

УДК 616.26-005/4:58

ГЛУМЧЕР Ф.С.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЬБУМИНА В ТЕРАПИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Резюме. В статье рассматриваются вопросы применения альбумина в терапии критических состояний, таких как цирроз печени, асцит, хирургические вмешательства, в том числе на сердце, термические травмы, поражения головного мозга, сепсис. Подробно изложены эффекты альбумина, перечислены преимущества альбумина по сравнению с искусственными плазмозаменителями и плазмой крови.

Ключевые слова: альбумин, гипоальбуминемия, сепсис.

Альбумин является самым распространенным белком в природе, его предназначение в организме человека поливалентно, но основных функций, выполняемых альбумином, три: сорбционно-транспортная, гемодинамическая и основной белковый резерв организма. Клиническое использование растворов альбумина в основном направлено на достижение одного из этих эффектов или их в совокупности. Кроме того, альбумин обладает рядом других ценных свойств, высокоэффективных в терапевтическом отношении, поэтому его растворы 5, 10 и 20% концентрации получают все большее применение. При всех острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости, травмах, шоке нарушается белковое равновесие. Являясь тяжелым патологическим синдромом, дисбаланс белков затрагивает процессы метаболизма — диффузию и осмос, фильтрацию и активное движение белков и ионов. Будучи нераспознанными и неустранимыми, нарушения белкового обмена определяют результат лечения основного заболевания.

В течение многих лет альбумин входил в стандарт терапии критических состояний. Однако в 1998 г. были опубликованы результаты 2 метаанализов, в которых утверждалось, что его переливание пациентам с гиповолемией, ожогами и гипоальбуминемией увеличивает риск летального исхода. Эти результаты вызвали бурные дискуссии, в ходе которых были выявлены существенные методологические недостатки данных метаанализов. Позже был проведен ряд многоцентровых контролируемых исследований по изучению безопасности растворов альбумина в терапии критических состояний, которые продемонстрировали, что применение растворов альбумина не связано с дополнительным риском развития осложнений и эффективно у определен-

ных категорий больных. Так, согласно последним Международным рекомендациям по лечению тяжелого сепсиса и септического шока (SSC-Guidelines: 2012), при проведении инфузионной терапии (реанимации/ресусцитации) у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, нуждающихся в получении больших объемов кристаллоидов, эксперты предлагают использовать в инфузионно-трансфузионной терапии именно альбумин.

Инфузионно-трансфузионная терапия — один из важнейших методов интенсивной терапии, направленный главным образом на поддержание и коррекцию гемодинамических нарушений, водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния и метаболизма. Терапевтический эффект инфузионно-трансфузионной терапии основывается на восполнении объема внутри- и внеклеточной жидкости, восстановлении нормального осмотического и онкотического давления, дезинтоксикации, поддержании необходимой концентрации электролитов, коррекции метаболических сдвигов, обменных нарушений и энергетических затрат организма, улучшении реологических, транспортных и коагуляционных параметров крови. В зависимости от этого в классификации инфузионно-трансфузионных сред различают кристаллоидные и коллоидные растворы:

— кристаллоиды — истинные растворы низкомолекулярных веществ, имеющих кристаллическую решетку в своем строении (растворы глюкозы и солевосодержащие растворы). Их отличительной чертой является свойство быстро (в течение 10–20 мин) пе-

© Глумчер Ф.С., 2014

© «Медицина неотложных состояний», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

реходить из сосудистого русла в интерстициальное пространство;

— коллоиды — взвеси макромолекулярных веществ в жидкой среде, которые подразделяются на естественные (кровь и ее компоненты — альбумин, плазма и др.) и синтетические (на основе гидроксипирролидона). Физиологический эффект коллоидов основан на повышении коллоидно-осмотического давления внутрисосудистой жидкости. Циркулируя в течение длительного времени в сосудистом русле, они способны притягивать и удерживать воду из внеклеточного пространства. Именно это их свойство — волемиический эффект является главенствующим при использовании препаратов данной группы в терапии критических состояний.

Применение растворов альбумина при всем многообразии синтетических коллоидных препаратов по-прежнему остается актуальным в инфузионно-трансфузионной терапии критических состояний в силу не только выраженного волемиического эффекта, но и других положительных свойств альбумина.

Альбумин синтезируется исключительно в клетках печени в объеме 0,2 г/кг массы тела в сутки (в процессе синтеза альбумина могут участвовать от 1/3 до 1/2 всех печеночных клеток). Количество задействованных альбуминпродуцирующих клеток печени зависит от различных факторов. Так, гормоны роста, кортизон, тиреоидный гормон, кортикотропин, тестостерон могут повышать интенсивность синтеза альбумина, а сепсис, гипертермия, стрессовые состояния, голодание замедляют данный процесс. Время полужизни синтезированного в печеночных клетках и поступившего после этого в циркуляцию альбумина составляет в среднем 21 день. Однако время полужизни экзогенного альбумина в организме значительно меньше — около 12 часов.

В организме постоянно происходит обмен альбумина между внутрисосудистым и внесосудистым пространством в результате так называемой капиллярной утечки. Принято считать, что за 1 мин обменивается 75 % воды плазмы крови, а благодаря способности хорошо связывать воду и удерживать ее в сосудистом русле альбумин играет главную роль в поддержании объема кровотока. Молекула альбумина имеет эллипсоидную форму, что способствует его хорошей растворимости и получению растворов низкой вязкости. Высокая гидрофильность альбумина обусловлена его способностью легко образовывать соединения как с анионами, так и с катионами. Один грамм альбумина способен привлекать во внутрисосудистое русло до 19 мл воды из интерстициального пространства.

