

Черний В.И.

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

Роль и место альбумина в современной инфузионно-трансфузионной терапии

Резюме. Инфузионно-трансфузионная терапия (ИТТ) является одним из главных инструментов влияния на гомеостаз в критических условиях различной природы. В настоящее время это один из важнейших компонентов анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии. Тем не менее неправильное восстановление баланса жидкости было одной из основных причин смертности в отделениях интенсивной терапии и в послеоперационном периоде в 80-х годах двадцатого века. Назначение любой инфузионной среды является вмешательством во внутреннюю среду организма, которое изменяет в большей или меньшей степени показатели водно-солевого обмена, кислотно-щелочного состояния, осмолярности. Поэтому клиницисту целесообразно учитывать основные положения водно-электролитного обмена и их изменение под влиянием ИТТ, информацию о функции и дисфункции сосудистого эндотелия, свойства различных внутривенных жидкостей и возможности мониторинга гемодинамики для определения адекватности ИТТ. Большое значение для удержания и перемещения воды по жидкостным секторам имеет так называемое коллоидно-осмотическое давление (КОД) плазмы, или онкотическое давление, создаваемое белками плазмы. По мнению некоторых исследователей, КОД является основным фактором, определяющим движение воды между тканями и капиллярами. При назначении объемной корригирующей инфузии следует учитывать значение КОД. Сама операция вызывает транссудацию жидкости из сосудистого русла, а гиперволемию значительно увеличивает это движение. Инфузия кристаллоидных растворов во время операции на брюшной полости приводит к снижению сердечного выброса у половины пациентов. Считается, что создание внутрисосудистой нормоволемии во время операции оптимально, чтобы защитить эндотелиальный гликокаликс (ЭГ), уменьшить медиаторы воспаления при патологических изменениях, свести к минимуму транскapиллярный обмен жидкости путем поддержания белков ЭГ. Ограничительный режим внутривенных инфузий значительно снижает риск послеоперационных осложнений. Хирургическим больным с высоким риском подходит режим целевой управляемой инфузионной терапии. Необходимо отметить, что среди коллоидных препаратов нет альтернативы по полифункциональности действия естественному коллоиду альбумину. Применение препарата 20% альбумина является эффективным, но требует дифференцированного подхода к лечению и проведения дальнейших крупномасштабных исследований, обладающих высокой достоверностью с точки зрения доказательной медицины.

Ключевые слова: сосудистый эндотелий; альбумин; коллоиды; инфузионно-трансфузионная терапия; обзор

Инфузионно-трансфузионная терапия (ИТТ) — один из важнейших методов воздействия на различные звенья гомеостаза при проведении интенсивной терапии в периоперационном периоде, при лечении критических состояний различной этиологии. Коллоидно-кристаллоидная дилемма с позиций доказательной медицины на сегодняшний день пока не имеет решения.

Продолжаются дискуссии относительно количества и качества растворов, применяемых во время обширных операций и в послеоперационном периоде, при проведении интенсивной терапии при критических состояниях и различных заболеваниях [1–3]. Существуют публикации о ятрогенной гиперволемии после операции, которая приводит к осложнениям и повышению послеоперационной летальности [4–6].

Следует помнить, что применение инфузионных сред представляет собой вмешательство во внутреннюю среду организма. Поэтому правильное применение инфузионных сред возможно только на основе базисных понятий о водно-электролитном обмене, кислотно-основном гомеостазе, о функции и дисфункции сосудистого эндотелия, о свойствах различных инфузионных препаратов и возможностях мониторинга гемодинамики для контроля за адекватностью проводимой инфузионной терапии (ИТ).

Организм стремится к постоянству водно-электролитного гомеостаза, прежде всего его основных констант — концентрации основных электролитов, осмолярности, pH, нормогидратации жидкостных компартментов. Движение электролитов в водных пространствах подчиняется физиологическим законам: электронеутральности и осмолярности. Осмотическое давление крови является одним из наиболее жестко детерминированных параметров внутренней среды организма. Осмолярность крови в норме составляет от 280 до 295 мосм/л. Основными компонентами осмограммы плазмы являются натрий, хлор, бикарбонат, мочевины, глюкоза, другие катионы и анионы [7].

По закону осмолярности, во всех жидкостных системах организма, между которыми существует свободный обмен водой, устанавливается одно и то же осмотическое давление. Между водными пространствами находится полупроницаемая мембрана — важнейшая структурно-функциональная единица жидкостного, электролитного и кислотно-основного гомеостаза, характерным свойством которой является свободная проницаемость для воды и некоторых растворенных в ней компонентов (например, мочевины), сочетающаяся с затрудненной проницаемостью для других веществ (например, коллоидных молекул).

Основные жидкие среды организма распределены в трех водных секторах, или компартментах: внутрисосудистом, интерстициальном (межклеточном) и внутриклеточном. Между этими компартментами постоянно происходит интенсивный обмен водой и всевозможными молекулами, основанный на таких физико-химических явлениях, как диффузия и осмос [7].

