



Здоров'я нації – добробут держави

Здоров'я України®  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА www.health-ua.com

Акушерство

Гінекологія

Репродуктологія

Тематичний номер • № 2 • 2024 р.

І. В. Лакно, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології № 3 Харківського національного медичного університету

## Стратегія ROSE у використанні малооб'ємної інфузійної терапії в практиці акушера-гінеколога

Сучасне уявлення про інфузійну терапію базується на концепції ROSE (аббревіатура від англ. Resuscitation, Optimization, Stabilization, Evacuation – «реанімація, оптимізація, стабілізація, евакуація»). Інфузійна терапія застосовується в комплексі заходів для досягнення клінічних цілей за рахунок адекватної перфузії тканин, протишоккових ефектів і відновлення об'єму циркулюючого русла [1]. Введення інфузійних розчинів проводиться за невідкладними показаннями і потребує динамічної оцінки для підрахунку необхідного їх об'єму. Важливим завданням є підтримання водно-електролітного балансу для забезпечення захисту внутрішніх органів. Надлишок інфузійної рідини має бути виведений спонтанно або за допомогою ультрафільтрації та діуретиків [2]. У більшості випадків інфузійна терапія передбачає великі об'єми рідинного навантаження. Проте є клінічні ситуації, коли пацієнти акушерсько-гінекологічного профілю потребують проведення інфузійної терапії у малих об'ємах. У статті розглянуто особливості й показання до використання інфузійних розчинів в акушерстві та гінекології відповідно до міжнародної стратегії ROSE.  
**Ключові слова:** малооб'ємна інфузійна терапія, мікроциркуляція, кровотік, запальні захворювання органів малого тазу, прееклампсія, стратегія ROSE, сорбітол, Реосорбілакт®.



І. В. Лакно

Малооб'ємна інфузійна терапія (МІТ) широко використовується в сучасній медицині, забезпечуючи бажані мікроциркуляторний і цитопротекторний ефекти при різних станах на фоні кризи мікроциркуляції. Через ішемію тканин рівень тканинних макроергічних речовин критично знижується, і АТФ-залежні функції, такі як механізми активного контролю об'єму рідини, що здійснюються  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-фазною помпою, починають виходити з ладу [3]. Порушення функціонування клітинних мембран виникає внаслідок набряку клітин, що може призводити до порушення гомеостазу, лізису та загибелі клітин. Збільшені в розмірах, об'єднані у функціональні одиниці клітинні елементи паренхіматозних органів стискають капілярні обмінні канали, зменшуючи капілярний кровотік і викликаючи додаткову ішемію та набряк. Відомо, що МІТ покращує результати реанімаційних заходів при лікуванні хворих із геморагічним або травматичним шоком [4]. При багатьох клінічних нозологіях і станах у практиці акушера-гінеколога використовуються принципи малооб'ємної інфузійної терапії. Водночас дуже важливим аспектом є вміст молекул полісахаридів і мікроелементів у препаратах для МІТ, які підтримують онкотичний тиск в інтерстиціальному просторі та запобігають ушкодженню мембран і набряку клітин [5]. Таким чином, МІТ можуть виконувати роль

«гідропровідника», що забезпечує необхідний рівень мікроциркуляції та транспорт кисню, а також активних компонентів лікарських засобів до тканин внутрішніх органів.

Великий об'єм інфузії може мати негативний вплив на ендотелій судин та клітини внутрішніх органів [6]. Також відомо, що додавання гіпертонічного розчину або препаратів гідроксиетилкрохмалю, який у високих дозах має нефротоксичний ефект, у якості плазмоеспандерів продемонструвало погані результати [7]. Засоби для МІТ мають містити катіони й аніони, безпечні молекули полісахаридів, які добре підтримують колоїдно-осмотичний тиск і забезпечують транспорт кисню та нутрієнтів через клітинні мембрани. Це захищає клітини від надмірного накопичення води внаслідок підвищеного вмісту іонів натрію під впливом ішемії. Гіперосмолярна дія засобів для МІТ має забезпечувати надходження рідини з міжклітинного простору в судинне русло. Саме МІТ запобігає руйнівному набряку клітин, підвищує стійкість тканин до гіповолемії та покращує наслідки лікування [8]. МІТ у пацієнтів із шоком різної етіології слід розглядати як засіб доставки ліків, а не як тимчасовий засіб для збільшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) та підвищення артеріального тиску (АТ). Вона має покращувати мікроциркуляцію та підтримувати перфузію внутрішніх органів.

