

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

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Грицан А.И.

## **РЕФЕРАТ**

### **АЛЬБУМИН В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-РЕАНИМАТОЛОГА**

Выполнил: ординатор 2-го года  
обучения по специальности

«Анестезиология-реаниматология»

Захаренко А.В.

Проверил: д.м.н., доц. Ростовцев С.И.

г. Красноярск, 2020

## Содержание.

- I. Актуальность вопроса.
- II. Физиология альбумина.
- III. Патологическая физиология.
- IV. Исследования по клинической эффективности и безопасности.
- V. Применение альбумина при различных состояниях:
  1. у кардиохирургических пациентов
  2. при хирургических вмешательствах, не связанных с операциями на сердце
  3. у пациентов с циррозом печени и асцитом
  4. при гипоальбуминемии
  5. у больных при критических состояниях (ССВР и сепсис)
  6. при ЧМТ
- VI. Показания к назначению альбумина.
- VII. Состояния, при которых применение альбумина необоснованно.
- VIII. Заключение.
- IX. Литература.

Целесообразность применения альбумина у пациентов в критических состояниях до сих пор остается дискуссионным вопросом, несмотря на то, что этот препарат широко используется на протяжении более чем 50 лет [1]. Опубликованные метаанализы подвергаются серьезной критике из-за их некорректной методологической обработки, а доказательные данные, подтверждающие предположение о возможном увеличении летальности в результате применения альбумина у больных в критических состояниях, отсутствуют.

### **Физиология альбумина**

Белки являются важной составляющей частью плазмы крови, их содержание составляет 7–8% от ее массы (65–85 г/л). Наибольшая часть из них представлена альбумином, он составляет 4–5% плазмы крови (35–40 г/л).

Альбумин – это уникальный полипептид относительно малой молекулярной массы (65 000–70 000 дальтон), состоящий из 585 аминокислот.

Синтез альбумина, как и других белков, происходит в печени со скоростью 0,2–1,3 г на

1 кг массы тела в сутки. Регуляция синтеза осуществляется осморецепторами, расположенными в экстраваскулярном пространстве в печени, и зависит от осмотического и онкотического давлений и осмолярности. Поэтому на фоне введения синтетических коллоидов, а также и экзогенного альбумина его синтез снижается. Синтез альбумина повышается под действием соматотропного, адренокортикотропного гормонов, инсулина, кортикостероидов, тестостерона.

Период полужизни физиологического альбумина составляет 21 день, в то время как экзогенного – лишь 12 ч.

Альбумин является преимущественно внеклеточным белком, и в противоположность общепринятому мнению более 50% альбуминов в организме находятся вне сосудистого русла. В плазме крови содержится около 40% альбумина, остальная часть представлена его обменными депо в тканях, пре-

имущественно в коже (40%), а также в мышцах и органах (20%). Он циклически проникает через капиллярные поры в интерстиций, затем вместе с лимфатическим током возвращается в общий кровоток. Один такой цикл составляет 16–18 ч. При этом показатель транскапиллярного транспорта (Transcapillary Escape Rate – TER) альбумина в норме составляет 4–5% и определяется:

- капиллярной и интерстициальной концентрацией альбумина,
- капиллярной проницаемостью для альбумина,
- градиентом перемещения растворенных веществ,
- электрическими зарядами вокруг стенки капилляра.

Функциональность этого белка в организме чрезвычайно высока. Одна из наиболее важных функций альбумина – это обеспечение коллоидно-осмотического (онкотического) давления (КОД) в плазме крови.

Альбумин обеспечивает 80% онкотического давления, что связано с его относительно малой молекулярной массой и большим количеством молекул в плазме крови [3]. Эффект достигается высокой способностью молекул альбумина связывать воду – 18 мл/г, что соответствует 26–28 мм рт. ст. Онкотический эффект человеческого альбумина в 2,5 раза выше, чем у глобулинов [4, 5]. При уменьшении содержания альбумина на 50% КОД снижается на 60–66%. В венозных капиллярах альбумин абсорбирует фактически 90% жидкости из интерстиция. Инфузия 100 мл 5% альбумина привлекает в сосудистое русло 80–100 мл жидкости, а 20% – 350–400 мл.