Огромное значение для удержания и перемещения воды имеет так называемое коллоидно-осмотическое давление плазмы (КОД), или онкотическое давление, создаваемое белками плазмы. КОД часто путают с осмолярностью, но оно составляет только 1/150 осмолярности (около 2 мосм/л), создается крупномолекулярными частицами белков и выражается, как правило, в миллиметрах ртутного столба (25 мм рт.ст.). Термином «коллоид» обозначают крупные гелеобразующие молекулы с молекулярным весом, превышающим 10 000 Да. 80 % КОД плазмы создается альбумином, 16–18 % — глобулинами и 2 % — белками свертывающей системы

крови [8]. Таким образом, КОД, или онкотическим давлением, является часть осмотического давления, создаваемая не фильтруемые через капиллярную стенку коллоидными молекулами. По мнению ряда исследователей, именно КОД плазмы является основным фактором, регулирующим перемещение воды между тканями и капиллярами, так как для неорганических ионов проницаемость эндотелия высокая, а для полимерных ионов, в том числе для белков, низкая (в норме) и возрастает при патологии [9].

Эндотелиальные клетки сосудистой мембраны имеют три поверхности: нетромбогенную (люминальную), адгезивную (аблюминальную) и когезивную (контактную). Люминальная поверхность, обращенная в просвет сосуда, является нетромбогенной и лишена электронно-плотного соединительнотканного вещества, но обладает сложной и многокомпонентной, в основном углеводно-белковой системой, называемой эндотелиальным гликокаликсом (ЭГ) [10, 11].

Согласно концепции «двойного протекторного слоя» сосудистой стенки, ЭГ предстает первым барьером, стоящим на ее защите. Состав ЭГ определяется группой протеогликанов, гликопротеинов и гликозаминогликанов. Выделяют группу мембранных протеогликанов (связанных с мембранами эндотелиальных клеток синдеканов и глипиканов) и растворимых (перлекан, бигликан, версикан, декорин, мимекан). Его растворимые компоненты существуют в динамическом равновесии с кровью и играют важную роль в поддержании целостности эндотелиального слоя. Между растворимыми компонентами ЭГ и протекающей кровью существует динамическое равновесие, что позволяет обособлять эндотелиальный поверхностный слой, который имеет толщину примерно 1 мкм и связывает около одного литра плазмы крови. Благодаря своей многокомпонентности и расположению на границе системы циркуляции крови, ЭГ участвует в поддержании сосудистого гомеостаза. Это молекулярный фильтр, задерживающий белки и увеличивающий онкотическое давление в эндотелиальном поверхностном слое [10]. Расположение ЭГ на стратегической границе между кровотоком и сосудистым эндотелием обуславливает его влияние на распределение жидкости между тканью и сосудистой системой: фильтрация жидкости через сосудистый барьер определяется онкотическим градиентом давления внутри эндотелиального поверхностного слоя [12].

Меняется классическое представление о том, что основным фактором, определяющим внутрисосудистый объем, является действие разнонаправленных сил — гидростатического и КОД внутрисосудистой и внесосудистой жидкости. Именно различия между данными теоретических расчетов фильтрации жидкостей в микрососудах и экспериментально полученными результатами указывают на существование ЭГ [13]. Поэтому классическая концепция Старлинга трансфор-

мировалась в концепцию «двойного барьера»: сосудистый барьер составляют когезивная (контактная) поверхность эндотелиальных клеток и эндотелиальный поверхностный слой ЭГ. Фильтрационные свойства капиллярной стенки определяются наличием на ее эндотелиальной поверхности (поверх трансэндотелиальных каналов и областей межклеточных контактов) волокнистой пористой матрицы ЭГ [10].

При назначении инфузии волюмкорректоров необходимо учитывать величину их КОД. Исследовано изменение КОД плазмы в связи с оперативным вмешательством и проводимой ИТ. Доказано снижение КОД плазмы в раннем послеоперационном периоде у пациентов, не получающих никакой инфузии во время операции или получающих инфузию кристаллоидных растворов [9]. С другой стороны, гиперонкотическое состояние может приводить к клеточной дегидратации, гиперволемии, снижению скорости клубочковой фильтрации [14].

При повреждении капиллярной стенки ни гидростатическое, ни онкотическое давление плазмы не коррелирует с транскапиллярной фильтрацией [11].

КОД является важным фактором, влияющим на результат лечения больных в послеоперационном периоде и в интенсивной терапии.

Периоперационное снижение КОД связывают с кровопотерей и ее коррекцией гипоонкотическими растворами, катаболической фазой белкового обмена, с повышенной проницаемостью сосудистой стенки в условиях тканевой гипоксии и ацидоза. Такую периоперационную экстравазацию исследователи связывают с повреждением ЭГ, который действует как первичный молекулярный фильтр, создавая эффективный онкотический градиент в пределах малого пространства [9, 15].

Для транскапиллярного обмена жидкости решающей является разница гидростатического и онкотического давления крови и пространства под эндотелиальным гликокаликсом, а не интерстиция. Установлено, что болюсное введение коллоидов повышает экстравазацию плазменного белка у пациентов с интактной сердечно-сосудистой и дыхательной системой [15].

При гиперволемии около 60 % влитого объема коллоида переходит непосредственно в интерстициальное пространство. Поэтому проблематична нагрузка коллоидом больного до развития ожидаемой гиповолемии [16].

Гликокаликс играет фундаментальную роль в процессах микроциркуляции, в инициации и регуляции свертывания крови и развития системного воспалительного ответа. Терапевтические стратегии, направленные на защиту этого тонкого слоя, плохо изучены, и необходимы дальнейшие исследования [11].

В периоперационном повреждении ЭГ участвуют медиаторы воспаления, предсердный на-

триуретический пептид, высвобождаемый при ятрогенной гиперволемии, поэтому невозможно полностью избежать его повреждения и интерстициального отека. Тем не менее самым рациональным подходом является поддержание нормального объема циркулирующей крови (ОЦК) без гиперволемических пиков [16].

