує окислювальний стрес за допомогою інгібування НАДФН-оксидази в клітинах гладком'язових судин людини, що вказує на те, що його рівень у сироватці може бути критичним фактором, що визначає судинний окислювальний стрес при деяких захворюваннях людини [125, 126].

Дослідження, яке проводилося у Мексиці та тривало понад двох десятиліть (з 1997 по 2018 роки), було присвячено вивченню колоїдно-осмотичного тиску плазми у вагітних жінок [127]. Клінічні дослідження виявили його значення для загальної популяції, жінок з нормальною вагітністю, фізіологічним післяпологовим періодом, тяжкою прееклампсією, HELLP-синдромом та еклампсією. Повідомлялося також про зв'язок колоїдно-осмотичного тиску плазми з артеріальним тиском (індекс Бріонса), синдромом капілярного витоку та накопиченням рідини в серозних порожнинах (плевральний випіт, асцит) [128]. Було запропоновано введення альбуміну пацієнткам із прееклампсією зі зниженими рівнями альбуміну в сироватці крові та колоїдно-осмотичного тиску плазми, які супроводжувалися генералізованим набряком, анасаркою, масивним плевральним випотом та/або асцитом під час вагітності або в післяпологовому періоді. Методика використання альбуміну була наступною: перед введенням альбуміну проводили корекцію циркулюючого об'єму крові з обережним застосуванням кристалоїдних розчинів, щоб виключити преренальну азотемію та забезпечити проникність сечовивідних шляхів. Альбумін вводили в об'ємі 50 мл, 25% розчину шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години, після чого вводили 40 мг фуросеміду. Це повторювали кожні 8 годин. Ціль терапії полягала у покращенні перерозподілу рідини і розчинених речовин з інтерстиціального простору до внутрішньосудинного відділу для покращення ниркової перфузії та збільшення виділення сечі. Терапія заснована на старій рекомендації Fliser et al. [129] і так званого стрес-тесту на фуросемід. Пацієнти, яким проводили інфузію розчину альбуміну людини, повинні були залишатися у відділенні інтенсивної терапії для можливого

негайного лікування. Консенсус експертів полягав в тому, що гострий тубулярний некроз є найчастішою причиною незначної або повної відсутності відповіді на лікування.

S. Soussi та співавт. (2018) у великому огляді «Early Hemodynamic Management of Critically Ill Burn Patients» [130] запропонували стратегію початкового гемодинамічного ведення пацієнтів з тяжкими опіками, засновану на фізіологічному підході. Було рекомендовано використання 100 мл 20% альбуміну та 100 мл Рінгера-лактату, які вводили у перші 6 годин після опіку для досягнення 4 основних цілей: підтримання діурезу на рівні 0,5 мл/кг/год, СІ (понад 2,2 л/хв/м), центральної венозної оксиметрії (понад 70 %), зниження лактату. Включення альбуміну до ІТ при термічній травмі базувалося на попередніх дослідженнях, які доводили що використання альбуміну призводило до: зниження летальності та частоти компартамент синдрому [131]; зниження летальності, зменшення тривалості використання вазопресорів, ШВЛ та частоти вентилятор-асоційованої пневмонії [131, 132]; зниження потреби у кристалоїдах [130].

В дослідженні Zhou S. та співавт. (2021) вивчалось роль альбуміну в ІТ хворих на сепсис [133]. Було обстежено 2 групи: 1 група (6 597 хворих), які отримали кристалоїди та 2 група (920 хворих), яким наряду з кристалоїдами вводили альбумін у перші 24 години знаходження у стаціонар. Аналіз показав достовірне зниження смертності у комбінованій групі (12,5% vs 16,4%, $p=0,003$); збільшення виживання у комбінованій групі на 3,23 доби на 28 добу та на 4,84 доби – на 60 добу. Сприятливий ефект комбінованої терапії (альбумін+кристалоїди) збільшувався зі збільшенням кількості контрольних діб. При цьому, об'єм введених кристалоїдів достовірно не відрізнявся (3,11 л vs 2,76; $p=0,085$) по групах. Затримка в одержанні пацієнтом альбуміну призводила до збільшення об'єму інфузії кристалоїдів (1,9 vs 3,9 л за три прийоми) та збільшення об'єму сумарної інфузії альбуміну (1,65 vs 0,99 л). Поєднання трьох комбінованих груп (введення альбуміну з моменту

надходження до 24 годин) дало найкоротший час перебування хворих як у ВАІТ, так і в стаціонарі [133].

Низка досліджень показала, що альбумін є більш ефективним у порівнянні з іншими розчинами для збереження та відновлення ендотеліального глікокаліксу, зниження проникності судин та зменшення адгезії тромбоцитів і лейкоцитів [125, 127, 134]. Альбумін може нейтралізувати вазодилатуючу дію оксиду азоту, який вважається одним з найважливіших медіаторів ендотеліальної дисфункції [134]. Пошкодження глікокаліксу можуть бути попереджені шляхом підтримання у плазмі фізіологічних концентрацій білків, зокрема, альбуміну [135].

В мета-аналізі 2021 р. [136] який представив результати обстеження 6200 хворих на COVID-19 показав, що у 70% пацієнтів виявлено гіпоальбумінемію. На основі цього зроблено висновок, що гіпоальбумінемія з 0,63 чутливістю та 0,81 специфічністю є маркером несприятливих течії та прогнозу захворювання [135, 136].

Останні дослідження, де вивчалось доцільність використання альбуміну у пацієнтів з COVID-19 [137], показали позитивні результати, а саме: екзогенний альбумін у великих дозах здатний підвищувати концентрацію альбуміну у крові. Це забезпечує підвищення ОЦК, захист нирок, покращує перфузію усіх тканин організму (маркер-зниження СРБ у крові). Інфузія альбуміну у поєднанні зі звичайними антиагрегантами може бути антикоагулянтною терапією для критичних хворих як з, так і без SARS-CoV-2.

Доведено, що у вагітних жінок в терміні 37-42 тижнів збільшення рівня прозапального цитокіну ІЛ-6 переважає над зростанням концентрації протизапального ІЛ-10. Альбумін виступає також активним модулятором системного запалення [137], яке, як було вказано вище, лежить в основі розвитку такого загрозливого стану як прееклампсія. Молекула альбуміну може виконувати роль регулятора функціональної активності нейтрофілів [138]. Вона пригнічує дегрануляцію азурофільних (вихід мієлопероксидази) та

специфічних (вихід лактоферона) гранул, активацію НАДФН-оксидази (продукція H_2O_2 та супероксид-радикалу), обумовлюючи зміну форми нейтрофілів та їх активність [123, 137, 138]. Проте лише поодинокі роботи [119, 121, 125, 138] присвячені вивченню динаміки циркулюючих цитокінів (IL-6 та IL-10) як маркерів системної запальної та протизапальної відповіді у жінок з преєклампсією за умови використання різних схем інтенсивної інфузійної терапії.

Таким чином стан гемодинаміки, водних секторів та рівня маркерів запалення, що змінюється під впливом преєклампсії та формує тяжкість її проявів є багатогранною і складною проблемою. Її вирішення повинно бути комплексним і спрямованим, перш за все, на корекцію гемодинамічних змін, нормалізацію водних секторів організму, пригнічення запальних процесів та запобігання пошкодження ендотеліального глікокаліксу.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих

2.1.1. Дизайн дослідження

Представлена робота є порівняльним рандомізованим проспективним відкритим клініко-інструментально-лабораторним дослідженням, в основі якого лежить вивчення показників гомеостазу, стану гемодинаміки, водних секторів та маркерів запалення у жінок з пізньою прееклампсією помірного та важкого ступенів при використанні різних варіантів інтенсивної інфузійної терапії.

Робота виконувалася на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії КП «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» ДОР» (нині - КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР») протягом 2019-2021 рр. Лабораторні дослідження виконані на базі клінічної лабораторії КП «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» ДОР» та клініко-діагностичної лабораторії ТОВ «Аптеки медичної академії». Етичні аспекти роботи затверджені на засіданні комісії з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету (протокол №06 від 04 жовтня 2019 р.). Перед початком дослідження усі пацієнтки були інформовані про характер клінічного дослідження та можливі побічні дії. Дослідження проводилося після отримання інформованої письмової згоди на участь у ньому.

Критерії включення в дослідження:

- вік від 18 до 40 років;
- одноплідна вагітність терміном 34-40 тижнів;
- прееклампсія помірного та важкого ступенів;
- крововтрата до 10% об'єму циркулюючої крові (ОЦК);
- інформована згода пацієнтки на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- вагітні молодше 18 та старше 40 років;
- термін вагітності менше за 34 тижні;
- багатоплідна вагітність;
- супутня соматична патологія (цукровий діабет, захворювання серцево-судинної системи, гіпертонічна хвороба, патологія печінки до вагітності) в стадії компенсації або декомпенсації;
- жінки з індексом маси тіла більше 30 кг/м²;
- крововтрата більше 10% ОЦК;
- відмова жінки від участі в дослідженні на будь-якому з його етапів.

2.1.2. Характеристика досліджуваних груп пацієнтів

Для реалізації мети роботи та розв'язання поставлених завдань було обстежено 130 жінок, з яких 120 було включено та розподілено в дві групи. Кожна з груп у свою чергу була розподілена на дві підгрупи (рис. 2.1).

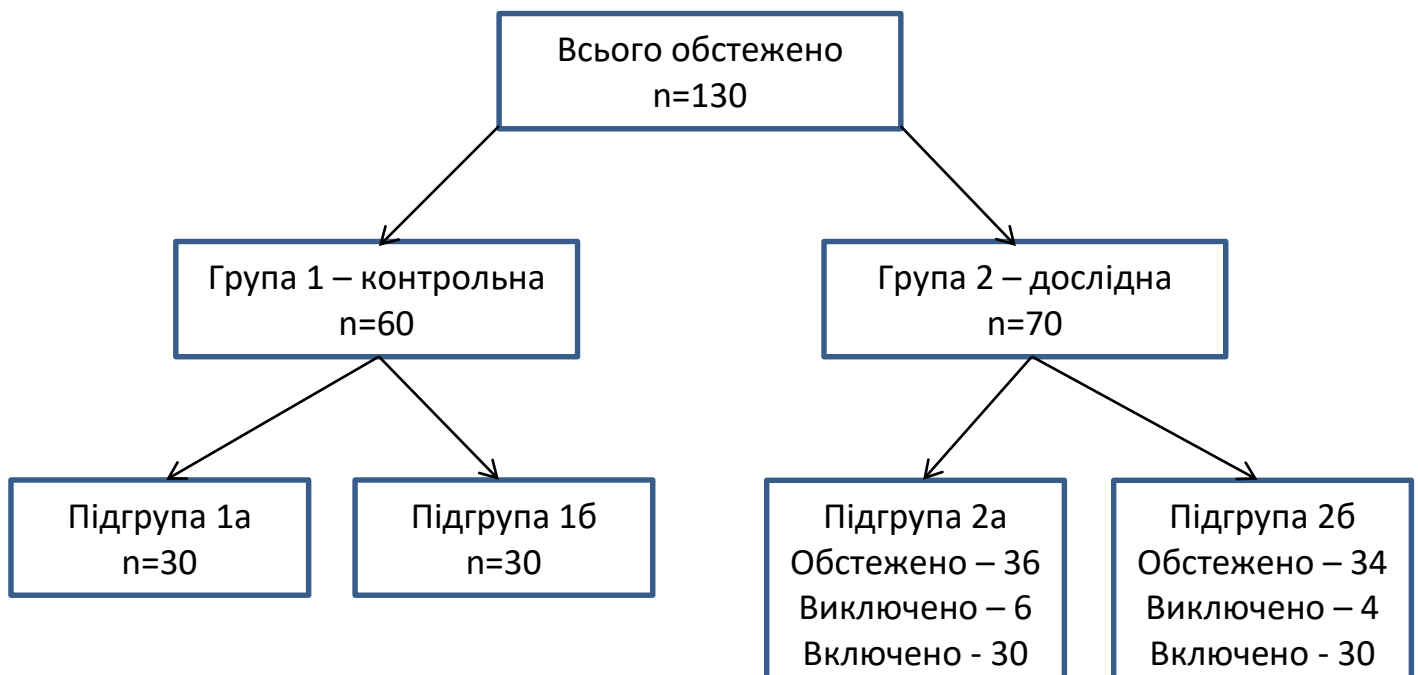


Рис. 2.1. Схема рандомізації обстежених жінок.

Перша група (контрольна) була сформована з метою дослідження впливу неускладненої вагітності на основні показники гомеостазу, гемодинаміки, водних секторів та маркерів запалення та включала 2 підгрупи:

- підгрупа 1а (n=30) – контрольна – здорові невагітні жінки фертильного віку;
- підгрупа 1б (n=30) – контрольна – вагітні жінки з неускладненим перебігом вагітності у терміні 34-40 тиж. до пологів, які не мали супутньої компенсованої або декомпенсованої патології.

Для встановлення регіональних особливостей досліджуваних показників обстежено 30 здорових невагітних жінок – підгрупа 1а (середній вік $28,12 \pm 5,98$ років). У них не було гострих або хронічних захворювань серцево-судинної, дихальної, нервової систем, ШКТ, печінки або нирок. Під час аналізу отриманих результатів достовірних відмінностей з літературними даними виявлено не було. Зважаючи на це, отримані показники були прийняті за норму 1 (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Показники гомеостазу, гемодинаміки, водних секторів та маркерів запалення ($M \pm m$) у здорових невагітних жінок (n=30)

| Параметри | Значення |
|---|-------------------|
| Показники периферичної крові | |
| Гемоглобін (Hb), г/л | 123,6 \pm 2,19 |
| Еритроцити (RBC), Т/л | 3,94 \pm 0,06 |
| Гематокрит (Ht), % | 36,72 \pm 0,6 |
| Тромбоцити (PLT), Г/л | 243,93 \pm 11,9 |
| Маркери запалення | |
| Лейкоцити (WBC), Г/л | 8,07 \pm 0,48 |
| Паличкоядерні нейтрофіли, % | 6,07 \pm 0,29 |
| Сегментоядерні нейтрофіли, % | 69,8 \pm 0,88 |
| Лімфоцити, % | 17,73 \pm 0,45 |
| Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) | 0,93 \pm 0,03 |
| Інтерлейкін 6 (ІЛ 6), пг/мл | 1,32 \pm 0,27 |
| Інтерлейкін 10 (ІЛ 10), пг/мл | 4,34 \pm 0,73 |
| С-реактивний білок (С-РБ), мг/л | 0,12 \pm 0,003 |

| Показники біохімічного складу крові | |
|---|---------------|
| Загальний білок, г/л | 68,45±1,68 |
| Альбумін, г/л | 36,66±1,44 |
| Загальний білірубін, мкмоль/л | 13,35±0,62 |
| АлАТ, Од/л | 14,15±1,7 |
| АсАТ, Од/л | 18,43±0,98 |
| Креатинін, мкмоль/л | 63,94±2,43 |
| Сечовина, ммоль/л | 3,9±0,12 |
| Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), мл/хв | 108,4±6,56 |
| Показники електролітного, газового та кислотно-лужного складу крові | |
| Mg, ммоль/л | 0,7±0,11 |
| Na, ммоль/л | 133,94±3,06 |
| K, ммоль/л | 3,54±0,22 |
| Ca, ммоль/л | 0,68±0,1 |
| pH | 7,4±0,04 |
| BE, ммоль/л | -1,97±0,33 |
| pO ₂ , мм.рт.ст. | 62,43±4,62 |
| pCO ₂ , мм.рт.ст. | 32,63±2,21 |
| Показники згортаючої системи крові | |
| Протромбіновий індекс (ПІ), % | 96,84±2,17 |
| Протромбіновий час (ПЧ), сек | 12,52±0,85 |
| Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) | 1,02±0,07 |
| Фібриноген, г/л | 4,03±0,18 |
| Показники об'ємів водних секторів | |
| Загальний об'єм рідини (ЗОР), л | 29,33±0,23 |
| Об'єм внутрішньоклітинної рідини (ОВнуР), л | 19,16±0,13 |
| Об'єм позаклітинної рідини (ОПозаР), л | 10,17±0,17 |
| Об'єм крові (ОК), л | 4,55±0,09 |
| Об'єм плазми (ОП), л | 2,72±0,04 |
| Еритроцитарний об'єм (ЕО), л | 1,83±0,03 |
| Об'єм інтерстицію (ОІ), л | 5,62±0,16 |
| Показники центральної та периферичної гемодинаміки | |
| АТ систолічний, мм.рт.ст. | 107,67±2,06 |
| АТ діастолічний, мм.рт.ст. | 61,67±2,39 |
| Середній артеріальний тиск (САТ), мм.рт.ст. | 76,07±2,34 |
| Частота серцевих скорочень (ЧСС), уд/хв | 69,73±2,06 |
| Загальний периферичний опір судин (ЗПОС), дин*см ⁻⁵ *с | 1082,87±47,86 |
| Серцевий індекс (СІ), л/(хв*м ²) | 3,55±0,13 |
| Ударний індекс (УІ), мл/м ² | 45,25±0,47 |
| Ударний об'єм (УО), мл | 78,29±1,79 |

| | |
|--|------------|
| Хвилиний об'єм крові (ХОК), л/хв | 5,46±0,09 |
| Частота дихання (ЧД), /хв | 13,13±0,54 |
| Сатурація кисню (SpO ₂), % | 98,73±0,13 |
| Інші показники гомеостазу | |
| Разова протеїнурія, г | 0,03±0,002 |
| Добова протеїнурія, г | 0,17±0,015 |
| Діурез, мл/год | 96,4±3,54 |
| Темп діурезу, мл/кг/год | 1,37±0,11 |
| Водний баланс (ВБ), мл | 60,0±9,8 |

Підгрупу 1б (контрольну) склали вагітні жінки з неускладненим перебігом вагітності у терміні 34-40 тиж. до пологів, середній вік яких складав 29,15±4,18 років, без супутньої компенсованої і декомпенсованої патології.

Показники, отримані при обстеженні жінок цієї підгрупи, були прийняті за норму 2 (табл. 2.2), оскільки відображали вплив неускладненої вагітності на організм жінки, і використовувалися з метою подальшого відображення впливу преєклампсії на організм вагітної.

Таблиця 2.2

Показники гомеостазу, гемодинаміки, водних секторів та маркерів запалення (M±m) у вагітних жінок з неускладненим перебігом вагітності (n=30)

| Параметри | Значення |
|------------------------------|-------------|
| Показники периферичної крові | |
| Нв, г/л | 113,73±1,88 |
| Еритроцити, Т/л | 3,7±0,09 |
| Нт, % | 33,55±0,23 |
| Тромбоцити, Г/л | 204,53±8,29 |
| Маркери запалення | |
| Лейкоцити, Г/л | 8,76±0,32 |
| Палич., % | 7,6±0,25 |
| Сегмент., % | 67,13±0,57 |
| Лімфоцити, % | 18,07±0,42 |
| ЛП | 1,64±0,13 |
| ІЛ 6, пг/мл | 3,83±0,49 |
| ІЛ 10, пг/мл | 6,83±0,35 |
| С-РБ, мг/л | 0,92±0,002 |

| Показники біохімічного складу крові | |
|---|---------------|
| Заг. білок, г/л | 62,31±1,11 |
| Альбумін, г/л | 32,91±0,85 |
| Заг.білірубін, мкмоль/л | 13,27±0,77 |
| АлАТ, Од/л | 21,58±1,32 |
| АсАТ, Од/л | 18,58±0,61 |
| Креатинін, мкмоль/л | 74,69±1,61 |
| Сечовина, ммоль/л | 3,95±0,11 |
| ШКФ, мл/хв | 90,53±5,51 |
| Показники електролітного, газового та кислотно-лужного складу крові | |
| Mg, ммоль/л | 0,7±0,11 |
| Na, ммоль/л | 133,94±3,06 |
| K, ммоль/л | 3,54±0,22 |
| Ca, ммоль/л | 0,68±0,1 |
| pH | 7,4±0,04 |
| BE, ммоль/л | -1,97±0,33 |
| pO ₂ , мм.рт.ст. | 62,43±4,62 |
| pCO ₂ , мм.рт.ст. | 32,63±2,21 |
| Показники згортаючої системи крові | |
| Пі, % | 96,84±2,17 |
| ПЧ, сек | 12,52±0,85 |
| МНВ | 1,02±0,07 |
| Фібриноген, г/л | 4,03±0,18 |
| Показники об'ємів водних секторів | |
| ЗОР, л | 29,33±0,23 |
| ОВнуР, л | 19,16±0,13 |
| ОПозаР, л | 10,17±0,17 |
| ОК, л | 4,55±0,09 |
| ОП, л | 2,72±0,04 |
| ЕО, л | 1,83±0,03 |
| ОІ, л | 5,62±0,16 |
| Показники центральної та периферичної гемодинаміки | |
| АТ сист., мм.рт.ст. | 107,67±2,06 |
| АТ діаст., мм.рт.ст. | 61,67±2,39 |
| САТ, мм.рт.ст. | 76,07±2,34 |
| ЧСС, уд/хв | 69,73±2,06 |
| ЗПОС, дин*см ⁻⁵ *с | 1082,87±47,86 |
| СІ, л/(хв*м ²) | 3,55±0,13 |
| УІ, мл/м ² | 45,25±0,47 |
| УО, мл | 78,29±1,79 |
| ХОК, л/хв | 5,46±0,09 |

| | |
|---------------------------|------------|
| ЧД, /хв | 13,13±0,54 |
| SpO ₂ , % | 98,73±0,13 |
| Інші показники гомеостазу | |
| Разова прот., г | 0,03±0,002 |
| Добова прот., г | 0,17±0,015 |
| Діурез, мл/год | 96,4±3,54 |
| Темп діур., мл/кг/год | 1,37±0,11 |
| ВБ, мл | 60,0±9,8 |

Друга група (дослідна) була сформована з метою дослідження впливу різних варіантів інфузійної терапії на основні показники гомеостазу, гемодинаміки, водних секторів та маркерів запалення у жінок з преєклампсією помірного та важкого ступенів, і включала 2 підгрупи (табл. 2.3):

- підгрупа 2а (n=30) - жінки з преєклампсією помірного та важкого ступенів у терміні 34-40 тиж., які отримували стандартну інтенсивну терапію (Наказ МОЗ України від 24.01.2022 № 151 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді») протягом всього перипартального періоду;
- підгрупа 2б (n=30) – жінки з преєклампсією помірного та важкого ступенів у терміні 34-40 тиж., які отримували сполучену інфузію альбуміну та салуретиків на тлі стандартної інфузійної терапії.

Діагноз преєклампсія помірного та важкого ступенів встановлювали на підставі сучасних державних протоколів [136]. Так, ступінь тяжкості преєклампсії визначали згідно уніфікованого клінічного протоколу «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді» [136]. Під помірною преєклампсією розуміють полісистемний синдром, що проявляється після 20 тижнів вагітності підвищенням артеріального тиску у межах 140- 159/90-109 мм. рт. ст. та протеїнурією.

До тяжкої прееклампсії відносили вагітних з тяжкою гіпертензією (САТ ≥ 160 або ДАТ ≥ 110 мм. рт. ст.) у поєднанні з протеїнурією або гіпертензією будь-якого ступеня з одним чи більше з наступних симптомів:

- сильний головний біль;
- порушення зору;
- набряк диска зорового нерва;
- біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання;
- біль у правому підребер'ї або болючість при пальпації печінки;
- підвищені сухожилкові рефлекси;
- генералізовані набряки;
- олігоурія (діурез $< 0,5$ мл/кг/год);
- кількість тромбоцитів нижче 100×10^9 /л;
- підвищення рівня трансаміназ (АсАТ та/або АЛАТ > 70 МО/л);
- затримка росту плода.

До підгрупи 2а увійшли жінки, середній вік яких становив $30,06 \pm 5,13$ років, термін вагітності $260,18 \pm 6,34$ днів. Критеріям помірної прееклампсії відповідали 16,7% жінок цієї підгрупи, критеріям тяжкої прееклампсії – 83,3%. За методом розродження вони розподілились наступним чином: оперативні пологи шляхом кесаревого розтину – 80%, фізіологічні пологи – 20%. Пацієнтки цієї підгрупи отримували стандартну інтенсивну інфузійну терапію (Наказ МОЗ України від 24.01.2022 № 151 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді»), а саме: 500 мл збалансованого кристалоїдного розчину внутрішньовенно протягом першого 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 годин. Після фізіологічних пологів або оперативних пологів шляхом кесаревого розтину обмежувались тільки ентеральним прийом рідини. Згідно з Наказом МОЗ

України від 26.01.2022 р. № 170 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фізіологічні пологи» стандартні компоненти активного ведення третього періоду пологів включали обов'язкове введення протягом першої хвилини після народження дитини 10 ОД окситоцину внутрішньом'язово.

Підгрупу 2б складала жінки, середній вік яких становив $30,62 \pm 6,02$ років, термін вагітності $258,75 \pm 5,74$ днів. Критеріям помірної преєклампсії відповідали 20% жінок цієї підгрупи, критеріям тяжкої преєклампсії – 80%. За методом розродження вони розподілились таким чином: оперативні пологи шляхом кесаревого розтину – 80%, фізіологічні пологи – 20%. Пацієнтки цієї підгрупи отримували інфузійну терапію, подібну до жінок підгрупи 2а, у поєднанні із паралельною безперервною інфузією 20% розчину альбуміну. Швидкість введення альбуміну в першу добу дорівнювала 8 мл/год, у другу та третю – 4 мл/год. Швидкість введення фуросеміду складала в першу добу 0,05 мг/кг/год, у другу та третю – 0,025 мг/кг/год.

Таблиця 2.3

Характеристика жінок підгруп 2а та 2б

| Критерій | підгрупа 2а | підгрупа 2б |
|---|-------------------|-------------------|
| Вік, роки | $30,06 \pm 5,13$ | $30,62 \pm 6,02$ |
| Термін вагітності, дні | $260,18 \pm 6,34$ | $258,75 \pm 5,74$ |
| Маса тіла, кг | $75,6 \pm 6,2$ | $73,8 \pm 7,2$ |
| Зріст, см | $162,2 \pm 7,6$ | $165,7 \pm 7,1$ |
| Ступінь тяжкості преєклампсії, % | | |
| Помірна | 16,7 | 20,0 |
| Тяжка | 83,3 | 80,0 |
| Метод розродження, % | | |
| Оперативні пологи шляхом кесаревого розтину | 80,0 | 80,0 |
| Фізіологічні пологи | 20,0 | 20,0 |

Комбінація альбуміну з фуросемідом базувалася доведеними механізмами дії вищевказаних препаратів. Відомо, що альбумін сприяє переміщенню рідини у внутрішньосудинне русло, тим самим збільшуючи ОЦК. Фуросемід як салуретик збільшує сечовиділення з паралельним зменшенням ОЦК. Комбінація цих препаратів у вказаних дозах зумовлює поступове збільшення ОЦК без перенавантаження серцево-судинної системи і паралельне адекватне виведення рідини з внутрішньосудинного русла завдяки дії фуросеміду [11, 18, 54, 98, 117, 118, 135].

2.2. Методи дослідження та їх обґрунтування

2.2.1. Клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження

На кожному з етапів дослідження проводилося клінічне оцінювання стану пацієнток, що включало в себе вимірювання артеріального тиску, який визначали за методом М.С. Короткова, з визначенням систолічного і діастолічного артеріального тиску, з наступним розрахунком середнього артеріального тиску. Частоту серцевих скорочень рахували за пульсом, частоту дихальних рухів – за допомогою секундоміра. Пульсоксиметрію використовували як простий неінвазивний метод моніторингу насичення (сатурації) гемоглобіну артеріальної крові киснем за допомогою периферичного датчика (пульсоксиметра).

Гестаційну анемію та тромбоцитопенію часто розглядають як фактор розвитку прееклампсії [138], тому клінічний аналіз крові є необхідною складовою діагностичної програми при даній патології. Показники загального аналізу крові визначалися за допомогою автоматичного аналізатора «Mindray BC-3000 Auto Hematology Analyzer» (Китай), в тому числі кількість тромбоцитів, оскільки зниження їх рівня (<50000/мкл) говорить про розвиток тяжкої прееклампсії [139]. Прогресуюче зниження рівня тромбоцитів, навіть в межах нормальних значень, має контролюватись з інтервалом 6 год [136].

Про виникнення преєклампсії під час вагітності також можуть свідчити [72, 136, 139]: зниження рівня загального білку та альбуміну; підвищення рівня креатиніну вище 90 мкмоль/л, особливо у поєднанні з олігурією; підвищення концентрації білірубіну, пов'язане з гемолізом або ураженням печінки; зниження концентрації сечової кислоти; підвищення рівня печінкових трансаміназ (АлТ, АсТ). Тому для оцінки функції печінки та нирок визначали рівні загального білку, альбуміну, білірубіну, аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), сечовини, креатиніну за допомогою апарату «Mindray BS-300 Chemistry Analyzer» (Китай).

Для оцінки функції нирок також ми застосовували розрахунок швидкості клубочкової фільтрації за формулою Кокрофта-Голта [69]:

$$\text{ШКФ} = (140 - \text{В}) \times \text{Мт} / \text{SCr} * k, \quad (2.1)$$

де ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73 м², В – вік, роки, Мт – маса тіла, кг, SCr – креатинін сироватки крові, k – для жінок 1,23.

Під час вагітності у всіх жінок відбувається фізіологічне згущення крові [79]. У випадку преєклампсії крім збільшення прокоагулянтного потенціалу крові, спостерігається прогресивне виснаження факторів антикоагулянтної системи гемостазу і порушення функціонування системи фібринолізу [80]. Тому ми оцінювали стан системи згортання за показниками стандартної коагулограми: протромбінів індекс (ПІ), активований частковий тромбіновий час (АЧТЧ), фібриноген за допомогою коагулометра «Steellex M-200» (Китай). Розраховувалось міжнародне нормалізоване відношення (МНВ).

Серцево-судинна система під час вагітності функціонує з підвищеним навантаженням [14, 22, 76]. Так, з боку центральної гемодинаміки відбувається збільшення ОЦК і у 36 тижнів збільшення становить 35-45%, в основному за рахунок об'єму плазми [93]. Хвилинний об'єм серця (ХОС) підвищується на 30-40% починаючи з ранніх термінів вагітності і досягаючи максимуму в 20-24 тижні вагітності [94, 95]. У першій половині вагітності серцевий викид збільшується за рахунок зростання ударного об'єму серця, у другій половині – за рахунок підвищення ЧСС [96]. Зростання ХОС пояснюють дією на

міокард плацентарних гормонів і, частково, як наслідок формування матково-плацентарного кола кровообігу [93, 99]. Ці зміни направлені на забезпечення необхідної для плода інтенсивної доставки кисню [107]. Перебіг вагітності, ускладненої прееклампсією, ще в більшій мірі визначається станом серцево-судинної системи, тому оцінка стану центральної та периферичної гемодинаміки в даному випадку є надзвичайно важливою.

Одним з ключових параметрів гемодинаміки, що відображає рівень тканинної перфузії, є середній артеріальний тиск. Цей інтегральний показник необхідний для визначення інших показників гемодинаміки. Розрахунок САТ проводили за формулою Хікема [69]:

$$\text{САТ} = \text{АТд} + 1/3 \text{ ПТ}, (2.2)$$

де АТд – артеріальний тиск діастолічний, мм. рт. ст.

ПТ – пульсовий тиск.

До важливих показників продуктивності серця відносять ХОК, який є мірою загальної кількості крові, що нагнітається серцем в судинне русло за одиницю часу, і розраховується за формулою [69]:

$$\text{ХОК} = \text{УО} \times \text{ЧСС}, (2.3)$$

де УО – ударний об'єм серця,

ЧСС – частота серцевих скорочень.