Ідея МІТ є дуже простою – відновити малим об’ємом екзогенних розчинів роботу мікроциркуляторного русла без перевантаження розчинами інтерстиціального та внутрішньоклітинних просторів. З цією метою використовуються складники з високим волемічним індексом, наприклад засоби на основі багатоатомних спиртів: ксилітол і сорбітол. Відомо, що розчини сорбітолу для МІТ запобігають набряку клітин, покращують мікроциркуляцію та знижують рівень лактату [9]. Модель для оцінки градієнта осмотичного тиску в мікроциркуляторному руслі базується на наявності трьох компартментів: внутрішньоклітинного, інтерстиціального і капілярного. Сорбітол відіграє важливу роль у підтриманні градієнта онкотичного тиску між капілярним та інтерстиціальним просторами, що дозволяє підтримувати внутрішньосудинний об’єм, АТ і мікроциркуляцію [10]. Відомо, що застосування МІТ покращує перфузію внутрішніх органів і запобігає надмірному зростанню рівня лактату протягом тривалого часу. Це підтримує нирковий кровотік і забезпечує клубочкову фільтрацію навіть при втраті більш ніж половини ОЦК [11]. Тому МІТ є дієвою альтернативою значному рідинному навантаженню сольовими розчинами.

#### Чотири фази інфузійної терапії та ROSE

У цій публікації розглянуто переважно вплив МІТ на рівні мікроциркуляції з використанням принципу декомпозиції. Проте цілісність організму вимагає використання холистичного підходу. Тому має бути описано відповідність застосування препарату Реосорбілакт® у пацієнток із ЗЗОМТ відповідно до стратегії ROSE та концепції «чотирьох D» (Drug, Dosing, Duration, De-escalation – «ліки, дозування, тривалість, деескалація»), які допомагають краще розібратися у пріоритетах МІТ у гінекологічних хворих. Зокрема, чотирьох фаз рідинної терапії та концепції ROSE або SODS, що стосується динаміки інфузійної терапії й з’явилися майже одночасно [1, 24]. У цих концептуальних моделях було виділено чотири динамічні фази. Група Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) як аббревіатуру запропонувала SODS (Salvage, Optimization, Stabilization, De-escalation – «збереження, оптимізація, стабілізація, деескалація»). Однак під час Міжнародного дня академії інфузії (IFAD) явну перевагу було надано саме концепції та аббревіатурі ROSE (рисунок, панель А).

Використання гіперосмолярних розчинів 6% сорбітолу повністю відповідає вимогам до препаратів МІТ. Утім питання ефективної дози є дуже важливим. Найчастіше лікарі підходять до вибору дози лікарського засобу відповідно до закону Арндта – Шульца («Низькі дози – стимулюють, середні – пригнічують, а високі – вбивають») [23], проте зараз ми спираємося на дані доказової медицини. Оптимальну дозу, що дозволяє покращити мікроциркуляцію і забезпечити ефект «гідропровідника» антибіотиків у вогнище запалення, встановлено [18]. Для жінки із середнього вагою доза розчину Реосорбілакт® складає 600–800 мл. Терапевтичний день доцільно розпочинати з ранкової дози Реосорбілакт® 400 мл, а після цього вже вводити антибіотики. Друга доза вводиться в другій половині дня з метою дезінтоксикації з розрахунку 7 мл/кг/добу, зважаючи на фармакокінетичні процеси розподілу антибактеріальних засобів. Тривалість лікування базується на швидкості відновлення тазової гемодинаміки, а також досягнення гемодинамічної «ізоляції» вогнища запалення протягом 7–10 днів. Безумовно, перевантаження інфузіями протирічить самій ідеї МІТ, тому слід зважено підходити до використання незбалансованих інфузійних розчинів. Реосорбілакт® стимулює діурез, запобігаючи уповільненому виведенню рідини з організму.

Перелічені особливості дозволяють вважати, що використання препарату Реосорбілакт® як «гідропровідника» в комплексному лікуванні хворих на ЗЗОМТ дозволяє повністю реалізувати стратегію ROSE:

- **R (реанімація)** – системні гемодинамічний і дезінтоксикаційний ефекти;
- **O (оптимізація)** – наближення до оптимального рівня мікроциркуляції у вогнищі запалення, забезпечення ефективного надходження лікарських засобів;
- **S (стабілізація)** – підтримання артеріального притоку для профілактики ішемії та покращення лімфовенозного дренажу тканин протягом усього епізоду гострого запалення;
- **E (евакуація)** – виведення надлишків рідини із судинного русла завдяки діуретичній дії (рисунок, панель Б).