Патофизиологический механизм экстравазации коллоида при интактном сосудистом барьере требует объяснения. Здоровый гликокаликс должен поддерживать нормальную проницаемость, в том числе и для коллоидов. Повреждение эндотелиального слоя ЭГ увеличивает проницаемость, вызывая развитие интерстициального отека у больных с тяжелой эндотелиальной дисфункцией, связанной не только с травмой, воспалением, но и с гиперволемией. Деструкция эндотелиального поверхностного слоя приводит к возврату гидродинамики к классическому уравнению Старлинга, но в условиях высокого интерстициального КОД, что приводит к катастрофическому отеку тканей [16].

Волюмкоррекция — важнейшее направление инфузионной (инфузионно-трансфузионной) терапии, задачами которой, с одной стороны, является коррекция гиповолемии и восстановление оптимального качественного состава плазмы крови, а с другой — коррекция гиперволемии — мероприятия, направленные на уменьшение объема ОЦК (рестрикция потребления жидкости, назначение диуретиков, ультрафильтрация и т.д.) [1].

Жидкости, используемые для волюмкоррекции, называют волюмкорректорами (корректорами объема, плазмозаместителями, плазморасширителями, плазмозаменителями). Существуют различные классификации волюмкорректоров. Чаще всего плазмозаместители делят на две большие группы — кристаллоиды и коллоиды, а в пределах коллоидов выделяют следующие основные подгруппы инфузионных сред: среды на основе человеческого белка; синтетические коллоиды (среды на основе желатина, гидроксипропилированного крахмала, декстрана, многоатомных спиртов (сорбилакт, реосорбилакт и др.)).

Однако ведущее значение для удержания и перемещения воды имеет коллоидно-осмотическое давление плазмы (онкотическое давление), создаваемое белками плазмы (альбуминами и гамма-глобулинами). Именно белковая составляющая общего давления оказывается единственно значимой для перехода жидкости через сосудистую стенку, так как солевые и неэлектролитные компоненты общего осмотического давления по обе стороны гистогематических барьеров уравновешены. Следовательно, при введении кровезаменителя с КОД выше, чем у плазмы крови, создаются условия для поступления жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло [1].

Среди коллоидных препаратов естественный коллоид альбумин считается золотым стандартом коллоидных плазмозаменителей. Вопрос о роли и

месте альбумина в составе инфузионной терапии остается предметом дискуссии, продолжающейся уже много лет. Изучаются эффективность и безопасность препарата, а также показания к применению при различных критических состояниях.

Альбумин синтезируется исключительно в клетках печени в количестве 10–16 г в сутки. Время полужизни синтезированного в печеночных клетках и поступившего после этого в циркуляцию альбумина составляет 19–20 дней. Однако время полужизни экзогенного альбумина в организме значительно меньше — около 12 часов [18].

Исключительна роль альбумина в поддержании КОД плазмы крови. Установлено, что 40 % всего альбумина, содержащегося в организме человека, находится во внутрисосудистом пространстве, а в интерстициальном и внутриклеточном пространстве находятся остальные 60 % альбумина. При снижении КОД происходит перераспределение воды из интерстициального пространства во внутрисосудистое [19].

Альбумин обладает молекулярной массой около 69 000 дальтон. Около двух третей этого белка образуют постоянно обновляющуюся часть, располагающуюся в интерстициальном пространстве. Альбумин движется из внутрисосудистого пространства в интерстициальное, возвращаясь в сосуды по лимфатической системе. Подобное движение оценивают по периоду полувыведения (в норме 16–18 часов) или по скорости транскапиллярной утечки [20]. Волемиические эффекты альбумина обусловлены его высокой онкотической активностью: 1 г препарата связывает 18 мл воды. 5% раствор альбумина изонкотический, имеет КОД 20 мм рт.ст., остается во внутрисосудистом пространстве при условии, что капиллярная мембрана не изменена. 20% и 25% растворы альбумина — гиперонкотические, имеют КОД 80–100 мм рт.ст., а потому обладают способностью увеличивать внутрисосудистый объем за счет притягивания жидкости из интерстициального пространства. Инфузия 100 мл 5% альбумина привлекает в сосудистое русло 80–100 мл жидкости, а 20% — 350–400 мл [20].

Эффективность поддержания объема плазмы альбумином определяется динамическим перераспределением его между внутри- и внесосудистым пулами альбумина. Вследствие быстрого обмена с внесосудистым пулом (более 50 % альбумина находится вне сосудистого русла) увеличение объема плазмы за счет 5% раствора альбумина весьма незначительное, а длительность его внутрисосудистой циркуляции составляет приблизительно 1,5–4 часа. Поэтому для создания и поддержания высокого волемиического эффекта необходимо введение больших объемов альбумина в высоких концентрациях.

Альбумин обладает прямым реологическим воздействием, улучшает местный кровоток и окислительно-восстановительный баланс в клетках за счет образования S-нитрозотолуолов, повышает доставку к тканям кислорода. Альбумин составляет основу

белковой буферной системы, так как обладает амфотерными свойствами и в зависимости от pH среды проявляет кислотные или основные свойства. Мощность белковой буферной системы составляет 7 % и находится на втором месте после бикарбонатного буфера [1].

Известно свойство альбумина связывать кальций (до 45 % в крови), что способствует уменьшению проявлений нарушений обмена кальция при различных повреждениях. Проведенные исследования показывают отсутствие влияния альбумина на свертывание крови. Предполагается, что альбумин обладает про- и антикоагулянтной активностью (снижает агрегацию тромбоцитов и способствует воздействию антитромбина III на фактор Ха) [21].