Альбумин выполняет важнейшую функцию — **поддержание коллоидно-осмотического давления** (КОД) плазмы крови. Причем только 40 % всего альбумина, содержащегося в организме человека, находится во внутрисосудистом пространстве, и именно это количество на 80 % обуславливает КОД. В интерстициальном и внутриклеточном простран-

стве находятся остальные 60 % альбумина. При уменьшении содержания альбумина на 50 % происходит снижение КОД на 66 %, что сопровождается перераспределением воды из интерстициального пространства во внутрисосудистое. В венозных капиллярах альбумин адсорбирует фактически 90 % жидкости из интерстиция. Инфузия 100 мл 5% альбумина привлекает в сосудистое русло 80–100 мл жидкости, а 20% — 350–400 мл.

Помимо волемиического эффекта — важнейшего свойства альбумина, обусловленного его способностью поддерживать КОД, он также обладает **дезинтоксикационной, транспортной, антиоксидантной функцией**. Альбумин, связывая эндогенные субстанции, участвует в транспорте гормонов, аминокислот, билирубина, жирных кислот, а также нейтрализует токсины как бактериального происхождения, так и образующиеся в процессе обмена веществ. Способность связывать катионы железа, сокращать перекисидацию липидов и напрямую элиминировать радикалы пероксида и пероксинитрита благодаря наличию в молекуле альбумина тиоловой группы определяют его антиоксидантное свойство.

Альбумин способен оказывать прямое **реологическое воздействие**, улучшать местный кровоток и окислительно-восстановительный статус клеток за счет образования S-нитрозотолуолов, повышать доставку к тканям кислорода. Альбумин имеет огромное значение в **поддержании рН**. Так, обладая выраженными амфотерными свойствами (в зависимости от рН среды проявляются кислотные или основные свойства), альбумин входит в состав буферной системы (белки плазмы). При этом «мощность» белковой буферной системы составляет 7 % и находится на втором месте после бикарбонатного буфера.

Свойство альбумина связывать кальций (до 45 % в крови) способствует уменьшению проявлений нарушений обмена кальция при различных повреждениях. При снижении содержания альбумина в плазме крови соответственно отмечается увеличение ионизированного кальция (не связанного с альбумином), в то время как общая его концентрация может снижаться.

Предполагается, что альбумин обладает **про- и антикоагулянтной активностью** (снижает агрегацию тромбоцитов и способствует воздействию антитромбина III на фактор Ха). Вместе с тем проведенные исследования показывают отсутствие влияния на свертывание крови и геморрагических осложнений, связанных с введением альбумина. Изучение функций тромбоцитов при терапии различными инфузионными средами позволило установить, что альбумин «защищает» морфологическую и функциональную целостность тромбоцитов.

Гипоальбуминемия — мощный концентрационно-зависимый фактор риска осложнений и летальных исходов при острых хирургических заболеваниях. Систематизированный обзор нескольких исследований показал, что **снижение концентрации альбумина плазмы на каждые 2,5 г/л сопровождается увеличением риска смерти на 24–56 %**, что было про-

демонстрировано при обследовании 54 215 пациентов после хирургических операций. При этом были отмечены следующие причины снижения концентрации сывороточного альбумина:

1. Сниженный синтез (нутритивная недостаточность).
2. Гипертермия, системная воспалительная реакция.
3. Потеря белка: при нефротическом синдроме, экстрavasации при ожогах, кровотечениях, трансудации.
4. Перераспределение: гемодилюция, капиллярная утечка (ССВР, сепсис), снижение лимфотока.

Основной причиной гипоальбуминемии у пациентов при остро развивающемся критическом состоянии, как правило, является его перераспределение и нарушение синтеза в печени в результате острой фазовой реакции. На фоне выраженного воспалительного каскада, повреждения эндотелия и увеличения сосудистой проницаемости происходит утечка жидкости и белка в интерстиций, что приводит к отеку органов и тканей. Таким образом, альбумин может считаться неспецифическим маркером болезни, и снижение его концентрации в плазме является результатом патологических процессов, а не наоборот.

Первое многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности альбумина в медицине критических состояний было проведено в 1942 г. В нем приняли участие 200 пациентов, нуждающихся в инфузионной терапии вследствие гиповолемии после травмы, хирургических вмешательств или массивной кровопотери. Результаты исследования позволили установить, что введение альбумина приводит к быстрому и значительному улучшению состояния большинства пациентов, находящихся в критическом состоянии, без развития нежелательных явлений.

Целью следующего многоцентрового исследования, выполненного в 1944 г., было определение безопасности применения альбумина. В него были включены 600 пациентов в критическом состоянии. Данная работа подтвердила отсутствие нежелательных явлений при назначении альбумина, а исследование патологоанатомических препаратов пациентов, его получавших, не обнаружило изменений, связанных с его введением. После обнародования результатов этих исследований альбумин стал входить в стандарт терапии критических состояний, и на протяжении 60 лет его применяли практически во всех областях медицины.

В 1998 г. были проведены 2 метаанализа рандомизированных клинических исследований, целью которых стало определение влияния альбумина, применяемого по различным показаниям, на выживаемость пациентов. Ни один из этих анализов не показал преимуществ исследуемого препарата. В метаанализе Cochrane Injuries Group был выявлен более высокий уровень смертности пациентов, получавших альбумин. Эти результаты вызвали бурную дискуссию. В анализах, проведенных Wilkes и

Novickis, было учтено большее количество рандомизированных исследований и доказано, что суммарные результаты предыдущих метаанализов были ошибочными в связи с наличием данных, полученных в работах низкого качества и с существенными методологическими нарушениями. Исследования более высокого класса, такие как многоцентровые, двойные, слепые, контролируемые, выполненные на большей популяции пациентов, позволили сделать вывод о преимуществах альбумина в отношении его влияния на выживаемость. Кроме того, широкомасштабное исследование по фармнадзору, проведенное в 2001 г., продемонстрировало, что частота развития нежелательных явлений, ведущих к летальному исходу, крайне низка у пациентов, получавших альбумин.