Основою інтегрованих підрахунків показників центральної гемодинаміки є визначення УО або об'єму крові, який викидається шлуночком серця за час однієї систоли. На даний час поширені непрямі методи визначення УО, засновані на принципі імпедансної реографії. Одним з таких є метод інтегральної реографії за М.І. Тіщенко, при якому електроди накладаються на дистальні відділи кінцівок [94].

Центральну систему кровообігу можна охарактеризувати, якщо одночасно з визначенням кінцевого результату фіксувати передкінцеві пристосовані результати. Підсумковий пристосований результат гемодинаміки визначають за значенням СІ або об'ємом крові, що викидається шлуночком за 1 хвилину. СІ можна розрахувати за формулою [69]:

$$CI = \text{ХОК}/\text{ПТ} \text{ (л/хв} \cdot \text{м}^2\text{)}, \text{ (2.4)}$$

де ХОК – хвилиний об'єм крові,

ПТ – поверхня тіла.

Саме CI найбільшою мірою відображає здатність кровообігу як елементу киснево-транспортної системи. Проте, системоутворюючий чинник реалізує механізми своєї дії різноманітно: через серце і мікроциркуляцію, судини збору і розподілу крові [130]. До оцінки функціональної системи кровообігу повинно входити 5 параметрів: абсолютне значення CI, а також інтегральні показники кардіодинаміки, мікроциркуляції, збору і розподілу крові. Зокрема, розрахунок УІ дозволяє визначити середній об'єм, що викидається шлуночком серця з кожним скороченням.

Оскільки основна функція серця спрямована на перфузію крові через капіляри і підтримку таким чином життєдіяльності різних органів і тканин організму, то як корисну роботу можна прийняти тільки роботу по подоланню ЗПОС, тобто роботу, що здійснюється серцем для переміщення УО через периферичні судини [69].

Показники судинного тонуусу і тканинного кровотоку у великому колі кровообігу є необхідним елементом аналізу механізмів зміни системної гемодинаміки. Тонус артеріол і прекапілярів створює найбільший опір потоку крові, тому ці судини отримали назву резистивних або судин опору. Меншого впливу на периферичний опір кровотоку надає тонус великих артеріальних судин. ЗПОС показує сумарний опір прекапілярного русла і залежить як від судинного тонуусу, так і від в'язкості крові. ЗПОС можна розрахувати за формулою [69]:

$$\text{ЗПОС} = \text{САТ} \cdot 80 / \text{ХОК} \text{ (дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}\text{)}, \text{ (2.5)}$$

де ЗПОС – загальний периферичний опір судин,

САТ – середній артеріальний тиск,

ХОК – хвилиний об'єм кровообігу.

Методом неінвазивної біоімпедансометрії комплексом моніторингу кардіо-респіраторної системи і гідратації тканин КМ-АР-01 «Діамант»

проводили оцінку стану центральної та периферичної гемодинаміки, визначали:

- серцевий викид (СВ),
- серцевий індекс (СІ),
- ударний об'єм (УО),
- ударний індекс (УІ),
- загальний периферичний опір судин (ЗПОС).

Визначення типу гемодинаміки має важливе значення в оцінці функціонального стану кровообігу у вагітних з преєклампсією, що дозволяє отримати додаткову об'єктивну інформацію про динаміку лікування та обґрунтувати вибір терміну та методу розродження [78].

Тип гемодинаміки у вагітних визначали за класифікацією Д. В. Садчикова та Д. В. Елютіна, 2001 [79]:

1. Еукінетичний тип: СІ в нормі (2,5-4,0 л/хв/м²), ЗПОС у нормі (1200-1500 дин/с/см⁻⁵).
2. Гіперкінетичний тип:
 - а) істинна гіперкінезія: СІ вище 4,0 л/хв/м², ЗПОС вище 1500 дин/с/см⁻⁵;
 - б) ізольована гіпертензія: СІ в нормі (2,5-4,0 л/хв/м²), ЗПОС вище 1500 дин/с/см⁻⁵, систолічний АТ у нормі, діастолічний АТ підвищений;
 - с) ізольована гіпердинамія: СІ вище 4,0 л/хв/м², ЗПОС у нормі (1200-1500 дин/с/см⁻⁵), переважно підвищений систолічний АТ.
3. Гіпокінетичний тип:
 - а) істинна гіпокінезія: СІ нижче 2,5 л/хв/м², ЗПОС нижче 1200 дин/с/см⁻⁵;
 - б) ізольована гіподинамія: СІ нижче 2,5 л/хв/м², ЗПОС у нормі (1200-1500 дин/с/см⁻⁵);
 - с) ізольована гіпотензія: СІ в нормі (2,5-4,0 л/хв/м²), ЗПОС нижче 1200 дин/с/см⁻⁵.
4. Дисоціативний тип:
 - а) гіпотензивно-гіпердинамічний: СІ вище 4,0 л/хв/м², ЗПОС нижче 1200 дин/с/см⁻⁵;

б) гіпертензивно-гіподинамічний: СІ нижче $2,5 \text{ л/хв/м}^2$, ЗПОС вище $1500 \text{ дин/с/см}^{-5}$.

Зміни системи кровообігу на фоні прееклампсії сприяють формуванню порушень материнської кардіоваскулярної адаптації у вигляді спазму судин мікроциркуляторного русла [52, 133]. На фоні зниженого СІ та високого ЗПОС підвищується навантаження на серцевий м'яз. Це призводить до перерозподілу рідини в організмі з розвитком гіповолемії в руслі та гіперволемії в інтерстиції (набряковий синдром) [52, 87, 137].

Відомо, що загальна кількість рідини в організмі вагітної жінки залежить від багатьох факторів, серед яких: стан центрального та периферичного кровообігу, проникність ендотелію, маса тіла та акушерська ситуація [47,59,111]. В середньому під час вагітності збільшення кількості води становить від 6 до 8 літрів, з яких 4-6 л за рахунок позаклітинного сектору [97]. Більшість критичних станів, які визначають не лише материнську, а й перинатальну смертність, в тому числі прееклампсія, супроводжуються серйозними порушеннями водного балансу [116]. Виходячи з цього, ми визначали добовий та кумулятивний водний баланси.

Добовий водний баланс (ДВБ, л) визначали за формулою [70]:

$$\text{ДВБ} = V1 - V2, (2.6)$$

де $V1 = 1,5 \times M_T$, кг мл/кг/год – добова потреба у воді в організмі (л),

M_T – маса тіла (кг);

$V2$ – сума фізіологічних та патологічних втрат (л).

Фізіологічні втрати – діурез та стул; патологічні втрати – блювання, втрата рідини через дренажі, пов'язки.

Кумулятивний водний баланс (КВБ, л) як:

$$\text{КВБ} = \sum \text{ВБ } n, (2.7)$$

де ВБ – водний баланс кожної доби,

n – кількість днів клінічного інтересу.

Зовнішнім проявом водного дисбалансу у жінок з преєклампсією є набряки. Їх визначали під час огляду та пальпаторно. Виділяли чотири ступені тяжкості набряків [68]:

- перший ступінь – поява набряків на гомілках;
- другий ступінь – це набряки стоп, гомілок, нижньої частини живота;
- третій ступінь – виникнення набряків на руках, поява пастозності обличчя;
- четвертий ступінь – генералізований набряк.

Набряковий синдром у випадку преєклампсії створює загрозу виникнення синдрому гіперфузії [74, 82]. Тому ми досліджували кислотно-лужний та газовий стан венозної крові за допомогою апарату «Medica Easy Blood Gas» (США). Вивчали рН, парціальний тиск кисню та вуглекислого газу, дефіцит основ (BE) та сатурацію киснем венозної крові (SvO₂).

Оскільки преєклампсія зумовлює значні порушення водного балансу [28, 56, 116], формує гіпергідратацію позаклітинного сектору [72, 104], що зумовлено основними патогенетичними ланками – ендотеліальною дисфункцією та наступним розвитком гіпопротеїнемії [55, 56, 68], то є необхідність зафіксувати дані процеси. Підтвердити ці зміни можливо методом визначення показників об'ємів водних секторів [111, 113, 140].

Еталонні методи вимірювання кількості рідини в організмі, такі як подвійне рентген-адсорбціометричне сканування або метод ізотопного розведення, недопустимі під час вагітності [28]. Оцінка кількості рідини на період гестації є складним завданням, яке можна вирішити шляхом використання біоімпедансного аналізу тіла. Біоімпедансний метод – це швидкий, неінвазивний, безпечний та достатньо інформативний метод дослідження [29, 72]. Його використання можливе на будь-яких етапах спостереження та лікування вагітних і породіль. Дослідження займає не більше десяти хвилин з урахуванням вимірювання всіх антропометричних параметрів та введення даних на персональний комп'ютер з формуванням облікового запису кожної пацієнтки. Компактність та можливість

транспортувати прилад дозволяє виконувати дослідження в умовах відділення інтенсивної терапії або пологової зали біля ліжка пацієнта без залучення додаткового персоналу [55]. Безпечність та невелика вартість одноразового обстеження дозволяє виконувати декілька вимірювань в динаміці та отримувати оперативну інформацію про стан пацієнта та зміни в організмі [44, 56]. Тому ми методом неінвазивної біоімпедансометрії комплексом моніторингу кардіо-респіраторної системи і гідратації тканин КМ-АР-01 «Діамант» визначали показники водних секторів організму (рис. 2.2):

- загальний об'єм рідини (ЗОР),
- об'єм внутрішньоклітинної рідини (ОВнуР),
- об'єм позаклітинної рідини (ОПозаР),
- об'єм крові (ОК),
- об'єм плазми (ОП),
- еритроцитарний об'єм (ЕО).

Виходячи з базової фізіології розподілу рідини, об'єм інтерстицію (ОІ) розраховували за формулою [77]:

$$ОІ = ОПозаР - ОК \quad (2.8)$$

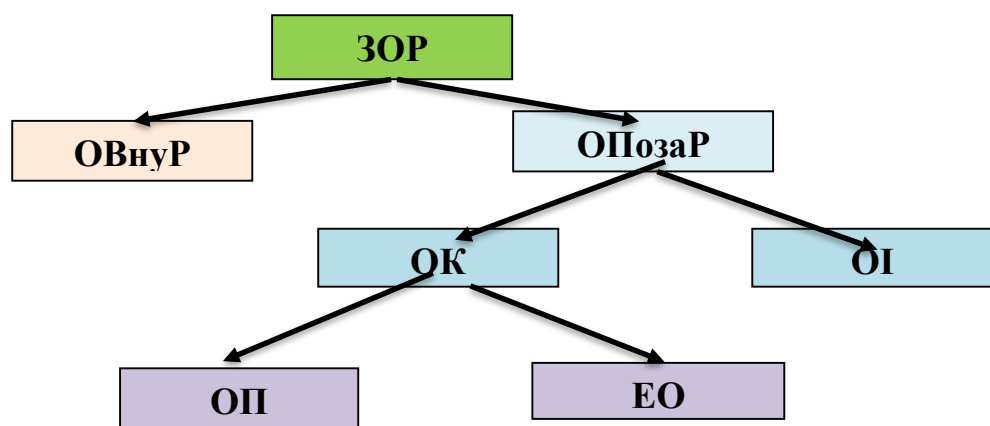


Рис. 2.2. Структура водних секторів організму.

Позаклітинний сектор – це рідина, яка оточує клітини. Її об'єм та склад підтримується за допомогою регуляторних механізмів. Основним катіоном

позаклітинної рідини є натрій, основним аніоном – хлор [79]. Натрію та хлору належить головна роль у підтриманні осмотичного тиску та об'єму рідини цього простору. Через позаклітинний сектор забезпечується транспорт кисню, поживних речовин та іонів до клітин, а також доставка продуктів обміну до органів виділення [80, 81].

Позаклітинний сектор включає внутрішньосудинний водний сектор (об'єм крові) та інтерстиціальний сектор. При цьому об'єм крові формують дві основні складові – це об'єм плазми та еритроцитарний об'єм.

Інтерстиціальний сектор – це середовище, яке виступає своєрідним буфером між внутрішньосудинним та клітинним секторами. Інтерстиціальна рідина відрізняється від плазми значно меншим вмістом білка. Мембрани судин легко проникні для електролітів та менш проникні для білків плазми. Тим не менше, між білками плазми і міжтканинною рідиною відбувається постійний обмін [103, 105].

Це створює підґрунтя для вибору складу розчину для інфузійної терапії у випадку прееклампсії, коли наявна ендотеліальна дисфункція, яка зумовлює постійну втрату білка із внутрішньосудинного сектору [54, 78, 104, 140].

Інтерстиціальний сектор виступає ємністю, яка містить $\frac{1}{4}$ всієї рідини організму (15% від маси тіла). Ця ємність як депо рідини може значно збільшуватися (при гіпергідратації) та зменшуватися (при дегідратації) [103].

На відміну від позаклітинної рідини, у внутрішньоклітинній більш високий рівень білка та калію і незначна кількість натрію. Основним клітинним катіоном виступає калій, основними аніонами – фосфат та білки [104].

Оскільки будь-який розчин для інфузійної терапії обумовлює тією чи іншою мірою зміну електролітного складу водних секторів організму [102], ми також досліджували рівень електролітів крові (натрій, калій, кальцій, магній та хлор). З цією метою використовували апарат «Roche Hitachi Cobas C311» (Німеччина). Крім того, значення електрично заряджених частинок в організмі надзвичайно велике [80]: електроліти відіграють провідну роль в осмотичному

гомеостазі [82], утворюють біоелектричні мембранні потенціали, беруть участь в обміні речовин, утилізації кисню, переносі та збереженні енергії, функціонуванні органів та клітин [80, 83, 84].

В перипартальному періоді в жінок з прееклампсією вивчали динаміку циркулюючих цитокінів (IL-6 та IL-10) як маркерів системної запальної та протизапальної відповіді. Після підготовки сироватки крові (попередньо проби крові були від центрифуговані, сироватка поміщена в пробірки по 0,5 мл і заморожена) на базі клініко-діагностичної лабораторії ТОВ «Аптеки медичної академії» концентрацію цитокінів визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) на аналізаторі імуноферментному «EL 808» (BioTech Instruments) з довжиною хвилі вимірювання $\lambda = 405-750$ нм (заводський номер 256757). Для визначення концентрації IL-6 використовували набір реактивів «Human IL-6 ELISA kit Diaclone» (Франція) з діапазоном вимірюваних концентрацій 0-400 пг/мл. Концентрацію IL-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 розродження при надходженні в пологову залу/операційну; в першу добу після розродження; на третю добу післяпологового періоду.

Для оцінки вираженості запального процесу та імунних реакцій також використовували модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації за формулою В. К. Островського (1983) [69]:

$$\text{ЛІІ} = (\text{ПК} + \text{мієл.} + \text{ю.} + \text{п.} + \text{с.}) / (\text{лімф.} + \text{мон.} + \text{е.} + \text{б.}), \quad (2.9)$$

де ПК – плазматичні клітини, мієл. – мієлоцити, ю. – юні, п. – паличкоядерні, с. – сегментоядерні, лімф. – лімфоцити, мон. – моноцити, е. – еозинофіли, б. – базофіли.

Інтерпретація отриманих результатів проводилася за наступними критеріями:

1. ЛІІ від 0,62 до 1,60 од. – відсутність ендогенної інтоксикації;
2. ЛІІ нижче за 0,62 од. – ймовірний хронічний запальний процес;

3. ЛШ від 1,61 до 2,8 од. – низький ступінь ендогенної інтоксикації;
4. ЛШ від 2,81 до 5,80 од. – середній ступінь ендогенної інтоксикації;
5. ЛШ від 5,81 до 9,90 од. – тяжкий ступінь ендогенної інтоксикації;
6. ЛШ більше за 9,90 од. – вкрай тяжкий ступінь ендогенної інтоксикації.

Дисфункція ендотелію, яка лежить в основі розвитку прееклампсії, супроводжується підвищенням рівня всіх запальних маркерів, в тому числі С-реактивного білка (С-РБ) [74,78]. Він, як важливий компонент вродженої імунної системи, відіграє важливу роль в розвитку прееклампсії. С-РБ має здатність утворювати стійкі зв'язки з ацетилхоліном, який активно продукується ендотеліальними клітинами при запаленні. Активно зв'язуючись з ацетилхоліном, С-РБ знижує його біологічну активність (нівелює гіпотензивний ефект) [141]. Таким чином, можна вважати, що С-РБ у випадку прееклампсії може сприяти розвитку артеріальної гіпертензії шляхом гальмування захисної реакції ендотелію на запальний процес [78, 141]. Тому методом імуноферментного аналізу проводили кількісне визначення рівня С-РБ у плазмі крові жінок з прееклампсією.

Протеїнурія входить до тріади основних клінічних критеріїв прееклампсії (артеріальна гіпертензія, набряки, протеїнурія) [22]. Цей симптом є прямим наслідком ендотеліальної дисфункції, обумовленої в тому числі генералізованим судинним запаленням [63, 65, 72]. Тому протеїнурію можна розглядати як складову запального процесу, що розвивається у жінок з прееклампсією [137, 142].

Виходячи з цього, визначали рівень протеїнурії в разовій та добовій порціях сечі. Протеїнурію, що виникла *de novo*, та прогресуючу протеїнурію розглядали як важливий діагностичний маркер прееклампсії [37].

Перераховані вище методи обстеження були використані на таких етапах дослідження: до розродження, тобто з початком пологової діяльності; I; III; V та VII доба після пологів.

2.2.2. Методи математично-статистичного аналізу отриманих результатів

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний №AGAR909E415822FA). Опис первинного обсягу даних здійснювався за допомогою методів дескриптивної (описової) статистики. Для перевірки гіпотези про нормальний закон розподілу кількісних даних використовували критерій Колмогорова-Смірнова. У випадках нормального закону розподілу даних статистичні характеристики були представлені у вигляді: обсягу вибірки (n – кількість спостережень), середньої арифметичної (M), стандартної похибки середньої (m), стандартного відхилення (SD), 95 % довірчого інтервалу для середньої (95 % ДІ), коефіцієнту варіації (C , %). Порівняння статистичних характеристик проводили з використанням параметричних і непараметричних критеріїв (з урахуванням закону розподілу): перевірка рівності дисперсій – за критеріями Фішера (F); оцінка вірогідності відмінностей середніх для незв'язаних вибірок – за критеріями Стьюдента (t), Манна-Уїтні (U), для зв'язаних – за відповідними критеріями Стьюдента (t) і Вілкоксона (T); вірогідність різниці відносних показників з використанням критерію Хі-квадрат (χ^2) Пірсона. Оцінка взаємозв'язку між ознаками проводилася за допомогою кореляційного аналізу з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r). Критичне значення рівня статистичної значущості (p) приймалося $\leq 5\%$ ($p \leq 0,05$) [157].

РОЗДІЛ 3

ВПЛИВ НЕУСКЛАДНЕНОЇ ВАГІТНОСТІ ТА ВАГІТНОСТІ, УСКЛАДНЕНОЇ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ, НА ОСНОВНІ ПОКАЗНИКИ ГОМЕОСТАЗУ, ГЕМОДИНАМІКИ, ВОДНИХ СЕКТОРІВ ТА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ

Під час фізіологічної вагітності в організмі жінки відбуваються значні зміни, які стосуються практично всіх органів та систем [41]. Ці процеси більшою мірою направлені на забезпечення необхідних умов для росту та розвитку плода та носять компенсаторно-адаптивний характер [42, 43].

Аналіз показників центральної та периферичної гемодинаміки здорових невагітних (підгрупа 1а) та вагітних жінок з неускладненою вагітністю (підгрупа 1б) показав схильність останніх до підвищення рівня як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску (табл. 3.1). Так, у порівнянні з невагітними, у вагітних цієї групи систолічний АТ був достовірно вищим на 7,1% ($p=0,019$) та становив $115,33\pm 2,42$ мм.рт.ст., діастолічний АТ складав $65,33\pm 1,81$ мм.рт.ст. Відповідно рівень середнього АТ теж був вищим – $82,67\pm 2,41$ мм.рт.ст. Кореляційний аналіз виявив помірний позитивний зв'язок між терміном вагітності та АТС ($r = 0,38$, $p<0,001$), АТД ($r = 0,39$, $p<0,001$) та САТ ($r = 0,38$, $p<0,001$). Жінки з нормально протікаючою вагітністю мали достовірне підвищення ЧСС на 9,5% ($p=0,026$) – $76,33\pm 2,01$ уд/хв (сила кореляції – помірною прямою $r = 0,31$). Суттєві достовірні зміни спостерігали за показником ЗПОС – у вагітних він на 25% ($p<0,001$) перевищував рівень невагітних (сильною прямою залежністю $r = 0,71$). СІ, навпаки, у вагітних з неускладненою вагітністю достовірно знижувався на 10,7% ($p=0,036$) і становив $3,17\pm 0,12$ л/(хв*м²), тобто спостерігався помірний зворотний зв'язок з терміном вагітності ($r = -0,39$, $p<0,001$). За рахунок підвищення ЧСС та УО жінки з нормальним перебігом вагітності мали достовірно вищий показник ХОК, який перевищував цей же показник у невагітних на 12,3% ($p<0,001$).

Таблиця 3.1

Показники гомеостазу, гемодинаміки, водних секторів та маркерів запалення ($M \pm m$) у здорових невагітних жінок ($n=30$), жінок з неускладненою вагітністю ($n=30$) та вагітністю, ускладненою преєклампсією ($n=30$)

| Параметри | Значення | | | Міжгрупові відмінності | |
|---|-------------------------|----------------------------------|--|------------------------|-------------------|
| | Здорові невагітні жінки | Жінки з неускладненою вагітністю | Жінки з преєклампсією до пологів (вихід) | p _{1a-16} | p ₁₆₋₂ |
| Показники центральної та периферичної гемодинаміки | | | | | |
| АТС, мм.рт.ст. | 107,67±2,06 | 115,33±2,42 | 158,41±2,81 | 0,019 | <0,001 |
| АТД, мм.рт.ст. | 61,67±2,39 | 65,33±1,81 | 100,88±2,57 | 0,22 | <0,001 |
| САТ, мм.рт.ст. | 77,07±2,34 | 82,67±2,41 | 120,25±1,85 | 0,1 | <0,001 |
| ЧСС, уд/хв | 69,73±2,06 | 76,33±2,01 | 88,13±2,11 | 0,026 | <0,001 |
| ЗПОС, дин*см ⁻⁵ *с | 1082,87±47,86 | 1353,2±47,2 | 2377,09±66,2 | <0,001 | <0,001 |
| СІ, л/(хв*м ²) | 3,55±0,13 | 3,17±0,12 | 2,18±0,06 | 0,036 | <0,001 |
| УІ, мл/м ² | 45,25±0,47 | 46,4±0,64 | 34,9±0,87 | 0,15 | <0,001 |
| УО, мл | 78,29±1,79 | 80,27±2,51 | 60,36±0,99 | 0,52 | <0,001 |
| ХОК, л/хв | 5,46±0,09 | 6,13±0,14 | 5,32±0,09 | <0,001 | <0,001 |
| Показники об'ємів водних секторів | | | | | |
| ЗОР, л | 29,33±0,23 | 31,64±0,17 | 35,48±0,23 | <0,001 | <0,001 |
| ОВнуР, л | 19,16±0,13 | 20,51±0,12 | 21,76±0,21 | <0,001 | <0,001 |
| ОПозаР, л | 10,17±0,17 | 11,13±0,14 | 13,72±0,19 | <0,001 | <0,001 |
| ОК, л | 4,55±0,09 | 4,62±0,08 | 4,96±0,06 | 0,56 | 0,0012 |
| ОП, л | 2,72±0,04 | 3,06±0,05 | 3,68±0,09 | <0,001 | <0,001 |
| ЕО, л | 1,83±0,03 | 1,56±0,04 | 1,28±0,05 | <0,001 | <0,001 |
| ОІ, л | 5,62±0,16 | 6,51±0,17 | 8,76±0,22 | <0,001 | <0,001 |
| Маркери запалення | | | | | |
| Лейкоцити, Г/л | 8,07±0,48 | 8,76±0,32 | 10,09±0,27 | 0,24 | 0,002 |
| Палич., % | 6,07±0,29 | 7,6±0,25 | 8,44±0,19 | <0,001 | 0,009 |
| Сегмент., % | 69,8±0,88 | 67,13±0,57 | 66,36±0,39 | 0,014 | 0,27 |
| Лімфоцити, % | 17,73±0,45 | 18,07±0,42 | 20,92±0,35 | 0,58 | <0,001 |
| ЛП | 0,93±0,03 | 1,64±0,13 | 1,83±0,07 | <0,001 | 0,2 |
| ІЛ-6, пг/мл | 1,4±0,15 | 3,85±0,49 | 5,37±0,27 | <0,001 | 0,0079 |
| ІЛ-10, пг/мл | 4,5±0,28 | 5,83±0,35 | 2,66±0,21 | 0,004 | <0,001 |

| | | | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|--------|--------|
| С-РБ, мг/л | 0,41±0,12 | 3,92±0,42 | 6,26±0,51 | <0,001 | <0,001 |
| Показники згортаючої системи крові | | | | | |
| Ш, % | 96,84±2,17 | 109,04±2,8 | 110,93±3,1 | 0,001 | 0,65 |
| ПЧ, сек | 12,52±0,85 | 11,74±0,78 | 11,7±0,79 | 0,5 | 0,9 |
| МНВ | 1,02±0,07 | 0,95±0,07 | 0,95±0,07 | 0,48 | 1,0 |
| Фібриноген, г/л | 4,03±0,18 | 4,38±0,15 | 4,94±0,09 | 0,14 | 0,002 |
| Показники електролітного, газового та кислотно-лужного складу крові | | | | | |
| Mg, ммоль/л | 0,7±0,11 | 0,81±0,14 | 0,83±0,12 | 0,54 | 0,91 |
| Na, ммоль/л | 133,94±3,06 | 135,48±4,13 | 136,35±4,73 | 0,77 | 0,89 |
| K, ммоль/л | 3,54±0,22 | 3,23±0,42 | 3,25±0,49 | 0,52 | 0,98 |
| Ca, ммоль/л | 0,68±0,1 | 0,74±0,13 | 0,83±0,11 | 0,72 | 0,59 |
| pH | 7,4±0,04 | 7,41±0,05 | 7,38±0,07 | 0,88 | 0,73 |
| BE, ммоль/л | -1,97±0,33 | -3,13±0,58 | -4,54±0,43 | 0,09 | 0,056 |
| pVO ₂ , мм.рт.ст. | 62,43±4,62 | 52,89±7,54 | 36,72±6,38 | 0,29 | 0,11 |
| pVCO ₂ , мм.рт.ст. | 32,63±2,21 | 30,63±2,32 | 33,38±5,09 | 0,53 | 0,59 |
| Показники біохімічного складу крові | | | | | |
| Заг. білок, г/л | 68,45±1,68 | 62,31±1,11 | 56,9±1,49 | 0,003 | 0,005 |
| Альбумін, г/л | 36,66±1,44 | 32,91±0,85 | 28,35±0,63 | 0,028 | <0,001 |
| Заг. білірубін, мкмоль/л | 13,35±0,62 | 13,27±0,77 | 12,69±0,36 | 0,94 | 0,49 |
| АлАТ, Од/л | 14,15±1,7 | 21,58±1,32 | 28,04±1,51 | 0,001 | 0,002 |
| АсАТ, Од/л | 18,43±0,98 | 18,58±0,61 | 27,15±0,85 | 0,89 | <0,001 |
| Креатинін, мкмоль/л | 63,94±2,43 | 74,69±1,61 | 87,64±2,56 | <0,001 | <0,001 |
| Сечовина, ммоль/л | 3,9±0,12 | 3,95±0,11 | 4,48±0,12 | 0,76 | 0,0019 |
| ШКФ, мл/хв/1,73 м ² | 108,4±6,56 | 90,53±5,51 | 79,03±5,33 | 0,04 | 0,14 |
| Показники периферичної крові | | | | | |
| Hb, г/л | 123,6±2,19 | 113,73±1,88 | 103,12±1,7 | 0,0012 | <0,001 |
| Еритроцити, Т/л | 3,94±0,06 | 3,7±0,09 | 3,42±0,04 | 0,03 | 0,006 |
| Ht, % | 36,72±0,6 | 33,55±0,23 | 32,4±0,29 | <0,001 | 0,0029 |
| Тромбоцити, Г/л | 243,93±11,9 | 204,53±8,29 | 181,28±7,21 | 0,0087 | 0,039 |
| Інші показники гомеостазу | | | | | |
| Разова прот., г | 0,03±0,002 | 0,08±0,003 | 3,12±0,13 | <0,001 | <0,001 |
| Добова прот., г | 0,17±0,015 | 0,24±0,02 | 3,33±0,15 | 0,007 | <0,001 |
| Діурез, мл/год | 96,4±3,54 | 93,21±2,2 | 82,5±3,47 | 0,45 | 0,012 |
| Темп діур., мл/кг/год | 1,37±0,11 | 1,33±0,08 | 1,05±0,1 | 0,77 | 0,033 |
| ВБ, мл | 60,0±9,8 | 121,12±15,2 | 172,3±19,2 | <0,001 | 0,041 |

Примітка: p між групами розраховано за t -критерієм Стьюдента при рівномірному розподілі показників та за критерієм χ^2 при нерівномірному розподілі

Таким чином, перебудова системи кровообігу під час нормального перебігу вагітності полягає в збільшенні ОЦК на фоні підвищення ємності судинного русла й продуктивності серця, коли зростає серцевий викид. Ці зміни забезпечують більш високий рівень роботи різних систем матері, що відповідає зростаючим енергетичним і метаболічним потребам плода. За класифікацією Д. В. Садчикова та Д. В. Елютіна (2001) група вагітних з неускладненим перебігом вагітності мала еукінетичний тип кровообігу.

Аналіз параметрів водних секторів здорових невагітних та жінок з неускладненим перебігом вагітності встановив, що ЗОР в організмі останніх достовірно підвищувався на 7,9% ($p < 0,001$) та становив $31,64 \pm 0,17$ л. Ці зміни відбувалися за рахунок рівномірного зростання як внутрішньоклітинного, так і позаклітинного секторів: на тлі вагітності ОВнуР збільшувався на 7,0% ($p < 0,001$), а ОПозаР – на 9,4% ($p < 0,001$). Кореляційний аналіз виявив помірний позитивний зв'язок між терміном вагітності та трьома вищевказаними параметрами відповідно: $r = 0,35$, $r = 0,31$, $r = 0,38$ ($p < 0,001$).

Достовірних змін при порівнянні показника ОК у цих групах отримано не було. Але тенденцію до підвищення мав плазмовий сектор (ОП) у групі жінок з нормально протікаючою вагітністю. Він становив $3,06 \pm 0,05$ л, що достовірно перевищувало цей показник на 12,5% ($p < 0,001$) проти невагітних жінок ($2,72 \pm 0,04$ л). Зміни параметру ЕО були протилежними, тобто він був достовірно на 17,3% ($p < 0,001$) більшим у невагітних - $1,83 \pm 0,03$ л. Найбільш виражені зміни можна було прослідкувати за показником ОІ. У жінок з неускладненим перебігом вагітності об'єм інтерстицію перевищував на 15,8% ($p < 0,001$) аналогічний рівень у невагітних і становив $6,51 \pm 0,17$ л.

Наявні літературні дані [44, 45, 46] свідчать про адаптивний характер вищевказаних процесів, направлених на задоволення потреб плода. Але в третьому триместрі навантаження на всі регуляторні системи організму посилюється, що призводить до появи патологічних змін в структурі водних

секторів. Проведений нами біоімпедансний аналіз показав, що навіть у випадку фізіологічної вагітності спостерігаються інтерстиціальний та внутрішньоклітинний набряки, які не мають клінічного значення.