Накопичено чималий досвід використання гіперосмолярного інфузійного кристалоїдного розчину на основі багатоатомного спирту сорбітолу (Реосорбілакт®) для МІТ, який містить 6% сорбітол, основні катіони ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) і натрію лактат. Гіперосмолярний вплив стимулює надходження води з позаклітинного простору в судинне русло. Це сприяє переходу гіпокінетичного типу кровообігу в еукінетичний [12]. Реосорбілакт покращує мікроциркуляцію завдяки дезагрегантному ефекту, сприяє накопиченню глікогену в тканинах, є сповільненим засобом залужнюючої дії. Також Реосорбілакт® має виражену дезінтоксикаційну дію, стимулює діурез, посилює перистальтику кишечника [13]. Сорбітол швидко включається у загальний метаболізм: 80–90% його утилізується в печінці й накопичується у вигляді глікогену, а 5% відкладається у тканинах мозку, серцевому м’язі та скелетній мускулатурі. Лише 6–12% сорбітолу виділяється із сечею. При введенні в судинне русло із натрію лактату вивільняється  $\text{Na}$ ,  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ , які утворюють бікарбонат натрію, що призводить до збільшення лужного резерву крові. Активною вважається тільки половина введеного натрію лактату (ізомер L), а друга половина (ізомер D) не метаболізується і виділяється із сечею. Натрію хлорид швидко виводиться із судинного русла, лише тимчасово збільшуючи ОЦК [14].

Цікавим напрямком застосування препаратів для МІТ є використання їх у якості «гідропровідників» антибактеріальних засобів при запальних захворюваннях органів малого таза (ЗЗОМТ). Погіршення мікроциркуляції у вогнищі запалення визначає перебіг запальної реакції тканин, здатність до регенерації та розривання запалення без *locus minoris resistentiae*. На фоні погіршення кровотоку в басейні яєчникової артерії у пацієнток при першому епізоді гострого сальпінгоофориту відмічається загибель до 40% фолікулярного апарату яєчника. Перехід гострого запалення у хронічне зумовлений багаторазовими незавершеними епізодами гострого запалення (наявність *locus minoris resistentiae*), імуносупресією, вірусно-бактеріальною агресією та дисциркуляцією [15]. Гемодинамічна ізоляція внаслідок погіршення кровотоку в басейні маткових і яєчникових судин є захисною реакцією, яка знижує проникність антибіотиків у вогнище запалення. Стадії мікроциркуляторних порушень на фоні запалення добре відомі: спазм судин, дифузна капілярна гіперемія і капілярне пропотівання, венозна гіперемія з наступним стазом. Інтерстиціальний набряк, закриті сфінктери артеріальних капілярів призводять до зменшення артеріального притоку у 2–6 разів і формування стазу [16].

Модуляція судинної реакції за допомогою препаратів МІТ дозволяє забезпечити реалізацію принципу оптимальності в менеджменті ЗЗОМТ, а саме:

- підвищити біодоступність антибактеріальних засобів за рахунок кращого транспорту у вогнище запалення з подальшим підтриманням їх необхідної концентрації;