В 2002 г. применение альбумина в отделениях интенсивной терапии Европы было оценено исследованием SOAP. В него были включены все пациенты, поступившие в ОИТ с 1 по 15 мая 2002 г. Альбумин применялся у 11,2 % пациентов, назначался по различным показаниям, в том числе у больных с онкологической патологией, циррозом печени. Результаты исследования показали, что применение альбумина было связано со снижением 30-дневной выживаемости, высокой летальностью и более длительным пребыванием в ОИТ. Однако анализ групп больных установил, что балльная оценка пациентов, получавших альбумин, по шкалам SAPS II и SOFA была значительно выше. Таким образом, по данному исследованию определить влияние инфузии альбумина на летальность было невозможно. Эта работа лишь подчеркивает, что альбумин может быть показан только определенным группам больных, в противном случае его применение может быть небезопасным.

Безопасность альбумина была рассмотрена в следующем многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании SAFE, проведенном Обществом интенсивной терапии Австралии и Новой Зеландии. Работа проводилась у пациентов в критическом состоянии и требовала проведения инфузионной терапии для поддержания или увеличения объема циркулирующей крови, с критериями ССВР и органной дисфункцией. В результате этого исследования было установлено, что использование альбумина и применение изотонического раствора натрия хлорида при инфузионной терапии пациентов в критическом состоянии эквивалентны по частоте летальных исходов, длительности пребывания в ОИТ и стационаре. Также отсутствовали различия между группами в развитии органной дисфункции и в необходимости ее коррекции. При проведении метаанализа объединенных данных 17 рандомизированных исследований ($n = 1977$) применения альбумина в сравнении с другими растворами у пациентов с тяжелым сепсисом/септическим шоком установлено, что из 961 пациента, получавших альбумин, у 279 отмечены летальные исходы. Соотношение летальных исходов среди пациентов, принимавших другие растворы, составило 343 случая

на 1016 пациентов. Таким образом, применение альбумина имело лучший результат (OR = 0,82; 95% ДИ: 0,67–1,00; $I^2 = 0\%$). При сравнении пациентов, получавших альбумин, и пациентов, получавших кристаллоиды (7 исследований, $n = 1441$), было показано, что отношение шансов наступления летального исхода было значительно меньше в группе пациентов, получавших альбумин (OR = 0,78; 95% ДИ: 0,62–0,99; $I^2 = 0\%$). В многоцентровом рандомизированном исследовании ($n = 794$) пациентов с септическим шоком сравнивалось внутривенное введение 20% раствора альбумина, которое проводилось каждые 8 часов в течение 3 дней, и внутривенное введение изотонического раствора натрия хлорида. Лечение альбумином привело к абсолютному снижению 28-дневной летальности на 2,2% (с 26,3 до 24,1%), однако статистическая значимость достигнута не была.

В 2004 г. J.L. Vincent и соавт. опубликовали результаты метаанализа 71 РКИ ($n = 3782$), в которых определялась частота осложнений у госпитальных больных, получающих альбумин. Проанализированные исследования проводились среди хирургических пациентов, больных с травмой, ожогами, гипоальбуминемией, асцитом и др. Было отмечено всего 3287 случаев осложнений, из них 515 летальных исходов и 2772 случая сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, печеночных, почечных, дыхательных и инфекционных осложнений. Общее количество осложнений было значительно ниже у пациентов, получавших альбумин (RR = 0,92; CI 0,86–0,98). Таким образом, результаты метаанализа демонстрируют, что применение альбумина у пациентов в критических состояниях снижает частоту осложнений.

G.R. Naunies и соавт. провели систематизированный обзор рандомизированных клинических исследований. Анализировалось 79 РКИ, включавших суммарно 4755 пациентов с острыми заболеваниями. Целью этого анализа было сравнение альбумина с солевыми растворами, синтетическими коллоидными растворами, отсутствием альбумина или альбумином в малых дозах. Нежелательные эффекты альбумина зафиксированы лишь в одном исследовании.

Применение альбумина у кардиохирургических пациентов. Хирургические операции на сердце были выполнены у 1559 пациентов, включенных в 31 исследование. Было установлено, что при введении альбумина КОД и градиент между КОД и давлением заклинивания легочной артерии поддерживались на уровне, в значительно большей степени соответствующем норме, по сравнению с пациентами, получающими растворы кристаллоидов. Использование растворов кристаллоидов увеличивало потребность в инфузии во время и после операции, приводило к положительному водному балансу и увеличению массы тела. При сравнении альбумина и кристаллоидных инфузионных сред в контрольных группах увеличивались фракция внутрилегочного шунтирования и накопление внесосудистой воды в легких.

Использование коллоидных инфузионных сред в виде гидроксипроксиэтилкрахмалов в сравнении с альбумином приводило к снижению количества тромбоцитов, подавлению их агрегации, увеличивало активированное тромбопластиновое и протромбиновое время, а также тяжесть послеоперационных осложнений.

Применение альбумина при хирургических вмешательствах, не связанных с операциями на сердце. Проведено 17 исследований у 999 пациентов, результаты которых продемонстрировали положительный эффект альбумина в соответствующих клинических ситуациях. Использование альбумина в комплексной инфузионной терапии у пациентов с тяжелой травмой уменьшало объем вводимой жидкости в 4 раза по сравнению с контрольными группами. Инфузия альбумина предупреждала снижение КОД, которое отмечалось у хирургических пациентов, получавших растворы кристаллоидов. Применение препарата у больных после хирургических вмешательств и в посттравматический период в целях поддержания достаточного уровня сыровоточного альбумина обеспечивало уменьшение частоты проведения повторных оперативных вмешательств. Во время выполнения абдоминальных операций инфузия растворов альбумина способствовала значительному снижению выраженности отека кишечника по сравнению с кристаллоидами и ГЭК.

Применение альбумина у пациентов с циррозом печени и асцитом. Согласно выводам 10 РКИ, в которые были включены 942 пациента с асцитом и циррозом печени, назначение альбумина может быть оправданно у данной категории больных. Дополнение альбумином общего терапевтического лапароцентеза предотвращает гиповолемию, нарушения гемодинамики и активацию ренин-ангиотензиновой системы. Исследование групп больных при проведении лапароцентеза с использованием альбумина продемонстрировало его преимущества перед альтернативными коллоидными препаратами, включая ГЭК, в коррекции гемодинамики, ограничении эвакуированной асцитической жидкости и снижении массы тела.