При дослідженні маркерів запалення у жінок з неускладненим перебігом вагітності достовірних змін у кількості лейкоцитів виявлено не було ($p=0,24$) у порівнянні з невагітними, але спостерігалось достовірне посилення паличкоядерного зсуву вліво на 25,2% ($p<0,001$). Це певною мірою забезпечувало збільшення ЛШ на 76,3% ($p<0,001$) до $1,64\pm 0,13$ (сильний прямий кореляційний зв'язок $r=0,72$). Було встановлено, що у жінок з неускладненим перебігом вагітності до пологів рівень прозапального ІЛ-6 достовірно підвищувався у 2,75 рази ($p<0,001$) у порівнянні зі здоровими невагітними жінками і становив $3,85\pm 0,49$ пг/мл. Щодо протизапального цитокіну ІЛ-10, то неускладнена вагітність обумовлювала достовірне зростання його рівня на 29,6% ($p=0,004$) до $5,83\pm 0,35$ пг/мл. Концентрація С-РБ у вагітних зростала у 9,6 разів ($p<0,001$) та складала $3,92\pm 0,42$ мг/л. Отже, неускладнена вагітність в терміні 34-40 тижнів супроводжується розвитком запалення низької інтенсивності. Між терміном вагітності та рівнем ІЛ-6 і СРБ встановлений помірний прямий кореляційний зв'язок відповідно $r=0,5$ та $r=0,42$, а з ІЛ-10 – зворотний помірний $r= - 0,44$.

Аналізом параметрів системи гемокоагуляції встановлено достовірне збільшення ПІ у жінок з нормальним перебігом вагітності на 12,6% ($p=0,001$) проти невагітних. Рівень фібриногену на тлі вагітності був недостовірно вищим ($p=0,14$) від здорових невагітних жінок і становив $4,38\pm 0,15$ г/л.

У жінок з неускладненою вагітністю відмічалась тенденція до збільшення концентрації магнію, натрію та кальцію і зменшення калію, але достовірних відмінностей у порівнянні зі здоровими невагітними жінками отримано не було. Показники газового та кислотно-лужного складу крові (рН, ВЕ, pO_2 , pCO_2) на тлі вагітності статистично не відрізнялись від аналогічних у здорових невагітних.

Вагітність призводить до достовірного зниження загального білку – на 9% ($p=0,003$) та альбуміну – на 10,2% ($p=0,028$) у порівняння з невагітними жінками. Рівень АЛАТ на тлі вагітності зростав на 52,3% ($p<0,001$) до $21,58\pm 1,32$ Од/л. Показник креатиніну збільшувався на 16,8% ($p<0,001$) проти невагітних і становив $74,69\pm 1,61$ мкмоль/л, тоді як достовірної різниці за рівнем сечовини отримано не було у порівняння зі здоровими невагітними жінками. Розрахункова ШКФ складала $90,53\pm 5,51$ мл/хв/1,73 м², що було достовірно меншим від невагітних на 16,5% ($p=0,04$).

Аналіз показників периферичної крові жінок з неускладненим перебігом вагітності показав, що рівень гемоглобіну достовірно знижувався на 8% ($p=0,0012$), еритроцитів – на 6,1% ($p=0,03$), гематокриту – на 8,6% ($p<0,001$) проти аналогічних параметрів у здорових невагітних жінок. Кількість тромбоцитів становила $204,53\pm 8,29$ Г/л, що було меншим на 16,2% ($p=0,0087$) від здорових невагітних жінок.

Для подальшого вивчення впливу вагітності, ускладненої преєклампсією, на основні показники гомеостазу, гемодинаміки, водних секторів та маркерів запалення, аналогічні параметри у жінок з неускладненим перебігом вагітності були прийняті нами за другу норму (норма 2).

Оскільки, преєклампсія є патологічним станом, що ускладнює перебіг вагітності, є мультисистемним розладом і часто створює загрозу для життя матері та дитини [30, 31], ми проаналізували стан центральної та периферичної гемодинаміки у вагітних з преєклампсією.

Нами встановлено, що для вагітних з преєклампсією було характерним достовірне підвищення систолічного АТ на 37,4% ($p<0,001$) та діастолічного АТ – на 54,4% ($p<0,001$) у порівнянні з неускладненою вагітністю (нормою). Рівень середнього АТ на тлі преєклампсії на 45,5% ($p<0,001$) перевищував норму та становив $120,25\pm 1,85$ мм.рт.ст. Аналогічна тенденція спостерігалась і з показником ЧСС. У жінок з преєклампсією він був достовірно вищим на 15,5% ($p<0,001$) у порівнянні з нормальним перебігом вагітності ($88,13\pm 2,11$ уд/хв проти $76,33\pm 2,01$ уд/хв). Ключовими показниками, які визначають тип

гемодинаміки при вагітності, є СІ та ЗПОС. Загрозливі ефекти прееклампсії яскраво демонструє порівняння вказаних параметрів у жінок з неускладненим перебігом вагітності та з вагітністю, ускладненою прееклампсією. Так, ЗПОС в групі жінок з прееклампсією становив $2377,09 \pm 66,2$ дин*см⁻⁵*с, що на 75,7% ($p < 0,001$) перевищувало цей показник на тлі неускладненої вагітності. СІ в групі пацієток з прееклампсією становив $2,18 \pm 0,06$ л/(хв*м²) і відповідно був достовірно нижчим на 45,4% ($p < 0,001$) проти цього ж показника при неускладненій вагітності. Внутрішньогруповий кореляційний аналіз встановив помірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем САТ та ЗПОС ($r = 0,45$, $p < 0,001$) та помірний зворотний між САТ та СІ ($r = -0,39$, $p < 0,001$). Виражену тенденцію до зниження у пацієток з прееклампсією мали такі взаємопов'язані показники як УІ, УО та ХОК. Так, УІ знижувався до $34,9 \pm 0,87$ мл/м², тобто на 33% ($p < 0,001$) у порівнянні з нормою. УО у вагітних з прееклампсією був також нижчим і становив $60,36 \pm 0,99$ мл проти норми $80,27 \pm 2,51$ (достовірна різниця у 33%). В тому числі за рахунок цих змін ХОК на тлі прееклампсії був меншим на 15,2% ($p < 0,001$) проти аналогічного параметру гемодинаміки у жінок з неускладненою вагітністю.

Визначення типу гемодинаміки має важливе значення в оцінці функціонального стану кровообігу у вагітних з прееклампсією, що дозволяє отримати додаткову об'єктивну інформацію про динаміку лікування та обґрунтувати вибір терміну та методу розродження. Нами встановлено, що під впливом прееклампсії формується дисоціативний тип кровообігу (гіпертензивно-гіподинамічний), для якого характерні низькі показники СІ та високі значення ЗПОС. Цей вид гемодинаміки свідчить про формування порушень материнської серцево-судинної адаптації у вигляді спазму судин мікроциркуляторного русла. На фоні зниженого СІ та високого ЗПОС підвищується навантаження на серцевий м'яз. Це може сприяти перерозподілу рідини в організмі з розвитком гіповолемії в руслі та гіперводемії в інтерстиції (набряковий синдром). Вказані процеси створюють загрозу виникнення синдрому гіперфузії.

Разом з тим, прееклампія має значний вплив на водні сектори організму. Аналіз впливу вагітності, ускладненої прееклампією, на водні сектори організму показав, що ЗОР у випадку прееклампсії становив $35,48 \pm 0,23$ л і на 12,1% ($p < 0,001$) був достовірно вищим у порівнянні з неускладненою вагітністю. Але ключову роль у цих змінах відіграло саме збільшення об'єму позаклітинного сектору. Він достовірно перевищував норму на 23,3% ($p < 0,001$) та мав прямий помірний кореляційний зв'язок з ЗОР ($r = 0,45$, $p < 0,001$). Внутрішньоклітинний сектор зростав лише на 6,1% ($p < 0,001$) у порівнянні з неускладненою вагітністю. ОК у жінок з прееклампією становив $4,96 \pm 0,06$ л, що було вищим на 7,4% ($p = 0,0012$) проти неускладненої вагітності. При цьому показник ОП достовірно зростав на 20,3% ($p < 0,001$), а ЕО достовірно знижувався на 17,9% ($p < 0,001$) у порівнянні з нормальною вагітністю. Найбільш наглядна різниця спостерігалася в динаміці об'єму інтерстицію. У вагітних з прееклампією він збільшився на 34,6% ($p < 0,001$), тобто на 2,25 л від аналогічного параметру при неускладненій вагітності, і становив $8,76 \pm 0,22$ л – пряма сильна кореляція з ЗОР ($r = 0,73$, $p < 0,001$).

Отже, на тлі прееклампсії зростає ступінь порушення перерозподілу рідини між внутрішньоклітинним та позаклітинним секторами за рахунок зменшення ОЦК та збільшення об'єму інтерстицію, що певною мірою може бути пов'язано із запальними змінами в організмі вагітної з прееклампією.

Дослідження маркерів запалення встановило, що прееклампія супроводжується достовірним збільшенням кількості лейкоцитів на 15,2% ($p = 0,002$) у порівнянні з неускладненою вагітністю, при цьому кількості паличкоядерних нейтрофілів – на 11% ($p = 0,009$). Збільшувався і рівень лімфоцитів на 15,8% ($p < 0,001$) до $20,92 \pm 0,35\%$. Внаслідок цього ЛШ мав тенденцію до виходу за межі регіонарної норми і становив $1,83 \pm 0,07$, але достовірно не відрізнявся ($p = 0,2$) від нормальної вагітності. Його значення відповідало низькому ступеню ендогенної інтоксикації. Щодо прозапального ІЛ-6, то на тлі прееклампсії до розродження даний показник підвищувався на 40,2% ($p = 0,0079$) проти неускладненої вагітності і складав $5,37 \pm 0,27$ пг/мл –

помірна пряма кореляція з ОІ ($r = 0,42$, $p < 0,001$). Тоді як концентрація протизапального цитокіну ІЛ-10 достовірно зменшувалася на 54,4% ($p < 0,001$) до $2,66 \pm 0,21$ пг/мл – помірна зворотна кореляція з ОІ ($r = 0,34$, $p < 0,001$). Таким чином, преєклампсія обумовлює зростання індексу запальної активності (ІЛ-6/ІЛ-10 = 2,02), що вказує на значну роль запалення в розвитку цієї патології. Динаміка С-РБ також підтверджує це твердження. Його рівень у вагітних з преєклампсією достовірно збільшувався на 59,7% ($p < 0,001$) до $6,26 \pm 0,51$ мг/л проти норми $3,92 \pm 0,42$ мг/л. Між рівнем С-РБ та ОІ встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,72$, $p < 0,001$).

Що стосується динаміки змін параметрів згортаючої системи крові у випадку розвитку преєклампсії, то достовірної різниці за показниками ПШ, ПЧ та МНВ отримано не було. Але достовірно зростав рівень фібриногену на 12,8% ($p = 0,002$) до $4,94 \pm 0,09$ г/л проти $4,38 \pm 0,15$ г/л у жінок з неускладненою вагітністю.

Аналіз стану газового та кислотного-лужного складу крові у вагітних з преєклампсією показав, що $p\text{vO}_2$ мав помітну тенденцію до зниження і становив $36,72 \pm 6,38$ мм.рт.ст., $p\text{vCO}_2$ – до збільшення і складав $33,38 \pm 5,09$ мм.рт.ст., але ці зміни були недостовірними у порівнянні з неускладненою вагітністю. Значення рН на тлі преєклампсії було $7,38 \pm 0,07$, ВЕ - - $4,54 \pm 0,43$ ммоль/л.

Нами встановлено, що вагітність, ускладнена преєклампсією, супроводжується розвитком гіпопротеїнемії та гіпоальбумінемії. Рівень загального білку достовірно зменшувався на 8,7% ($p = 0,005$) до $56,9 \pm 1,49$ г/л, альбуміну – на 13,9% ($p < 0,001$) до $28,35 \pm 0,63$ г/л у порівнянні з неускладненим перебігом вагітності. Оскільки при рівні альбуміну, нижчому за 30 г/л, колоїдно-осмотичний тиск плазми крові зменшується настільки, що вода починає переходити з внутрішньосудинного у позасудинний сектор і виникає загроза набряку клітин [71], то у вагітних з преєклампсією це призводило до збільшення інтерстиціального набряку, що було підтверджено дослідженням стану водних секторів. Між рівнем загального білку та альбуміну встановлено

зворотний кореляційний зв'язок з показником об'єму інтерстицію – відповідно $r = 0,39$, $p < 0,001$ та $r = 0,53$, $p < 0,001$.

Дослідження показників периферичної крові вагітних жінок з преєклампсією встановило зменшення гемоглобіну на 9,3% ($p < 0,001$), еритроцитів – на 7,6% ($p = 0,006$), гематокриту – на 3,43% ($p = 0,0029$) у порівнянні з нормальним перебігом вагітності. Аналогічна тенденція спостерігалася і з кількістю тромбоцитів – вона достовірно зменшилась на 11,4% ($p = 0,039$) до $181,28 \pm 7,21$ Г/л.

При вагітності, ускладненій преєклампсією, відмічалось достовірне зростання АЛАТ на 29,9% ($p = 0,002$), АсАТ – на 46,1% ($p < 0,001$), відповідно до $28,04 \pm 1,51$ Од/л та $27,15 \pm 0,85$ Од/л. Паралельно з цим рівень креатиніну збільшувався на 17,3% ($p < 0,001$) до $87,64 \pm 2,56$ мкмоль/л, а сечовини – на 13,4% ($p = 0,0019$) до $4,48 \pm 0,12$ ммоль/л. Виходячи з цього, ШКФ становила $79,03 \pm 5,33$ мл/хв/1,73 м² проти $90,53 \pm 5,51$ мл/хв/1,73 м² при неускладненій вагітності, тобто мала виражену тенденцію до зниження ($p = 0,14$).

Одним з ключових критеріїв для встановлення діагнозу преєклампсія є рівень протеїнурії [50]. Підтвердженням цього були такі значення цього параметру - $3,12 \pm 0,13$ г в разовій порції сечі та $3,33 \pm 0,15$ г в добовій порції сечі.

Висновок за розділом. Для неускладненої вагітності характерний еукінетичний тип гемодинаміки, помірне збільшення загального об'єму рідини за рахунок рівномірного зростання як внутрішньо-, так і позаклітинного секторів та наявність запального стану низької інтенсивності. Преєклампсія помірного та важкого ступенів обумовлює зростання індексу запальної активності ($IL-6/IL-10 = 0,66$), у порівнянні з неускладненою вагітністю, що підтверджує роль запалення в розвитку цієї патології, а також формує дисоціативний тип кровообігу (гіпертензивно-гіподинамічний), на фоні якого відбувається порушення перерозподілу рідини між внутрішньоклітинним та позаклітинним секторами за рахунок зменшення

ОЦК та збільшення об'єму інтерстицію (набряковий синдром). Це, у свою чергу, призводить до розвитку синдрому гіпоперфузії з наступним виникненням поліорганної дисфункції та ризиком прогресування у поліорганну недостатність.

Дані, наведені у розділі, опубліковані у наступних роботах:

1. Клигуненко О.М., Марзан О.О. Стан водних секторів у жінок із преєклампсією в перипартальному періоді. *Медицина невідкладних станів*, 2
2. Клігуненко О.М., Марзан О.О. Водні сектори в жінок з преєклампсією в перипартальному періоді. *Матеріали VIII Національного конгресу анестезіологів України 21-23 вересня 2021 р. Біль, знеболення та інтенсивна терапія*, 2021. №3 (96). С. 85.

№

7

(

т

о

м

1

7

)

.

С

.

ВПЛИВ СТАНДАРТНОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА ОСНОВНІ ПОКАЗНИКИ ГОМЕОСТАЗУ, ГЕМОДИНАМІКИ, ВОДНИХ СЕКТОРІВ ТА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ПОРОДІЛЬ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ В ПЕРИПАРТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

У 30 пацієнток з пізньою преєклампсією помірного та важкого ступенів, які проходили лікування у КП «ДОПЦ зі стаціонаром» ДОР» (КП «РМЦРЗ» ДОР») протягом 2019-2021 років, ми вивчали стан систем гомеостазу, гемодинаміки, водних секторів та маркерів запалення у випадку використання стандартної інтенсивної інфузійної терапії згідно Наказу 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» протягом всього перипартального періоду. Ця схема лікування включала введення 500 мл збалансованого кристалоїдного розчину внутрішньовенно протягом першого періоду пологів у випадку фізіологічних пологів або до вилучення плоду у випадку кесаревого розтину, далі – 10 Од окситоцину, розведеного у 400 мл кристалоїдного розчину, після народження дитини протягом 2-3 годин. Після фізіологічних пологів або оперативних пологів шляхом кесаревого розтину обмежувались тільки ентеральним прийом рідини. Згідно з Наказом МОЗ України від 26.01.2022 р. № 170 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фізіологічні пологи» стандартні компоненти активного ведення третього періоду пологів включали обов'язкове введення протягом першої хвилини після народження дитини 10 Од окситоцину внутрішньом'язово.

При дослідженні показників центральної та периферичної гемодинаміки у породіль з преєклампсією (табл. 4.1) було встановлено, що протягом 7 діб на тлі стандартної інтенсивної терапії спостерігалася тенденція до зниження

Таблиця 4.1

**Динаміка змін показників центральної та периферичної гемодинаміки (M±m) у породіль з преєклампсією
на тлі стандартної інтенсивної терапії (n=30)**

| Показник | норма 1 | до пологів | 1 доба | 3 доба | 5 доба | 7 доба |
|--|-------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| АТС, мм. рт. ст. | 107,67 ±2,06 | 160,41 ±3,61 | 158,75 ±3,52 | 147,75 ±2,87* | 139,0 ±3,55* | 135,27 ±2,84*# |
| АТД, мм. рт. ст. | 61,67 ±2,39 | 101,58 ±2,37 | 96,75 ±2,81 | 89,75 ±2,66* | 85,17 ±2,27* | 83,45 ±1,94*# |
| САТ, мм. рт. ст. | 76,07 ±2,34 | 120,95 ±1,85 | 117,0 ±2,17 | 109,13 ±1,92* | 103,0 ±1,91* | 100,0 ±1,59*# |
| ЧСС, уд/хв | 69,73 ±2,06 | 86,93 ±1,91 | 82,35 ±2,16 | 78,4 ±1,59* | 77,72 ±1,69* | 76,73 ±1,5*# |
| ЗПОС, дин*см⁻⁵*с | 1082,87 ±47,86 | 2256,71 ±56,2 | 2052,21 ±57,11* | 1909,27 ±45,39* | 1869,15 ±52,42* | 1873,18 ±38,46*# |
| СІ, л/(хв*м²) | 3,55 ±0,13 | 2,25 ±0,16 | 2,37 ±0,1 | 2,54 ±0,08* | 2,57 ±0,07* | 2,63 ±0,11*# |
| УІ, мл/м² | 45,25 ±0,47 | 35,9 ±0,98 | 37,75 ±0,7 | 39,9 ±0,41* | 41,02 ±0,92* | 41,05 ±0,51* |
| УО, мл | 78,29 ±1,79 | 62,26 ±1,79 | 65,22 ±1,12 | 69,12 ±1,11* | 70,96 ±1,31* | 71,01 ±1,45* |
| ХОК, л/хв | 5,46 ±0,09 | 5,41 ±0,09 | 5,38 ±0,11 | 5,41 ±0,12 | 5,52 ±0,07 | 5,45 ±0,08 |

Примітка: * - p<0,05 відносно до вихідного рівня за t-критерієм Стьюдента; # - p<0,05 відносно до норми за t-критерієм Стьюдента

рівнів систолічного та діастолічного, а відповідно – і середнього артеріального тиску. Так, 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. Відповідно, САТ складав $100,0 \pm 1,59$ мм. рт. ст., тобто знижувався достовірно на 17,3% ($p < 0,001$). Таким чином, незважаючи на стабільну тенденцію донормалізації артеріального тиску, у породіль з преєклампсією на 7 добу спостереження у випадку використання стандартної інтенсивної терапії зберігалася помірна артеріальна гіпертензія. Щодо ЧСС, то протягом 7 діб післяпологового періоду вона також зменшувалась достовірно на 13,3% ($p < 0,001$) і складала $76,73 \pm 1,5$ уд/хв, але все одно перевищувала норму 1 на 10% ($p < 0,05$).

Що стосується основних параметрів, за якими визначається тип гемодинаміки, то у породіль з преєклампсією на 7 добу після пологів на тлі стандартної інтенсивної терапії ЗПОС становив $1873,18 \pm 38,46$ дин*см⁻⁵ *с, тобто зменшувався достовірно на 20,5% ($p < 0,001$), але залишався більшим від норми 1 на 72,9% ($p < 0,001$). Внутрішньогруповий кореляційний аналіз встановив помірний прямий кореляційний зв'язок між САТ та ЗПОС ($r = 0,44$, $p < 0,001$). Достовірне зростання СІ ми спостерігали від 3 доби післяпологового періоду, що на 7 добу сягнуло 16,9% ($p < 0,001$) до $2,63 \pm 0,11$ л/(хв*м²), при цьому залишаючись меншим від норми 1 на 25,9% ($p < 0,001$), що відповідало зворотній середній кореляції з рівнем САТ ($r = -0,39$, $p < 0,001$). Таким чином, протягом 7 діб післяпологового періоду у породіль з преєклампсією на тлі стандартної інтенсивної терапії дисоціативний тип кровообігу (гіпертензивно-гіподинамічний) змінюється на гіперкінетичний за класифікацією Д.В. Садчикова та Д.В. Елютіна [69], при якому СІ поступово входить в межі класифікаційної норми 2,5-4,0 л/хв/м², а ЗПОС залишається вище 1500 дин/с/см⁻⁵ (ізолювана гіперкінезія). УІ на 7 добу після пологів становив $41,05 \pm 0,51$ мл/м², що було меншим від норми 1 на 10,2% ($p < 0,05$), тоді як ХОК дорівнював $5,45 \pm 0,08$ л і відповідав значенню у здорових невагітних жінок.

Аналіз показників водних секторів (табл. 4.2) протягом 7 діб після розродження встановив, що на тлі преєклампсії при стандартній інтенсивній терапії формувалася тенденція до зниження практично всіх параметрів. Так, на 7 добу після пологів ЗОР достовірно зменшувався до $32,55 \pm 0,18$ л або на 7,2% ($p < 0,001$) проти вихідного, що перевищувало норму 1 на 11% ($p < 0,001$). Об'єм позаклітинного сектору рідини достовірно зменшувався на 12,8% ($p < 0,001$), але залишався вищим за норму 1 на 17,8% ($p < 0,001$). Об'єм внутрішньоклітинного сектору на 7 добу після пологів достовірно знижувався лише на 3,4% ($p < 0,001$) і таким чином перевищував норму 1 на 7,4% ($p < 0,001$).

Як відомо, ОПозаР формують дві складові – об'єм інтерстицію (ОІ) та об'єм крові (ОК). У післяпологовому періоді в жінок з преєклампсією на тлі стандартної інтенсивної терапії ОІ також мав тенденцію до зниження. На 3 добу після розродження ОІ достовірно зменшувався на 5,3% ($p < 0,001$) від вихідного значення, на 7 добу – на 15,4% ($p < 0,001$). Незважаючи на стійку тенденцію до зменшення, ОІ на 7 добу післяпологового періоду становив $7,39 \pm 0,16$ л, що достовірно на 31,5% ($p < 0,001$) перевищувало його рівень у невагітних здорових жінок, при цьому мав прямий помірний кореляційний зв'язок з рівнем ЗОР ($r = 0,47$, $p < 0,001$). Таким чином, виражена гіперволемія інтерстиціального простору у породіль з преєклампсією зберігалася через тиждень після розродження. На 7 добу спостереження ОК дорівнював $4,59 \pm 0,06$ л, тобто достовірно зменшувався на 8,5% ($p < 0,001$) проти вихідного. Отже, вже на 7 добу післяпологового періоду у породіль з преєклампсією ОК відповідав нормі 1 або ОК у невагітних здорових жінок.

ОК має дві складові – об'єм плазми (ОП) та еритроцитарний об'єм (ЕО). За рахунок використання стандартної інтенсивної терапії у післяпологовому періоді у породіль з преєклампсією формувалася тенденція до нормалізації об'єму плазми. Так, на 7 добу спостереження ОП становив $2,93 \pm 0,06$ л, що було достовірно на 17,7% ($p < 0,001$) меншим за вихідний рівень, але на 7,7% ($p < 0,001$) перевищувало норму 1. Що стосується ЕО, то його рівень після пологів поступово зростав. На 7 добу спостереження він становив $1,66 \pm 0,04$ л,

Таблиця 4.2

**Динаміка змін показників об'ємів водних секторів організму ($M \pm m$) у породіль з преєклампсією
на тлі стандартної інтенсивної терапії (n=30)**

| Показник | норма 1 | до пологів | 1 доба | 3 доба | 5 доба | 7 доба |
|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| ЗОР, л | 29,33 ±0,23 | 34,88 ±0,27 | 34,24 ±0,15 | 33,81 ±0,23 | 33,17 ±0,11 | 32,55 ±0,18*# |
| ОВнуР, л | 19,16 ±0,13 | 21,38 ±0,2 | 21,05 ±0,16 | 20,96 ±0,17 | 20,62 ±0,19 | 20,57 ±0,07*# |
| ОПозаР, л | 10,17 ±0,17 | 13,51 ±0,19 | 13,19 ±0,13 | 12,85 ±0,11 | 12,55 ±0,09 | 11,98 ±0,17*# |
| ОК, л | 4,55 ±0,09 | 4,98 ±0,05 | 4,83 ±0,04 | 4,75 ±0,04 | 4,7 ±0,05 | 4,59 ±0,06* |
| ОП, л | 2,72 ±0,04 | 3,56 ±0,07 | 3,39 ±0,08 | 3,18 ±0,09 | 3,06 ±0,11 | 2,93 ±0,06*# |
| ЕО, л | 1,83 ±0,03 | 1,42 ±0,03 | 1,44 ±0,03 | 1,57 ±0,04 | 1,64 ±0,03 | 1,66 ±0,04*# |
| ОІ, л | 5,62 ±0,16 | 8,53 ±0,21 | 8,36 ±0,19 | 8,1 ±0,17* | 7,85 ±0,14* | 7,39 ±0,16*# |

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно до вихідного рівня за t-критерієм Стьюдента; # - $p < 0,05$ відносно до норми за t-критерієм Стьюдента

тобто збільшувався достовірно на 16,9% ($p < 0,001$) проти допологового, але все одно залишався меншим за норму 1 на 9,3% ($p < 0,001$) – зворотна слабка кореляція з ЗОР ($r = -0,29$, $p < 0,001$).

Вивчення маркерів запалення (табл. 4.3) у породіль з прееклампсією протягом 7 діб післяпологового періоду показало, що на тлі стандартної інтенсивної терапії в 1 добу після пологів спостерігався лейкоцитоз $15,83 \pm 0,26$ Г/л, який перевищував допологове значення достовірно на 56,8% ($p < 0,001$). В подальшому його рівень поступово знижувався, досягаючи на 7 добу спостереження $10,93 \pm 0,11$ Г/л, але перевищуючи норму 1 на 35,4% ($p < 0,001$). При цьому кількість паличкоядерних лейкоцитів в 1 добу післяпологового періоду становила $13,75 \pm 0,21\%$, або на 62,3% ($p < 0,001$) більше від допологового рівня, тобто ми спостерігали виражений паличкоядерний зсув лейкоцитарної формули вліво. На 7 добу спостереження кількість паличкоядерних лейкоцитів достовірно не відрізнялася від норми 1 і дорівнювала $6,38 \pm 0,22\%$. Щодо лімфоцитів, то на 1 добу їх кількість переважала вихідне значення достовірно на 15,9% ($p < 0,05$), поступово знижуючись в подальшому до рівня $18,57 \pm 0,1\%$ на 7 добу, що вже не мало достовірної різниці з нормою 1. За рахунок динаміки вищевказаних параметрів подібну тенденцію змін мав і лейкоцитарний індекс інтоксикації. ЛІІ на 7 добу післяпологового періоду на тлі стандартної інтенсивної терапії становив $1,63 \pm 0,05$, тобто перевищував норму 1 на 75,2% ($p < 0,001$), що відповідало низькому ступеню ендогенної інтоксикації [71]. Між параметрами ЛІІ та ОІ встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,57$, $p < 0,001$).

На 1 добу післяпологового періоду у випадку використання стандартної інтенсивної інфузійної терапії відмічалось збільшення концентрації прозапального цитокіну ІЛ-6 достовірно на 118% ($p < 0,0001$) проти вихідного рівня, а на 3 добу його концентрація різко падала і становила $4,93 \pm 0,18$ пг/мл, але все одно залишалася в 3,5 рази більшою від аналогічного показника у здорових невагітних жінок. Щодо протизапального цитокіну, то концентрація ІЛ-10 в післяпологовому періоді достовірно зменшувалася: на 1 добу після

Таблиця 4.3

**Динаміка змін маркерів запалення (M±m) у породіль з преєклампсією
на тлі стандартної інтенсивної терапії (n=30)**

| Показник | норма 1 | до пологів | 1 доба | 3 доба | 5 доба | 7 доба |
|---------------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Лейкоцити, Г/л | 8,07 ±0,48 | 10,09 ±0,27 | 15,83 ±0,26* | 12,98 ±0,23* | 12,47 ±0,21* | 10,93 ±0,11*# |
| Палич., % | 6,07 ±0,29 | 8,44 ±0,19 | 13,75 ±0,21* | 12,0 ±0,16* | 9,87 ±0,25* | 6,38 ±0,22*# |
| Сегмент., % | 69,8 ±0,88 | 66,36 ±0,39 | 64,05 ±0,94 | 65,25 ±0,73 | 66,2 ±0,66 | 68,88 ±0,72 |
| Лімфоцити, % | 17,73 ±0,45 | 20,92 ±0,35 | 24,26 ±0,21* | 22,98 ±0,36* | 18,91 ±0,33* | 18,57 ±0,1* |
| ЛШ | 0,93 ±0,03 | 1,83 ±0,07 | 1,96 ±0,03 | 1,89 ±0,05 | 1,8 ±0,06 | 1,63 ±0,05*# |
| ІЛ-6, пг/мл | 1,4 ±0,15 | 5,22 ±0,23 | 11,43 ±0,54* | 4,93 ±0,18*# | | |
| ІЛ-10, пг/мл | 4,5 ±0,28 | 2,78 ±0,27 | 2,12 ±0,11* | 1,98 ±0,19*# | | |
| ІЛ-6/ІЛ-10 | 0,3 | 1,87 | 5,39 | 2,49 | | |
| С-РБ, мг/л | 0,41 ±0,12 | 6,26 ±0,51 | 25,19 ±3,1* | 18,1 ±2,19* | 8,19 ±0,5* | 2,16 ±0,21*# |

Примітка: * - p<0,05 відносно до вихідного рівня за t-критерієм Стьюдента; # - p<0,05 відносно до норми за t-критерієм Стьюдента

пологів – на 23,7% ($p < 0,001$), на 3 добу – на 28,8% ($p < 0,001$) від допологового значення і виявлена пряма середня кореляція з ОІ ($r = 0,31$, $p < 0,001$). Таким чином, рівень ІЛ-10 на 3 добу спостереження на тлі проведеної терапії залишався у 2,3 рази меншим у порівнянні з нормою 1. Концентрація С-реактивного білку в 1 добу після пологів різко підвищувалася проти допологового значення в 4 рази до $25,19 \pm 3,1$ мг/л. Далі ми спостерігали поступове падіння цього показника до $2,16 \pm 0,21$ мг/л на 7 добу спостереження, але його значення все одно перевищувало рівень у здорових невагітних жінок $0,41 \pm 0,12$ мг/л. Отже, у породіль з преєклампсією протягом 7 діб післяпологового періоду на тлі використання стандартної інтенсивної інфузійної терапії зберігаються ознаки запального процесу.