Метаболизм альбумина при патологических процессах, в основе которых лежит реакция в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы или обширные оперативные вмешательства, до сих пор недостаточно изучен. В частности, при воспалительных состояниях может наблюдаться увеличение синтеза альбумина. Хотя для процессов, характеризующихся системным воспалением, более характерно снижение синтеза альбумина [21, 22]. Синдром персистирующего воспаления, иммуносупрессии и катаболизма (PICS) характеризуется постоянным лейкоцитозом с лимфопенией, гипоальбуминемией, нарушенной регуляцией адаптивного иммунитета и воспалительных генов [23]. При декомпенсированном циррозе печени синтез альбумина в печени может снизиться до 30–50 % от нормального уровня. Кроме того, в этих условиях изменяется кинетика альбумина, развивается высокая капиллярная утечка. Поэтому продолжается дискуссия относительно влияния экзогенного альбумина на внутрисосудистый объем при воспалительных состояниях, особенностей его циркуляции во внеклеточном пространстве. Установлено, что терапевтическое действие альбумина осуществляется не только за счет расширения объема плазмы, но и за счет модулирующего действия на процессы воспаления и окислительного стресса [22].

Существует большое число торговых марок альбумина человека, а также различные комбинированные препараты, которые изготавливаются путем фракционирования человеческой плазмы. По своей химической структуре альбумин является полипептидом, одним из главных белковых компонентов сыворотки крови. Альбумин является транспортным белком. Он оказывает следующие фармакологические эффекты: восполнение дефицита альбумина плазмы, поддержание коллоидно-осмотического (онкотического) давления крови, быстрое повышение ОЦК и АД за счет перехода из интерстиция и удержания тканевой жидкости в кровяном русле, повышение резервов белкового метаболизма тканей и органов. Он обратнo связывает и переносит различные низко-

молекулярные вещества: метаболиты (свободные жирные кислоты, стероидные гормоны, желчные пигменты, окись азота, холестерин), металлы как постоянной, так и переменной валентности, лекарственные средства. Обладает антиоксидантными свойствами (связывание свободных радикалов), принимает участие в поддержании коллоидно-осмотического давления, регуляции активности гормонов и других биологически активных веществ. Альбумин принимает участие в регуляции КОС крови. Он задействован в белковой буферной системе крови [1, 24].

Показания к трансфузии раствора альбумина: снижение концентрации альбумина в плазме менее 30 г/л или коллоидно-онкотического давления менее 15 мм рт.ст.; снижение общего белка — менее 50 г/л; гипоальбуминемия различного генеза — шок (геморрагический, травматический, термический), острая кровопотеря (снижение ОЦК более чем на 25–30 %), гнойно-септические состояния, заболевания печени с нарушением альбуминсинтезирующей функции, заболевания почек (нефрит, нефротический синдром), ожоговая болезнь; операции с использованием искусственного кровообращения; лечебный плазмаферез; гемолитическая болезнь новорожденных во время обменного переливания крови; проведение предоперационной гемодилюции и заготовка компонентов аутокрови; отек мозга (гиперонкотические растворы); заболевания ЖКТ с нарушением всасывания или проходимости; поражение мозга различного генеза; цирроз печени с асцитом [24–26].

Растворы альбумина могут содержать значительное количество фрагментов фактора Хагема, которые вызывают гипотензию при инфузии этого препарата, поэтому существует лимит скорости инфузии альбумина: она не должна превышать 1–5 мл/мин. Это делает проблематичным применение альбумина при критических состояниях, когда требуется быстрая ресусцитация [26].

Из числа потенциальных негативных эффектов альбумина следует также отметить возможность развития дилуционной коагулопатии при введении большого объема препарата, а также вероятность заражения трансмиссивными инфекциями (в первую очередь вирусным гепатитом) и развития аллергических реакций [26].

В последние десятилетия было установлено, что изолированная гипоальбуминемия (20–30 г/л) не приводит к развитию отечного синдрома и не сопровождается негативными последствиями. Еще раньше обратили внимание на то, что у лиц с врожденным отсутствием альбуминов отеки не наблюдаются [9].

Анализ обзоров рандомизированных исследований показывает довольно противоречивые результаты. Есть данные как в пользу применения альбумина, так и против него. Среди негативных приведем результаты известного метаанализа, обобщившего результаты 30 рандомизированных клинических исследований лечения критически

больных пациентов, обнародованные в 1998 году в «Британском медицинском журнале». Оказалось, что во всех группах пациентов, получавших альбумин, уровень летальности был выше [27].

В ряде последующих многоцентровых контролируемых исследований по изучению безопасности растворов альбумина в терапии критических состояний было продемонстрировано, что применение растворов альбумина не связано с дополнительным риском развития осложнений и эффективно у определенных категорий больных.

Проведение метаанализа, включившего уже 55 рандомизированных клинических исследований среди различных групп пациентов, позволило сделать вывод об отсутствии влияния альбумина на риск летального исхода [29].

В 2001 году были опубликованы результаты аналитического обзора Von Hoegen I., Waller C. (2001), в котором авторами был сделан вывод о безопасности применения альбумина [30].

Аналитические исследования последних лет полностью реабилитировали альбумин как волюмкорректор критических состояний (и, на наш взгляд, в очередной раз поставили вопрос о доказательности самой доказательной медицины) [30]. В систематизированном обзоре 79 рандомизированных клинических исследований, включавших суммарно 4755 пациентов с острыми заболеваниями, в котором было проведено сравнение альбумина с солевыми растворами, синтетическими коллоидами, нежелательные эффекты альбумина зафиксированы лишь в одном исследовании [31].