Эффект применения альбумина при термической травме изучался в 4 РКИ на 197 пациентах. Данные исследования показали преимущество растворов альбумина в сочетании с гипертоническими растворами, что выражалось в более низком развитии осложнений в сравнении с контрольными группами, терапия которых включала соответствующий объем гипертонических кристаллоидных растворов.

Поражение головного мозга стало критерием включения 418 больных в 4 РКИ. Инфузия 20% раствора альбумина снижала летальность, повышала качество жизни пациентов с ишемическим инсультом. Повышение онкотического давления у больных с закрытой черепно-мозговой травмой снижало частоту выраженных неврологических расстройств.

Группа исследователей под руководством J.L. Vincent провела метаанализ 90 когортных исследований. Суммарно была проанализирована

гипоальбуминемия как фактор неблагоприятного исхода у 291 433 пациентов, находящихся в критических состояниях. Результаты анализа показали, что снижение уровня альбумина на каждые 10 г/л приводит к увеличению риска летального исхода до 137 %, заболеваемости — до 89 %, а длительность пребывания в отделении интенсивной терапии и стационаре при этом возрастает на 28 и 71 % соответственно. Применение альбумина для коррекции гипоальбуминемии показало явные клинические преимущества препарата в тех группах пациентов, у которых на фоне лечения концентрация сывороточного альбумина возрастала до более чем 30 г/л. Отмечалось снижение количества осложнений и летальности. В тех группах, в которых содержание альбумина было менее 30 г/л, а также в контрольных группах различия в частоте осложнений и летальности отсутствовали.

Применение альбумина у больных с тяжелым сепсисом до сих пор остается спорным вопросом, даже несмотря на то, что на сегодняшний день проведено 79 рандомизированных исследований, посвященных данной теме. Синдром системной воспалительной реакции, часто сопровождающий сепсис, приводит к развитию относительной гиповолемии, при которой назначение альбумина целесообразно. Однако у пациентов с повышенной проницаемостью капилляров альбумин может проникать в интерстиций, что приводит к отеку тканей и органов, нарушению оксигенации и развитию полиорганной недостаточности. Тем не менее исследования на моделях повышенной капиллярной проницаемости и клинические данные у больных с септическим шоком и острым респираторным дистресс-синдромом не подтверждают факта увеличения объема жидкости в легких или ухудшения легочной функции при введении коллоидов. В результате проведения двух РКИ установлено, что альбумин в сравнении с растворами кристаллоидов снижает частоту развития отека легких и уменьшает фракцию внутрилегочного шунтирования. При сравнении альбумина с 6 и 10% ГЭК отмечено преимущество растворов альбумина, поскольку синтетические коллоидные среды вызывали увеличение тромбопластинового времени, снижение количества тромбоцитов и содержания VIII фактора.

G.S. Martin и соавт. предположили, что причиной развития острого повреждения легких у пациентов в критическом состоянии может быть не только повышенная капиллярная проницаемость, но и снижение онкотического давления на фоне гипопротейнемии. В связи с этим в 2000 г. было проведено эпидемиологическое исследование, которое продемонстрировало, что гипоальбуминемия является независимым предиктором развития и персистирования острого респираторного дистресс-синдрома, увеличения длительности ИВЛ и летальности у больных с сепсисом. Также были проведены РКИ по изучению эффективности альбумина с последующим введением фуросемида при гипопротейнемии у пациентов с ОПЛ в сравнении

с плацебо. Результаты подтвердили значительное клиническое улучшение в группе исследования по сравнению с группой контроля.

Поэтому в 2005 г. было проведено аналогичное исследование с внесением некоторых изменений. Так, группа исследования получала комбинацию «альбумин + фуросемид», а группа контроля — «плацебо + фуросемид». Критериями включения явились признаки ОПЛ при проведении искусственной вентиляции легких не менее 24 часов, отсутствие левожелудочковой недостаточности и гипопротейнемии (концентрация общего белка менее 60 г/л). Пациентам проводилась инфузия 25 г альбумина в течение 30 минут, затем 20 мг фуросемида с последующей его инфузией в течение 3 суток (в дозе 4–5 мг/ч в зависимости от уровня креатинина) для достижения отрицательного водного баланса и уменьшения массы тела на более чем 1 кг в сутки. Альбумин вводили каждые 8 часов в течение 3 суток. Аналогичная терапия проводилась и в контрольной группе, а в качестве плацебо использовался солевой изотонический раствор. На фоне проводимого лечения у пациентов исследуемой группы отмечалось улучшение оксигенации — респираторный индекс (PaO_2/FiO_2) увеличивался на 43 мм рт.ст. в первые сутки и еще на 49 мм рт.ст. на третьи сутки, в то время как в группе контроля он снижался на 24 и 13 мм рт.ст. в 1-е и 3-и сутки соответственно. Авторы отмечали более стабильную гемодинамику у пациентов, которым вводился альбумин. Это позволило сделать вывод о том, что применение альбумина с последующим введением фуросемида способствует оптимизации вентиляционно-перфузионных отношений за счет уменьшения объема внесосудистой воды в легких, стабилизации гемодинамики и модуляции оксидативного стресса и/или системной воспалительной реакции.

Это нашло подтверждение и в исследовании Б.Р. Гельфанд и соавт. с включением 12 пациентов, находящихся в критическом состоянии. У 10 больных отмечалось непрямоое острое повреждение легких вследствие абдоминального сепсиса и гестоза, у 2 больных — острый респираторный дистресс-синдром. Использование терапии альбумином, наряду с реализацией комплексного протокола лечения, позволило достаточно быстро оптимизировать показатели легочного газообмена и системной гемодинамики.