Було встановлено, що використання стандартної схеми інфузійної терапії у породіль з преєклампсією протягом 7 діб після пологів супроводжувалося гіпопротеїнемією та гіпоальбумінемією (табл. 4.4), рівні яких достовірно не відрізнялися від допологових. Так, на 7 добу спостереження загальний білок становив $59,32 \pm 1,21$ г/л, що було меншим від норми 1 достовірно на 15,4% ($p < 0,05$), альбумін – $31,32 \pm 0,44$ г/л, тобто достовірно на 17% ($p < 0,05$) не сягав норми 1. Достовірно знижувалася концентрація загального білірубіну, тим самим через тиждень після пологів становила $10,28 \pm 0,32$ мкмоль/л або на 29,9% менше ($p < 0,05$) від концентрації у здорових невагітних жінок. Аналіз ферментативної функції печінки показав помірну динаміку до зниження ферментемії. Так, до 7 доби післяпологового періоду рівень АлАТ знизився достовірно на 25,2% ($p < 0,05$), АсАТ – на 11% ($p < 0,05$), але, незважаючи на це, вони перевищували норму 1 відповідно на 58,3% ($p < 0,001$) і 31,1% ($p < 0,001$). Рівень сечовини крові був найвищим на 1 добу спостереження – $4,7 \pm 0,14$ ммоль/л, далі – знижувався до $4,08 \pm 0,14$ ммоль/л на 7 добу, що достовірно не відрізнялося від норми 1. Щодо креатиніну, то за весь період спостереження його рівень зменшився достовірно на 21,6% ($p < 0,05$) від вихідного або до $68,68 \pm 1,58$ мкмоль/л, тим самим досягнувши норми 1.

Таблиця 4.4

**Динаміка змін показників біохімічного складу крові ($M \pm m$) у породіль з преєклампсією
на тлі стандартної інтенсивної терапії (n=30)**

| Показник | норма 1 | до пологів | 1 доба | 3 доба | 5 доба | 7 доба |
|------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Заг. білок, г/л | 68,45 ±1,68 | 56,9 ±1,49 | 55,28 ±1,43 | 57,24 ±1,49 | 57,8 ±1,05 | 59,32 ±1,21*# |
| Альбумін, г/л | 36,66 ±1,44 | 28,35 ±0,63 | 28,03 ±0,33 | 28,91 ±0,39 | 30,2 ±0,48 | 31,32 ±0,44*# |
| Заг. білірубін мкмоль/л | 13,35 ±0,62 | 12,69 ±0,36 | 10,77 ±0,31* | 10,68 ±0,39* | 10,48 ±0,44* | 10,28 ±0,32*# |
| АлАТ, Од/л | 14,15 ±1,7 | 28,04 ±1,51 | 26,46 ±1,29 | 26,27 ±1,3 | 24,74 ±1,46* | 22,4 ±0,97*# |
| АсАТ, Од/л | 18,43 ±0,98 | 27,15 ±0,85 | 26,21 ±0,43 | 26,28 ±0,63 | 24,18 ±0,51 | 24,16 ±0,68# |
| Креатинін, мкмоль/л | 63,94 ±2,43 | 87,64 ±2,56 | 77,78 ±2,1* | 72,02 ±1,7* | 72,87 ±1,55* | 68,68 ±1,58* |
| Сечовина, ммоль/л | 3,9 ±0,12 | 4,48 ±0,12 | 4,7 ±0,14 | 4,48 ±0,13 | 4,06 ±0,16 | 4,08 ±0,14*# |

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно до вихідного рівня за t-критерієм Стьюдента; # - $p < 0,05$ відносно до норми за t-критерієм Стьюдента

Таблиця 4.5

Динаміка змін показників згортаючої системи крові та показників електролітного, газового та кислотно-лужного складу крові ($M \pm m$) у породіль з преєклампсією на тлі стандартної інтенсивної терапії (n=30)

| Показник | норма 1 | до пологів | 1 доба | 3 доба | 5 доба | 7 доба |
|-------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Ш, % | 96,84±2,17 | 110,93±2,1 | 105,27±2,41 | 109,04±1,96 | 105,56±2,21 | 108,02±2,03 |
| ПЧ, сек | 12,52±0,85 | 11,7±0,79 | 12,09±0,76 | 11,48±0,55 | 11,74±0,53 | 12,01±0,78 |
| МНВ | 1,02±0,07 | 0,95±0,07 | 0,99±0,06 | 0,96±0,1 | 0,96±0,06 | 0,94±0,05 |
| Фібриноген, г/л | 4,03±0,18 | 4,94±0,09 | 4,88±0,08 | 4,82±0,07 | 4,53±0,08 | 4,51±0,07 |
| Мg, ммоль/л | 0,7±0,11 | 0,83±0,12 | 0,96±0,13 | 0,76±0,15 | 0,77±0,15 | 0,68±0,08 |
| Na, ммоль/л | 133,94±3,06 | 136,35±4,73 | 136,18±5,13 | 135,7±5,15 | 136,5±3,23 | 135,1±3,61 |
| K, ммоль/л | 3,54±0,22 | 3,25±0,49 | 3,23±0,52 | 3,62±0,22 | 3,12±0,29 | 3,59±0,22 |
| Ca, ммоль/л | 0,68±0,1 | 0,83±0,11 | 0,82±0,15 | 0,63±0,11 | 0,68±0,22 | 0,7±0,22 |
| pH | 7,4±0,04 | 7,38±0,07 | 7,43±0,05 | 7,45±0,05 | 7,45±0,04 | 7,44±0,04 |
| BE, ммоль/л | -1,97±0,33 | -4,54±0,43 | -4,85±0,15 | -4,7±0,41 | -4,3±0,38 | -3,2±0,26 |
| pO₂, мм. рт. ст. | 62,43±4,62 | 36,72±6,38 | 45,85±4,8 | 58,27±6,23 | 56,15±4,16 | 67,25±3,01 |
| pCO₂, мм. рт. ст. | 32,63±2,21 | 33,38±5,09 | 32,17±2,7 | 24,6±3,1 | 22,78±2,07 | 30,1±4,02 |

Таблиця 4.6

**Динаміка змін показників периферичної крові та інших показників гомеостазу
(M±m) у породіль з преєклампсією на тлі стандартної інтенсивної**

| Показник | норма 1 | до пологів | 1 доба | 3 доба | 5 доба | 7 доба |
|---------------------------------------|-------------|-------------|---------------|---------------|----------------|----------------------------|
| Нь, г/л | 123,6±2,19 | 103,12±1,7 | 101,25±1,72 | 105,45±1,81 | 107,53±1,76 | 107,95±1,52 [#] |
| Еритроцити, Т/л | 3,94±0,06 | 3,42±0,04 | 3,48±0,08 | 3,5±0,09 | 3,53±0,05 | 3,58±0,02 [#] |
| Нт, % | 36,72±0,6 | 32,4±0,29 | 31,71±0,16 | 32,23±0,26 | 32,96±0,14 | 33,05±0,17 [#] |
| Тромбоцити, Г/л | 243,93±11,9 | 181,28±7,21 | 176,95±6,27 | 183,85±9,74 | 195,93±8,57 | 200,13±8,16 [#] |
| Разова прот., г | 0,03±0,002 | 3,12±0,13 | 1,7±0,08* | 0,81±0,07* | 0,67±0,09* | 0,26±0,04* [#] |
| Добова прот., г | 0,17±0,015 | 3,33±0,15 | 2,8±0,13 | 1,93±0,06* | 0,84±0,09* | 0,74±0,08* [#] |
| Діурез, мл/год | 96,4±3,54 | 82,5±3,47 | 135,23±8,3* | 108,32±4,4* | 100,12±4,01* | 96,2±4,12* |
| Темп діурезу, мл/кг/год | 1,37±0,11 | 1,05±0,1 | 1,92±0,09* | 1,55±0,08* | 1,43±0,07* | 1,37±0,04* |
| ШКФ, мл/хв./1,73 м² | 108,4±6,56 | 79,03±5,33 | 85,5±4,62 | 94,37±4,4* | 92,2±4,84* | 99,6±5,24* |
| ВБ, мл | 60,0±9,8 | 172,3±19,2 | -563,56±21,1* | -323,23±24,5* | -180,23±10,01* | -108,23±9,35* [#] |
| КВБ, мл | | | | -1089,13±25,5 | -1468,14±24,31 | -2181,14±35,6 |

Примітка: * - p<0,05 відносно до вихідного рівня за t-критерієм Стьюдента; # - p<0,05 відносно до норми за t-критерієм Стьюдента

Щодо таких маркерів преєклампсії як разова та добова протеїнурія, то вони на тлі стандартної інтенсивної терапії протягом 7 діб після пологів мали виражену динаміку до зниження. Так, разова протеїнурія на 1 добу достовірно зменшувалася на 83,5% ($p < 0,001$) від вихідної, на 3 добу – на 285% ($p < 0,001$), а на 7 – в 12 разів до $0,26 \pm 0,04$ г. Добова протеїнурія на 7 добу післяпологового періоду дорівнювала $0,74 \pm 0,08$ г проти норми $1 0,17 \pm 0,015$ г. Найвищий темп діурезу спостерігався на 1 добу спостереження – $1,92 \pm 0,09$ мл/кг/год, поступово знижуючись до $1,37 \pm 0,04$ мл/кг/год на 7 добу, що відповідало нормі 1. Між темпом діурезу та ОІ встановлено зворотний сильний кореляційний зв'язок ($r = -0,72$, $p < 0,001$). Використання стандартної схеми інфузійної терапії у породіль з преєклампсією супроводжувалося негативним водним балансом протягом 7 днів спостереження. Так, на 1 добу після пологів ВБ становив $[-563,56 \pm 21,1$ мл], поступово зменшуючись до $[-108,23 \pm 9,35$ мл] на 7 добу та мав прямий помірний кореляційний зв'язок з ЛП ($r = 0,37$, $p < 0,001$). За рахунок стабільно негативного ВБ протягом 7 діб післяпологового періоду кумулятивний ВБ на 7 добу дорівнював $[-2181,14 \pm 35,6$ мл].

Аналіз показників периферичної крові у породіль з преєклампсією (табл. 4.6) показав, що на тлі стандартної інфузійної терапії протягом 7 діб спостереження зберігалася анемія. Так, на 7 добу після пологів рівень гемоглобіну становив $107,95 \pm 1,52$ г/л, що було меншим від норми 1 достовірно на 14,5% ($p < 0,05$), кількість еритроцитів – $3,58 \pm 0,02$ Т/л, тобто не досягала норми 1 на 10,1% ($p < 0,05$), гематокрит дорівнював $33,05 \pm 0,17\%$ і був меншим від гематокриту здорових невагітних жінок на 11,1% ($p < 0,05$). Що стосується кількості тромбоцитів, то вона поступово зростала, починаючи з 3 доби спостереження, і на 7 добу після пологів складала $200,13 \pm 8,16$ Г/л, тобто була меншою від норми 1 достовірно на 21,9% ($p < 0,05$).

Тривалість лікування пацієток цієї групи у ВІТ складала $6,2 \pm 0,6$ діб, у стаціонарі – $9,6 \pm 0,7$ діб.

Висновок за розділом. Таким чином, на тлі стандартної інтенсивної інфузійної терапії у породіль з преєклампсією протягом 7 днів післяпологового періоду зберігалася помірна артеріальна гіпертензія, а також формувалася гіперкінетичний тип кровообігу. Щодо стану водних секторів, то ми спостерігали поступове зниження їх об'ємів зі збереженням гіперволемії у інтерстиціальному просторі. У породіль з преєклампсією протягом 7 днів після розродження на тлі використання стандартної інтенсивної інфузійної терапії зберігалися ознаки запального процесу, що було підтверджено динамікою змін таких маркерів запалення як кількість лейкоцитів, ЛП, СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-10. Стан системи гомеостазу характеризувався гіпопротеїнемією, гіпоальбумінемією, гіперферментемією, анемією, а також протеїнурією, які зберігалися до 7 доби післяпологового періоду.

Дані, наведені у розділі, опубліковані у наступних роботах:

1. Клигуненко О.М., Марзан О.О. Вплив вагітності, ускладненої преєклампсією, на основні параметри центральної і периферичної гемодинаміки та показники об'ємів водних секторів організму. *Український м*
2. Клигуненко О.М., Марзан О.О. Гемодинаміка та водні сектори у вагітних з преєклампсією. *Матеріали тез Британо-Українського симпозиуму (БУС-13) «Актуальні питання та інноваційні технології в анестезіології та інтенсивній терапії» 21-24 квітня 2021 р. С. 28.*

н

и

й

ч

а

с

о

п

и

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ СПОЛУЧЕНОЇ ІНФУЗІЇ АЛЬБУМІНУ ТА САЛУРЕТИКІВ НА ОСНОВНІ ПОКАЗНИКИ ГОМЕОСТАЗУ, ГЕМОДИНАМІКИ, ВОДНИХ СЕКТОРІВ ТА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ПОРОДІЛІ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ В ПЕРИПАРТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

У 30 пацієнток з пізньою преєклампсією помірного та важкого ступенів, які проходили лікування у КП «ДОПЦ зі стаціонаром» ДОР» (КП «РМЦРЗ» ДОР») протягом 2019-2021 років, ми вивчали гомеостаз, гемодинаміку, водні сектори та маркери запалення при використанні сполученої інфузії альбуміну та салуретиків на тлі стандартної інфузійної терапії. Ця схема лікування включала введення 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 за 2-3 години після пологового періоду. Паралельно пацієнтки отримували інфузію 20% розчину альбуміну (8 мл/год у 1 добу; 4 мл/год на 2 добу; 4 мл/год на 3 добу) та фуросеміду (0,05 мг/кг/год у 1 добу; 0,025 мг/кг/год на 2 добу; 0,025 мг/кг/год на 3 добу) протягом 72 годин. 10 ОД окситоцину вводили внутрішньом'язово протягом першої хвилини після народження дитини.

Дослідження параметрів центральної та периферичної гемодинаміки у породіль з преєклампсією (табл. 5.1) протягом 7 днів післяпологового періоду показало, що на тлі використання запропонованої схеми лікування спостерігалася нормалізація рівнів систолічного, діастолічного та середнього артеріального тиску. Так, на 7 добу після пологів АТС дорівнював $122,92 \pm 2,65$ мм. рт. ст., тобто достовірно знижувався на 22,4% ($p < 0,001$) від вихідного значення, АТД складав $72,67 \pm 1,35$ 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% ($p < 0,001$). Таким чином, протягом 7 днів після пологів під впливом запропонованої терапії спостерігалася зниження артеріального тиску до рівня нормотензії.

Таблиця 5.1

Динаміка змін показників центральної та периферичної гемодинаміки ($M \pm m$) у породіль з преєклампсією на тлі сполученої інфузії альбуміну та салуретиків ($n=30$)

| Показник | норма | до пологів | 1 доба | 3 доба | 5 доба | 7 доба |
|--|-------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| АТС, мм. рт. ст. | 107,67 ±2,06 | 158,41 ±2,81 | 137,78 ±3,42* | 132,22 ±2,5* | 128,44 ±2,43* | 122,92 ±2,65*# |
| АТД, мм. рт. ст. | 61,67 ±2,39 | 100,88 ±2,57 | 82,67 ±2,79* | 78,89 ±2,74* | 75,19 ±1,73* | 72,67 ±1,35*# |
| САТ, мм. рт. ст. | 76,07 ±2,34 | 120,25 ±1,85 | 101,37 ±1,3* | 97,33 ±1,33* | 93,37 ±1,63* | 89,75 ±1,98*# |
| ЧСС, уд/хв | 69,73 ±2,06 | 88,13 ±2,11 | 78,89 ±1,39* | 74,0 ±2,15* | 70,06 ±1,85* | 70,0 ±1,37* |
| ЗПОС, дин*см⁻⁵*с | 1082,87 ±47,86 | 2377,09 ±66,2 | 1887,75 ±46,59* | 1571,07 ±70,47* | 1397,17 ±58,66* | 1354,25 ±57,4*# |
| СІ, л/(хв*м²) | 3,55 ±0,13 | 2,18 ±0,06 | 2,69 ±0,12* | 3,03 ±0,09* | 3,33 ±0,07* | 3,58 ±0,13* |
| УІ, мл/м² | 45,25 ±0,47 | 34,9 ±0,87 | 40,21 ±0,72* | 43,68 ±0,66* | 45,8 ±0,51* | 46,0 ±0,75* |
| УО, мл | 78,29 ±1,79 | 60,36 ±0,99 | 69,56 ±1,54* | 75,56 ±1,58* | 79,23 ±1,12* | 79,56 ±1,6* |
| ХОК, л/хв | 5,46 ±0,09 | 5,32 ±0,09 | 5,49 ±0,16 | 5,59 ±0,15 | 5,56 ±0,08 | 5,57 ±0,08 |

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно до вихідного рівня за t-критерієм Стьюдента; # - $p < 0,05$ відносно до норми за t-критерієм Стьюдента

При цьому аналіз рівня ЧСС показав, що її значення на 7 добу післяпологового періоду дорівнювало $70,0 \pm 1,37$ уд/хв, що було меншим на 20,6% ($p < 0,001$) від вихідного і достовірно не відрізнялося від норми ($p > 0,05$). УІ на 7 добу після пологів дорівнював $46,0 \pm 0,75$ мл/м², тобто зростав достовірно на 31,2% ($p < 0,001$) від вихідного рівня, УО – $79,56 \pm 1,6$ мл, що достовірно перевищувало вихідний рівень на 31,8% ($p < 0,001$).

Оскільки основними параметрами, які визначають тип гемодинаміки, є ЗПОС та СІ, ми проаналізували зміни їх під впливом розробленої нами терапії. Вже з 1 доби після пологів спостерігалось достовірне зростання СІ. На 7 добу СІ зростав на 64,2% ($p < 0,001$) від допологового до $3,58 \pm 0,13$ л/(хв*м²), що відповідало значенню його у здорових невагітних жінок. Виявлено зворотну помірну кореляцію між САТ та СІ ($r = 0,63$, $p < 0,001$). Аналіз показав, що на 7 добу післяпологового періоду ЗПОС становив $1354,25 \pm 57,4$ дин*см⁻⁵*с, тобто достовірно зменшувався на 43% ($p < 0,001$) у порівнянні з допологовим рівнем, перевищував норму всього на 25% ($p < 0,001$) і мав прямий сильний кореляційний зв'язок з рівнем САТ ($r = 0,73$, $p < 0,001$). Тобто, під впливом модифікованої схеми інтенсивної інфузійної терапії у породіль з преекламсією до 7 доби післяпологового періоду відбувалася зміна дисоціативного типу кровообігу (гіпертензивно-гіподинамічного) на еукінетичний. Таким чином, на 7 добу спостереження АТС, АТД, САТ, ЧСС, СІ, УІ та УО відповідали аналогічним у здорових невагітних жінок або нормі 1, що дозволило припустити наявність позитивних змін в об'ємах водних секторів.

І, дійсно, аналіз показав, що у хворих цієї групи загальний об'єм рідини вже на 3 добу спостереження достовірно зменшувався на 15,1% ($p < 0,001$) проти допологового рівня, а на 7 добу післяпологового періоду – на 17,2% ($p < 0,001$) від вихідного, тобто до $29,36 \pm 0,12$ л. Таким чином, на 7 добу після пологів цей параметр відповідав величинам його у здорових невагітних жінок.

При цьому переважаючу роль у змінах відіграло зменшення саме об'єму позаклітинного сектору, тоді як динаміка внутрішньоклітинного сектору була менш вираженою. Так, об'єм внутрішньоклітинного сектору на

5 добу післяпологового періоду достовірно зменшувався на 13% ($p < 0,001$) або до $18,92 \pm 0,22$ л. Це відповідало рівню його у невагітних жінок або нормі 1. Водночас на 3 добу спостереження на тлі модифікованої інфузійної терапії ОПозаР становив $11,03 \pm 0,12$ л проти вихідних $13,72 \pm 0,19$ л, тобто достовірно зменшувався на 19,6% ($p < 0,001$). До 7 доби післяпологового періоду втрата цього сектору досягала 24,6% ($p < 0,001$), а його об'єм достовірно не відрізнявся від норми $10,17 \pm 0,17$ л. Внутрішньогруповий кореляційний аналіз пояснював наявні зміни формуванням прямого сильного кореляційного зв'язку між ЗОР і ОПозаР ($r = 0,74$, $p < 0,001$) та між ЗОР і ОВнуР ($r = 0,71$, $p < 0,001$).

Найбільш значні зміни спостерігалися в об'ємі інтерстицію (таблю 5.2). Так, протягом перших трьох діб після пологів на тлі використання запропонованої схеми терапії ОІ достовірно зменшувався на 25,5% ($p < 0,001$). У подальшому тенденція до зниження ОІ зберігалася, але була виражена у меншому ступені. На 7 добу після пологів ОІ дорівнював $5,98 \pm 0,18$ л. Це було на 31,7% ($p < 0,001$) достовірно меншим проти вихідного рівня ($8,76 \pm 0,22$ л) і достовірно не відрізнялося від рівня його у здорових невагітних жінок. Такі зміни відбувалися завдяки формуванню прямого сильного зв'язку ($r = 0,77$, $p < 0,001$) між ОІ та ЗОР. Водночас нами було встановлено, що об'єм крові знижувався на всіх етапах спостереження і на 7 добу становив $4,37 \pm 0,07$ л, що було на 11,9% ($p < 0,001$) меншим проти величин його до розродження ($4,96 \pm 0,06$ л). Це відбувалося переважно за рахунок зменшення об'єму плазми – достовірна різниця між вихідним ОП та 7 добою спостереження становила 30,2% ($p < 0,001$). Така динаміка змін цього параметру забезпечувала повернення його у межі норми для здорових невагітних жінок. Разом з тим, ЕО зростав і на 7 добу спостереження становив $1,8 \pm 0,06$ л проти вихідних $1,28 \pm 0,05$ л. Це також відповідало нормі його у невагітних здорових жінок ($1,83 \pm 0,03$ л) і досягалося завдяки формуванню зворотного сильного кореляційного зв'язку з ЗОР ($r = 0,72$, $p < 0,001$).

Таблиця 5.2

**Динаміка змін показників об'ємів водних секторів організму ($M \pm m$) у породіль з преєклампсією
на тлі сполученої інфузії альбуміну та салуретиків ($n=30$)**

| Показник | норма | до пологів | 1 доба | 3 доба | 5 доба | 7 доба |
|------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| ЗОР, л | 29,33 ±0,23 | 35,48 ±0,23 | 32,78 ±0,27* | 30,11 ±0,21* | 29,8 0,14* | 29,36 ±0,12* |
| ОВнуР, л | 19,16 ±0,13 | 21,76 ±0,21 | 20,81 ±0,26 | 19,08 ±0,26* | 18,92 ±0,22* | 19,21 ±0,14* |
| ОПозаР, л | 10,17 ±0,17 | 13,72 ±0,19 | 11,98 ±0,11* | 11,03 ±0,12* | 10,88 ±0,11* | 10,35 ±0,12* |
| ОК, л | 4,55 ±0,09 | 4,96 ±0,06 | 4,78 ±0,11 | 4,5 ±0,05* | 4,53 ±0,06* | 4,37 ±0,07* |
| ОП, л | 2,72 ±0,04 | 3,68 ±0,09 | 3,46 ±0,11 | 3,05 ±0,11* | 2,8 ±0,09* | 2,57 ±0,12* |
| ЕО, л | 1,83 ±0,03 | 1,28 ±0,05 | 1,32 ±0,05 | 1,45 ±0,05 | 1,73 ±0,09* | 1,8 ±0,06* |
| ОІ, л | 5,62 ±0,16 | 8,76 ±0,22 | 7,2 ±0,13* | 6,53 ±0,23* | 6,35 ±0,14* | 5,98 ±0,18* |

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно до вихідного рівня за t-критерієм Стьюдента; # - $p < 0,05$ відносно до норми за t-критерієм Стьюдента

Вказані зміни у водних секторах дозволяли припускати зменшення рівня запалення під впливом внутрішньовенної інфузії альбуміну за запропонованою методикою. І, дійсно, аналіз маркерів запалення (табл. 5.3) показав, що на 1 добу післяпологового періоду спостерігався лейкоцитоз $12,74 \pm 0,29$ Г/л, який був достовірно вищим за допологове значення на 26,3% ($p < 0,05$). Тоді як вже на 7 добу кількість лейкоцитів становила $8,03 \pm 0,24$ Г/л, тобто достовірно зменшувалась на 36,9% ($p < 0,001$) у порівнянні з 1 добою і відповідала нормі. При цьому кількість паличкоядерних лейкоцитів у 1 добу післяпологового періоду становила $11,22 \pm 0,23\%$, або на 32,9% ($p < 0,001$) перевищувала допологові значення. На 7 добу спостереження кількість паличкоядерних лейкоцитів достовірно не відрізнялася від норми і становила $5,58 \pm 0,13\%$. Різниця у кількості лімфоцитів між допологовим рівнем та 7 добою спостереження дорівнювала 12,2% ($p < 0,05$) у бік зменшення. На 7 добу після пологів кількість лімфоцитів становила $18,37 \pm 0,25\%$, що достовірно не перевищувало аналогічний показник у здорових невагітних жінок ($p > 0,05$). Завдяки цьому ЛШ на 7 добу післяпологового періоду складав $1,03 \pm 0,04$, тобто достовірно зменшувався на 43,7% ($p < 0,001$) у порівнянні з допологовим рівнем і відповідав нормі (відсутня ендогенна інтоксикація). Це підтверджувалося прямою кореляцією між ЛШ та ОІ за коефіцієнтом кореляції Спірмена ($r = 0,81$, $p < 0,001$).

Водночас на тлі безперервної інфузії розчину альбуміну та фуросеміду рівень прозапального ІЛ-6 на 1 добу після пологів становив $8,27 \pm 0,41$ пг/мл, що достовірно на 54% ($p < 0,001$) перевищувало його вихідні значення. Але, вже на 3 добу спостереження концентрація ІЛ-6 різко зменшувалась достовірно на 56,2% ($p < 0,001$) і становила $2,35 \pm 0,14$ пг/мл. На тлі розробленої нами терапії у породіль з прееклампсією рівень цитокіну ІЛ-6 достовірно на 67,8% ($p < 0,001$) перевищував рівень його у здорових невагітних жінок. Це підтверджувалося наявністю помірної прямої кореляції між ІЛ-6 та ОІ ($r = 0,51$, $p < 0,001$).

Таблиця 5.3

Динаміка змін маркерів запалення ($M \pm m$) у породіль з преєклампсією на тлі сполученої інфузії альбуміну та салуретиків ($n=30$)

| Показник | норма | до пологів | 1 доба | 3 доба | 5 доба | 7 доба |
|-----------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Лейкоцити, Г/л | 8,07 ±0,48 | 10,09 ±0,27 | 12,74 ±0,29* | 10,12 ±0,25* | 8,33 ±0,11* | 8,03 ±0,24* |
| Палич., % | 6,07 ±0,29 | 8,44 ±0,19 | 11,22 ±0,23* | 9,24 ±0,22* | 6,38 ±0,19* | 5,58 ±0,13* |
| Сегмент., % | 69,8 ±0,88 | 66,36 ±0,39 | 68,94 ±0,52 | 69,29 ±0,53* | 69,98 ±0,87* | 70,82 ±0,92* |
| Лімфоцити, % | 17,73 ±0,45 | 20,92 ±0,35 | 19,56 ±0,2 | 18,98 ±0,26 | 18,21 ±0,23 | 18,37 ±0,25 |
| ЛШ | 0,93 ±0,03 | 1,83 ±0,07 | 1,66 ±0,03 | 1,59 ±0,05 | 1,35 ±0,06* | 1,03 ±0,04* |
| ІЛ-6, пг/мл | 1,4 ±0,15 | 5,37 ±0,27 | 8,27 ±0,41* | 2,35 ±0,14*# | | |
| ІЛ-10, пг/мл | 4,5 ±0,28 | 2,66 ±0,21 | 2,84 ±0,13 | 3,63 ±0,21* | | |
| ІЛ-6/ІЛ-10 | 0,3 | 2,01 | 2,9 | 0,65 | | |
| С-РБ, мг/л | 0,41 ±0,12 | 3,26 ±0,22 | 15,89 ±1,1 | 12,1 ±0,9 | 4,89 ±0,5* | 1,1 ±0,01* |

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно до вихідного рівня за t-критерієм Стьюдента; # - $p < 0,05$ відносно до норми за t-критерієм Стьюдента

Що стосується протизапального ІЛ-10, то на 1 добу спостереження на фоні використання розчину альбуміну його концентрація становила $2,84 \pm 0,13$ пг/мл та не мала достовірної різниці з аналогічним показником до пологів. На 3 добу післяпологового періоду рівень цитокіну ІЛ-10 достовірно зростав на 36,5% ($p < 0,001$) проти вихідного або до $3,63 \pm 0,21$ пг/мл. Це було всього на 19,3% ($p < 0,001$) меншим проти рівня його у здорових невагітних жінок і підтверджувалося формуванням помірною зворотного зв'язку між ІЛ-10 та ОІ ($r = -0,53$, $p < 0,001$). Концентрація С-реактивного білку на 1 добу після пологів різко у 4,9 разів підвищувалася проти допологової та становила $15,89 \pm 1,1$ мг/л. Далі на 7 добу спостереження ми спостерігали поступове зниження його до $1,1 \pm 0,11$ мг/л. Це достовірно не відрізнялося від рівня його у здорових невагітних жінок. Тобто, у породіль з преєклампсією в післяпологовому періоді завдяки використанню зазначеної схеми інтенсивної інфузійної терапії відбувалася нормалізація параметрів запальної активності, що могло супроводжуватися формуванням тенденції до нормалізації білкового обміну і, зокрема, альбуміну.

І, дійсно, нами було встановлено, що під впливом запропонованої схеми інфузійної терапії у породіль з преєклампсією протягом 7 діб після пологів відмічалось зростання рівнів загального білку та альбуміну (табл. 5.4). Так, на 7 добу спостереження загальний білок становив $68,94 \pm 1,71$ г/л, тобто достовірно зростав на 21,2% ($p < 0,001$), альбумін – $37,73 \pm 0,32$ г/л або достовірно на 33,1% ($p < 0,001$) перевищував допологовий рівень, відновлюючись до норми у здорових невагітних жінок. Водночас достовірно знижувалася концентрація загального білірубіну. Так, через тиждень після пологів рівень його становив $8,56 \pm 0,35$ мкмоль/л, що було на 35,9% меншим ($p < 0,001$) за концентрацію у здорових невагітних жінок. Аналіз ферментативної функції печінки виявив тенденцію до зниження ферментемії (табл. 5.4). Так, до 7 доби післяпологового періоду рівень АлАТ достовірно знизився на 47,6% ($p < 0,001$), досягнувши норми 1.