Так, согласно последним Международным рекомендациям по лечению тяжелого сепсиса и септического шока, при проведении инфузионной терапии у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, нуждающихся в получении больших объемов кристаллоидов, эксперты предлагают использовать в инфузионно-трансфузионной терапии именно альбумин [22, 28].

Учитывая нефротоксичность синтетических коллоидов, следует избегать их применения у пациентов, находящихся в критических состояниях, с признаками формирования острой почечной недостаточности (ОПН) и у больных с существовавшей ранее почечной дисфункцией. Как альтернатива альбумин хорошо переносится пациентами с сепсисом, почечной и печеночной недостаточностью и улучшает результаты лечения [32].

Несмотря на неоднородность рандомизированных исследований, кристаллоиды остаются инфузионной средой выбора для начальной ресусцитации, так как проведенные исследования не показали превосходства альбумина над кристаллоидами. Использование растворов крахмала связано с повышенным риском развития ОПН, и их применения следует избегать. Больше внимание уделяется применению сбалансированных кристаллоидов, обладающих резервной щелочностью [33].

Инфузионно-трансфузионная терапия должна быть максимально адаптирована к гуморальному статусу пациента, находящегося в критическом состоянии. Насколько это возможно, следует избегать применения синтетических коллоидов, особенно у пациентов с высоким риском повреждения почек. При увеличении сосудистой проницаемости у находящихся в критическом состоянии больных плазморасширяющий эффект коллоидов не отличается от кристаллоидов. И альбумин в данном случае представляется более эффективным, чем синтетические коллоиды, хотя его полезные эффекты требуют дальнейшего изучения. Растворимые компоненты эндотелиального гликокаликса позволяют обособлять эндотелиальный поверхностный слой, который является ключевой структурой, тонко регулирующей внутрисосудистое распределение жидкости [34].

Е.А. Жуков и соавторы [35] проводили исследование, в котором участвовали 64 новорожденных, имеющих разные пороки развития, подлежащие хирургическому лечению: с атрезией пищевода — 34,1 %, с врожденной низкой и высокой кишечной непроходимостью — 43,9 %, диафрагмальной грыжей — 12,1 %, гастрошизисом — 5,7 %. Всем детям проводилась хирургическая коррекция порока в течение первых двух суток от момента рождения. Оценивалась скорость выведения из шока новорожденных детей при использовании традиционной схемы и трансфузии высококонцентрированного 20% раствора альбумина. Авторы пришли к заключению об эффективности применения 20% раствора альбумина у новорожденных в раннем послеоперационном периоде, так как в данной группе больных отмечалась более быстрая стабилизация показателей гемодинамики при шоке, коррекция гипопроteinемии, а также уменьшение длительности искусственной вентиляции легких.

Отмечены противоречивые результаты при анализе обзоров рандомизированных исследований, посвященных лечению острой церебральной недостаточности. На протяжении многих лет обсуждались и изучались относительные достоинства коллоидной инфузионной интенсивной терапии с применением альбумина и кристаллоидных растворов при черепно-мозговой травме (ЧМТ) [36].

Исследование SAFE [37] было проведено как двойное слепое рандомизированное контролируемое испытание в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 16 многопрофильных клиник Австралии и Новой Зеландии с ноября 2001 года по июнь 2003 года. Больные, включенные в исследование, в ходе интенсивной терапии получали либо 4% раствор альбумина, либо физиологический 0,9% раствор внутривенно. Инфузии длились 28 дней после рандомизации. В ходе исследования было отмечено, что у реанимационных больных с тяжелой черепно-мозговой

травмой при введении альбумина риск смерти становился выше. Чтобы проверить эти данные, после завершения исследования SAFE было решено провести вторичный анализ данных (исследование SAFE TBI) и проследить за судьбой больных с ЧМТ. Срок наблюдения за этими больными после рандомизации составил 24 месяца. Исследование было завершено в июне 2005 года. Среди реанимационных больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, у которых объем жидкости в сосудистом русле восстанавливали введением 4% раствора альбумина, смертность была достоверно выше, чем среди больных, получавших физиологический раствор.

Дизайн исследования нельзя назвать совершенным. Необходимо отметить, что анализировалась неоднородная группа больных, применялся только изонкотический раствор альбумина, сроки применения препарата не были ничем обоснованы [37].

В 2007 году было проведено исследование по применению препарата 20% раствора альбумина (40 или 80 г альбумина) в течение первых суток у пациентов, перенесших инсульт, в контрольной группе больные получали физиологический раствор [38]. Авторы пришли к выводу об эффективности и безопасности применения альбумина при лечении тяжелых ишемических инсультов в бассейне средней мозговой артерии.

Альбумин применяется многими неврологами и врачами-интенсивистами, работающими в области неврологии. Низкообъемная инфузия альбумина быстро увеличивает внутрисосудистое онкотическое давление, что приводит к увеличению внутрисосудистого объема, улучшающему мозговую микроциркуляцию и уменьшающему тромбообразование в ишемизированном мозге. Наряду с этим происходит ограничение отека мозга. Гематоэнцефалический барьер, созданный в значительной степени уникальным цереброваскулярным эндотелием, обеспечивает особые условия для онкотического действия альбумина. Отек мозга контролируется путем повышения онкотического давления с сосудистой стороны гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) за счет использования альбумина [39].