Исследование И.В. Нехаева на базе ГУ «Российский онкологический научный центр им. И.Н. Блохина РАМН», проведенное в 2008 году с участием 144 пациентов с тяжелым сепсисом/септическим шоком, позволило сделать вывод об эффективности 20% раствора альбумина в терапии данной патологии. Его применение обуславливало снижение частоты ОПЛ/ОРДС у септических больных даже в условиях онкохирургии, при которых проницаемость существенно повышена не только за счет сепсиса, но и за счет лимфодиссекции и нарушения лимфооттока.

На сегодняшний день, согласно Международному руководству по лечению тяжелого сепсиса и сеп-

тического шока (пересмотр 2012 г.), при проведении инфузионной терапии (реанимации/ресусцитации) у пациентов, нуждающихся в получении больших объемов кристаллоидов, эксперты предлагают использовать именно альбумин (уровень 2C).

Кампания «Пережить сепсис»

Международные рекомендации по лечению тяжелого сепсиса и септического шока: 2012 (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 (SSC-Guidelines: 2012))

G. Инфузионная терапия при тяжелом сепсисе

1. Следует использовать кристаллоиды в качестве предпочтительного раствора при первичной реанимации (инфузионной терапии) тяжелого сепсиса и септического шока (уровень 1B).

2. Не следует использовать гидроксэтилированные крахмалы при первичной реанимации (инфузионной терапии) тяжелого сепсиса и септического шока (уровень 1B).

3. Следует использовать альбумин при первичной реанимации (инфузионной терапии) тяжелого сепсиса и септического шока в тех случаях, когда пациенту необходимо значительное количество кристаллоидов (уровень 2C).

4. Следует использовать кристаллоиды в количестве не менее 30 мл/кг при первичной реанимации (инфузионной терапии) у пациентов с гипоперфузией тканей, вызванной сепсисом, с подозрением на гиповолемию (допускается введение эквивалентного количества альбумина). В ряде случаев может потребоваться более быстрое введение жидкости и увеличение ее объема (см. «Рекомендации по первичной реанимации») (уровень 1C).

5. Инфузионную терапию следует проводить до улучшения показателей кровообращения, о чем судят по динамическим показателям (например, изменение пульсового давления, систолического объема) или статическим показателям (например, артериальное давление, частота сердечных сокращений) (НР).

При этом следует отметить, что результаты мета-анализа подтверждают высокий уровень рекомендации **не использовать растворы ГЭК** у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, особенно учитывая факт имеющихся в наличии других инфузионных сред для стартовой инфузионной терапии. Опубликованы результаты трех последних многоцентровых РКИ по оценке 6% растворов ГЭК 130/0,4 (тетракрахмалы).

В исследовании CRYSTMAS было показано отсутствие разницы в количестве смертельных исходов при реанимации пациентов с септическим шоком между группами, принимавшими ГЭК и 0,9% изотонический раствор натрия хлорида (31 и 25,3 %, $p = 0,37$); однако мощность данного исследования была недостаточной для обнаружения разницы в показателях абсолютной летальности, которая составила 6 %.

Результаты скандинавского многоцентрового исследования в когорте пациентов с тяжелым сепсисом (исследовательская группа 6S) показали увеличение летальности в группе пациентов, получивших инфузионную терапию/ресусцитацию 6% ГЭК 130/0,42, по сравнению с пациентами, получавшими инфузионную терапию/ресусцитацию раствором Рингера ацетат (51 и 43 %, $p = 0,03$).

Исследование CHEST, которое было проведено в гетерогенной популяции пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии (ГЭК в сравнении с изотоническим солевым раствором у 7000 пациентов в критическом состоянии), не выявило разницы в показателе 90-дневной летальности между группой пациентов, получавших инфузионную терапию/ресусцитацию с использованием 6% ГЭК молекулярной массой 130 кД/0,40, и группой пациентов, получавших инфузионную терапию/ресусцитацию с использованием изотонического солевого раствора (18 против 17 %, $p = 0,26$); необходимость в проведении заместительной почечной терапии была выше в группе ГЭК (7,0 против 5,8 %; относительный риск (relative risk, RR) = 1,21; 95% доверительный интервал (confidence interval, CI), 1,00–1,45; $p = 0,04$). Отрицательное воздействие растворов ГЭК было установлено в исследованиях 6S и CHEST.

На основании вышеизложенных данных можно сделать следующие выводы:

— Применение растворов альбумина не связано с дополнительным риском развития осложнений, то есть данный инфузионный препарат обладает достаточно высокой степенью безопасности.

— Растворы альбумина не могут служить средством первой очереди для коррекции гиповолемии, кроме тех случаев, когда пациенту необходимо значительное количество кристаллоидов.

— В настоящее время альбумин следует рассматривать как препарат, имеющий свою нишу, то есть определенные показания для определенных категорий больных в критических состояниях. В частности, применение альбумина целесообразно у пациентов с сепсисом, печеночно-почечной недостаточностью, при гипопроteinемии с отечным синдромом и острым респираторным дистресс-синдромом.

В Украине растворы альбумина выпускают в 5, 10 и 20% концентрации. При применении растворов различной концентрации необходимо учитывать, что они оказывают разное фармакологическое действие.

— 5% раствор альбумина имеет равное онкотическое давление с нормальной плазмой, и его введение снижает вязкость циркулирующей крови, что, соответственно, улучшает микроциркуляцию. Введение раствора альбумина нежелательно при отеке мозга и других состояниях, когда противопоказаны инфузии большого количества жидкости.

— 10% раствор альбумина представляет слабый гиперонкотический белковый раствор, который поддерживает онкотическое давление циркулирую-

шей крови. Его применение позволяет привлекать и удерживать в сосудистом русле жидкость из интерстициального пространства, что повышает и стабилизирует кровяное давление. Поэтому 10% раствор альбумина широко применяется при шоках различного генеза.

— 20% раствор альбумина является гиперонкотическим, и при применении 200 мл этого раствора объем циркулирующей плазмы увеличивается почти на 700 мл. Такой эффект проявляется вследствие притяжения жидкости из интерстициального пространства.

