

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра Анестезиологии и реаниматологии ИПО

Реферат на тему:

«Применение раствора альбумина в отделении реанимации и интенсивной
терапии»

Выполнила: ординатор 1 года Протасова Наталья Валерьевна

кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО

Проверил: ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО

Распопин Юрий Святославович

Красноярск 2020

В настоящее время метод внутривенного введения жидкости является важнейшим в интенсивной терапии критических состояний. Однако когда дело доходит до выбора инфузионного раствора, клиницисты сталкиваются с очень непростой задачей, а именно: какая из имеющихся в его арсенале инфузионных сред окажется наиболее эффективной для данного конкретного пациента, применять ли коллоидные растворы, растворы кристаллоидов или их сочетание. История инфузионной терапии берет свое начало в 1832 г., когда в журнале «The Lancet» была опубликована статья Thomas Latta, в которой он описал свой опыт внутривенной инфузии больным с холерным обезвоживанием раствором, содержащего 7–10 г натрия хлорида, две щепотки натрия гидрокарбоната и шесть пинт воды. Следом за ним в 1882 г. Sydney Ringer с целью обеспечения большей «физиологичности» раствора ввел в рецептуру Albert Landeherg хлориды калия и кальция, уменьшив тем самым содержание поваренной соли (раствор Рингера). В 1932 г. Alexis Frank Hartmann отметил, что использование «физиологического» раствора у детей с диабетом усиливает ацидоз и ухудшает прогноз. С целью нивелирования данного эффекта он ввел в раствор Рингера в качестве носителя резервной щелочности лактат (сейчас это растворы «Рингер-лактат», «Хартманна»). Подобные растворы к тому времени получили название «Кристаллоиды». К началу сороковых годов прошлого столетия накопился определенный опыт внутривенного введения кристаллоидов, плазмы и крови, в том числе и при массовых поражениях. До сегодняшнего дня именно борьба с гиповолемией является основной целью инфузионной терапии при шоке. Ее адекватное проведение позволяет в кратчайшие сроки восполнить до нормальных значений объем ОЦК. В 1941 г. R. V. Ebert et al. предположили, что добавление к солевому раствору, вводимому внутривенно с целью лечения шока при острой кровопотере, некоей белковой субстанции позволило бы восстановить онкотическое давление и привело бы к увеличению ОЦК. Последний в значительной степени определяется именно природой коллоидов в плазме, причем больше физическими, а не биологическими их свойствами. Одновременно с этим в лаборатории медицинской школы Гарварда (Harvard Medical School) доктором E. J. Cohn был разработан метод получения человеческого альбумина путем фракционирования плазмы. Альбумин – негликолизированный глобулярный белок плазмы крови человека – был открыт еще в конце XVIII в. Он относится к группе простых белков, растворимых в воде и водных растворах солей; его молекула несет отрицательный заряд. Размер молекулы альбумина составляет 3,6 нм, состоит она из одной полипептидной цепочки 585 аминокислот. Молекулярная масса альбумина равна 66 500 Да. На долю альбумина приходится 55–60% от всех сывороточных белков плазмы крови. Высокая осмотическая активность альбумина объясняется меньшей молекулярной массой и большей степенью гидрофильности по сравнению с γ -глобулинами. Отсюда на долю альбумина приходится 80% всего коллоидно-осмотического давления крови (1 г альбумина определяет 5,5 мм Hg коллоидно-осмотического давления). 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 патофизиологическим синдромом, дисбаланс белков затрагивает процессы метаболизма — диффузию и осмос, фильтрацию и активное движение белков и ионов. Будучи нераспознанными и неустраненными, нарушения белкового обмена определяют результат лечения основного заболевания.