Альбумин снова занимает важное место в терапии пациентов с ишемическим инсультом и тяжелой черепно-мозговой травмой. Установлено, что гиперонкотический 20% раствор альбумина улучшает органную функцию, оцениваемую по шкале SOFA. Альбумин быстро оказывает ожидаемый эффект: переход жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло. Высокое онкотическое давление в плазме снижает внутричерепное давление (ВЧД) путем уменьшения капиллярной фильтрации жидкости в мозговую ткань через поврежденный ГЭБ. Инфузия 20% раствора альбумина снижала летальность, повышала качество жизни пациентов с ишемическим инсультом. Введение альбумина в дозе 2 г/кг от 2 до 5 часов

от начала симптомов улучшает 3-месячный исход при среднетяжелом ишемическом инсульте [40]. Повышение онкотического давления у больных с закрытой черепно-мозговой травмой снижало частоту выраженных неврологических расстройств [41]. Альбумин приводит к системной мобилизации n-3-полиненасыщенных жирных кислот и укрепляет мембрану нейронов.

Гипоальбуминемия является неспецифическим маркером развития острофазовой реакции при критических состояниях, снижение концентрации альбумина в плазме является результатом его перераспределения в жидкостных секторах и нарушения синтеза в печени.

Была проанализирована гипоальбуминемия как фактор неблагоприятного исхода у пациентов, находящихся в критических состояниях. Установлено, что снижение уровня альбумина на каждые 10 г/л приводит к увеличению риска летального исхода, заболеваемости, длительности пребывания в стационаре. Применение альбумина для коррекции гипоальбуминемии показало свою эффективность в тех группах пациентов, где на фоне лечения концентрация сывороточного альбумина возрастала более 30 г/л. Отмечалось снижение количества осложнений и летальности [42, 43].

Luca Zazzerona et al. [34] обосновывают два аспекта использования альбумина у больных, находящихся в критическом состоянии. Во-первых, альбумин является естественным коллоидом и обладает максимальным плазморасширяющим эффектом по сравнению с коллоидами и кристаллоидами. Во-вторых, альбумин является основным белком плазмы, отвечающим за уровень КОД, оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие, очищая организм от активных форм кислорода и окислов азота, нормализует КОС.

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что альбумин обладает достаточно высокой степенью безопасности. Применение альбумина целесообразно при гипопроteinемии с отечным синдромом и острым респираторным дистресс-синдромом, у пациентов с сепсисом, печеночно-почечной недостаточностью.

При применении растворов альбумина различной концентрации необходимо учитывать, что они оказывают разное фармакологическое действие. 5% раствор альбумина является изоонкотическим, и его введение снижает вязкость циркулирующей крови, что, соответственно, улучшает микроциркуляцию. 10% раствор альбумина — это слабый гиперонкотический белковый раствор, который поддерживает онкотическое давление циркулирующей крови, привлекает жидкость из интерстициального пространства и удерживает ее в сосудистом русле. Поэтому 10% раствор альбумина повышает артериальное давление и стабилизирует его, применяется при шоках различного генеза. Более эффективным в этом отношении является 20% раствор альбумина, который является гипер-

онкотическим. Введение 200 мл этого раствора увеличивает объем циркулирующей плазмы на 700 мл за счет привлечения жидкости из интерстициального пространства [18, 28].

На рынке Украины существует препарат отечественного производителя ООО «Биофарма» (альбумин 20%), отвечающий критериям эффективности, безопасности и хорошей переносимости, а также соответствующий требованиям ВОЗ и Европейской фармакопеи. В технологическом процессе раствор альбумина (ООО «Биофарма») подвергается длительной пастеризации, что гарантирует высокую степень вирусной безопасности препарата. Использование в методике очистки белков альбумина (ООО «Биофарма») ультрафильтрации позволяет достичь показателей хорошей переносимости препарата.

Подводя итог, необходимо отметить, что среди коллоидных препаратов нет альтернативы по полифункциональности действия естественному коллоиду альбумину. Применение препарата 20% альбумина является эффективным, но требует дифференцированного подхода к лечению и проведения дальнейших крупномасштабных исследований, обладающих высокой достоверностью с точки зрения доказательной медицины.

Конфликт интересов: не заявлен.

Список литературы

1. Strunden M.S, Heckel K., Goetz A.E, Reuter D.A. Perioperative fluid and volume management: physiological basis, tools and strategies // *Ann. Intensive Care.* — 2011. — 1. — 2. Published online 2011 Mar 21. doi: 10.1186/2110-5820-1-2.
2. Rangunathan K. et al. Choice of fluid in acute illness: what should be given? An international consensus // *BJA.* — 2014. — Vol. 113, № 5. — P. 772-783.
3. Ertmer C., Van Aken H. Fluid therapy in patients with brain injury: what does physiology tell us? // *Critical Care.* — 2014. — V. 18. — P. 119
4. Joshi G.P. Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery // *Anesth. Analg.* — 2005. — Vol. 101, № 2. — P. 601-605.
5. Payen D. Back to basic physiological questions and consideration of fluids as drugs // *BJA.* — 2014. — V. 113, № 50. — P. 732-733.
6. Pinsky M.R. Clinical trials without concept foundation may produce flawed results for the management of fluid therapy in the critically ill // *BJA.* — 2014. — V. 113, № 5. — P. 737-739.
7. Черний В.И., Колесников А.Н., Олейников К.Н., Егоров А.А., Белошапка В.А. Рациональная инфузионная терапия. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2012. — 182 с.
8. Wright B.D., Hopkins A. Changes in colloid osmotic pressure as a function of anesthesia and surgery in the presence and absence of isotonic fluid administration in dogs // *Vet. Anaesth. Analg.* — 2008. — Vol. 35, № 4. — P. 282-288.
9. Ильинский А.А., Молчанов И.В., Петрова М.В. Интраоперационная инфузионная терапия в периоперационном периоде // *Вестник РНЦПП МЗ РФ.* — 2012. — № 12. — С. 65-73.