Медицинской практикой доказано, что по сравнению с искусственными плазмозаменителями и плазмой крови альбумин обладает рядом преимуществ в клинической трансфузиологии:

— Инфузии растворов альбумина практически не требуют предварительной подготовки реципиента (определение группы крови и резус-принадлежности).

— Переливание небольших объемов препарата доставляет в русло реципиента значительное количество белка, обладающего высоким коллоидно-осмотическим давлением, составляющим 80 % онкотического давления всей плазмы.

— Альбумин не обладает способностью накапливаться в органах и тканях, содержит меньше по сравнению с плазмой электролитов, а также не оказывает отрицательного воздействия на организм реципиента, в частности на систему свертывания крови.

— Растворы альбумина дают более быстрый эффект по сравнению со всеми известными белковыми гидролизатами при лечении гипопроteinемии любой этиологии, что позволяет широко использовать их в области неотложной медицины, а также при применении эфферентных методов терапии.

— В технологическом процессе раствор альбумина (ЧАО «Биофарма») подвергается длительной пастеризации, что гарантирует высокую степень вирусной безопасности препарата.

— Использование в методике очистки белков альбумина (ЧАО «Биофарма») ультрафильтрации позволяет достичь показателей хорошей переносимости препарата.

Таким образом, вопрос применения **20% раствора альбумина** является актуальной проблемой инфузионно-трансфузионной терапии, требующей индивидуального подхода к каждому клиническому случаю, а также соответствия качественным требованиям производства препаратов альбумина. В данном аспекте важным является представленность на рынке Украины препарата отечественного производителя ЧАО «Биофарма» (альбумин 20%), отвечающего критериям эффективности, безопасности и хорошей переносимости, а также соответствующего требованиям ВОЗ и Европейской Фармакопеи.

Список литературы

1. Рагимов А.А., Еременко А.А., Никифоров Ю.В. Трансфузиология в реаниматологии. — М.: МИА, 2005. — С. 110-113.

2. Starling E.H. On the absorption of fluid from connective tissue spaces // *J. Physiol.* — 1896. — 19. — 312-326.

3. Weil M.H., Henning R.J., Puri V.K. Colloid oncotic pressure: clinical significance // *Crit. Care Med.* — 1979. — 7. — 113-116.

4. Gosling P. et al. Albumin and the critically ill // *Care Critically Ill.* — 1995. — 11. — 57-61.

5. Traylor R.J., Pearl R.G. Crystalloid versus colloid versus colloid: all colloids are not created equal // *Anesth. Analg.* — 1996. — 83. — 209-212.

6. Sudlow G., Birkett D.J., Wade D.N. The characterization of two specific drug binding sites on human serum albumin // *Mol. Pharmacol.* — 1975. — 11. — 824-832.

7. Peters T.J. The albumin molecule: its structure and chemical properties // *All About Albumin* / Ed. by Peters T.J. — San Diego: Academic Press, 1996. — 9-75.

8. Doweiko J.P., Nompleggi D.J. Use of albumin as a volume expander // *J. Parent. Ent. Nutr.* — 1991. — 15. — 484-487.

9. Johnson S.D., Lucas C.E., Gerrick S.J., Ledgerwood A.M., Higgins R.F. Altered coagulation after albumin supplements for treatment of oligemic shock // *Arch. Surg.* — 1979. — 114. — 379-83.

10. De Jonge E., Levi M. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review // *Crit. Care Med.* — 2001. — 29. — 1261-7.

11. Holt M.E., Ryall M.E., Campbell A.K. Albumin inhibits human polymorphonuclear leucocyte luminol-dependent chemiluminescence: evidence for oxygen radical scavenging // *Br. J. Exp. Pathol.* — 1984. — 65. — 231-241.

12. Gibbs I. et al. National VA Surgical Risk Study // *Arch. Surg.* — 1999. — 134. — 36-42.

13. Moshage H.J., Janssen J.A., Franssen J.H., Hafkenscheid J.C., Yap S.H. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation // *J. Clin. Invest.* — 1987. — 79. — 1635-1641.

14. Lloyd C.E., Kalinyak J.E., Hutson S.M., Jefferson L.S. Stimulation of albumin gene transcription by insulin in primary cultures of rat hepatocytes // *Am. J. Physiol.* — 1987. — 252. — C205-C214.

15. Fleck A., Raines G., Hawker F. et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury // *Lancet.* — 1985. — i781-784.

16. Sun X., Iles M., Weissman C. Physiologic variables and fluid resuscitation in the postoperative intensive care unit patient // *Crit. Care Med.* — 1993. — 21. — 555-561.

17. Soni N. Human albumin administration in critically ill patients. Validity of review methods must be assessed // *BMJ.* — 1998. — 317(7162). — 883-884.

18. Парк Г., Роу П. Коллоидные инфузионные растворы. Альбумин // *Инфузионная терапия.* — М.: БИНОМ-пресс, 2005. — С. 38-39.

19. Woodruff L.M., Gibson S.T. The use of human albumin in military medicine. Part II. The clinical evaluation of human albumin // *US Navy Med. Bull.* — 1942. — 40. — 791-796.

20. Janeway C.A., Gibson S.T., Woodruff L.M. et al. Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. VII. Concentrated human serum albumin // *J. Clin. Invest.* — 1944. — 23. — 465-490.

21. Haynes G.R., Navickis R.J., Wilkes M.M. Albumin administration — what is the evidence of clinical benefit? A systematic review of randomized controlled trials // *Europ. J. Anesthesiology.* — 2003. — 20. — 771-793.

22. Boldt J. The good, the bad, and the ugly: should we completely banish human albumin from our intensive care units? // *Anesth. Analg.* — 2000. — 91. — 887-895.

23. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials // *BMJ.* — 1998. — M7. — 255-240.

24. Wilkes M.M., Navickis R.J. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — 135. — 149-164.

25. Von Hoegen I., Waller C. Safety of human albumin based on spontaneously reported serious adverse events // *Crit. Care Med.* — 2001. — 29. — 994-996.