Альбумин участвует в регуляции кислотно-основного состояния (КОС) плазмы крови благодаря наличию буферных свойств; влияет на вязкость крови и плазмы; участвует в процессах репарации и роста. Альбумин выполняет функцию транспорта многих биологически активных молекул, в частности гормонов щитовидной железы (тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3), гормонов надпочечников – кортизола). Альбумин необходим для транспорта билирубина и свободных жирных кислот. Значительная часть кальция в сыворот-

ке крови связана с альбумином. Ряд лекарственных веществ, включая антибиотики, также связывается с альбумином.

Обеспечение им транспорта ряда гормонов, липидов, минеральных веществ, в частности  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ , а также лекарственных средств немаловажно и должно учитываться при гипоальбуминемии [6–8].

Предполагается, что альбумин обладает про- и антикоагулянтной активностью (снижает агрегацию тромбоцитов и способствует воздействию антитромбина III на фактор Ха) [9]. Вместе с тем проведенные исследования показывают отсутствие влияния на свертывание крови и геморрагических осложнений, связанных с введением альбумина [10]. Изучение функций тромбоцитов при терапии различными инфузионными средами установило, что альбумин "защищает" морфологическую и функциональную целостность тромбоцитов [24].

Альбумин является источником сульфгидрильных групп. Эти триолы являются "уборщиками" свободных радикалов, особенно при септических состояниях, этим и объясняется его антиоксидантная функция [11].

Существует мнение, что альбумин играет роль в регуляции сосудистой проницаемости. Это связывают с наличием у молекулы альбумина отрицательного заряда, которая при повреждении эндотелия стремится к месту дефекта. Это привело к гипотезе, что коллоидные растворы поддерживают сосудистую архитектуру.

## **Патологическая физиология**

**Гипоальбуминемия** – мощный концентрационно-зависимый фактор риска осложнений и летального исхода при острых хирургических заболеваниях. Это продемонстрировано при обследовании 54 215 пациентов после хирургических операций [12].

Отмечают следующие причины снижения концентрации сывороточного альбумина:

1. Сниженный синтез (нутритивная недостаточность, гипертермия, системная воспалительная реакция – СВР).

2. Повышенный катаболизм.

3. Потеря белка:

- нефротический синдром,
- экстравазация при ожогах,
- кровотечения,
- транссудация.

4. Перераспределение:

- гемодилюция,
- "капиллярная утечка" (СВР, сепсис),
- снижение лимфотока.

Основной причиной гипоальбуминемии у пациентов при остро развивающемся критическом состоянии, кроме нарушения синтеза на фоне острофазовой реакции в печени, является его перераспределение [13–16]. 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.

В последнее время некоторые авторы оспаривают целесообразность применения альбумина при гипоальбуминемии, считая, что это лечение направлено на устранение следствий, а не причины заболевания [18]. Некоторые люди адаптированы к низкой концентрации альбумина, так как у них отсутствуют гены, ответственные за его синтез. Концентрация альбумина может не превышать 1 г/л, при этом у них не наблюдается расстройств дыхания и кровообращения. Механизм приспособления людей к анальбуминемии остается неизвестным, отмечается лишь повышение в крови концентрации других белков.

## **Исследования по клинической эффективности и безопасности**

Данные первого многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения альбумина в медицине критических состояний у 200 пациентов были опубликованы в 1942 г. Исследователи отмечали после введения альбумина значительное и быстрое улучшение состояния у большинства пациентов, нуждающихся в инфузионной терапии вследствие гиповолемии после травмы, хирургических вмешательств или массивной кровопотери. При этом развития нежелательных явлений отмечено не было.