Таблиця 5.4

**Динаміка змін показників біохімічного складу крові ($M \pm m$) у породіль з преєклампсією
на тлі сполученої інфузії альбуміну та салуретиків**

| Показник | норма | до пологів | 1 доба | 3 доба | 5 доба | 7 доба |
|------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Заг. білок, г/л | 68,45 ±1,68 | 56,9 ±1,49 | 59,44 ±1,58 | 65,69 ±1,49* | 66,45 ±1,53* | 68,94 ±1,71* |
| Альбумін, г/л | 36,66 ±1,44 | 28,35 ±0,63 | 30,74 ±0,39 | 34,82 ±0,4* | 35,91 ±0,31* | 37,73 ±0,32* |
| Заг. білірубін мкмоль/л | 13,35 ±0,62 | 12,69 ±0,36 | 10,39 ±0,31 | 9,36 ±0,35* | 9,04 ±0,26* | 8,56 ±0,35*# |
| АлАТ, Од/л | 14,15 ±1,7 | 28,04 ±1,51 | 22,62 ±0,97* | 17,79 ±0,99* | 14,91 ±1,28* | 14,69 ±1,98* |
| АсАТ, Од/л | 18,43 ±0,98 | 27,15 ±0,85 | 25,71 ±0,43 | 22,28 ±0,47* | 22,18 ±0,51* | 22,16 ±0,52*# |
| Креатинін, мкмоль/л | 63,94 ±2,43 | 87,64 ±2,56 | 75,39 ±1,74* | 68,31 ±1,81* | 65,04 ±1,24* | 66,06 ±1,95* |
| Сечовина, ммоль/л | 3,9 ±0,12 | 4,48 ±0,12 | 4,39 ±0,13 | 4,2 ±0,16 | 4,08 ±0,12* | 3,86 ±0,16* |

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно до вихідного рівня за t-критерієм Стьюдента; # - $p < 0,05$ відносно до норми за t-критерієм Стьюдента

АлАТ достовірно зменшився на 18,4% ($p < 0,001$) до $22,16 \pm 0,52$ Од/л, проте перевищував норму 1 на 20,2% ($p < 0,05$). Рівень сечовини крові знизився на 13,8% ($p < 0,001$) проти допологового або до $3,86 \pm 0,16$ ммоль/л. Це відповідало його значенню у здорових невагітних жінок. Разом з тим, концентрація креатиніну за весь період спостереження достовірно зменшилася достовірно на 24,6% ($p < 0,001$) від вихідної або до $66,06 \pm 1,95$ мкмоль/л. Це свідчило про повну нормалізацію показника. Рівень фібриногену (табл. 5.5) вже на 3 добу терапії відповідав рівню здорових невагітних жінок, знизившись достовірно на 17,4% ($p < 0,001$) від допологового, що ми такою пов'язували з протизапальними ефектами альбуміну.

Аналіз показників периферичної крові у породіль з преєклампсією (табл. 5.6) виявив, що на тлі модифікованої інфузійної терапії протягом 7 діб спостереження зменшувалася вираженість анемічного стану. Так, на 7 добу після пологів рівень гемоглобіну становив $114,25 \pm 1,32$ г/л, що було достовірно меншим від норми 1 на 8,2% ($p < 0,05$), кількість еритроцитів – $3,76 \pm 0,06$ Т/л і відповідала нормі 1, гематокрит дорівнював $39,11 \pm 0,24\%$ і був достовірно вищим від гематокриту здорових невагітних жінок на 6,5% ($p < 0,05$). Кількість тромбоцитів стабільно зростала вже з 1 доби спостереження. На 7 добу після пологів кількість їх становила $220,17 \pm 7,91$ Г/л, тобто була достовірно меншою за норму 1 лише на 9,7% ($p < 0,05$).

Зменшення інтенсивності запального процесу, нормалізація об'єму водних секторів припускала зменшення рівня нефропатії, характерної для преєклампсії. І, дійсно, аналіз кількості білку в разовій та добовій порціях сечі показав, що на тлі даної схеми інтенсивної інфузійної терапії протягом 7 діб післяпологового періоду формувалася стійка тенденція до її зниження. Так, разова протеїнурія на 1 добу після пологів достовірно зменшувалася на 51,9% ($p < 0,001$) від вихідної, на 3 добу – у 14 разів, а на 7 добу її не було. Добова протеїнурія на 7 добу післяпологового періоду дорівнювала $0,17 \pm 0,07$ г, що відповідало нормі 1. Динаміка змін разової та добової протеїнурії підтверджувалася формуванням зворотного сильного зв'язку з рівнем

Таблиця 5.5

Динаміка змін показників згортаючої системи крові та показників електролітного, газового та кислотно-лужного складу крові ($M \pm m$) у породіль з преєклампсією на тлі сполученої інфузії альбуміну та салуретиків

| Показник | норма | до пологів | 1 доба | 3 доба | 5 доба | 7 доба |
|---|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| Ш, % | 96,84±2,17 | 110,93±3,1 | 105,61±2,63 | 98,45±2,41 | 104,56±2,32 | 105,12±1,41 |
| ПЧ, сек | 12,52±0,85 | 11,7±0,79 | 12,09±0,19 | 12,31±0,24 | 11,77±0,63 | 12,17±0,62 |
| МНВ | 1,02±0,07 | 0,95±0,07 | 0,99±0,1 | 0,99±0,09 | 0,97±0,07 | 0,96±0,06 |
| Фібриноген, г/л | 4,03±0,18 | 4,94±0,09 | 4,31±0,06 | 4,08±0,05 | 4,06±0,07 | 4,01±0,06 |
| Mg, ммоль/л | 0,7±0,11 | 0,83±0,12 | 1,06±0,13 | 0,89±0,15 | 0,87±0,19 | 0,88±0,09 |
| Na, ммоль/л | 133,94±3,06 | 136,35±4,73 | 135,48±4,13 | 134,7±3,25 | 136,32±2,13 | 135,84±3,31 |
| K, ммоль/л | 3,54±0,22 | 3,25±0,49 | 3,23±0,42 | 2,62±0,32 | 2,82±0,29 | 2,9±0,32 |
| Ca, ммоль/л | 0,68±0,1 | 0,83±0,11 | 0,74±0,13 | 0,55±0,11 | 0,68±0,12 | 0,71±0,12 |
| pH | 7,4±0,04 | 7,38±0,07 | 7,41±0,05 | 7,46±0,05 | 7,45±0,04 | 7,43±0,04 |
| BE, ммоль/л | -1,97±0,33 | -4,54±0,43 | -4,25±0,15 | -3,7±0,25 | -3,3±0,28 | -2,5±0,36 |
| pO₂, мм. рт. ст. | 62,43±4,62 | 36,72±6,38 | 47,75±4,31 | 68,2±5,23 | 66,25±4,56 | 67,25±3,21 |
| pCO₂, мм. рт. ст. | 32,63±2,21 | 33,38±5,09 | 30,7±2,47 | 21,6±3,56 | 28,48±2,87 | 29,71±4,12 |

Таблиця 5.6

Динаміка змін показників периферичної крові та інших показників гомеостазу

| Показник | норма | до пологів | 1 доба | 3 доба | 5 доба | 7 доба |
|---------------------------------------|-------------|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Нь, г/л | 123,6±2,19 | 103,12±1,7 | 102,0±1,51 | 108,2±1,75 | 112,69±1,68* | 114,25±1,32*# |
| Еритроцити, Т/л | 3,94±0,06 | 3,52±0,04 | 3,5±0,07 | 3,55±0,02 | 3,64±0,04 | 3,76±0,06* |
| Нт, % | 36,72±0,6 | 32,4±0,29 | 32,92±0,24 | 36,86±0,21* | 38,18±0,22* | 39,11±0,24*# |
| Тромбоцити, Г/л | 243,93±11,9 | 181,28±7,21 | 190,33±7,37 | 198,18±6,79 | 208,69±8,18* | 220,17±7,91* |
| Разова прот., г | 0,03±0,002 | 3,12±0,13 | 1,5±0,11* | 0,22±0,07* | 0,15±0,06* | 0,09±0,03* |
| Добова прот., г | 0,17±0,015 | 3,33±0,15 | 1,69±0,19* | 0,87±0,06* | 0,22±0,03* | 0,17±0,07* |
| Діурез, мл/год | 96,4±3,54 | 18,5±7,47 | 296,73±7,91* | 176,22±6,62* | 124,81±7,93* | 111,92±6,94* |
| Темп діурезу, мл/кг/год | 1,37±0,11 | 1,25±0,07 | 4,2±0,06* | 2,5±0,06* | 1,7±0,05* | 1,59±0,03* |
| ШКФ, мл/хв./1,73 м² | 108,4±6,56 | 79,03±5,33 | 89,78±4,56 | 100,12±4,2* | 106,19±3,96* | 104,75±3,78* |
| ВБ, мл | 60,0±9,8 | | -3037,22±30,63 | -1464,44±24,78 | -316,67±10,09 | -148,89±9,03 |
| КВБ, мл | | | | -4976,67±37,73 | -6207,22±46,12 | -6287,78±46,88 |

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно до вихідного рівня за t-критерієм Стьюдента; # - $p < 0,05$ відносно до норми за t-критерієм Стьюдента

протеїнемії $r = -0,71$, $p < 0,001$ та $r = -0,77$, $p < 0,001$ відповідно. Найвищий темп діурезу відмічався на 1 добу спостереження ($4,2 \pm 0,06$ мл/кг/год). Це перевищувало допологовий темп у 3,4 рази. У подальшому темп діурезу поступово знижувався до $1,59 \pm 0,03$ мл/кг/год на 7 добу, що відповідало темпу діурезу у здорових невагітних жінок. Використання стандартної інфузійної терапії у поєднанні з розчином альбуміну і фуросеміду у породіль з прееклампсією обумовлювало формування негативного водного балансу протягом 7 днів спостереження, але найбільшим він був саме протягом 72 годин інфузії альбуміну і фуросеміду. Так, на 1 добу після пологів добовий ВБ становив $[-3037,22 \pm 30,63]$ мл, на 3 добу - $[-1464,44 \pm 24,78]$ мл, зменшуючись до $[-148,89 \pm 9,03]$ мл на 7 добу. Такі зміни свідчили про зменшення рівня запальної відповіді, що підтверджувалося формуванням прямого сильного кореляційного зв'язку з ЛШ ($r = 0,81$, $p < 0,001$). За рахунок стабільно негативного добового ВБ вже на 3 добу післяпологового періоду кумулятивний ВБ дорівнював $[-4976,67 \pm 37,73]$ мл, а на 7 добу досягав значення $[-6287,78 \pm 46,88]$ мл.

Тривалість лікування пацієток цієї групи у ВІТ складала $4,3 \pm 0,5$ діб, у стаціонарі – $7,2 \pm 0,5$ діб.

Висновок за розділом. Отже, додавання до традиційної інфузійної терапії 20% розчину альбуміну (8 мл/год у 1 добу; 4 мл/год на 2 та 3 добу) та фуросеміду (0,05 мг/кг/год у 1 добу; 0,025 мг/кг/год на 2 та 3 добу) у вигляді безперервної інфузії протягом 72 год у породіль з прееклампсією дозволило досягнути зміни дисоціативного (гіпертензивно-гіподинамічного) типу кровообігу на еукінетичний, що дало змогу отримати позитивні зміни в об'ємах водних секторів в основному за рахунок зменшення гіперволемії інтерстицію. Це, у свою чергу, зумовило нормалізацію показників запальної активності, в тому числі і за рахунок значного зниження концентрації прозапального цитокіну ІЛ-6 (у 2,3 рази від допологового) та зростанню протизапального ІЛ-10. Стан системи гомеостазу характеризувався

зростанням рівнів загального білку та альбуміну до значення здорових невагітних жінок, зменшенням ферментемії та ступеню вираженості анемії.

Дані, наведені у розділі, опубліковані у наступних роботах:

1. Клигуненко О.М., Марзан О.О. Вплив розчину альбуміну на об'єми водних секторів організму у жінок з прееклампсією. *Біль, знеболення та*
2. ~~К~~лигуненко О.М., Марзан О.О. Вплив застосування розчину альбуміну ~~на~~ рівень цитокінів у жінок з прееклампсією в перипартальний період.

Ў

к

р

и

ё

н

а

ь

т

в

ђ

а

т

ё

ѳ

и

ч

ѳ

ѳ

ѳ

2

ч

а

РОЗДІЛ 6

ВПЛИВ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ НА ГОМЕОСТАЗ, ГЕМОДИНАМІКУ, ВОДНІ СЕКТОРИ ТА МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ У ПОРОДІЛЬ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ (ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ)

На сьогодні питання преєкламписії заслуговує особливої уваги, що зумовлено високою частотою даного захворювання та відсутністю тенденції до її зниження [145]. Як відомо, преєкламписія є мультисистемним розладом, в основі якого лежить дисфункція клітин ендотелію, що призводить до збільшення об'єму інтерстиціального водного сектору та набряку клітин. Клінічно це проявляється генералізованими набряками, гіпертензією та протеїнурією [146, 147]. На корекцію цих патогенетичних механізмів має бути направлена сучасна терапія. У зв'язку з цим наша робота має на меті підвищення ефективності лікування породіль з преєкламписією у післяпологовому періоді шляхом розробки та обґрунтування складу інфузійної терапії на підставі вивчення показників гомеостазу, гемодинаміки, водних секторів та маркерів запалення.

Дослідження встановило, що для неускладненої вагітності характерний еукінетичний тип гемодинаміки, помірне збільшення загального об'єму рідини за рахунок рівномірного зростання як внутрішньо-, так і позаклітинного секторів та наявність запального стану низької інтенсивності. Тоді як вагітність, ускладнена преєкламписією, формує дисоціативний - гіпертензивно-гіподинамічний тип кровообігу ($CI - 2,18 \pm 0,06$ л/(хв* m^2), ЗПОС $-2377,09 \pm 66,2$ дин* cm^{-5} *с), на тлі якого відбувається порушення перерозподілу рідини між внутрішньоклітинним та позаклітинним секторами за рахунок зменшення ОЦК та збільшення на 34,6% ($p < 0,001$) до $8,76 \pm 0,22$ л понад норму об'єму інтерстицію (набряковий синдром). Водночас на 6,1% ($p < 0,001$) збільшується об'єм внутрішньоклітинної рідини. Паралельно з цим до 0,66 наростає індекс запальної активності ІЛ-6/ІЛ-10, що підтверджує формування запалення низької інтенсивності, яке супроводжується гіпопротеїнемією, гіпоальбумінемією, помірним цитолітичним синдромом та анемією. Виходячи

з цього, ми запропонували модифіковану схему інтенсивної інфузійної терапії у жінок з преєклампсією в післяпологовому періоді.

Для реалізації мети роботи було сформовано 2 дослідні групи пацієнток.

До першої групи (n=30) ввійшли жінки середнім віком $30,06 \pm 5,13$ років та терміном вагітності $260,18 \pm 6,34$ днів (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») [136]: 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) складала жінки середнім віком $30,62 \pm 6,02$ років та терміном вагітності $258,75 \pm 5,74$ днів (помірна преєклампсія – 20%, тяжка преєклампсія – 80%). Розподіл за методом розродження: фізіологічні пологи – 20%, оперативні пологи шляхом кесаревого розтину – 80%. Використовували інтенсивну інфузійну терапію, подібну до жінок першої групи, у поєднанні із постійною паралельною інфузією 20% розчину альбуміну (8 мл/год у 1 добу; 4 мл/год на 2 добу; 4 мл/год на 3 добу) та фуросеміду (0,05 мг/кг/год у 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.

Порівняльний аналіз показав, що динаміка змін показників гемодинаміки, водних секторів, маркерів запалення та гомеостазу у породіль з

пreeклампсиєю напряду залежить від варіанту проведеної інтенсивної інфузійної терапії. Так, при використанні традиційної схеми терапії на 1 та 3 добу після пологів спостерігалася тенденція до зниження АТС від допологового рівня, але достовірні зміни було отримано лише з 5 доби спостереження, тоді як у випадку використання альбуміну АТС знижувався достовірно вже з 1 доби лікування. При цьому міжгрупова різниця в зниженні АТС була достовірною на всіх етапах спостереження. На 5 добу після пологів в I групі АТС зменшувався на 13,3 % від вихідного, у II – на 18,9%. Міжгрупова різниця становила 5,6%. На 7 добу післяпологового періоду на тлі стандартної терапії АТС знижувався на 15,6% і все одно перевищував значення у здорових невагітних жінок на 25,6%, тоді як при використанні запропонованої нами схеми терапії – на 22,4% від допологового (різниця у 3,8% між групами) до рівня нормотензії. Достовірне зниження АТД в обох групах спостерігали на 5 добу післяпологового періоду: в I групі – на 16,2%, у II - на 25,5% від допологового. Міжгрупова різниця складала 9,3%. На 7 добу АТД при стандартній терапії знижувався на 17,8%, а при додаванні розчину альбуміну – на 27,9%. Тобто на 7 добу зниження АТД у II групі переважало першу на 10,1%. При цьому на тлі стандартної терапії на 7 добу лікування АТД перевищував рівень здорових невагітних жінок на 35,3%, а на тлі модифікованої терапії з альбуміном – лише на 17,8%.

Достовірне зниження САТ від допологового рівня було отримано на 3 добу післяпологового періоду в обох досліджуваних групах. Проте на тлі стандартної терапії воно не перевищувало 9,8%, а на тлі додавання розчину альбуміну – 18,9%. Тобто при використанні модифікованої терапії САТ достовірно більше зменшувався на 9,8%. На 5 добу міжгрупова різниця становила 7,7%, на 7 добу – 8,7%. Таким чином, на 7 добу післяпологового періоду на тлі використання стандартної терапії САТ перевищував рівень здорових невагітних жінок на 31,5%, тоді як при використанні запропонованої схеми інфузійної терапії – лише на 16,5%.

В обох групах формувалася тенденція до зниження ЧСС, але у I групі на 3 добу спостереження ЧСС знижувалася на 9,8% від вихідного рівня, на 5 добу - на 10,6%, на 7 добу - на 11,7%. Під впливом інфузії альбуміну та салуретиків тенденція до нормалізації ЧСС була достовірно більшою. Ми фіксували зменшення ЧСС на 16% на 3 добу, на 20,5% - на 5 добу, на 20,6% - на 7 добу після пологів. Міжгрупова різниця за цим параметром становила 6,2%, 9,9% та 8,9% відповідно на 3, 5 та 7 добу спостереження. При цьому на тлі використання розчину альбуміну та салуретиків ЧСС серед породіль цієї групи вже на 5 добу не відрізнялася від здорових невагітних жінок, тоді як при стандартній терапії на 7 добу лікування на 10% перевищувала норму. Такі зміни могли свідчити про формування іншого типу гемодинаміки під впливом інтенсивного лікування.

I, дійсно, порівняльний аналіз змін УО (рис. 6.1) показав, що при використанні розчину альбуміну вже на 1 добу лікування відмічалася достовірне збільшення УО на 15,2% у порівнянні з допологовим рівнем, тоді як при стандартній терапії достовірних змін отримано не було. На 3 добу УО достовірно збільшувався від вихідного в обох групах: у I – на 11%, у II – на 25,2% (міжгрупова різниця 14,2%). Така динаміка спостерігалася і на 5 добу після пологів: при використанні стандартної терапії УО збільшувався на 14% від вихідного, а при додаванні розчину альбуміну – на 31,3%, що відповідало рівню здорових невагітних жінок. Тобто при використанні запропонованої нами схеми інфузійної терапії на 5 добу спостереження зростання УО було на 17,3% більшим ніж при стандартній терапії, що дозволило досягнути УО здорових невагітних жінок. На 7 добу післяпологового періоду УО в групі з альбуміном продовжував відповідати нормі, а в групі з традиційною терапією залишався меншим від норми на 9,3%.

Що стосується УІ, то достовірне його збільшення в обох групах було отримано на 3 добу лікування. У групі породіль зі стандартною терапією воно становило 11,1%, а в групі з модифікованою терапією – 25,2%. Тобто зростання УІ на тлі використання альбуміну було на 14,1% більшим ніж при

стандартній терапії. На 5 добу спостереження УІ у I групі збільшувався від допологового на 14,3%, у II групі – на 25,2% (міжгрупова різниця 10,9%), що достовірно не відрізнялося від його значення на 7 добу лікування в обох групах. При цьому на тлі стандартної терапії на 7 добу після пологів УІ був меншим від норми на 9,3%, тоді як при використанні альбуміну він відповідав рівню здорових невагітних жінок вже з 5 доби лікування.

Порівняльний аналіз встановив тенденцію до зростання СІ (рис. 6.2) у порівнянні з допологовим серед породіль обох досліджуваних груп. При цьому на тлі альбуміну вже на 1 добу лікування це зростання було достовірним і становило 23,4% від вихідного. На 3 добу СІ у I групі достовірно збільшувався на 12,8% та на 38,9% в II групі. Тобто зростання СІ на тлі використання розчину альбуміну переважало над зростанням СІ при стандартній терапії на 26,1%. На 5 добу післяпологового періоду спостерігалось збільшення СІ на 14,2% при стандартній терапії та на 52,8% при додаванні розчину альбуміну (міжгрупова різниця 38,6%). При цьому значення СІ у породіль, які отримували модифіковану терапію, на 5 добу лікування статистично не відрізнялося від здорових невагітних жінок. На 7 добу лікування СІ у I групі збільшувався на 16,9% від допологового, але все одно залишався меншим за норму на 25,9%, а в II групі на 47,3% і відповідав нормі. Отже, при використанні розчину альбуміну та салуретиків відмічалася нормалізація СІ вже з 5 доби післяпологового періоду, на відміну від традиційної терапії, при якій протягом 7 днів спостереження СІ залишався меншим за норму.

ЗПОС (рис. 6.3) мав тенденцію до зниження в обох досліджуваних групах, починаючи з 1 доби лікування, але достовірну міжгрупову різницю було отримано лише на 3 добу післяпологового періоду. Так, на тлі використання традиційної схеми лікування ЗПОС на 3 добу достовірно знижувався на 15,4% від допологового, а на тлі використання розчину альбуміну та салуретиків – на 33,9%. Тобто при додаванні розчину альбуміну на 3 добу лікування зниження ЗПОС було більшим на 18,5%. На 5 добу

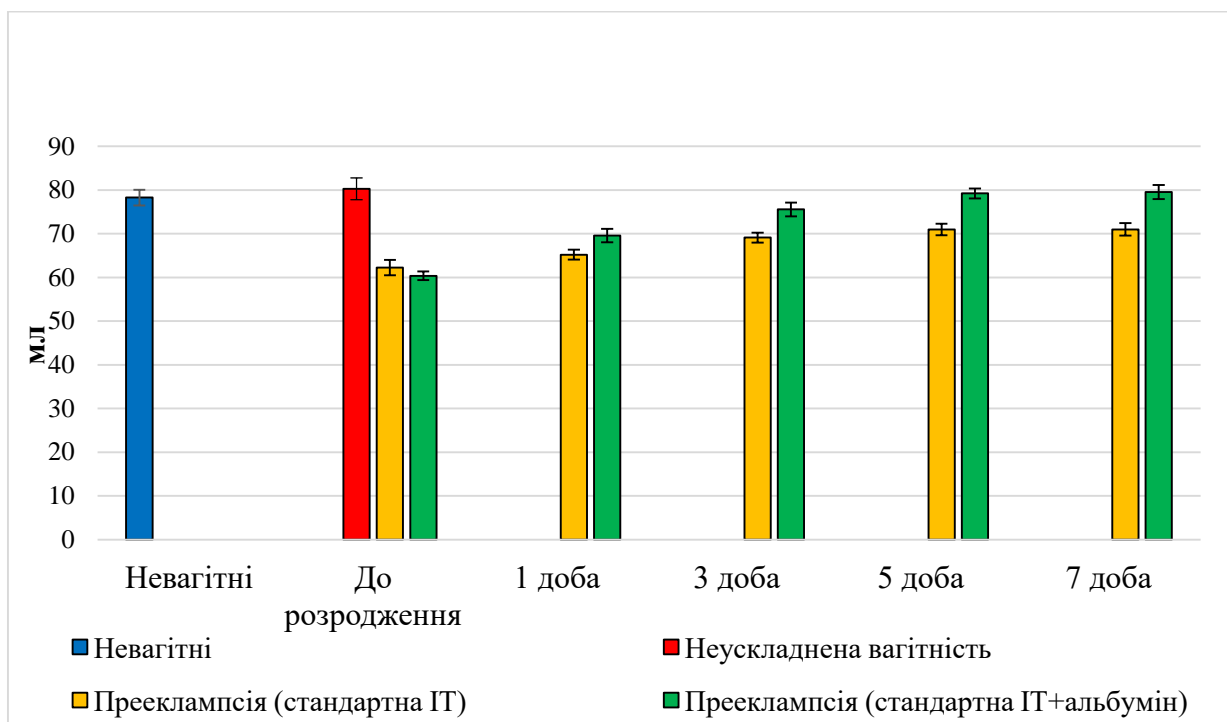


Рис. 6.1. Динаміка показника ударного об'єму.

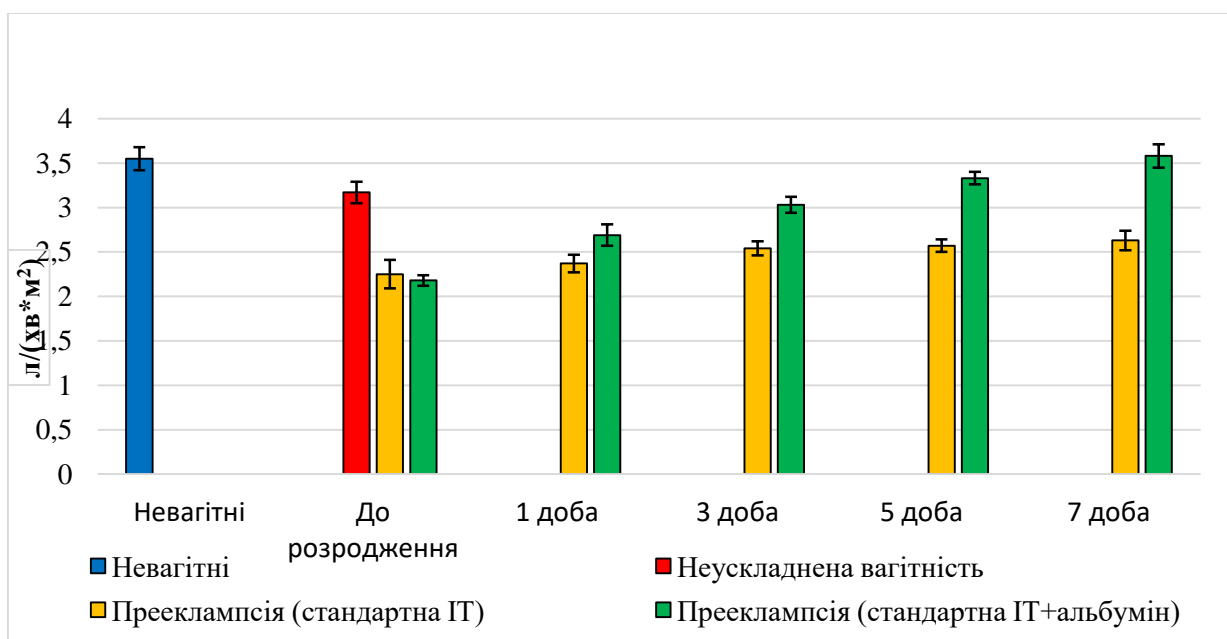


Рис. 6.2. Динаміка показника серцевого індексу.

спостереження міжгрупова різниця становила 23,8%. На 7 добу лікування на тлі стандартної терапії ЗПОС знижувався на 16,9% від допологового, а на тлі використання розчину альбуміну – на 43% (міжгрупова різниця 26,1%). При цьому серед породіль I групи ЗПОС перевищував рівень здорових невагітних жінок на 72,3%, а в II групі – лише на 25%. Таким чином, незважаючи на стійке зниження, ЗПОС при використанні обох варіантів терапії на 7 добу після пологів перевищував норму, але при використанні розчину альбуміну та салуретиків в значно меншому ступені.

Таким чином, у породіль з преєклампсією у післяпологовому періоді на тлі стандартної інтенсивної терапії, починаючи з 5 доби післяпологового періоду, дисоціативний тип кровообігу (гіпертензивно-гіподинамічний) змінюється на гіперкінетичний: ізольована гіперкінезія, оскільки ЗПОС залишається вище класифікаційної норми 1500 дин/с/см⁻⁵. При додаванні до традиційної терапії розчину альбуміну та салуретиків за розробленою нами схемою на 5 добу післяпологового періоду формується еукінетичний тип кровообігу, що підтверджується зміною ЗПОС та СІ до меж класифікаційної норми.

Отже, включення до складу інфузійної терапії у породіль з преєклампсією розчину альбуміну, молекули якого виступають протекторами пошкодженого ендотелію, пришвидшує компенсацію функції серцево-судинної системи, що, відповідно, знаходить своє відображення у стані водних секторів організму.

I, дійсно, порівняльний аналіз динаміки змін показників об'ємів водних секторів у породіль з преєклампсією у післяпологовому періоді при різних варіантах терапії показав низку суттєвих відмінностей. Так, на 1 добу спостереження на тлі застосування традиційної терапії спостерігалася тенденція до зниження ЗОР (рис. 6.4) у порівнянні з допологовим рівнем, тоді як при використанні альбуміну ми виявили достовірне зниження ЗОР на 7,6%. На 3 добу лікування відмічалася достовірне зниження ЗОР в обох групах: у I – на 3,1%, у II – на 15,1% (міжгрупова різниця 12%). При цьому рівень ЗОР у II

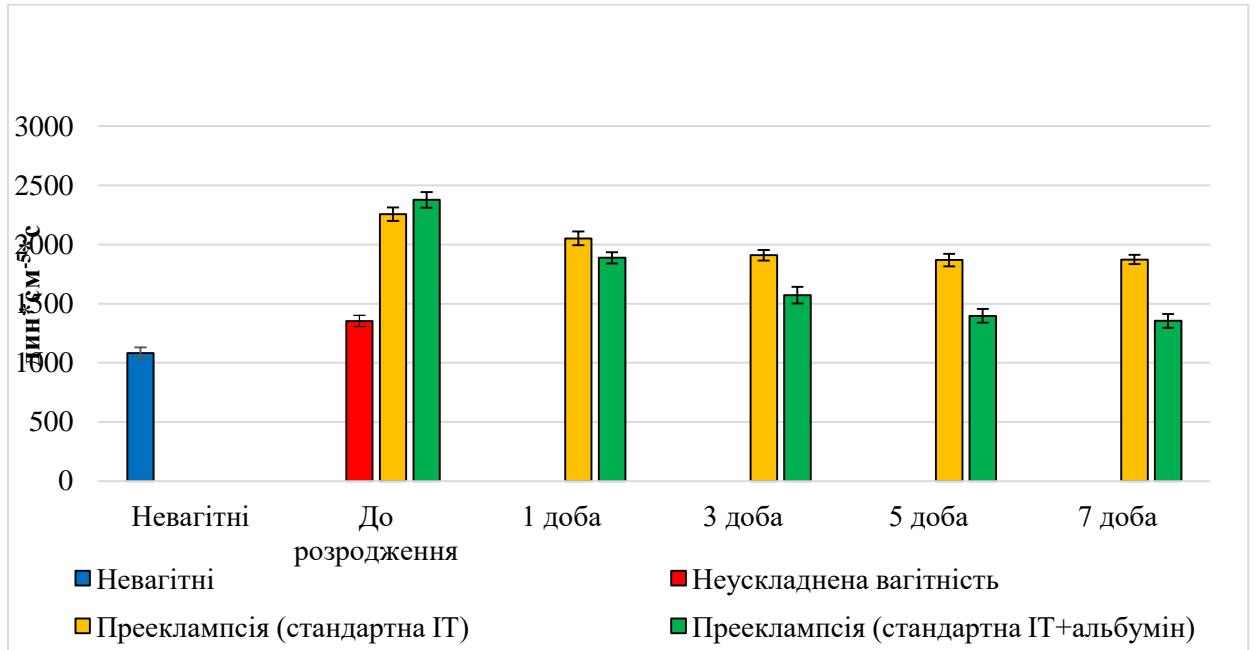


Рис. 6.3. Динаміка показника загального периферичного опору судин.