10. Максименко А.В., Турашев А.Д. Эндотелиальный гликокаликс системы кровообращения. I. Обнаружение, компоненты, структурная организация // *Биоорганическая химия*. — 2014. — Т. 40, № 2. — С. 131-141.
11. Schött U. The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review / Schött U., Solomon C., Fries D., Bentzer P. // *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. — 2016. — V. 24. — P. 24-48.
12. Dvorak H.F. Vascular permeability to plasma, plasma proteins, and cells: an update // *Curr. Opin. Hematol.* — 2010. — Vol. 17, № 3. — P. 225-229.
13. Weinbaum S., Tarbell J.M., Damiano E.R. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer // *Annu Rev. Biomed. Eng.* — 2007. — № 9. — P. 121-167.
14. Деметьева И.И. Лабораторная диагностика и клиническая оценка нарушений гомеостаза у больных в критическом состоянии. — М.: РНЦХ РАМН, 2007. — 161 с.
15. Jacob M., Bruegger D., Rehm M. et al. The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels // *Cardiovasc. Res.* — 2007. — Vol. 73, № 3. — P. 575-586.
16. Chappell D., Jacob M., Hofmann-Kiefer K. et al. A Rational Approach to Perioperative Fluid Management // *Anesthesiology*. — 2008. — Vol. 109, № 4. — P. 723-740.
17. An observational study fluid balance and patient outcomes in the randomized evaluation of normal vs. augmented level of replacement therapy trial. The RENAL Replacement Therapy Study Investigators // *Critical Care Medicine*. — 2012. — Vol. 40, № 6. — P. 1753-1760.
18. Guideline for the use of human albumin solution (HAS) / Dr. Paul Holmes, dr. Toby Garrood. — London, 2015.
19. Пашина Е.В., Золотавина М.Л. Альбумин в оценке эндогенной интоксикации // *Наука и современность*. — 2014. — № 33. — С. 23-28.
20. Marx G. Fluid therapy in sepsis with capillary leakage // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2003. — Vol. 20, № 6. — P. 429-442.
21. Matthew W. Semler, Todd W. Rice. Sepsis Resuscitation Fluid Choice and Dose // *Clin. Chest. Med* — 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2016.01.007>
22. Artigas A., Wernerman J., Arroyo V., Vincent J.L., Levy M. Role of albumin in diseases associated with severe systemic inflammation: Pathophysiological and clinical evidence in sepsis and in decompensated cirrhosis // *Journal of Critical Care*. — 2015. — doi: 10.1016/j.jccr.2015.12.019
23. Vanzant E.L. et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome after severe blunt trauma // *J. Trauma Acute Care Surg.* — 2014. — V. 76, № 1. — P. 21-29.
24. Глумчер Ф.С. Возможности применения альбумина в терапии критических состояний: современное состояние проблемы // *Медицина неотложных состояний*. — 2014. — 2 (57). — С. 63-73.
25. Георгиянц М.А., Корсунов В.А. Альбумин в инфузионной терапии критических состояний: немного «старой» теории и новых метаанализов // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. — 2007. — № 1. — С. 59-64.
26. Шлапак І.П., Нетьяженко В.З., Галушко О.А. Інфузійна терапія в практиці лікаря внутрішньої медицини: навчальний посібник. — К.: Логос, 2013. — 308 с.
27. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials // *BMJ*. — 1998. — № 7. — 255-240.
28. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of severe Sepsis and Septic Shock: 2012 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, A. Rhodes [et al.] // *Intensive care Medicine*. — 2013. — Vol. 41, 32. — P. 2-64.
29. Wilkes M., Navickis R., Wilkes M. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — V. 135. — 149-164.
30. Von Hoegen I., Waller C. Safety of human albumin based on spontaneously reported serious adverse events // *Crit. Care Med.* — 2001. — 29. — 994-996.
31. 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.
32. Martensson J., Bellomo R. Are all fluids bad for the kidney? // *Curr. Opin. Crit. Care*. — 2015. — V. 21, № 4. — P. 292-301.
33. Matthew D. McGuire and Michael Heung Fluid as a Drug: Balancing Resuscitation and Fluid Overload in the Intensive Care Setting // *Advances in Chronic Kidney Disease*. — 2016. — Vol. 23, № 3. — P. 152-159.
34. Zazzerona L., Gattinoni L., Caironia P. Role of albumin, starches and gelatins versus crystalloids in volume resuscitation of critically ill patients // *Curr. Opin. Crit. Care*. — 2016. — V. 22, № 5. — P. 428-436.
35. Жуков Е.А., Борцов Д.А., Обедин А.Н., Анненков М.В. Инфузионная терапия у новорожденных детей // *Общая реаниматология*. — 2008. — Т. 4, № 4. — С. 23-31.
36. http://meduniver.com/Medical/travmi/albumin_pri_cherepno-mozgovoiv_travme.html MedUniver
37. SAFE Study Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Australian Red Cross Blood Service; George Institute for International Health. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — V. 357, № 9. — P. 874-84.
38. Shin D.H., Moon G.J., Bang O.Y. Albumin therapy in acute stroke patients // *J. Neurol.* — 2007. — V. 254, № 7. — P. 870-8.
39. http://meduniver.com/Medical/travmi/albumin_pri_cherepno-mozgovoiv_travme.html MedUniver
40. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association // *Stroke*. — 2013. — V. 44. — P. 870-947.
41. Rodling Wahlstrom M., Olivecrona M., Nystrom F., Koskinen L.O., Naredi S. Fluid therapy and the use of albumin in the treatment of severe traumatic brain injury // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2009. — V. 53. — P. 18-25.
42. Vincent J.L., Navickis R., Wilkes M. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin analysis of randomized, controlled trials // *Crit. Care Med.* — 2004. — V. 32, № 10. — 2029-38.
43. 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. — P. 745-754.