Целью следующего многоцентрового исследования, выполненного у 600 пациентов и опубликованного в 1944 г., была безопасность применения альбумина. Работа подтвердила, что данный инфузионный препарат не вызывает нежелательных явлений. Исследования патологоанатомических препаратов пациентов, получавших альбумин, не обнаружили значительных изменений, связанных с введением препарата (например, болезни накопления, поражения почечных клубочков, узелковый периартериит). После результатов этих исследований альбумин стал входить в стандарт терапии критических состояний.

В дальнейшем эффективность альбумина явилась предметом для проведения множества исследований, в том числе и контролируемых рандомизированных в сравнении с инфузионными средами коллоидов и кристаллоидов [21].

В течение 60 лет альбумин применяли фактически во всех областях медицины, но по-прежнему его "место" применения и использование в целом подвергаются сомнению. Это связано прежде всего с тем, что результаты этих исследований были крайне разноречивы. Но при более детальном анализе этих работ обращает внимание то, что различие эффектов инфузионной терапии альбумином связано с его применением по разным показаниям у разных популяций пациентов, а небольшая выборка пациентов и низкое ка-

чество многих работ при этом снижает достоверность результатов.

Дополнительной причиной разногласий стала публикация обзорных статей, в которых заключение о целесообразности введения альбумина основывалось на выборочных данных литературы.

В конце прошлого и начале нынешнего столетия были проведены два метаанализа рандомизированных клинических исследований (РКИ), целью которых явилось определение влияния альбумина, применяемого по различным показаниям, на выживаемость. Ни один из этих анализов не показал преимущества исследуемого препарата по влиянию на общую выживаемость. Наоборот, метаанализ Cochrane Injuries Group выявил более высокий уровень смертности пациентов, получавших альбумин. Но эти наблюдения не нашли подтверждения в анализе Wilkes и Navickis, в котором учтено большее количество данных рандомизированных исследований. Авторы доказали, что суммарные результаты были ошибочными в связи с наличием данных, полученных в работах более низкого качества. Исследования более высокого класса (например, многоцентровые, двойные слепые, контролируемые исследования, выполненные на большей популяции пациентов) позволили высказать предположение о преимуществах альбумина в отношении его влияния на выживаемость. Кроме того, проведенное в 2001 г. широкомасштабное исследование по фармаконадзору продемонстрировало, что частота развития нежелательных явлений, ведущих к летальному исходу, крайне низка у пациентов, получавших альбумин.

Судить о целесообразности применения альбумина как инфузионной среды, основываясь на опубликованных метаанализах, не представляется возможным, так как их основной целью было изучение выживаемости, в то время как более чем в половине проанализированных исследований этот показатель не принимался во внимание. А результаты исследований, в которых оценивали именно летальность, значительно отличались от выводов Cochrane Injuries Group.

В 2002 г. применение альбумина в отделениях интенсивной терапии и ре-



анимации (ОРИТ) Европы было оценено исследованием SOAP, в которое были включены все пациенты, поступившие в отделения реанимации в период с 1 по 15 мая 2002 г. В европейских отделениях реанимации альбумин применяли у 11,2% всех больных. При этом препарат назначали по различным показаниям, в том числе и у пациентов с онкологической патологией и циррозом печени. Применение альбумина было связано со снижением 30-дневной выживаемости, высокой летальностью, более длительным пребыванием в ОРИТ. 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 невозможно. Эта работа подчеркивает, что альбумин может быть показан только определенным группам больных, в противном случае его применение может быть небезопасно.

Безопасность альбумина рассматривалась в следующем многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании SAFE (V.Saline Albumin Fluid Evaluation), проведенном обществом интенсивной терапии Австралии и Новой Зеландии. Работа проведена у пациентов в критическом состоянии, требующих проведения инфузионной терапии для поддержания или увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК), с критериями ССВР и органной дисфункцией. В результате этого исследования было установлено, что использование 4% раствора альбумина и 0,9% раствора NaCl при инфузионной терапии пациентов в критическом состоянии эквивалентно по частоте летальных исходов, длительности пребывания в отделении реанимации и стационаре. Также отсутствовали различия между группами в развитии органной дисфункции и необходимости ее коррекции. В подгруппе травматологических больных, включая пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, альбумин увеличивал риск летального исхода, в то время как у больных с тяжелым сепсисом применение альбумина приводило к снижению риска летальности. Вместе с тем эта разница не является статистически достоверной в обеих подгруппах. Таким образом, применение альбумина может быть без-

опасным и клинически эффективным только в соответствующих клинических ситуациях с целью восполнения внутрисосудистого объема жидкости.