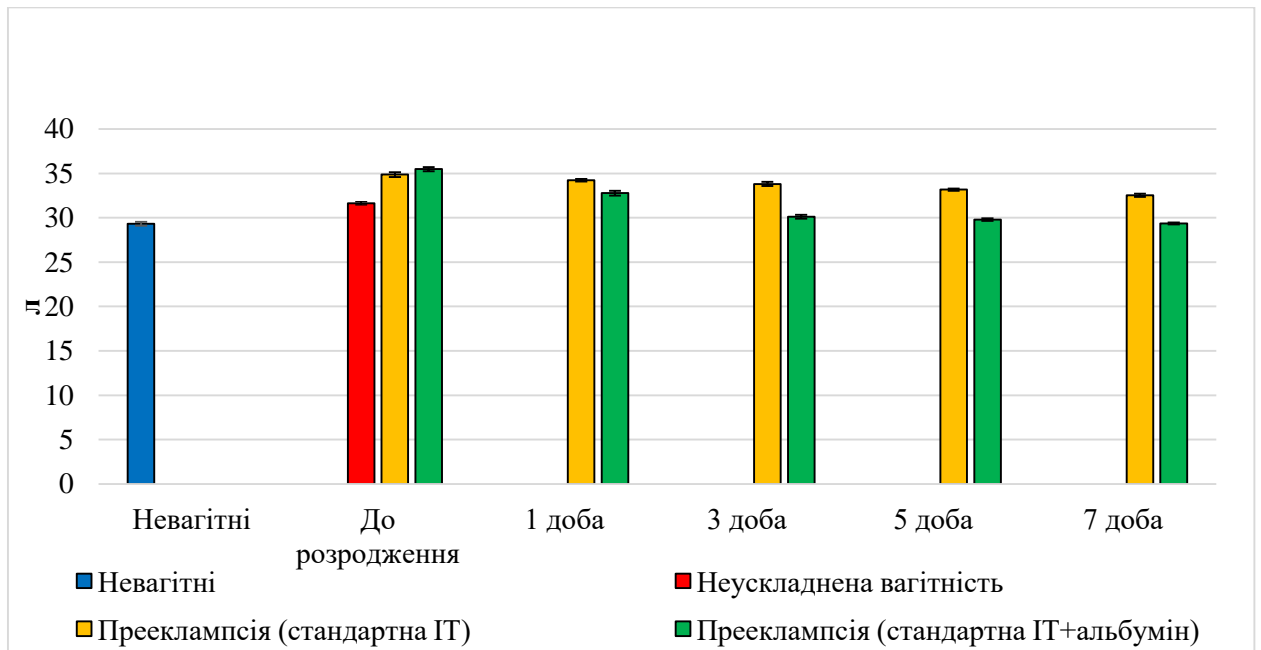


Рис. 6.4. Динаміка показника загального об'єму рідини.

групі вже на 3 добу лікування статистично не відрізнявся від здорових невагітних жінок. Таким чином, застосування модифікованої схеми інфузійної

терапії у породіль з преєклампсією дозволяло досягнути нормалізації рівня ЗОР до значень здорових невагітних жінок вже на 3 добу лікування, тоді як при стандартній терапії ЗОР і надалі перевищував норму: на 3 добу – на 15,3%, на 5 добу – на 13,1%, на 7 добу – на 10,9%.

ОВнуР (рис. 6.5) мав тенденцію до зменшення в обох досліджуваних групах з 1 доби лікування. Достовірне зменшення цього параметру у порівнянні з допологовим на тлі використання стандартної інфузійної терапії було отримано лише на 7 добу післяпологового періоду і воно складало лише 3,8%, при тому що цей показник продовжував перевищувати значення у здорових невагітних жінок на 7,4%, на відміну від II групи, де вже на 3 добу лікування достовірне зменшення становило 12,3%, що відповідало значенню здорових невагітних жінок. На 7 добу лікування зниження ОВнуР у II групі на 7,9% переважало I. Таким чином, використання розчину альбуміну дозволило нормалізувати внутрішньоклітинний сектор рідини вже протягом перших 3 днів лікування, тоді як при застосуванні традиційної терапії спостерігалось збільшення об'єму цього сектору протягом 7 днів спостереження. Інтрацелюлярний набряк супроводжується гіпоксичними змінами клітин з наступним переходом у тканинну гіпоксію з ризиком розвитку поліорганної дисфункції [148].

Порівняльний аналіз показав, що зменшення ЗОР в обох групах відбувалося переважно за рахунок зниження об'єму позаклітинної рідини, але в групі з розробленою нами терапією ці зміни були вираженими у більшій мірі. Так, вже на 1 добу лікування прослідковувалася тенденція до зменшення ОПозаР від допологового рівня в обох досліджуваних групах, а у групі з альбуміном було отримано достовірне зниження на 12,7%. На 3 добу зниження становило вже 19,6%. Достовірне зменшення ОпозаР при використанні стандартної інфузійної терапії ми спостерігали лише на 5 добу лікування – на 7,1% від вихідного, тоді як у II групі цей параметр вже зменшувався на 20,7% (міжгрупова різниця становила 13,6%). На 7 добу післяпологового періоду на тлі традиційної терапії ОпозаР знижувався від допологового рівня на 11,3%,

але все одно перевищував рівень у здорових невагітних жінок на 17,8%. Водночас на тлі додавання розчину альбуміну зменшення ОПозаР становило 24,6% і призводило до відповідності цього водного сектору аналогічному у здорових невагітних жінок. Зниження ОПозаР на 7 добу у II групі перевищувало першу на 13,3%.

Особливої уваги заслуговують зміни ОІ (рис. 6.5), які були найбільш динамічними та яскраво підтверджували патогенетичний механізм дії альбуміну у складі терапії прееклампсії. Так, вже на 1 добу спостереження під впливом альбуміну та салуретиків ОІ зменшувався від допологового на 17,8% або 1,56 л, тоді як при традиційній терапії достовірних змін проти вихідного рівня отримано не було. Достовірне зниження ОІ на 5% проти допологового значення у породіль цієї групи було отримано лише на 3 добу, тоді як під дією альбуміну на даному етапі втрата ОІ вже складала 25,5%. Тобто на 3 добу післяпологового періоду на тлі модифікованої терапії зниження ОІ переважало на 20,5% втрату ОІ на тлі традиційної терапії. ОІ стабільно достовірно знижувався і надалі, але зі значною перевагою в II групі. На 5 добу – на 7,8% серед породіль I групи та на 27,5% серед породіль II групи (міжгрупова різниця 19,7%). Нарешті на 7 добу спостереження за умови використання стандартної терапії ОІ зменшився на 13,4% від допологового, а у випадку додавання розчину альбуміну та салуретиків – на 31,7%. Міжгрупова різниця за цим показником становила 19% або $7,39 \pm 0,16$ л в I групі проти $5,98 \pm 0,18$ л в II групі. При цьому ОІ на 7 добу в групі з альбуміном відповідав рівню здорових невагітних жінок, а серед пацієнтів з традиційною терапією все одно перевищував норму на 31,5% або на 1,77 л. Отже, включення розчину альбуміну з салуретиками згідно запропонованій схемі у породіль з прееклампсією дозволяє повністю усунути гіперволемію інтерстиціального простору вже з 7 доби лікування, на відміну від стандартної схеми лікування.

ОК також мав тенденцію до зниження в обох досліджуваних групах, починаючи з 1 доби після пологів, з незначною міжгруповою різницею на всіх етапах спостереження. Так, достовірне зменшення ОК у порівнянні з

допологовим на тлі модифікованої терапії ми спостерігали на 3 добу післяпологового періоду і воно становило 9,3%, що вже відповідало рівню у здорових невагітних жінок. Достовірне зниження ОК у групі породіль зі стандартною терапією відмічалось лише на 7 добу спостереження. Воно складало 7,8% від допологового і достовірно не відрізнялося від норми. Таким чином, додавання розчину альбуміну та салуретиків за вказаною схемою дозволило прискорити нормалізацію ОК на 4 доби у порівнянні з традиційною терапією.

Динаміка змін ОП була більш показовою. Так, у групі з альбуміном статистично значуще зменшення ОП від допологового рівня було отримано вже на 3 добу після пологів і становило 17,1%, тоді як у породіль зі стандартною терапією достовірного зниження ОП на цьому етапі не відмічалось. На 5 добу післяпологового періоду серед породіль I групи ОП достовірно зменшувався на 14% від допологового, тоді як у II групі – на 23,9% (міжгрупова різниця 9,9%). При цьому отриманий ОП серед породіль з модифікованою інфузійною терапією відповідав рівню здорових невагітних жінок. ОП на 7 добу спостереження у I групі становив $2,93 \pm 0,06$ л, що було на 17,7% меншим від вихідного, а в II – $2,57 \pm 0,12$ л або на 30,2% меншим від допологового. Тобто, втрата ОП під впливом стандартної ІТ у поєднанні з альбуміном та салуретиками на 12,5% переважала над зменшенням аналогічного показника у випадку традиційної терапії. Таким чином, ОП на тлі застосування розчину альбуміну повертався до норми вже з 5 доби післяпологового періоду, а у випадку стандартної терапії залишався більшим за норму на 7,7% навіть на 7 добу післяпологового періоду.

ЕО в динаміці зростав в обох досліджуваних групах у порівнянні з допологовим рівнем, але достовірним це збільшення було лише з 5 доби післяпологового періоду: на 15,5% у випадку традиційної терапії та на 35,2% у разі використання альбуміну (міжгрупова різниця 19,7%). На 7 добу лікування ЕО в I групі складав $1,66 \pm 0,04$ л, тобто переважав вихідний рівень на 16,9%, але залишався меншим від норми на 9,3%. Тоді як в II групі ЕО

дорівнював $1,8 \pm 0,06$ л, що було більшим від вихідного на 40,6%, і не відрізнялося від здорових невагітних жінок.

При наявності гіповолемії в руслі та клінічно вираженого вазоспазму, підвищенні в'язкості крові знижується «живлення» ендотелію з наступними порушеннями його функції, що призводить до зниження продукції простацикліна та оксиду азота, активації тромбоцитів, порушенню рівноваги «простациклін-тромбоксан» та замиканню порочного кола «вазоспазм-ендотелій» [149, 150, 151]. Таким чином, преєклампсія за рахунок пошкодження судинного ендотелію зумовлює збільшення фільтрації рідини в інтерстицій, що призводить до збільшення об'єму позасудинного простору, тим самим створюючи ідеальний фон для виникнення інтерстиціальної гіпергідратації. Використання кристалоїдів, яке рекомендовано сучасними протоколами лікування [152], посилює розвиток інтерстиціального набряку, що негативно впливає на тканинну перфузію, оксигенацію та функцію життєво важливих органів. Саме тому інтенсивна інфузійна терапія у породіль з преєклампсією має бути направлена на протекцію ендотеліального глікокаліксу, що дозволить усунути дисбаланс між водними секторами.

Наше дослідження показало доцільність та ефективність включення до складу інфузійної терапії розчину альбуміну та салуретиків у вигляді безперервної інфузії протягом 72 годин, що було підтверджено змінами водних секторів організму у породіль з преєклампсією протягом 7 діб спостереження. Дисбаланс водних секторів може бути обумовлений не лише ендотеліальною дисфункцією, але й наявністю запального процесу будь-якого ступеню [153].

Як було вказано раніше, неускладнена вагітність супроводжується запальним станом низької інтенсивності ($IL-6/IL-10 = 0,3$). Тоді як преєклампсія обумовлює зростання індексу запальної активності ($IL-6/IL-10 =$

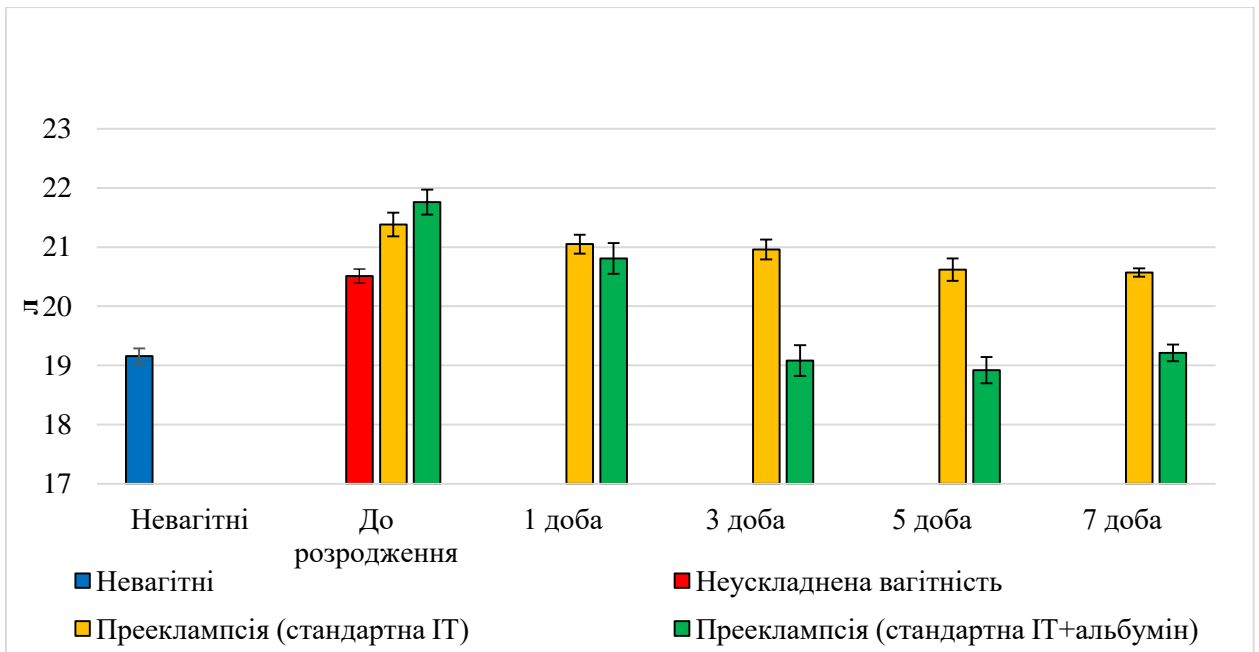


Рис. 6.5. Динаміка показника об'єму внутрішньоклітинної рідини.

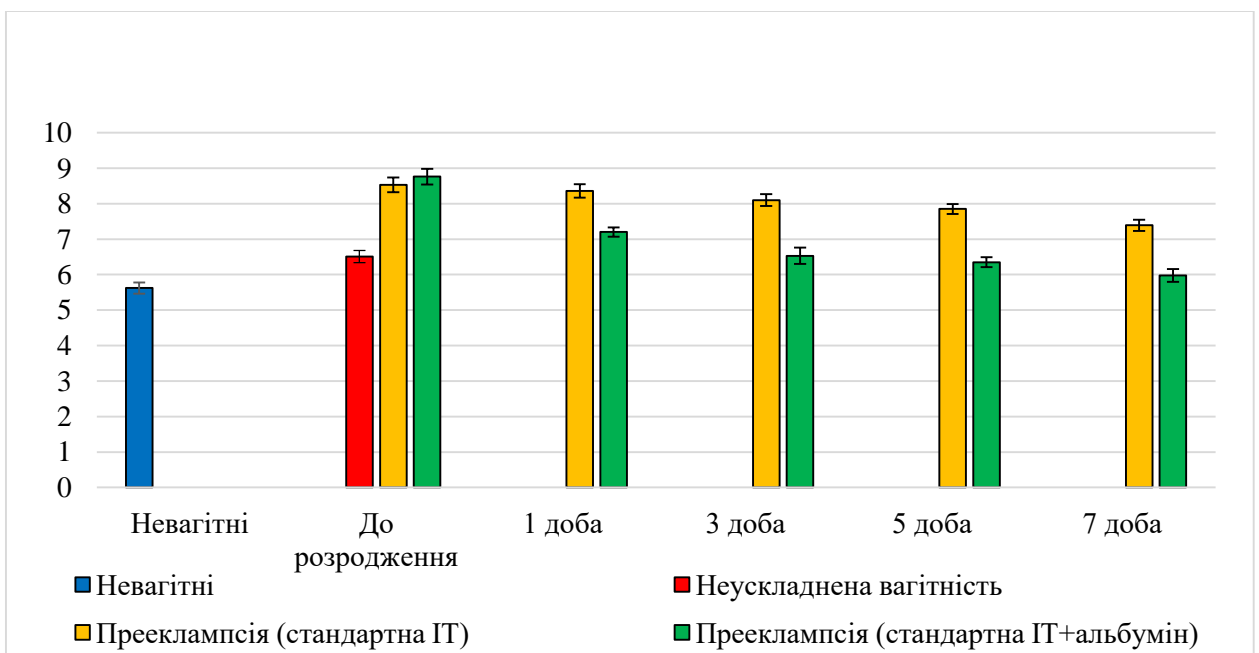


Рис. 6.6. Динаміка показника об'єму інтерстицію.

0,66), що підтверджує роль запалення в розвитку цієї патології. Використання двох різних схем інфузійної терапії у жінок з преєклампсією в перипартальному періоді вказує на можливість корекції рівнів про- та протизапальних цитокінів.

Так, на 1 добу післяпологового періоду при використанні обох варіантів інфузійної терапії відмічалось достовірне зростання рівня прозапального ІЛ-6 (рис. 6.7) від допологового: на тлі стандартної інфузійної терапії - на 118,9%, на тлі модифікованої терапії з альбуміном – на 54% (міжгрупова різниця становила 64,9%). На 3 добу після пологів спостерігалось зниження рівня ІЛ-6 в обох досліджуваних групах у порівнянні з вихідним рівнем та 1 добою. Серед породіль І групи на 3 добу лікування рівень ІЛ-6 складав $4,93 \pm 0,18$ пг/мл, що достовірно не відрізнялося від допологового значення, але перевищувало рівень у здорових невагітних жінок на 252% або у 3,5 рази. Серед породіль ІІ групи на 3 добу рівень ІЛ-6 становив $2,35 \pm 0,14$ пг/мл, що було меншим від допологового на 56,2% і перевищувало рівень здорових невагітних жінок лише на 67,9%. Таким чином, на тлі використання стандартної інфузійної терапії протягом 3 діб не було отримано статистично значущого зниження концентрації прозапального ІЛ-6 у порівнянні з допологовою, на відміну від схеми терапії з включенням розчину альбуміну та салуретиків, де рівень прозапального ІЛ-6 знижувався достовірно на 56,2% від вихідного.

Аналіз змін у рівні протизапального ІЛ-10 (рис. 6.8) показав, що на 1 добу післяпологового періоду його рівень на тлі стандартної терапії мав тенденцію до зниження у порівнянні з допологовим, тоді як у разі залучення розчину альбуміну спостерігалася зворотна тенденція. Достовірні зміни за цим показником в обох групах було отримано на 3 добу лікування. На тлі стандартної терапії концентрація ІЛ-10 знижувалася на 28,8% від допологової або до $1,98 \pm 0,19$ пг/мл, що було меншим ніж у здорових невагітних жінок на 56%. На тлі використання альбуміну концентрація ІЛ-10 збільшувалася на 36,5% до $3,63 \pm 0,21$ пг/мл від вихідної, що відповідало рівню у здорових невагітних жінок. Таким чином, використання традиційної схеми інфузійної

терапії у породіль з преєклампсією супроводжувалося зниженням рівня протизапального ІЛ-10 від допологового протягом 3 діб післяпологового періоду, тоді як застосування розчину альбуміну та салуретиків дозволило нормалізувати його концентрацію вже з 3 доби після пологів.

Інтенсивність запального процесу за інтерлейкіновим профілем чітко демонструє індекс запальної активності ІЛ-6/ІЛ-10 (рис. 6.9). Так, у групі пацієнток, які отримували стандартну інфузійну терапію, на 1 добу після пологів ІЗА був вищим за норму у 18 разів, а серед породіль, які отримували модифіковану терапію з альбуміном, - у 9 разів. На 3 добу післяпологового періоду серед породіль І групи ІЗА залишався вищим у 8 разів проти здорових невагітних жінок, тоді як у ІІ групі – лише у 2 рази. Отже, індекс запальної активності в групі породіль зі стандартною терапією на 3 добу спостереження становив 0,65 проти 2,49 у групі породіль із використанням розчину альбуміну, що говорить про властивість останнього коригувати процеси запалення в бік зниження його інтенсивності. Більшою мірою вказаний ефект реалізується через антизапальний ІЛ-10, для якого характерний васкулопротективний ефект за рахунок пригнічення несприятливої дії ФНП- α на ендотелій судин [154]. Крім того, ІЛ-10 протидіє судинній відповіді на ендотелін-1, який є класичним медіатором, що викликає спазм судин з наступним розвитком каскаду реакцій, які обумовлюють прогресування преєклампсії [155, 156].

Порівняльний аналіз динаміки кількості лейкоцитів показав, що на 1 добу післяпологового періоду в обох групах спостерігалось її наростання проти допологової: при використанні стандартної терапії - на 56,9%, у випадку застосування модифікованої терапії – лише на 26,3% (міжгрупова різниця становила 30,6%). Надалі відмічалася стабільна тенденція до зниження рівня лейкоцитозу в обох групах. Вже на 3 добу лікування на тлі використання альбуміну кількість лейкоцитів достовірно не відрізнялася від допологової, тоді як при традиційній терапії продовжувала перевищувати вихідне значення на 28,6%. Кількість лейкоцитів у І групі на 5 добу лікування дорівнювала

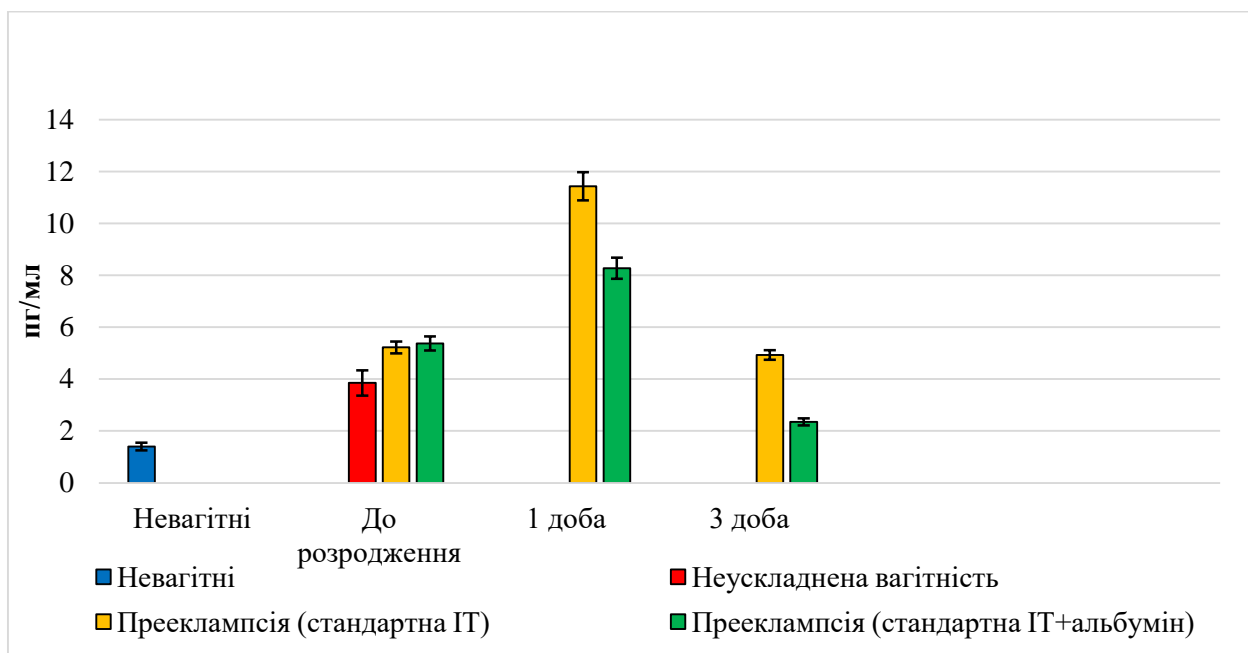


Рис. 6.7. Динаміка показника інтерлейкіну-6.

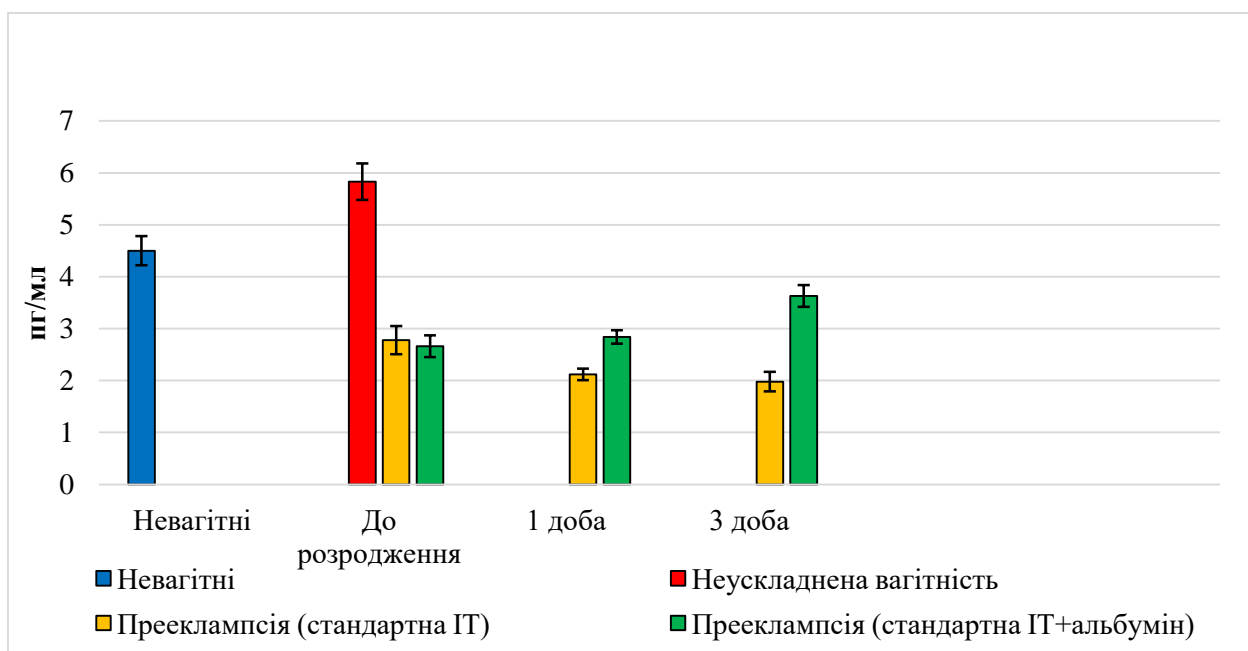


Рис. 6.8. Динаміка показника інтерлейкіну-10.

12,47±0,21 Г/л, тобто зменшувалася у порівнянні з 1 добою на 21,2%, але все одно перевищувала норму на 54,5%. Серед породіль II групи кількість лейкоцитів на 5 добу становила 8,33±0,11 Г/л, що було меншим від 1 доби на 36,9% і відповідало кількості у здорових невагітних жінок. Міжгрупова різниця за кількістю лейкоцитів на 5 добу становила 15,7%. На 7 добу після пологів використання традиційної терапії у породіль з преєклампсією супроводжувалося перевищенням кількості лейкоцитів від здорових невагітних жінок на 35,4%, на відміну від модифікованої терапії, при якій кількість лейкоцитів продовжувала відповідати нормі. Таким чином, на тлі стандартної інфузійної терапії лейкоцитоз зберігався протягом 7 діб післяпологового періоду, тоді як при використанні альбуміну вже на 5 добу лікування кількість лейкоцитів відповідала нормі.

ЛШ, який до пологів відповідав низькому ступеню ендогенної інтоксикації, при використанні стандартної інфузійної терапії достовірно зменшувався від допологового лише на 7 добу лікування на 10,9% або до 1,63±0,05, що перевищувало норму на 75,3%. При додаванні розчину альбуміну та салуретиків до традиційної терапії вже на 5 добу було отримано достовірне зниження ЛШ на 26,2%, на 7 добу – на 43,7% або до 1,03±0,04, що відповідало значенню у здорових невагітних жінок. Міжгрупова різниця за показником ЛШ на 7 добу післяпологового періоду становила 32,8%. Отже, на тлі використання стандартної інфузійної терапії у породіль з преєклампсією протягом 7 діб після пологів зберігається низький ступінь ендогенної інтоксикації, а при застосуванні альбуміну вже з 5 доби ендогенної інтоксикації не було.

Порівняльний аналіз динаміки рівнів С-реактивного білку (рис. 6.10) встановив, що в обох досліджуваних групах на 1 добу після пологів відмічалася достовірне їх зростання від вихідного, а саме: на 302,4% у I групі та на 153,8% у II групі. Надалі, подібно до кількості лейкоцитів, відмічалася стійка тенденція до зниження концентрації С-РБ у порівнянні з 1 добою. Так, при використанні стандартної інфузійної терапії воно було достовірним на 5

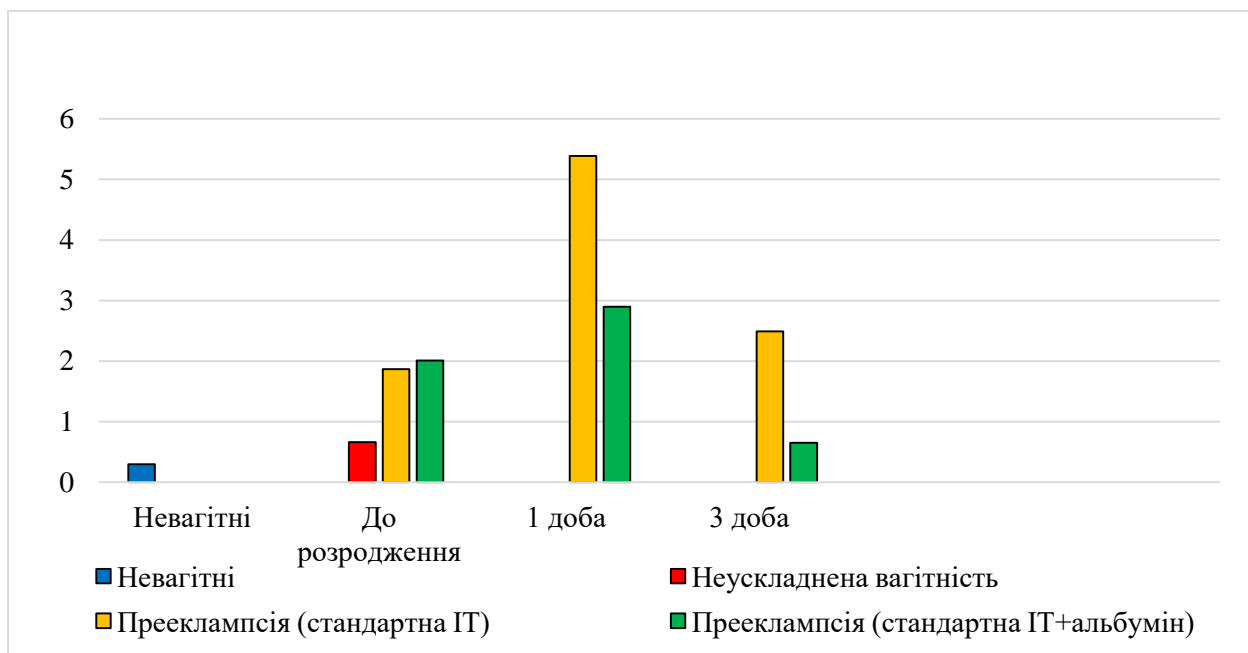


Рис. 6.9. Динаміка показника індексу запальної активності ІЛ-6/ІЛ-10.