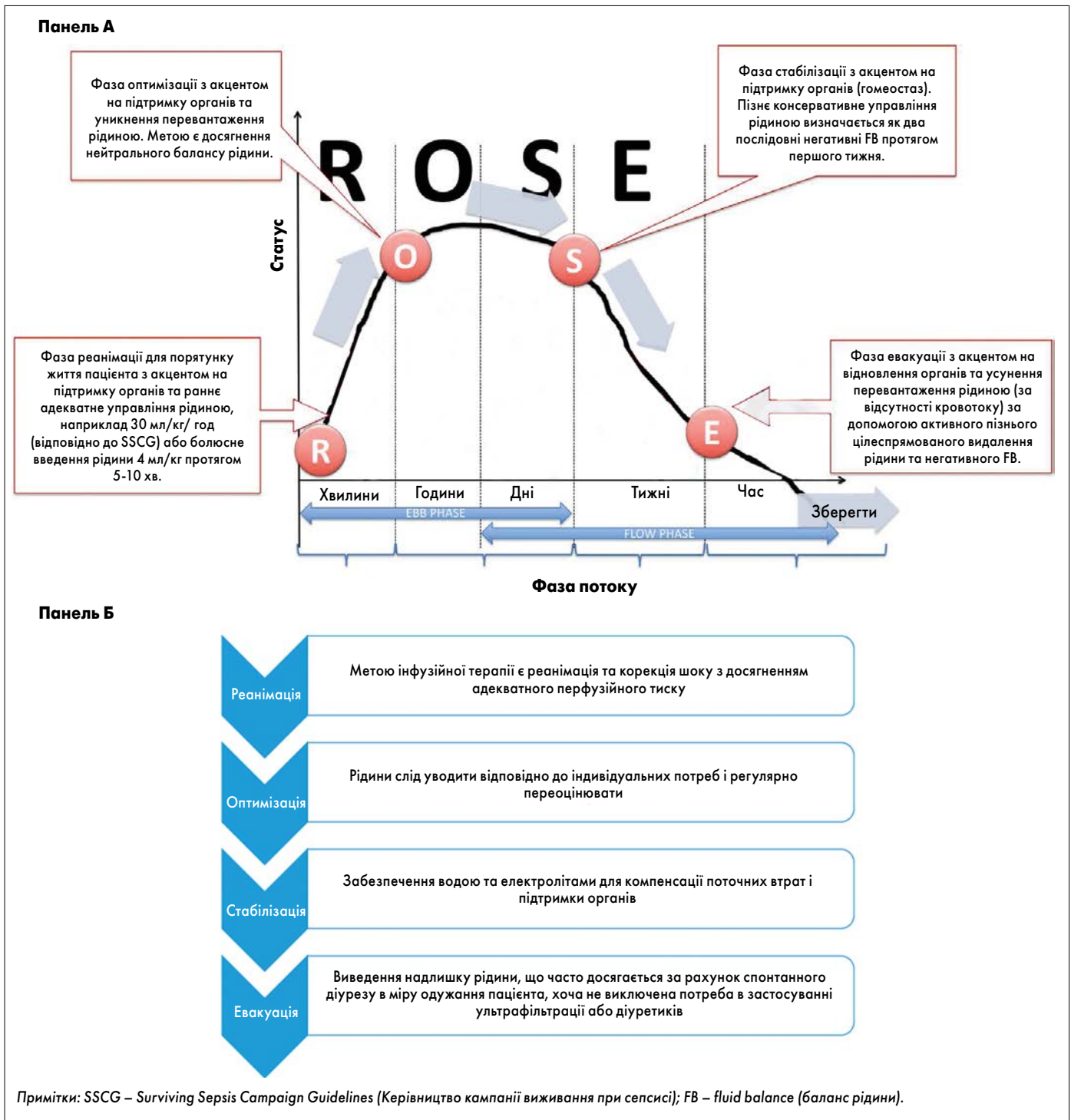


Рис. Концепція ROSE (панель А) та чотири фази інфузійної терапії (панель Б)

- сприяти кооперації імунної та судинної систем;
- забезпечити дренажу некротичних елементів і повноцінну репаративну регенерацію без locus minoris resistentiae.

Інфузійне введення розчинів із сорбітолом для MIT має ендотеліопротекторний ефект, зменшує капілярне витікання за рахунок гіперосмолярності, оптимізує лімфодренажну функцію [17]. Реосорбілакт® відкриває прекапілярні сфінктери і «вимиває» токсини з інтерстицію.

За даними міжнародного мультицентрового дослідження RheoSTAT, Реосорбілакт® у дозі 7 мл/кг/добу підтримував мікроциркуляцію та забезпечував стабільний рівень перфузії

внутрішніх органів у хворих з інфекційно-запальними станами, зокрема гнійним перитонітом. Реосорбілакт® знижував вираженість поліорганної недостатності та тяжкості стану за такими шкалами оцінювання стану, як SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) (від 2 до 0 балів), MODS II (Multiple Organ Dysfunction) та MPI (Mannheim Peritonitis Index). У цьому ж дослідженні було продемонстровано, що Реосорбілакт® зменшував рівень маркерів ендогенної інтоксикації: лейкоцитів – з 10,95 до 7,10×10<sup>9</sup> Г/л; С-реактивного білка – на 100% (з 10 до 0 мг/л); білірубину – з 16 до 11,15 мкмоль/л; частоти серцевих скорочень – з 88 до