26. Vincent J.L., Sakr Y., Reinhart K. et al. Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality?

- Results of the SOAP study // *Critical Care*. — 2005. — 9. — R745-R754.
27. Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in ICU. The SAFE study // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — 350. — 2247-2256.
28. Vincent J.-L., Navickis R., Wilkes M. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin analysis of randomized, controlled trials // *Crit. Care Med.* — 2004. — 32. — 10. — 2029-38.
29. Grundmann R., von Lehdorff C. Indications for postoperative human albumin therapy in the intensive care unit — a prospective randomized study // *Langenbecks. Arch. Chir.* — 1986. — 367. — 235-246.
30. Ohqvist G., Settergren G., Bergstrom K., Lundberg S. Plasma colloid osmotic pressure during open-heart surgery using non-colloid or colloid priming solution in the extracorporeal circuit // *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1981. — 13. — 251-255.
31. Ohqvist G., Settergren G., Lundberg S. Pulmonary oxygenation, central haemodynamics and glomerular filtration following cardiopulmonary bypass with colloid or noncolloid priming solution // *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1981. — 15. — 257-262.
32. Sade R.M., Stroud M.R., Crawford Jr. F.A., Kratz J.M., Dearing J.P., Bartles D.M. A prospective randomized study of hydroxyethyl starch, albumin, and lactated Ringer's solution as priming fluid for cardiopulmonary bypass // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1985. — 89. — 713-722.
33. Hoeft A., Korb H., Mehthorn U., Stephan H., Sonntag H. Priming of cardiopulmonary bypass with human albumin or Ringer lactate: effect on colloid osmotic pressure and extravascular lung water // *Br. J. Anaesth.* — 1991. — 66. — 73-80.
34. London M.J., Franks M., Verrier E.D., Merrick S.H., Levin J., Mangano D.T. The safety and efficacy of ten percent pentastarch as a cardiopulmonary bypass priming solution. A randomized clinical trial // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1992. — 104. — 284-296.
35. Marelli D., Paul A., Samson R., Edgell D., Angood P., Chiu R.C. Does the addition of albumin to the prime solution in cardiopulmonary bypass affect clinical outcome? A prospective randomized study // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1989. — 98. — 751-756.
36. Boldt J., Zickmann B., Ballesteros B.M., Stiertmann F., Hempelmann G. Influence of five different priming solution on platelet function in patients undergoing cardiac surgery // *Anesth. Analg.* — 1992. — 74. — 219-225.
37. Jenkins I.R., Curtis A.P. The combination of mannitol and albumin in the priming solution reduces positive intraoperative fluid balance during cardiopulmonary bypass // *Perfusion.* — 1995. — 10. — 301-305.
38. Kirklin J.K., Lell W.A., Kouchoukos N.T. Hydroxyethyl starch versus albumin for colloid infusion following cardiopulmonary bypass in patients undergoing myocardial revascularization // *Ann. Thorac. Surg.* — 1984. — 37. — 40-46.
39. Boldt J., Knothe C., Zickmann B., Andres P., Dapper F., Hempelmann G. Influence of different intravascular volume therapies on platelet function in patients undergoing cardiopulmonary bypass // *Anesth. Analg.* — 1993. — 76. — 1185-1190.
40. Mastroianni L., Low H.B., Rollman J., Wagle M., Bleske B., Chow M.S. A comparison of 10% pentastarch and 5% albumin in patients undergoing open-heart surgery // *J. Clin. Pharmacol.* — 1994. — 34. — 34-40.
41. Brutocso D., Bratton S.L., Thomas J.R., Lynn A.M. Comparison of hetastarch with albumin for postoperative volume expansion in children after cardiopulmonary bypass // *J. Cardiothorac. Vasc. Anaesth.* — 1996. — 10. — 348-351.
42. Shah D.M., Browner B.D., Dutton R.E., Newell J.C., Powers Jr. S.R. Cardiac output and pulmonary wedge pressure. Use for evaluation of fluid replacement in trauma patients // *Arch. Surg.* — 1977. — 112. — 1161-1168.
43. Virgilio R.W., Rice C.L., Smith D.E. et al. Crystalloid vs colloid resuscitation: is one better? A randomized clinical study // *Surgery.* — 1979. — 85. — 129-139.
44. Zetterstrom H., Hedstrand U. Albumin treatment following major surgery. I. Effects on plasma oncotic pressure, renal function and peripheral oedema // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 1981. — 25. — 125-132.
45. Zetterstrom H. Albumin treatment following major surgery. II. Effects on postoperative lung function and circulatory adaptation // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 1981. — 25. — 133-141.
46. Hielsen O.M., Engell H.C. Extracellular fluid volume and distribution in relation to changes in plasma colloid osmotic pressure after major surgery. A randomized study // *Acta Chir. Scand.* — 1985. — 151. — 221-225.
47. Grundmann R., Heistermann S. Postoperative albumin infusion therapy based on colloid osmotic pressure. A prospectively randomized trial // *Arch. Surg.* — 1985. — 120. — 911-915.
48. Prien T., Backhaus N., Pelster F., Pircher W., Bunte H., Lawin P. Effect of intraoperative fluid administration and colloid osmotic pressure on the formation of intestinal edema during gastrointestinal surgery // *J. Clin. Anesth.* — 1990. — 2. — 317-323.
49. Gines P., Tito L., Arroyo V. et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis // *Gastroenterology.* — 1988. — 94. — 1493-1502.
50. Gascia-Compean D., Zacarias Villareal J., Bahens Cuevas H. et al. Total therapeutic paracentesis (TTP) with and without intravenous albumin in the treatment of cirrhotic tense ascites: a randomized controlled trial // *Liver.* — 1993. — 13. — 233-238.
51. Luca A., Garcia-Pagan J.C., Bosch J. Beneficial effects of intravenous albumin infusion on the hemodynamic and humoral changes after total paracentesis // *Hepatology.* — 1995. — 22. — 753-758.
52. Gines A., Fernandez-Esparrach G., Monescillo A. et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis // *Gastroenterology.* — 1996. — 111. — 1002-1010.
53. Altman C., Bernard B., Roulot D., Vitte R.L., Ink O. Randomized comparative multicenter study of hydroxyethyl starch versus albumin as a plasma expander in cirrhotic patients with tense ascites treated with paracentesis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1998. — 10. — 5-10.
54. Recinos P.R., Hartford C.A., Ziffren S.E. Fluid resuscitation of burn patients comparing a crystalloid with a colloid containing solution: a prospective study // *J. Iowa Med. Soc.* — 1975. — 65. — 426-432.
55. Jelenko 3rd C., Williams J.B., Wheeler M.L. et al. Studies in shock and resuscitation. I. Use of a hypertonic, albumin-containing, fluid demand regimen (HALFD) in resuscitation // *Crit. Care Med.* — 1979. — 7. — 157-167.
56. Goslinga H., Eijzenbach V., Heuvelmans J.H. et al. Custom-tailored hemodilution with albumin and crystalloids in acute ischemic stroke // *Stroke.* — 1992. — 23. — 181-188.
57. Tomita H., Ito U., Tone O., Masaoka H., Tominaga B. High colloid oncotic therapy for contusional brain edema // *Acth. Neurochir. (Wien).* — 1994. — 60. — 547-549.
58. Goldwasser P., Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk // *J. Clin. Epidemiol.* — 1997. — 50. — 693-703.
59. Vincent J.L., Dubois M.J. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials // *Ann. Surg.* — 2003 Mar. — 237(3). — 319-34.
60. Brown R.O., Bradley J.E., Bekemeyer W.B., Luther R.W. Effect of albumin supplementation during parenteral nutrition on hospital morbidity // *Crit. Care Med.* — 1988. — 16. — 1177-1182.
61. Hondebrink Y., Jeekel L., Nijhuis J.O., Woitties A.J. Restoration of colloid osmotic pressure in hypoalbuminemic patients // *Intensive Care Med.* — 1997. — 23. — S138.
62. Woittiez A.J., van Baal J.G. Increased risk of death in critically ill patients after treatment with human albumin? // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* — 1998. — 142. — 2161-2162.
63. Allison S.P., Lobo D.N. Albumin administration should not be avoided // *Crit. Care.* — 2000. — 4(3). — 147-150.
64. Offringa M. Excess mortality after human albumin administration in critically ill patients. Clinical and pathophysiological evidence suggests albumin is harmful // *BMJ.* — 1998. — 317. — 223-4.
65. Berger A. Science commentary: Why albumin may not work // *BMJ.* — 1998. — 317. — 240.
66. Practice parameters for hemodynamic support in adult patients in sepsis. Task Force of Amer. College of Critical Care Med. // *Soc. Crit. Care.* — 1999.