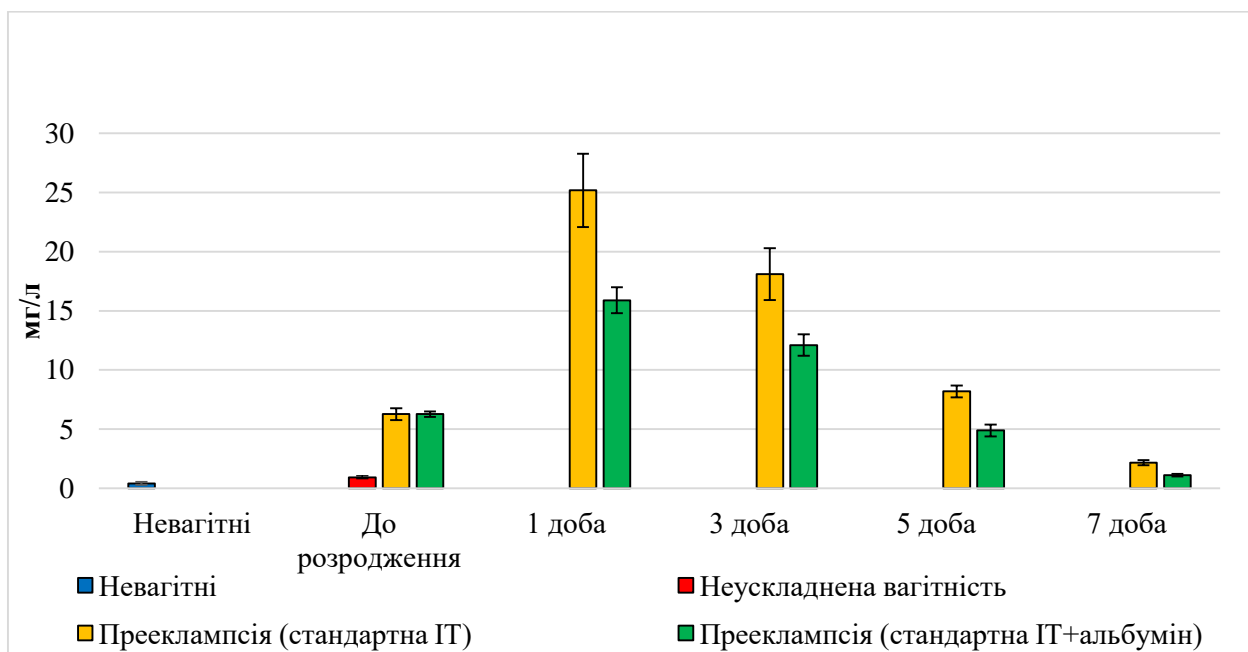


Рис. 6.10. Динаміка показника С-реактивного білку.

добу і складало 67,5%, на 7 добу – 91,4%. Але, рівень С-РБ на 7 добу все одно перевищував значення у здорових невагітних жінок в 5,3 разів. У випадку терапії з альбуміном достовірно зниження концентрації С-РБ ми спостерігали вже з 3 доби на 23,8%, на 5 добу – 69,2%, на 7 – 93%. При цьому варіанті лікування на 7 добу С-РБ перевищував рівень у здорових невагітних жінок лише у 2,5 рази. Таким чином, застосування розчину альбуміну у породіль з преєклампсією супроводжувалося значно меншим (у 1,6 разів) наростанням концентрації С-РБ на 1 добу післяпологового періоду у порівнянні зі стандартною інфузійною терапією. Крім того, завдяки застосуванню розчину альбуміну на 7 добу післяпологового періоду у породіль з преєклампсією вдалося досягнути у 2 рази меншого рівня С-РБ на противагу традиційній схемі терапії.

Наявна до пологів анемія, посилювалася на 1 добу післяпологового періоду при обох варіантах інфузійної терапії без достовірних відмінностей між групами. Достовірного наростання рівня гемоглобіну та гематокриту при традиційній терапії протягом 7 діб лікування отримано не було і на 7 добу гемоглобін дорівнював $107,95 \pm 1,52$ г/л і гематокрит $33,05 \pm 0,17\%$, що було меншим від показників здорових невагітних жінок на 12,7% та 9,9% відповідно. Тоді як серед породіль, які отримували модифіковану терапію з альбуміном, ми спостерігали достовірно наростання зазначених параметрів вже на 5 добу лікування у порівнянні з допологовими: на 9,3% та 17,8% відповідно. На тлі використання цієї схеми терапії рівень гемоглобіну на 7 добу становив $114,5 \pm 1,32$ г/л або на 10,8% більше від вихідного, гематокриту – $39,11 \pm 0,24$ або на 18,8% більше від допологового. При цьому гемоглобін достовірно залишався меншим від норми лише на 7,6%, а гематокрит перевищував норму на 6,5%. Таким чином, додавання розчину альбуміну в схему інтенсивної інфузійної терапії у породіль з преєклампсією супроводжувалося більшим наростанням рівня гемоглобіну на 7 добу після пологів у порівнянні зі стандартною терапією (міжгрупова різниця 5,1%) та досяганням гематокриту значень здорових невагітних жінок.

Аналіз білковосинтетичної функції печінки виявив тенденцію до наростання рівнів загального білку та альбуміну у порівнянні з допологовим в обох групах. Але, на тлі стандартної терапії достовірного збільшення показника загального білку отримано не було. На 7 добу він становив $59,32 \pm 1,21$ г/л, що було меншим від норми на 13,3%. Тоді як у разі використання розчину альбуміну вже на 3 добу достовірне збільшення рівня загального білку від допологового складало 15,4% , на 5 – 16,8%, на 7 добу – 21,2% або до $68,94 \pm 1,71$ г/л, що відповідало значенню у здорових невагітних жінок. Аналогічна динаміка спостерігалася і з рівнем альбуміну. В I групі він достовірно наростав лише на 7 добу лікування – на 10,5% або до $31,32 \pm 0,44$ г/л, що залишалося меншим від здорових невагітних жінок на 14,6%. Серед породіль II групи достовірне збільшення рівня альбуміну спостерігалася вже на 3 добу на 22,8% у порівнянні з допологовим, на 5 – на 26,7%, на 7 - на 33% або до $37,73 \pm 0,32$ г/л, що дорівнювало значенню у здорових невагітних жінок. Міжгрупова різниця за рівнем альбуміну на 7 добу лікування становила 22,5%. Таким чином, застосування стандартної схеми інфузійної терапії у породіль з преєклампсією супроводжувалося гіпопротеїнемією та гіпоальбумінемією протягом 7 діб післяпологового періоду, тоді як включення розчину альбуміну з салуретиками дозволило нормалізувати рівні загального білку та альбуміну вже на 3 добу лікування.

Щодо рівня трансаміназ, то на тлі використання модифікованої терапії з розчином альбуміну та салуретиків він знижувався до норми на 7 добу лікування: АлАТ зменшувався достовірно на 47,6%, АсАТ – на 18,4% у порівнянні з допологовим. У випадку застосування стандартної інфузійної терапії на 7 добу концентрація АлАТ знижувалася у порівнянні з вихідною лише на 20% , АсАТ – на 11%, що достовірно перевищувало норму відповідно на 58,3% та 31,1%. Тобто, застосування розчину альбуміну у породіль з преєклампсією за розробленою схемою дозволило усунути наявну допологову гіперферментемію на 7 добу лікування, тоді як традиційна терапія

супроводжувалася помірною гіперферментемією протягом всього періоду спостереження.

Дослідження системи гемостазу показало, що ПТІ перевищував норму в обох групах на всіх етапах спостереження без достовірних відмінностей між групами. На 7 добу на тлі стандартної терапії він перевищував значення у здорових невагітних жінок на 11,7%, а у випадку використання альбуміну та салуретиків – на 8,6%. Достовірних відмінностей від норми за показниками ПЧ та МНВ отримано не було.

Що стосується фібриногену, то його рівень мав тенденцію до зниження за умови використання обох запропонованих схем інтенсивної інфузійної терапії. Так, у I групі достовірне зниження концентрації фібриногену у порівнянні з вихідним було отримано лише на 5 добу і воно складало 8,3%, на 7 – 8,7% або до $4,51 \pm 0,07$ г/л, що все одно перевищувало рівень у здорових невагітних жінок на 11,9%. У II групі рівень фібриногену достовірно знижувався вже на 1 добу лікування на 12,8%, а на 5 – вже на 18,8% або до $4,06 \pm 0,06$ г/л, що вже відповідало нормі. Міжгрупова різниця за рівнем фібриногену на 5 добу лікування становила 10,5%. Тобто на тлі застосування розчину альбуміну у породіль з прееклампсією рівень фібриногену зменшувався до норми на 5 добу лікування, на відміну від групи породіль зі стандартною інфузійною терапією, де його концентрація перевищувала норму протягом 7 діб лікування. Таку динаміку змін рівня фібриногену ми пояснювали меншою вираженістю запального процесу на тлі використання розчину альбуміну у порівнянні з традиційною терапією.

Темп діурезу (рис. 6.11) у порівнянні з допологовим на 1 добу лікування нарастив при використанні обох схем терапії, але в значно вищому ступені при використанні альбуміну та салуретиків. Так, на 1 добу у I групі темп діурезу нарастив лише на 53,6% від вихідного, тоді як у II групі – на 236% (міжгрупова різниця 182,4%). На 3 добу значення цього параметру зменшувалося, але все одно перевищувало допологовий рівень на 24% та 100% відповідно (міжгрупова різниця 76%). На тлі застосування стандартної інфузійної терапії

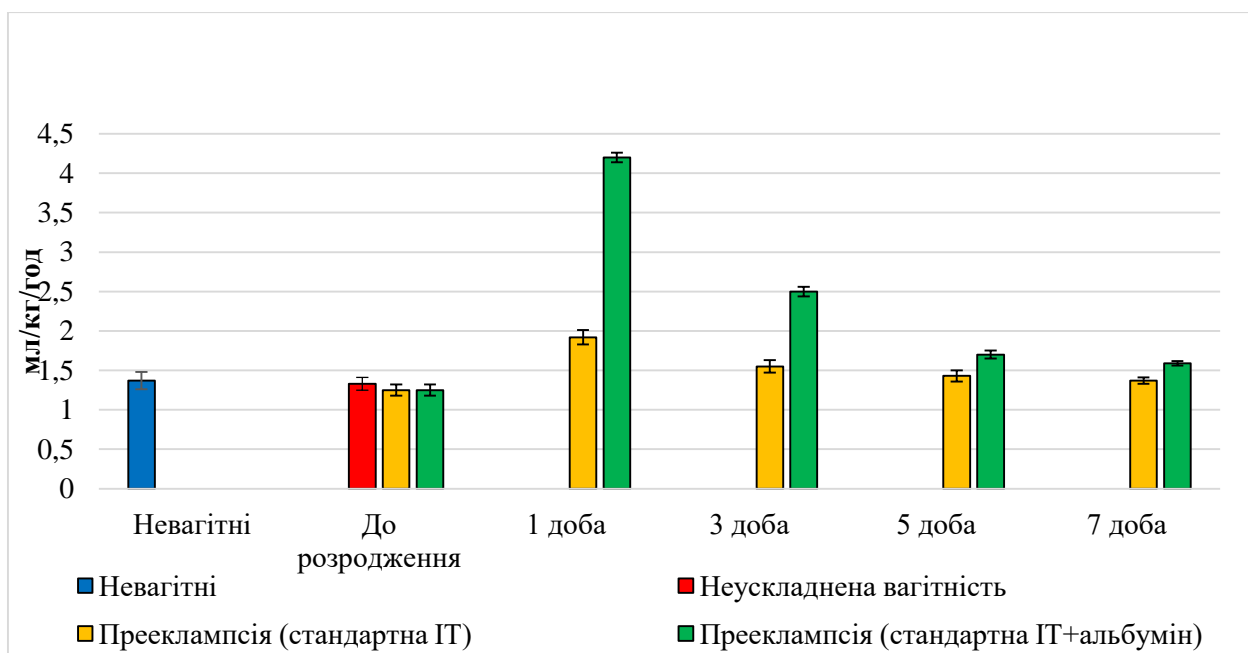


Рис. 6.11. Динаміка показника темпу діурезу.

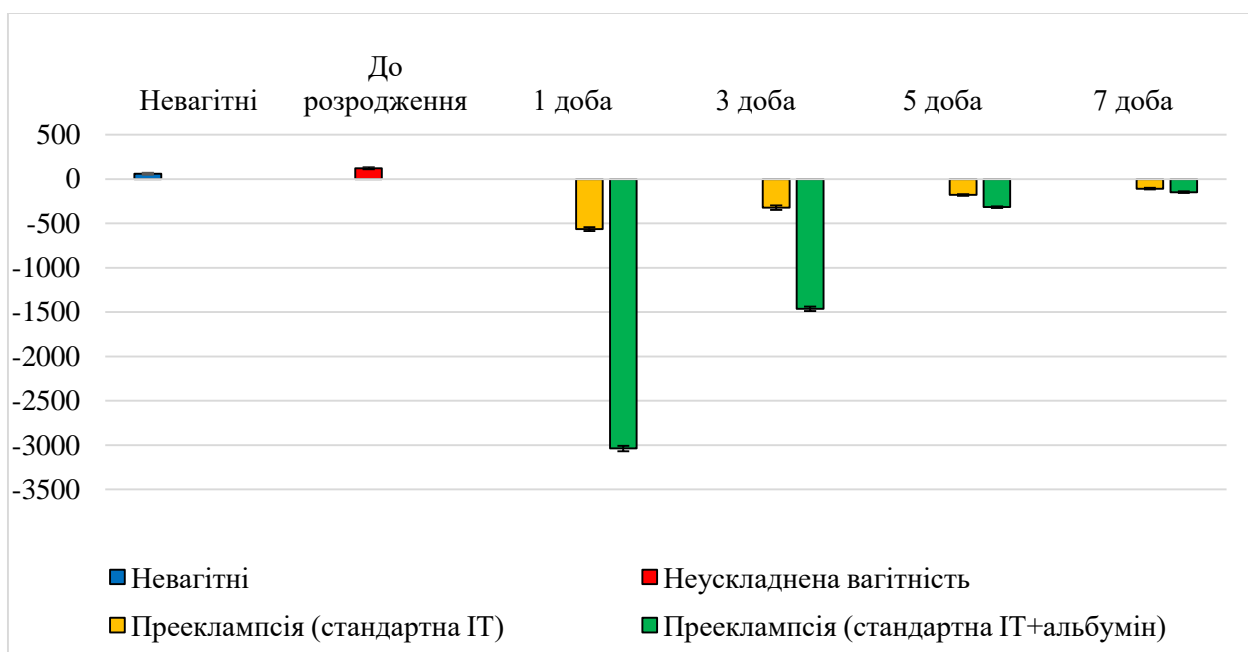


Рис. 6.12. Динаміка показника водного балансу.

вже на 5 добу післяпологового періоду темп діурезу достовірно не відрізнявся від здорових невагітних жінок, тоді як при модифікованій терапії з альбуміном знизився до норми лише на 7 добу лікування.

На тлі традиційної інфузійної терапії спостерігався помірний негативний та слабонегативний водний баланс (рис. 6.12) з тенденцією до зменшення: 1 доба - $[-563,56 \pm 21,1]$ мл, 3 доба - $[-323,23 \pm 24,5]$ мл, 5 доба - $[-180,23 \pm 10,1]$ мл, 7 доба - $[-108,23 \pm 9,35]$ мл. Тоді як у випадку використання модифікованої терапії з розчином альбуміну та салуретиків було отримано високий негативний баланс у перші 3 доби лікування, тобто під час інфузії альбуміну з фуросемідом, а саме: $[-3037,22 \pm 30,63]$ мл в 1 добу, $[-1464,44 \pm 24,78]$ мл на 3 добу. Надалі зберігався помірний негативний баланс - $[-316,67 \pm 10,09]$ мл на 5 добу спостереження та $[-148,89 \pm 9,03]$ мл на 7 добу. Кумулятивний водний баланс за 7 діб в I групі складав $[-2181,14 \pm 35,6]$ мл, у II - $[-6287,78 \pm 46,88]$ мл. При порівнянні кумулятивного водного балансу між групами було встановлено, що втрата рідини у групі породіль, які отримували розчин альбуміну та салуретиків, переважала над втратою рідини серед породіль зі стандартною інфузійною терапією на кожному з етапів спостереження: 3 доба – на 3887,54 мл, 5 доба – на 4739,08 мл, 7 доба – 4106,64 мл. Показники кумулятивного водного балансу відповідали даним, отриманим при дослідженні водних секторів організму та мали пряму кореляцію зі зниженням загального об'єму рідини.

Дані, наведені у розділі, опубліковані у наступних роботах:

1. Клигуненко О.М., Марзан О.О. Обґрунтування включення розчину альбуміну до складу інтенсивної інфузійної терапії у жінок з преєклампсією. *Матеріали конгресу анестезіологів України 25-26 листопада 2022 р. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2022. № 3*
2. Клигуненко О.М., Марзан О.О. Динаміка рівня цитокінів у жінок з преєклампсією в контексті включення розчину альбуміну до складу

інтенсивної інфузійної терапії. *Матеріали тез Британо-Українського симпозіуму (БУС-14) «Мультидисциплінарний підхід в анестезіології та інтенсивній терапії» 16-17 грудня 2022 р. Медицина невідкладних станів, 2022. №18 (8) С. 66.*

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота дозволяє зробити узагальнені висновки, які висвітлюють вирішення основної мети роботи - підвищення ефективності лікування породіль з преєклампсією у післяпологовому періоді шляхом розробки та обґрунтування складу інфузійної терапії на підставі вивчення показників гомеостазу, гемодинаміки, водних секторів та маркерів запалення.

1. Неускладнена вагітність терміном 34-40 тижнів до пологів характеризується еукінетичним типом гемодинаміки, який формується за рахунок достовірного підвищення понад норму: АТС - на 7,1% ($p=0,019$; $r=0,38$), ЧСС – на 9,5% ($p=0,026$; $r=0,31$), ЗПОС – на 25% ($p<0,001$; $r=0,71$) при збереженні нормального АТД, достовірному зниженні СІ на 10,7% ($p=0,036$; $r=-0,39$) від норми та збільшенні ХОК на 12,3% ($p<0,001$; $r=0,37$). Вагітність сприяє достовірному підвищенню на 7,9% ($p<0,001$; $r=-0,51$) понад норму ЗОР при рівномірному зростанні як внутрішньо-, так і позаклітинного секторів. Це супроводжується запаленням низької інтенсивності: ІЛ-6 перевищував норму на 275% ($p<0,001$; $r=0,56$), СРБ – на 960% ($p<0,001$; $r=0,61$), ЛШ – на 76,3% ($p<0,001$; $r=0,41$), індекс запальної активності ІЛ-6/ІЛ-10 – у 2,2 рази ($p<0,001$; $r=0,43$), рівень альбуміну знижувався на 10,2% ($p<0,001$; $r=-0,51$), а діурез не відрізнявся від норми ($p=0,45$) при відсутності протеїнурії.
2. На тлі пізньої преєклампсії помірного та тяжкого ступенів, що ускладнює вагітність, до пологів формується дисоціативний (гіпертензивно-гіподинамічний) тип кровообігу за рахунок достовірного підвищення понад рівень при неускладненій вагітності: АТС - на 37,4% ($p<0,001$; $r=0,51$), АТД – на 54,4% ($p<0,001$; $r=0,62$), ЧСС – на 15,5% ($p<0,001$; $r=0,61$), ЗПОС – на 75,7% ($p<0,001$; $r=0,63$) та достовірному зниженні СІ на 45,4% ($p<0,001$; $r=-0,51$), ХОК – на 15,2% ($p<0,001$; $r=-0,53$). Преєклампсія сприяє достовірному підвищенню ЗОР на 12,1%

($p < 0,001$; $r = 0,62$) понад рівень неускладненої вагітності, яке відбувається значною мірою за рахунок збільшення ОІ (на 34,6%, $p < 0,001$, $r = 0,73$) та зростання рівня запалення. ІЛ-6 перевищував рівень неускладненої вагітності на 40,2% ($p < 0,001$; $r = 0,52$), СРБ – на 59,7% ($p < 0,001$; $r = 0,62$), індекс запальної активності ІЛ-6/ІЛ-10 – у 2,2 рази ($p < 0,001$; $r = 0,47$), рівень альбуміну достовірно знижувався на 13,9% ($p < 0,001$; $r = -0,54$), а діурез – на 14,4% ($p = 0,012$; $r = -0,51$), добова протеїнурія досягала $3,33 \pm 0,15$ г.

3. Після розродження на тлі стандартної інтенсивної інфузійної терапії до 7 доби післяпологового періоду достовірно формується гіперкінетичний тип кровообігу за рахунок зниження від допологового рівня: АТС - на 18,6% ($p < 0,001$; $r = -0,51$), АТД – на 17,8% ($p < 0,001$; $r = -0,61$), ЧСС – на 13,3% ($p < 0,001$; $r = -0,62$), ЗПОС - на 20,5% ($p < 0,001$; $r = -0,62$), зростання СІ на 16,9% ($p < 0,001$; $r = 0,72$) та нормалізації ХОК ($p < 0,001$; $r = 0,52$). При цьому спостерігається достовірне зменшення об'ємів водних секторів: ЗОР зменшується на 7,2% ($p < 0,001$; $r = -0,48$), ОІ – на 15,4% ($p < 0,001$; $r = -0,56$) від допологового рівня, що все одно перевищує об'єм їх у здорових невагітних жінок на 7 добу спостереження. З 3 доби після пологів зменшується активність запалення: ІЛ-6 – на 56,9% ($p < 0,001$; $r = -0,58$), ЛШ – на 16,8% ($p < 0,001$; $r = -0,62$), СРБ – на 91,4% ($p < 0,001$; $r = -0,4$), ІЛ-6/ІЛ-10 – у 2,2 рази ($p < 0,001$; $r = -0,56$) при збільшенні рівня альбуміну – на 10,5% ($p < 0,001$; $r = 0,48$) та збереженні добової протеїнурії на рівні $0,74 \pm 0,08$ г. Рівень альбуміну сироватки крові залишався меншим норми до 7 доби спостереження.
4. Після розродження на тлі додавання до стандартної терапії сполученої інфузії 20% розчину альбуміну та салуретиків на 5 добу після пологів достовірно формується еукінетичний тип гемодинаміки за рахунок зниження від допологового рівня: АТС - на 18,9% ($p < 0,001$; $r = -0,53$), АТД – на 25,5% ($p < 0,001$; $r = -0,45$), ЧСС – на 20,5% ($p < 0,001$; $r = -0,47$), ЗПОС - на 41,2% ($p < 0,001$; $r = -0,56$) та зростання СІ на 52,8% ($p < 0,001$;

$r=0,76$) при стабільному рівні ХОК. З 1 доби спостереження достовірно знижується ЗОР, який на 5 добу дорівнює нормі. При цьому ОВнуР досягає норми здорових невагітних жінок на 3 добу після пологів, а ОІ достовірно прогресуюче зменшується з 1 доби, досягаючи норми на 7 добу післяпологового періоду. На 3 добу після пологів зменшується активність запалення: ІЛ-6 – на 351% ($p<0,001$; $r=-0,78$), ЛПІ – на 43,7% ($p<0,001$; $r=-0,74$), СРБ – на 93,7% ($p<0,001$; $r=-0,51$), ІЛ-6/ІЛ-10 – у 4,5 рази ($p<0,001$; $r=-0,72$) при збільшенні ІЛ-10 – на 36,4% ($p<0,001$; $r=0,59$), альбуміну – на 33,1% ($p<0,001$; $r=0,79$) та відсутності протеїнурії. Рівень альбуміну сироватки крові відповідав нормі на 5 добу спостереження.

5. Використання модифікованої схеми інтенсивної інфузійної терапії з альбуміном та фуросемідом є доцільним, оскільки супроводжується скороченням терміну перебування породіль з преєклампсією у ВІТ з $6,2\pm 0,6$ діб до $4,3\pm 0,5$ діб, у стаціонарі - з $9,6\pm 0,7$ діб до $7,2\pm 0,5$ діб.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітним та породіллям з пізньою преєклампсією помірного та важкого ступенів рекомендовано моніторинг стану серцево-судинної системи та водних секторів організму за допомогою методу неінвазивної біоімпедансометрії завдяки швидкості виконання дослідження, його неінвазивності, безпечності для матері і плода та достатній інформативності.
2. Породіллям з пізньою преєклампсією помірного та важкого ступенів при рівні альбуміну сироватки крові менше 30 г/л, наявному дисоціативному (гіпертензивно-гіподинамічному) типу кровообігу та порушенні перерозподілу рідини між внутрішньо- та позаклітинним водними секторами (гіперволемії інтерстицію з розвитком набрякового синдрому) доцільно використовувати запропоновану нами модифіковану схему інтенсивної інфузійної терапії з додаванням 20% розчину альбуміну та салуретиків.
3. Рекомендовано додавати до стандартної схеми інтенсивної інфузійної терапії паралельну інфузію 20% розчину альбуміну (8 мл/год у 1 добу; 4 мл/год на 2 добу; 4 мл/год на 3 добу) та фуросеміду (0,05 мг/кг/год у 1 добу; 0,025 мг/кг/год на 2 добу; 0,025 мг/кг/год на 3 добу) протягом 72 годин післяпологового періоду.
4. Всім жінкам з преєклампсією помірного та важкого ступенів при використанні інтенсивної інфузійної терапії рекомендовано моніторинг стану серцево-судинної системи та визначення добового і кумулятивного водних балансів з метою своєчасного виявлення можливих ускладнень.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Lumbers E, Pringle K. Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy. *Am J Physiol Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2014;306(2):91-101. DOI: 10.1152/ajpregu.00034.2013
2. Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier R. Hormones and hemodynamics in pregnancy. *Intern J Endocrinol Metabol*. 2014;12(2):e14098. DOI: 10.5812/ijem.14098
3. Torgersen K, Curran C. A systematic approach to the physiologic adaptations of pregnancy. *Critical Care Nursing Quarterly*. 2006;29(1):2-19. DOI: 10.1097/00002727-200601000-00002
4. De Haas S, Ghossein-Doha C, van Kuijk SMJ, van Drongelen J, Spaanderman MEA. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(02):177-87. DOI: 10.1002/uog.17360
5. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014;130(12):1003-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029
6. Troiano NH. Physiologic and Hemodynamic Changes During Pregnancy. *AACN Advanced Critical Care*. 2018;29:273-83. DOI: 10.4037/aacnacc2018911
7. Kuleva M, Youssef A, Maroni E, Contro E, Pilu G, Rizzo N, et al. Maternal cardiac function in normal twin pregnancy: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(5):575-80. DOI: 10.1002/uog.8936
8. Savu O, Jurcut R, Giusca S, van Mieghem T, Gussi I, Popescu B, et al. Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. *Circulation: Cardiovasc Imag*. 2012;5(3):289-97. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.970012

9. San-Frutos L, Engels V, Zapardiel I, Perez-Medina T, Almagro-Martinez J, Fernandez R. Hemodynamic changes during pregnancy and postpartum: a prospective study using thoracic electrical bioimpedance. *J Mater-Fetal Neonatal Med.* 2011;24(11):1333-40. DOI: 10.3109/14767058.2011.556203
10. Taranikanti M. Physiological Changes in Cardiovascular System during Normal Pregnancy: A Review. *Indian J Cardiovasc Dis Women WINCARS.* 2018;03(02/03):062-7. DOI: 10.1055/s-0038-1676666
11. Bedson R, Riccoboni A. Physiology of pregnancy: clinical anaesthetic implications. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* 2014;14(2):69-72. DOI: 10.1093/bjaceaccp/mkt036
12. Tan E, Tan E. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2013;27(6):791-802. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2013.08.001
13. Gyselaers W, Vonck S, Staelens AS, Lanssens D, Tomsin K, Oben J, et al. Gestational hypertensive disorders show unique patterns of circulatory deterioration with ongoing pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2019 Mar 1;316(3):R210-R221. DOI: 10.1152/ajpregu.00075.2018
14. Widen EM, Gallagher D. Body composition changes in pregnancy: measurement, predictors and outcomes. *Eur J Clin Nutr.* 2014 Jun;68(6):643-52. DOI: 10.1038/ejcn.2014.40
15. Staelens AS, Vonck S, Molenberghs G, Malbrain ML, Gyselaers W. Maternal body fluid composition in uncomplicated pregnancies and preeclampsia: a bioelectrical impedance analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Sep;204:69-73. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.502
16. Sieg W, Kiewisz J, Podolak A, Jakiel G, Woclawek-Potocka I, Lukaszuk J, et al. Inflammation-Related Molecules at the Maternal-Fetal Interface during Pregnancy and in Pathologically Altered Endometrium. *Curr Issues Mol Biol.* 2022 Aug 23;44(9):3792-808. DOI: 10.3390/cimb44090260
17. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the

role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Mar;1221(1):80-7. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x

18. Abrahams VM, Kim YM, Straszewski SL, Romero R, Mor G. Macrophages and apoptotic cell clearance during pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2004 Apr;51(4):275-82. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2004.00156.x

19. Dekel N, Gnainsky Y, Granot I, Mor G. Inflammation and implantation. *Am J Reprod Immunol.* 2010 Jan;63(1):17-21. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2009.00792.x

20. Koga K, Mor G. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders. *Am J Reprod Immunol.* 2010 Jun;63(6):587-600. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00848.x

21. Salama KM, Alloush MK, Al Hussini RM. Are the cytokines TNF alpha and IL 1Beta early predictors of embryo implantation? Cross sectional study. *J Reprod Immunol.* 2020 Feb;137:102618. DOI: 10.1016/j.jri.2019.102618

22. de Los Santos MJ, Alecsandru D. Circulating cytokines during the blastocyst peri-implantation period. *Fertil Steril.* 2021 Apr;115(4):905-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.028

23. Graham C, Chooniedass R, Stefura WP, Becker AB, Sears MR, Turvey SE, et al. In vivo immune signatures of healthy human pregnancy: Inherently inflammatory or anti-inflammatory? *PLoS One.* 2017 Jun 21;12(6):e0177813. DOI: 10.1371/journal.pone.0177813

24. Morelli S, Mandal M, Goldsmith LT, Kashani BN, Ponzio NM. The maternal immune system during pregnancy and its influence on fetal development. *Research and Reports in Biology.* 2015;6:171-89. DOI: 10.2147/RRB.S80652

25. Reijnders IF, Mulders AGMGJ, Koster MPH. Placental development and function in women with a history of placenta-related complications: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018 Mar;97(3):248-57. DOI: 10.1111/aogs.13259

26. Robertson SA, Care AS, Moldenhauer LM. Regulatory T cells in embryo implantation and the immune response to pregnancy. *J Clin Invest*. 2018 Oct 1;128(10):4224-35. DOI: 10.1172/JCI122182
27. Ni L, Lu J. Interferon gamma in cancer immunotherapy. *Cancer Medicine*. 2018;7:4509-16. DOI: 10.1002/cam4.1700
28. Murphy SP, Tayade C, Ashkar AA, Hatta K, Zhang J, Croy BA. Interferon gamma in successful pregnancies. *Biology of Reproduction*. 2009;80:848-59. DOI: 10.1095/biolreprod.108.073353
29. Subha M, Pal P, Pal GK, Habeebullah S, Adithan C, Sridhar MG. Decreased baroreflex sensitivity is linked to sympathovagal imbalance, low-grade inflammation, and oxidative stress in pregnancy-induced hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(8):666-72. DOI: 10.1080/10641963.2016.1200596
30. Doria A, Cutolo M, Ghirardello A, et al. Effect of pregnancy on serum cytokines in SLE patients. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R66. DOI: 10.1186/ar3782
31. Iaccarino L, Ghirardello A, Zen M, Villalta D, Tincani A, Punzi L, et al. Polarization of TH2 response is decreased during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Reumatismo*. 2012 Dec 11;64(5):314-20. DOI: 10.4081/reumatismo.2012.314
32. Ross KM, Miller G, Culhane J, Grobman W, Simhan HN, Wadhwa PD, et al. Patterns of peripheral cytokine expression during pregnancy in two cohorts and associations with inflammatory markers in cord blood. *Am J Reprod Immunol*. 2016 Nov;76(5):406-14. DOI: 10.1111/aji.12563
33. Nayak M, Eekhoff ME, Peinhaupt M, Heinemann A, Desoye G, van Poppel MN. Cytokines and their association with insulin resistance in obese pregnant women with different levels of physical activity. *Cytokine*. 2016 Jan;77:72-8. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.11.003
34. Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, Minkwitz J, Thormann J, Chittka T, et al. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity. *PLoS One*. 2015 Mar 17;10(3):e0121971. DOI: 10.1371/journal.pone.0121971