82 уд./хв; аспаратамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ) і тромбоцитів. Застосування препарату Реосорбілакт® продемонструвало високу клінічну ефективність і безпеку, у тому числі не збільшуючи ризик розвитку набряків. Схема застосування розчину Реосорбілакт® сприяє досягненню терапевтичних цілей на ранніх стадіях перитоніту та відповідає принципам МІТ [18]. Можна вважати, що важливим механізмом забезпечення зазначеної ефективності препарату Реосорбілакт® був потенціюючий вплив на дію антибактеріальних препаратів. Тому МІТ є одним із можливих шляхів подолання антибіотикорезистентності.

Власні дані демонструють, що у жінок із ЗЗОМТ вивчення коефіцієнта псевдо-R2 за Нагелькерке підтвердило наявність залежності між підвищеним індексом резистентності маткових і яєчникових артерій за даними доплерометрії та болем унизу живота, патологічними виділеннями з піхви та лихоманкою з високою чутливістю (88,2%) і недостатньою специфічністю (60,4%). Ця модель продемонструвала значущість в однофакторному аналізі. Тобто у пацієнок із гострим сальпінгофоритом наявність запальної симптоматики (навіть за відсутності даних доплерометрії) є показанням до початку використання інфузійних препаратів вазотропної і гемореологічної дії.

Покращення внутрішньотазової гемодинаміки під впливом гіперосмолярного кристалоїдного розчину (Реосорбілакт®) для МІТ було запорукою успішного використання антибактеріального засобу Грандазол® (комбінація левофлораксацину 500 мг з орнідазолом 1000 мг), що забезпечило високу клінічну ефективність лікування ЗЗОМТ. Можна вважати, що використання гіперосмолярного кристалоїдного розчину 6% сорбітолу призводило до нормалізації мікроциркуляції в органах малого таза та активізації лімфодренажної функції. При проведенні спостереження за хворими цієї категорії було відмічено зменшення придатків у розмірах і зникнення болючості при бімануальній пальпації, а також відновлення нормальної ехоструктури маткових труб за даними ультрасонографії. Це було пов'язано з припиненням ексудативної фази запалення. Отже, нормалізація гемодинаміки була пріоритетним ефектом проведеного лікування. Сумісне призначення розчинів

Реосорбілакт® як «гідропровідника» і Грандазол® є перспективним методом для забезпечення ефективної емпіричної терапії у жінок із ЗЗОМТ [19].

### Інфузійна терапія при прееклампсії

Актуальним питанням залишається інфузійна терапія у пацієнок із прееклампсією. Відомо, що надмірне рідинне навантаження разом із неадекватним знеболенням у пологах є доведеними факторами ризику виникнення післяпологової прееклампсії [20]. З огляду на це вимоги до інфузійної терапії при прееклампсії є наступними:

- обмеження об'єму рідини, що вводиться внутрішньовенно, до 40-45 мл/год (максимально 80 мл/год);
- перевага віддається збалансованим розчинам з електролітами (розчин 6% сорбітолу для МІТ – Реосорбілакт®) задля підтримання ОЦК і запобігання капілярному пропотіванню;
- застосування синтетичних розчинів (розчини гідроксиполіакрилату і модифікованого желатину), а також натуральних колоїдів (альбумін) не має переваг перед кристалоїдами у проєкціях на материнські та перинатальні наслідки й має бути зумовлено лише абсолютними показаннями (гіповолемія, шок, кровотеча);
- синтетичні колоїди під час вагітності слід використовувати лише тоді, коли користь перевищує ризик [21].

Наявність у розчині Реосорбілакт® протинабрякового ефекту також дає змогу сподіватися на його успішне застосування у жінок із прееклампсією. МІТ є досить обґрунтованою з позицій профілактики синдрому поліорганної недостатності, особливо на фоні гіпокінетичного типу центральної материнської гемодинаміки [22].

**Отже, використання гіперосмолярного розчину сорбітолу повністю відповідає сучасним підходам до МІТ і дозволяє покращувати наслідки лікування пацієнок із ЗЗОМТ. Продемонстровані патогенетично обґрунтовані напрямки та існуючий досвід дають підстави для широкого застосування препаратів МІТ в акушерстві та гінекології.**

Список літератури знаходиться в редакції та доступний в онлайн-версії статті на сайті спеціалізованого медичного порталу Health-ua.com.