Раствор альбумина дал начало новому направлению в инфузионной терапии — плазмозамещению, стимулировал поиск и открытие искусственных коллоидных растворов для внутривенного введения, общее название которых «заменители плазмы и других компонентов крови». В 1943 г. был создан «Макродекс», в 1954 г. сотрудниками Центрального НИИ гематологии и переливания крови Е. Л. Розенфельд и И. С. Лукомской был синтезирован «Полиглюкин», в 60-е годы в практику интенсивной терапии вошли инфузионные растворы на основе желатина (отечественный препарат «Желатиноль», импортный — «Гелофузин»), в 70-е годы прошлого столетия — коллоиды на основе гидроксиптилкрахмалов (ГЭК). В 2016 г. С. Moeller et al. опубликовали систематический обзор и метаанализ, в котором показали, что растворы, содержащие желатин, повышают риск анафилаксии, острого повреждения почек и кровотечения. На этом основании они предостерегли от их применения до проведения высококачественного рандомизированного контролируемого исследования безопасности растворов желатина. 26 января 2018 г. Европейское агентство лекарственных средств издало директиву ЕМА/35795/2018, которой приостановило применение ГЭК из-за высоких рисков развития осложнений. Это привело к тому, что интенсивистам стало не из чего выбирать растворы-экспандеры для коррекции гиповолемии при кровопотере, сепсисе/септическом шоке, травме и ожоговом шоке. Единственным коллоидом/плазменным экспандером на сегодня остался раствор альбумина человека, раствор, история применения которого в интенсивной терапии очень непростая. Получается, что сегодня, в XXI в., при проведении интенсивной инфузионной терапии мы по-прежнему должны применять растворы, рецептура которых была разработана в конце XIX в. Как известно, гиповолемия в той или иной степени встречается практически у всех пациентов, находящихся в критическом состоянии, включая пациентов с сепсисом и септическим шоком. В отличие от абсолютной гиповолемии при кровопотере, гиповолемия при сепсисе и септическом шоке обусловлена выходом воды и солей из сосудистого русла в ткани в результате увеличения порозности капилляров, уменьшения количества белков в плазме и перераспределения жидкости. Остающегося объема крови недостаточно для поддержания физиологического напряжения сосудистой стенки, среднего системного давления наполнения, венозного возврата, наполнения сердца и

сердечного выброса, артериального давления. Септический шок относится к дистрибутивной (распределительной) форме шока и является наиболее распространенной формой шока среди пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Проведение адекватной инфузионной терапии позволяет увеличить преднагрузку и сердечный выброс, сохранить транспорт кислорода и тканевую перфузию и тем самым предупредить развитие синдрома полиорганной недостаточности как основной причины смерти пациентов в критическом состоянии. На сегодня все имеющиеся клинические руководства по терапии пациентов с сепсисом и септическим шоком в качестве первой линии интенсивной терапии рекомендуют увеличение ОЦК путем проведения инфузионной терапии.

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. Коллоидно-осмотическое давление плазмы (КОД) определяется концентрацией в ней коллоидов $КОД_{п} = 0,521 \times Об - 11,4$ где Об - общий белок ОДп на 70-80% формируется за счет альбумина, размер молекулы которого (М.м.=69000 Д) ограничивает движение воды в интерстициальное пространство, что позволяет поддерживать адекватный ОЦП и объем интерстициальной жидкости. 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. Только 40 % всего альбумина, содержащегося в организме человека, находится во внутрисосудистом пространстве, и именно это количество на 80 % обуславливает КОД. В интерстициальном и внутриклеточном пространстве 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 волемического 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- продемонстрировано 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, экстравазации при ожогах, кровотечениях, транссудации.
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 острофазовой 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.

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.

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.

Растворы альбумина могут содержать значительное количество фрагментов фактора Хагемана, 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 реанимация. 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. В последние десятилетия было установлено, что изолированная гипоальбуминемия (20–30 г/л) не приводит к развитию отеочного синдрома и не сопровождается негативными последствиями. Еще раньше обратили внимание на то, что у лиц с врожденным отсутствием альбуминов отеки не наблюдаются.

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))

Г. 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 гидроксипропилированные 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).*

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 гипотензивном отеке легких и острым респираторным дистресс-синдромом.

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 циркулирующей крови. Его применение позволяет притягивать 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.

Выводы: применение альбумина в отделении реанимации имеет множество биохимических и физиологических эффектов, которые обосновывают применение его у критических больных. Вместе с тем препарат не раскрыл всех своих секретов, и многие свойства его требуют дополнительного как экспериментального, так и клинического изучения.