Получено 19.12.2016 ■

Черній В.І.

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, м. Київ, Україна

Роль і місце альбуміну в сучасній інфузійно-трансфузійній терапії

Резюме. Інфузійно-трансфузійна терапія (ІТТ) є одним із головних інструментів впливу на гомеостаз у критичних умовах різної природи. В даний час це один із найважливіших компонентів анестезіологічного забезпечення та інтенсивної терапії. Проте неправильне відновлення балансу рідини було однією з основних причин смертності у відділеннях інтенсивної терапії і в післяопераційному періоді в 80-х роках двадцятого століття. Призначення будь-якого інфузійного середовища є втручанням у внутрішнє середовище організму, яке змінює в більшій чи меншій мірі показники водно-солевого обміну, кислотно-лужного стану, осмолярності. Тому клініцисту доцільно враховувати основні положення водно-електролітного обміну і їх зміни під впливом ІТТ, інформацію про функції та дисфункцію судинного ендотелію, властивості різних внутрішньовенних рідин та можливості моніторингу гемодинаміки для визначення адекватності ІТТ. Велике значення для утримання і переміщення води по рідинних секторах має так званий колоїдно-осмотичний тиск (КОТ) плазми, або онкотичний тиск, створюваний білками плазми. На думку деяких дослідників, КОТ є основним чинником, що визначає рух води між тканинами і капілярами. При призначенні

об'ємної коригуючої інфузії слід урахувати значення КОТ. Сама операція викликає трансудацію рідини з судинного русла, а гіперволемія значно збільшує цей рух. Інфузія кристалоїдних розчинів під час операції на черевній порожнині призводить до зниження серцевого викиду в половини пацієнтів. Уважається, що створення внутрішньосудинної нормоволемії під час операції оптимальне, щоб захистити ендотеліальний глікокалікс (ЕГ), зменшити медіатори запалення при патологічних змінах, звести до мінімуму транскапілярний обмін рідини шляхом підтримки білків ЕГ. Обмежувальний режим внутрішньовенних інфузій значно знижує ризик післяопераційних ускладнень. Хірургічним хворим із високим ризиком підходить режим цільової керованої інфузійної терапії. Необхідно відзначити, що серед колоїдних препаратів немає альтернативи за поліфункціональністю дії природному колоїду альбуміну. Застосування препарату 20% альбуміну є ефективним, але потребує диференційованого підходу до лікування і проведення подальших крупномасштабних досліджень, що мають високу вірогідність з точки зору доказової медицини.

Ключові слова: судинний ендотелій; альбумін; колоїди; інфузійно-трансфузійна терапія; огляд

V.I. Cherniy

State Scientific Institution "Scientific and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine" of State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine

The role and place of albumin in modern infusion-transfusion therapy

Absrtact. Infusion-transfusion therapy (ITT) has been one of the main instruments of the influence on homeostasis in critical conditions of different nature. Currently, ITT is an essential component of anesthetic and intensive care. However, improper restoration of fluid balance was a major cause of mortality in intensive care units and post-operative intensive care in the 1980s. The prescription of any infusion media is an intervention into the internal environment of the body that affects in a greater or lesser degree the performance of water-salt metabolism, acid-base balance, osmolarity. Therefore, the clinician is advisable to take into account the basic concepts of water-electrolyte metabolism, and their changes under the influence of ITT, information about the function and dysfunction of the vascular endothelium, the properties of different intravenous fluids and hemodynamic monitoring capabilities to evaluate the adequacy of ITT. Great importance for water retention and displacement has a so-called colloid osmotic pressure (COP) of the plasma, or oncotic pressure produced by plasma proteins. According to some researchers, the COP is the main factor determining the movement of water between the tissues and capillaries. When prescribing volume

correcting infusion, the value of COP should be considered. Study was conducted to find changes in COP of the plasma in connection with surgery and ongoing ITT. The surgery itself causes extravasation of fluid, intravenous fluid and significantly increases this movement. Crystalloid infusion during abdominal surgery resulted in a decrease in cardiac output in half of patients. It is believed that the creation of intravascular normovolemia during surgery is optimal to protect the endothelial glycocalyx (EG), to decrease inflammatory mediators in pathological changes, to minimize transcapillary fluid exchange by maintaining EG proteins. Restrictive regime of intravenous fluid administration significantly reduces the risk of postoperative complications. In surgical patients at high risk, the targeted controlled infusion therapy is suitable. It should be noted that among the colloidal preparations, natural colloid albumin has no alternative in terms of multifunctional action. The use of 20% albumin is effective, but requires a differentiated approach to the treatment and further large-scale studies with high reliability in terms of evidence-based medicine.

Keywords: vascular endothelium; albumin; colloids; infusion-transfusion therapy; review