35. Tangerås LH, Austdal M, Skråstad RB, Salvesen KÅ, Austgulen R, Bathen TF, et al. Distinct First Trimester Cytokine Profiles for Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Nov;35(11):2478-85. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305817
36. Stokkeland LMT, Giskeødegård GF, Stridsklev S, Ryan L, Steinkjer B, Tangerås LH, et al. Serum cytokine patterns in first half of pregnancy. *Cytokine.* 2019 Jul;119:188-96. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.03.013
37. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Llurba E, Gris JM. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Pregnancy: Focus on Biologics. An Updated and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017 Aug;53(1):40-53. DOI: 10.1007/s12016-016-8596-x
38. Waters JP, Pober JS, Bradley JR. Tumour necrosis factor in infectious disease. *J Pathol.* 2013 Jun;230(2):132-47. DOI: 10.1002/path.4187
39. Straszewski-Chavez SL, Abrahams VM, Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy. *Endocr Rev.* 2005 Dec;26(7):877-97. DOI: 10.1210/er.2005-0003
40. Brogin Moreli J, Cirino Ruocco AM, Vernini JM, Rudge MV, Calderon IM. Interleukin 10 and tumor necrosis factor-alpha in pregnancy: aspects of interest in clinical obstetrics. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:230742. DOI: 10.5402/2012/230742
41. Nayak M, Peinhaupt M, Heinemann A, Eekhoff ME, van Mechelen W, Desoye G, et al. Sedentary behavior in obese pregnant women is associated with inflammatory markers and lipid profile but not with glucose metabolism. *Cytokine.* 2016 Dec;88:91-8. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.08.031
42. Lindsay KL, Buss C, Wadhwa PD, Entringer S. Maternal Stress Potentiates the Effect of an Inflammatory Diet in Pregnancy on Maternal Concentrations of Tumor Necrosis Factor Alpha. *Nutrients.* 2018 Sep 6;10(9):1252. DOI: 10.3390/nu10091252
43. Azar R, Mercer D. Mild depressive symptoms are associated with elevated C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels during early to

- midgestation: a prospective pilot study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013 Apr;22(4):385-9. DOI: 10.1089/jwh.2012.3785
44. Mitchell AM, Porter K, Christian LM. Examination of the role of obesity in the association between childhood trauma and inflammation during pregnancy. *Health Psychol*. 2018 Feb;37(2):114-24. DOI: 10.1037/hea0000559
45. Farah N, Hogan AE, O'Connor N, Kennelly MM, O'Shea D, Turner MJ. Correlation between maternal inflammatory markers and fetomaternal adiposity. *Cytokine*. 2012 Oct;60(1):96-9. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.05.024
46. Taylor BD, Ness RB, Klebanoff MA, Zoh R, Bass D, Hougaard DM, et al. First and second trimester immune biomarkers in preeclamptic and normotensive women. *Pregnancy Hypertens*. 2016 Oct;6(4):388-93. DOI: 10.1016/j.preghy.2016.09.002
47. de Steenwinkel FD, Hokken-Koelega AC, de Man YA, de Rijke YB, de Ridder MA, Hazes JM, et al. Circulating maternal cytokines influence fetal growth in pregnant women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec;72(12):1995-2001. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202539
48. Atta DS, Girbash EF, Abdelwahab SM, Abdeldayem HM, Tharwat I, Ghonaim R. Maternal cytokines and disease severity influence pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Oct;29(20):3358-63. DOI: 10.3109/14767058.2015.1127342
49. Walsh JM, Mahony RM, Culliton M, Foley ME, McAuliffe FM. Impact of a low glycemic index diet in pregnancy on markers of maternal and fetal metabolism and inflammation. *Reprod Sci*. 2014 Nov;21(11):1378-81. DOI: 10.1177/1933719114525275
50. Blackmore ER, Groth SW, Chen DG, Gilchrist MA, O'Connor TG, Moynihan JA. Depressive symptoms and proinflammatory cytokines across the perinatal period in African American women. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2014 Mar;35(1):8-15. DOI: 10.3109/0167482X.2013.868879
51. Kuźmicki M, Telejko B, Lipińska D, Pliszka J, Wilk J, Wawrusiewicz-Kurylonek N, et al. The IL-6/IL-6R/sgp130 system and Th17 associated cytokines

- in patients with gestational diabetes. *Endokrynol Pol.* 2014;65(3):169-75. DOI: 10.5603/EP.2014.0023
52. Jin W, Dong C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerg Microbes Infect.* 2013 Sep;2(9):e60. DOI: 10.1038/emi.2013.58
53. Martínez-García EA, Chávez-Robles B, Sánchez-Hernández PE, Núñez-Atahualpa L, Martín-Máquez BT, Muñoz-Gómez A, et al. IL-17 increased in the third trimester in healthy women with term labor. *Am J Reprod Immunol.* 2011 Feb;65(2):99-103. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00893.x
54. Hee L, Kirkegaard I, Vogel I, Thorsen P, Skogstrand K, Hougaard DM, et al. Low serum interleukin-17 is associated with preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011 Jan;90(1):92-6. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2010.01017.x
55. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity.* 2013 Dec 12;39(6):1003-18. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.11.010
56. Taylor BD, Tang G, Ness RB, Olsen J, Hougaard DM, Skogstrand K, et al. Mid-pregnancy circulating immune biomarkers in women with preeclampsia and normotensive controls. *Pregnancy Hypertens.* 2016 Jan;6(1):72-8. DOI: 10.1016/j.preghy.2015.11.002
57. Traglia M, Croen LA, Jones KL, Heuer LS, Yolken R, Kharrazi M, et al. Cross-genetic determination of maternal and neonatal immune mediators during pregnancy. *Genome Med.* 2018 Aug 22;10(1):67. DOI: 10.1186/s13073-018-0576-8
58. Ross SH, Cantrell DA. Signaling and Function of Interleukin-2 in T Lymphocytes. *Annu Rev Immunol.* 2018 Apr 26;36:411-33. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053352
59. Holtan SG, Chen Y, Kaimal R, Creedon DJ, Enninga EA, Nevala WK, et al. Growth modeling of the maternal cytokine milieu throughout normal pregnancy: macrophage-derived chemokine decreases as inflammation/counterregulation increases. *J Immunol Res.* 2015;2015:952571. DOI: 10.1155/2015/952571
60. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines:

At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Nov;1843(11):2563-82. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2014.05.014

61. Yue CY, Zhang B, Ying CM. Elevated Serum Level of IL-35 Associated with the Maintenance of Maternal-Fetal Immune Tolerance in Normal Pregnancy. *PLoS One*. 2015 Jun 4;10(6):e0128219. DOI: 10.1371/journal.pone.0128219

62. Chatterjee P, Chiasson VL, Bounds KR, Mitchell BM. Regulation of the Anti-Inflammatory Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-10 during Pregnancy. *Front Immunol*. 2014 May 27;5:253. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00253

63. Kumar A, Begum N, Prasad S, Aggarwal S, Sharma S. RETRACTED: Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2014 Nov;102(5):1357-63.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251

64. Kaitu'u-Lino TJ, Tuohey L, Tong S. Maternal serum interleukin-33 and soluble ST2 across early pregnancy, and their association with miscarriage. *J Reprod Immunol*. 2012 Sep;95(1-2):46-9. DOI: 10.1016/j.jri.2012.06.003

65. Spence T, Allsopp PJ, Yeates AJ, Mulhern MS, Strain JJ, McSorley EM. Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. *J Pregnancy*. 2021 Feb 23;2021:6649608. DOI: 10.1155/2021/6649608

66. Salazar Garcia MD, Mobley Y, Henson J, Davies M, Skariah A, Dambaeva S, et al. Early pregnancy immune biomarkers in peripheral blood may predict preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2018 Feb;125:25-31. DOI: 10.1016/j.jri.2017.10.048

67. Kumar A, Begum N, Prasad S, Agarwal S, Sharma S. IL-10, TNF- α & IFN- γ : potential early biomarkers for preeclampsia. *Cell Immunol*. 2013 May-Jun;283(1-2):70-4. DOI: 10.1016/j.cellimm.2013.06.012

68. Cui S, Gao Y, Zhang L, Wang Y, Zhang L, Liu P, et al. Combined use of serum MCP-1/IL-10 ratio and uterine artery Doppler index significantly improves the prediction of preeclampsia. *Clin Chim Acta*. 2017 Oct;473:228-36. DOI: 10.1016/j.cca.2016.12.025

69. Kumar A, Begum N, Prasad S, Lamba AK, Verma M, Agarwal S, et al. Role of cytokines in development of pre-eclampsia associated with periodontal disease - Cohort Study. *J Clin Periodontol*. 2014 Apr;41(4):357-65. DOI: 10.1111/jcpe.12226
70. Sharma D, Singh A, Trivedi SS, Bhattacharjee J. Role of endothelin and inflammatory cytokines in pre-eclampsia - A pilot North Indian study. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Apr;65(4):428-32. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00903.x
71. Giurgescu C, Sanguanklin N, Engeland CG, White-Traut RC, Park C, Mathews HL, et al. Relationships among psychosocial factors, biomarkers, preeclampsia, and preterm birth in African American women: a pilot. *Appl Nurs Res*. 2015 Feb;28(1):e1-6. DOI: 10.1016/j.apnr.2014.09.002
72. Ma Y, Ye Y, Zhang J, Ruan CC, Gao PJ. Immune imbalance is associated with the development of preeclampsia. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(14):e15080. DOI: 10.1097/MD.00000000000015080
73. Maharaj NR, Phulukdaree A, Nagiah S, Ramkaran P, Tiloke C, Chuturgoon AA. Pro-Inflammatory Cytokine Levels in HIV Infected and Uninfected Pregnant Women with and without Preeclampsia. *PLoS One*. 2017 Jan 17;12(1):e0170063. DOI: 10.1371/journal.pone.0170063
74. Maharaj NR, Ramkaran P, Pillay S, Chuturgoon AA. MicroRNA-146a rs2910164 is associated with severe preeclampsia in Black South African women on HAART. *BMC Genet*. 2017 Jan 19;18(1):5. DOI: 10.1186/s12863-016-0469-z
75. Zubor P, Dokus K, Zigo I, Skerenova M, Pullmann R, Danko J. TNF α G308A gene polymorphism has an impact on renal function, microvascular permeability, organ involvement and severity of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 2014;78(3):150-61. DOI: 10.1159/000364865
76. Miha D, Razvan C, Malutan A, Mihaela C. Evaluation of maternal systemic inflammatory response in preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015 Apr;54(2):160-6. DOI: 10.1016/j.tjog.2014.03.006
77. Cakmak M, Yilmaz H, Bağlar E, Darcin T, Inan O, Aktas A, et al. Serum levels of endocan correlate with the presence and severity of pre-eclampsia. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(2):137-42. DOI: 10.3109/10641963.2015.1060993

78. Uckan K, Sahin HG. Serum amyloid A, procalcitonin, highly sensitive C reactive protein and tumor necrosis factor alpha levels and acute inflammatory response in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (HELLP) and eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018 Mar;44(3):440-7. DOI: 10.1111/jog.13532
79. Mundim GJ, Paschoini MC, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F, Rodrigues Júnior V. Assessment of angiogenesis modulators in pregnant women with pre-eclampsia: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Feb;293(2):369-75. DOI: 10.1007/s00404-015-3823-x
80. Cunningham MW Jr, Amaral LM, Campbell NE, Cornelius DC, Ibrahim T, Vaka VR, et al. Investigation of interleukin-2-mediated changes in blood pressure, fetal growth restriction, and innate immune activation in normal pregnant rats and in a preclinical rat model of preeclampsia. *Biol Sex Differ.* 2021 Jan 6;12(1):4. DOI: 10.1186/s13293-020-00345-0
81. Rădulescu C, Bacărea A, Huțanu A, Șincu N, Bătagă S. Helicobacter pylori infection and pre-eclampsia in a Romanian study group. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016 Dec;135(3):328-9. DOI: 10.1016/j.ijgo.2016.07.004
82. Chen Q, Zhao M, Guo F, Yin YX, Xiao JP, Stone PR, et al. The reduction of circulating levels of IL-6 in pregnant women with preeclampsia by magnesium sulphate and nifedipine: In vitro evidence for potential mechanisms. *Placenta.* 2015 Jun;36(6):661-6. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.03.009
83. Nayeri UA, Buhimschi IA, Laky CA, Cross SN, Duzyj CM, Ramma W, et al. Antenatal corticosteroids impact the inflammatory rather than the antiangiogenic profile of women with preeclampsia. *Hypertension.* 2014 Jun;63(6):1285-92. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03173
84. Kara AE, Guney G, Tokmak A, Ozaksit G. The role of inflammatory markers hs-CRP, sialic acid, and IL-6 in the pathogenesis of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Eur Cytokine Netw.* 2019 Mar 1;30(1):29-33. DOI: 10.1684/ecn.2019.0423
85. Duvan CI, Simavli S, Keskin EA, Onaran Y, Turhan NO, Koca C. Is the level

of maternal serum prohepcidin associated with preeclampsia? *Hypertens Pregnancy*. 2015 May;34(2):145-52. DOI: 10.3109/10641955.2014.988350

86. Kanninen TT, Jayaram A, Jaffe Lifshitz S, Witkin SS. Altered autophagy induction by sera from pregnant women with pre-eclampsia: a case-control study. *BJOG*. 2014 Jul;121(8):958-64. DOI: 10.1111/1471-0528.12755

87. Szarka A, Rigó J Jr, Lázár L, Beko G, Molvarec A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. *BMC Immunol*. 2010 Dec 2;11:59. DOI: 10.1186/1471-2172-11-59

88. Molvarec A, Szarka A, Walentin S, Beko G, Karádi I, Prohászka Z, et al. Serum heat shock protein 70 levels in relation to circulating cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in women with preeclampsia. *Clin Chim Acta*. 2011 Oct 9;412(21-22):1957-62. DOI: 10.1016/j.cca.2011.06.042

89. Bakheit KH, Bayoumi NK, Eltom AM, Elbashir MI, Adam I. Cytokines profiles in Sudanese women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2009 May;28(2):224-9. DOI: 10.1080/10641950802601245

90. Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, Kohli M, Jawanjal P, Rath G. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *J Clin Lab Anal*. 2019 May;33(4):e22834. DOI: 10.1002/jcla.22834

91. Roberts JM, Escudero C. The placenta in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2012 Apr 1;2(2):72-83. DOI: 10.1016/j.preghy.2012.01.001

92. Aneman I, Pienaar D, Suvakov S, Simic TP, Garovic VD, McClements L. Mechanisms of Key Innate Immune Cells in Early- and Late-Onset Preeclampsia. *Front Immunol*. 2020 Aug 18;11:1864. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01864

93. Bellos I, Karageorgiou V, Kapnias D, Karamanli KE, Siristatidis C. The role of interleukins in preeclampsia: A comprehensive review. *Am J Reprod Immunol*. 2018 Dec;80(6):e13055. DOI: 10.1111/aji.13055

94. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020 Jun;135(6):e237-e260. DOI:

10.1097/AOG.00000000000003891

95. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 May;145(Suppl 1):1-33. DOI: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Sep;146(3):390-1.

96. Bernstein PS, Martin JN, Barton JR, Shields LE, Druzin ML, Scavone BM, et al. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol*. 2017 Aug;130(2):347-57. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002115. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2019 Jun;133(6):1288.

97. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Feb 16;9(1):8. DOI: 10.1038/s41572-023-00417-6

98. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Mar;27:148-69. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.09.008

99. Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, Ives CW, Oparil S, Tita ATN. Prevention, Diagnosis, and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Comparison of International Guidelines. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Aug 27;22(9):66. DOI: 10.1007/s11906-020-01082-w

100. Pretorius T, van Rensburg G, Dyer RA, Biccard BM. The influence of fluid management on outcomes in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obstet Anesth*. 2018 May;34:85-95. DOI: 10.1016/j.ijoa.2017.12.004

101. Vincent JL, Russell JA, Jacob M, et al. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? *Crit Care*. 2014 Jul 16;18(4):231. DOI: 10.1186/cc13991

102. Peralta R, Pinsky MR, Rubery BA. Hypoalbuminemia [Internet]. Medscape. 2020 [cited 2023 Sept 18]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/166724-overview>
103. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1412-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1305727
104. Figueroa SM, Araos P, Reyes J, Gravez B, Barrera-Chimal J, Amador CA. Oxidized Albumin as a Mediator of Kidney Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Mar 8;10(3):404. DOI: 10.3390/antiox10030404
105. Navickis RJ, Greenhalgh DG, Wilkes MM. Albumin in Burn Shock Resuscitation: A Meta-Analysis of Controlled Clinical Studies. *J Burn Care Res*. 2016 May-Jun;37(3):e268-78. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000201
106. Kinoshita H, Watanabe K, Azma T, Feng GG, Akahori T, Hayashi H, et al. Human serum albumin and oxidative stress in preeclamptic women and the mechanism of albumin for stress reduction. *Heliyon*. 2017 Aug 2;3(8):e00369. DOI: 10.1016/j.heliyon.2017.e00369
107. Vázquez-Arredondo JG, Vázquez-Rodríguez JG. Plasma colloid osmotic pressure in preeclampsia. Review of the Mexican literature 1997-2018. *Cir Cir*. 2021;89(4):547-52. DOI: 10.24875/CIRU.19001263
108. Gonzalez-Suarez ML, Kattah A, Grande JP, Garovic V. Renal disorders in pregnancy: core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;73:119-30. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.06.006
109. Silva RM, Pereira SR, Rego S, Clode N. Accuracy of 12-hour urine collection in the diagnosis of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;142(3):277-82. DOI: 10.1002/ijgo.12536
110. Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, et al. Coadministration of albumin and furosemide in patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1999;55:629-34. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.00298.x
111. Soussi S, Dépret F, Benyamina M, Legrand M. Early Hemodynamic

- Management of Critically Ill Burn Patients. *Anesthesiology*. 2018 Sep;129(3):583-9. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002314
112. Eljaiek R, Heylbroeck C, Dubois MJ. Albumin administration for fluid resuscitation in burn patients: A systematic review and meta-analysis. *Burns*. 2017 Feb;43(1):17-24. DOI: 10.1016/j.burns.2016.08.001
113. Park SH, Hemmila MR, Wahl WL. Early albumin use improves mortality in difficult to resuscitate burn patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012 Nov;73(5):1294-7. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827019b1
114. Lawrence A, Faraklas I, Watkins H, Allen A, Cochran A, Morris S, et al. Colloid administration normalizes resuscitation ratio and ameliorates "fluid creep". *J Burn Care Res*. 2010 Jan-Feb;31(1):40-7. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3181cb8c72
115. Zhou S, Zeng Z, Wei H, Sha T, An S. Early combination of albumin with crystalloids administration might be beneficial for the survival of septic patients: a retrospective analysis from MIMIC-IV database. *Ann Intensive Care*. 2021 Mar 10;11(1):42. DOI: 10.1186/s13613-021-00830-8
116. Milford EM, Reade MC. Resuscitation Fluid Choices to Preserve the Endothelial Glycocalyx. *Crit Care*. 2019 Mar 9;23(1):77. DOI: 10.1186/s13054-019-2369-x
117. Soetedjo NNM, Iryaningrum MR, Damara FA, Permadhi I, Sutanto LB, Hartono H, et al. Prognostic properties of hypoalbuminemia in COVID-19 patients: A systematic review and diagnostic meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 Oct;45:120-6. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.07.003
118. Ramadori G. Albumin Infusion in Critically Ill COVID-19 Patients: Hemodilution and Anticoagulation. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 1;22(13):7126. DOI: 10.3390/ijms22137126
119. Vilotić A, Nacka-Aleksić M, Pirković A, Bojić-Trbojević Ž, Dekanski D, Jovanović Krivokuća M. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14574. DOI: 10.3390/ijms232314574

120. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020 Jun;135(6):e237-e260. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003891
121. 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 Acad Sci USA.* 2019;116:61016110. DOI: 10.1073/pnas.1817298116
122. Karaşin SS, Çift T. The Role of Ischemia-modified Albumin as a Biomarker in Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020 Mar;42(3):133-9. DOI: 10.1055/s-0040-1709662
123. 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: 10.1093/eurheartj/ehy340
124. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, et al. Preeclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019;366:12381. DOI: 10.1136/bmj.12381
125. 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: 10.3390/ijms20133263
126. 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: 10.1016/j.ajog.2020.09.026
127. 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;19:11-7. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.11.007
128. 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: 10.3389/fimmu.2018.01661
129. 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: [10.1016/j.ajog.2016.04.041](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.041)

130. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5):1496. DOI: [10.3390/ijms19051496](https://doi.org/10.3390/ijms19051496)

131. 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: [10.1016/j.preghy.2018.05.004](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.05.004)

132. 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: [10.1002/uog.17531](https://doi.org/10.1002/uog.17531)

133. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar 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: [10.1002/ijgo.12802](https://doi.org/10.1002/ijgo.12802)

134. 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:l5119. DOI: [10.1136/bmj.l5119](https://doi.org/10.1136/bmj.l5119)

135. Artiomenko VV, Berlinskaya LI. Risk factors of preeclampsia development. *Вісн. морської медицини.* 2018;1(78):108-14. DOI: [10.5281/zenodo.1240781](https://doi.org/10.5281/zenodo.1240781)

136. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді. Наказ МОЗ України № 151 від 24 січня 2022 року. [Інтернет]. Київ. 2022 [цитовано 2023 верес 19]. 52 с. Доступно: https://moz.gov.ua/uploads/7/35591-dn_151_24_01_2022_dod.pdf

137. Whittier N, Wildhagen T, Gold H. *Statistics for Social Understanding. With Stata and SPSS.* Rowman & Littlefield Pub; 2019; p. 210-45. Anwaruddin S, Januzzi JL Jr, Baggish AL, Lewandrowski EL, Lewandrowski KB. Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting. *Am J Clin Pathol.* 2005;123(01):140-5. DOI: 10.1309/4bctg5ucymqfwblr
138. Guven S, Alver A, Mentese A, Ilhan FC, Calapoglu M, Unsal MA. The novel ischemia marker 'ischemia-modified albumin' is increased in normal pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(04):479-82. DOI: 10.1080/00016340902777517
139. van Rijn BB, Franx A, Sikkema JM, van Rijn HJ, Bruinse HW, Voorbij HA. Ischemia modified albumin in normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2008;27(02):159-67. DOI: 10.1080/10641950701885147
140. Rossi A, Bortolotti N, Vescovo S, Romanello I, Forzano L, Londero AP, et al. Ischemia-modified albumin in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(02):348-51. DOI: 10.1016/j. ejogrb.2013.06.037
141. Iacovidou N, Briana DD, Boutsikou M, Liosi S, Baka S, Boutsikou T, et al. Cord blood ischemia-modified albumin levels in normal and intrauterine growth restricted pregnancies. *Mediators Inflamm.* 2008;2008:523081. DOI: 10.1155/2008/523081
142. Papageorghiou AT, Prefumo F, Leslie K, Gaze DC, Collinson PO, Thilaganathan B. Defective endovascular trophoblast invasion in the first trimester is associated with increased maternal serum ischemia-modified albumin. *Hum Reprod.* 2008;23(04):803-6. DOI: 10.1093/humrep/den029
143. Gafsou B, Lefèvre G, Hennache B, Houfflin Debarge V, DucloyBouthors AS. Maternal serum ischemia-modified albumin: a biomarker to distinguish between normal pregnancy and preeclampsia? *Hypertens Pregnancy.* 2010;29(01):101-11. DOI: 10.3109/10641950902968601
144. Delić R, Štefanović M, Krivec Š, Weber V. Statistical regression model of

- standard and new laboratory markers and its usefulness in prediction of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(04):388-92. DOI: 10.3109/14767058.2013.818121
145. Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia.* 2014;69:777-84. DOI: 10.1111/anae.12661
146. Sieve I, Münster-Kühnel AK, Hilfiker-Kleiner D. Regulation and function of endothelial glycocalyx layer in vascular diseases. *Vascul Pharmacol.* 2018;100:26-33. DOI: 10.1016/j.vph.2017.09.002
147. Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J Thromb Haemost.* 2019;17:283-94. DOI: 10.1111/jth.14371
148. Job KM, O'Callaghan R, Hlady V, Barabanova A, Dull RO. The biomechanical effects of resuscitation colloids on the compromised lung endothelial glycocalyx. *Anesth Analg.* 2016;123:382-93. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001284
149. Manna S, McCarthy C, McCarthy FP. Placental ageing in adverse pregnancy outcomes: telomere shortening, cell senescence, and mitochondrial dysfunction. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:3095383. DOI: 10.1155/2019/3095383
150. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification G. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016;353:i1753. DOI: 10.1136/bmj.i1753
151. Thind GS, Zanders S, Baker JK. Recent advances in the understanding of endothelial barrier function and fluid therapy. *Postgrad Med J.* 2018;94:289-95. DOI: 10.1136/postgradmedj-2017-135125
152. Lee P, Wu X. Review: modifications of human serum albumin and their binding effect. *Curr Pharm Des.* 2015;21(14):1862-5. DOI: 10.2174/1381612821666150302115025
153. Bermejo-Martin JF, Martín-Fernandez M, López-Mestanza C, Duque P,

Almansa R. Shared features of endothelial dysfunction between sepsis and its preceding risk factors (aging and chronic disease). *J Clin Med.* 2018;7(11):400. DOI: 10.3390/jcm7110400

154. Martell-Claros N, Abad-Cardiel M, GarcíaDonaire J, De Los Santos C, Gonzalez V, Fuentes M, et al. Hypoalbuminemia as a risk factor of preeclampsia/eclampsia in high risk pregnancy. *Journal of Hypertension.* 2019 Jul;37:e240. DOI: 10.1097/01.hjh.0000573076.28399.b1

155. Ghazali BS, Al-Taie AA, Hameed RJ. Study of the clinical significance of serum albumin level in Preeclampsia and in the detection of its severity. *American Journal of Bio Medicine.* 2014;2(8):964-74. DOI: 10.18081/2333-5106/016-110-120

156. Cao Y, Liu Y, Zhao X, et al. Adherence to a Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)- style Diet in Relation to Preeclampsia: A CaseControl Study. *Sci Rep.* 2020;10:9078. DOI: 10.1038/s41598-020-65912-2

157. Біостатистика / Москаленко В. Ф. та ін. К.: Книга плюс, 2009. 184 с.

ДОДАТОК А

Список публікацій за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Клигуненко О.М., Марзан О.О. Вплив вагітності, ускладненої прееклампсією, на основні параметри центральної і периферичної гемодинаміки та показники об'ємів водних секторів організму. *Український медичний часопис*, 2021. №2 (142) – III/IV 2021. С. 71-74. *проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та написання роботи, аналіз отриманих даних проводився спільно зі співавтором).*
2. Клигуненко О.М., Марзан О.О. Стан водних секторів у жінок із прееклампсією в перипартальному періоді. *Медицина невідкладних станів*, 2021. №7 (том 17). С. 20-23. DOI:

(Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та написання роботи, аналіз отриманих даних проводився спільно зі співавтором).

Наукові праці, що засвідчують апробацію дисертації

5. Клигуненко О.М., Марзан О.О. Гемодинаміка та водні сектори у вагітних з преєклампсією. *Матеріали тез Британо-Українського симпозиуму (БУС-13) «Актуальні питання та інноваційні технології в анестезіології та інтенсивній терапії» 21-24 квітня 2021 р. С. 28.*
6. Клигуненко О.М., Марзан О.О. Водні сектори в жінок з преєклампсією в перипартальному періоді. *Матеріали VIII Національного конгресу анестезіологів України 21-23 вересня 2021 р. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2021. №3 (96). С. 85.*
7. Клигуненко О.М., Марзан О.О. Обґрунтування включення розчину альбуміну до складу інтенсивної інфузійної терапії у жінок з преєклампсією. *Матеріали конгресу анестезіологів України 25-26 листопада 2022 р. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2022. № 3 (100). С. 45.*
8. Клигуненко О.М., Марзан О.О. Динаміка рівня цитокінів у жінок з преєклампсією в контексті включення розчину альбуміну до складу інтенсивної інфузійної терапії. *Матеріали тез Британо-Українського симпозиуму (БУС-14) «Мультидисциплінарний підхід в анестезіології та інтенсивній терапії» 16-17 грудня 2022 р. Медицина невідкладних станів, 2022. №18 (8) С. 66.*

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Британо-Український симпозиум (БУС-13) «Актуальні питання та інноваційні технології в анестезіології та інтенсивній терапії», м. Київ, 21-24 квітня 2021 р. (стендова доповідь, тези)
2. Міжнародна науково-практична конференція «Компас анестезіолога», м. Бердянськ, 3-4 вересня 2021 р. (усна доповідь)
3. VIII Національний Конгрес анестезіологів України, м. Київ, 21-23 вересня 2021 р. (стендова доповідь, тези)
4. V Міжнародний симпозиум «Нові горизонти анестезіології, інтенсивної терапії критичних станів та лікування болю», м. Дніпро, 30 вересня-01 жовтня 2021 р. (усна доповідь)
5. V міждисциплінарний науковий конгрес з міжнародною участю «Невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення в акушерстві, гінекології та перинатології», м. Київ, 11-12 листопада 2021 р. (усна доповідь)
6. Конгрес анестезіологів України КАН 2022, м. Київ, 25-26 листопада 2022 р. (стендова доповідь, тези)
7. Британо-Український симпозиум (БУС-14) «Мультидисциплінарний підхід в анестезіології та інтенсивній терапії», м. Київ, 16-17 грудня 2022 р. (стендова доповідь, тези)
8. Конгрес анестезіологів України КАН 2023, м. Київ, 12-14 жовтня 2023 р. (усна доповідь)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор
КП «Дніпропетровська обласна
дитяча клінічна лікарня» ДОР»
вул. Космічна, 13, м. Дніпро, 49100

д.мед.н. О.О. Власов



2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма праці та ін.): Використання методу неінвазивної біоімпедансометрії з метою визначення показників водних секторів організму у жінок з преєклампсією в перипартальному періоді
2. Ким і коли запропонований: Клигуненко Олена Миколаївна, Марзан Олександр Олександрович, 2021 р.
3. Джерело інформації: Клигуненко О.М., Марзан О.О. Стан водних секторів у жінок із преєклампсією в перипартальному періоді: / Медицина невідкладних станів // 2021. Том 17, №7. С. 20-23. DOI:10.22141/2224-0586.17.7.2021.244590
4. Де і коли впроваджено: КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР», 2021 р.
- 5.
6. Строки впровадження: з 1.01.2020 р. по 31.10.2021 р.
7. Загальна кількість спостережень: 60.
8. Ефективність впровадження: виявляється важливим критерієм для вибору оптимальної схеми інфузійної терапії у жінок із преєклампсією в перипартальному періоді.
9. Зауваження і пропозиції: немає

Дата 31.10 2021 р.

З.С.
Завідуюча ВАІТ акушерського стаціонару,
Максимова О.В.