67. Rackow B.C., Falk J.L., Fein I.A. et al. Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock // *Crit. Care Med.* — 1983. — 11. — 839-850.

68. Metildi L.A., Shackford S.R., Virgilio R.W., Peters R.M. Crystalloid versus colloid in fluid resuscitation of patients with severe pulmonary insufficiency // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1984. — 158. — 207-212.

69. Falk J.L., Rackow E.C., Astiz M.B., Weil M.H. Effects of hetastarch and albumin on coagulation in patients with septic shock // *J. Clin. Pharmacol.* — 1988. — 28. — 412-415.

70. Rackow E.C., Mecher C., Astiz M.E., Griffel M., Falk J.L., Weil M.H. Effects of pentastarch and albumin infusion on cardiorespiratory function and coagulation in patients with severe sepsis and systemic hypoperfusion // *Crit. Care Med.* — 1989. — 17. — 394-398.

71. Mangialardi R.J., Martin G.S. et al. Hypoproteinemia predicts acute respiratory distress syndrome development, weight gain, and

death in patients with sepsis // *Crit. Care Med.* — 2000. — 28. — 3137-3145.

72. Martin G.S., Mangialardi R.J. et al. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury // *Crit. Care Med.* — 2002. — 30. — 2175-2182.

73. Martin G. et al. RCT of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury // *Crit. Care Med.* — 2005. — 33. — 8. — 1681-1687.

74. Ткаченко Л.Л., Гореликова Л.Г., Баранчук Ю.О. Раствор альбумина в клинической трансфузиологии // Гематология і переливання крові: Мат-ли V з'їзду гематол. та трансфузіол. України з міжнародною участю «Підсумки та перспективи розвитку гематології та трансфузіології в Україні» 20–22 травня 2008 року. Україна, м. Вінниця / За ред. П.М. Перехрестенко. — К.: Аміка-Н, 2008. — Вип. 34, Т. 2. — С. 248-252.

Получено 10.01.14 ■

Глумчер Ф.С.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,
м. Київ

МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬБУМІНУ В ТЕРАПІЇ КРИТИЧНИХ СТАНІВ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Резюме. У статті розглядаються питання застосування альбуміну в терапії критичних станів, таких як цироз печінки, асцит, хірургічні втручання, у тому числі на серці, термічні травми, ураження головного мозку, сепсис. Докладно викладені ефекти альбуміну, перераховані переваги альбуміну порівняно зі штучними плазмозамінниками та плазмою крові.

Ключові слова: альбумін, гіпоальбумінемія, сепсис.

Glumcher F.S.

National Medical University named after A.A. Bogomolets,
Kyiv, Ukraine

POSSIBLE APPLICATIONS OF ALBUMIN IN THE THERAPY OF CRITICAL CONDITIONS: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Summary. The article examines the use of albumin in the treatment of critical conditions, such as liver cirrhosis, ascites, surgical interventions, including heart surgeries, thermal injury, brain injury, sepsis. Effects of albumin are described in detail, advantages of albumin compared with artificial plasma substitutes and blood plasma are specified.

Key words: albumin, hypoalbuminemia, sepsis.