В 2004 г. J. 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, инфекционных и прочих осложнений. Общее количество осложнений было значительно меньше у пациентов, получавших альбумин (относительный риск 0,92; доверительный интервал 0,86–0,98). Таким образом, результаты метаанализа демонстрируют, что применение альбумина у пациентов в критических состояниях снижает частоту осложнений.

### **Применение альбумина у кардиохирургических пациентов**

Хирургические операции на сердце были выполнены у 1559 пациентов, включенных в 31 исследование. Выводы продемонстрировали, что при введении альбумина КОД и градиент между КОД и давлением заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) поддерживались на уровне, значительно в 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 увеличивалась фракция внутрилегочного шунтирования и накопление внесосудистой воды в легких.

Использование коллоидных инфузионных сред в виде гидроксипропилкрахмалов (ГЭК) в сравнении с другими коллоидами приводило к снижению количества тромбоцитов, подавлению агрегации, удлинению активированное ча-

стичное тромбопластированное и протромбиновое время, а также увеличивало тяжесть послеоперационных кровотечений.

### **Использование альбумина при хирургических вмешательствах, не связанных с операциями на сердце**

Проведено 17 исследований у 999 пациентов, результаты которых демонстрируют положительные эффекты альбумина в соответствующих клинических ситуациях.

Использование альбумина в комплексе инфузионной терапии у пациентов с тяжелой травмой снижало объем вводимой жидкости в 4 раза по сравнению с контрольными группами. Инфузия альбумина предупреждала снижение КОД, которое отмечено у хирургических пациентов, получавших растворы кристаллоидов.

Применение препарата у больных после хирургических вмешательств и в посттравматический период в целях поддержания достаточного уровня сывороточного альбумина значительно снижало частоту проведения повторных оперативных вмешательств.

Во время выполнения абдоминальных операций инфузия растворов альбумина позволяла добиться значительного снижения выраженности отека кишечника по сравнению с растворами кристаллоидов 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, применение альбумина может быть оправдано 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 изучен в 4 РКИ (197 пациентов). Они показали преимущество растворов 1,5–2,3% альбумина в сочетании с гипертоническими растворами в частоте развития осложнений над контрольными группами, терапия которых включала соответствующий объем гипертонических кристаллоидных средств.

Поражение головного мозга стало предметом включения 418 больных в 4 РКИ. Инфузия 20% альбумина снижала летальность, повышала качество жизни больных с ишемическим инсультом. Повышение онкотического давления у больных с закрытой черепно-мозговой травмой на фоне применения 25% альбумина снижало частоту выраженных неврологических расстройств.

### **Применение альбумина при гипоальбуминемии**

Согласно данным проведенных исследований, снижение концентрации альбумина в плазме крови является предиктором развития осложнений, увеличения летальности и длительности пребывания в отделении интенсивной терапии, тем не менее коррекция гипоальбуминемии не снижает летальность реанимационных больных.

Группа исследователей во главе с J.Vincent провела метаанализ 90 когортных исследований. Суммарно была проанализирована гипоальбуминемия как фактор неблагоприятного исхода у 291 433 пациентов в критических состояниях. Результаты показали, что снижение альбумина в плазме крови на каждые 10 г/л приводит к увеличению риска летального исхода до 137%, заболеваемости до 89%, а длительность пребывания в ОРИТ и стационаре при этом возрастает на 28 и 71% соответственно.

Результаты исследований, основной целью которых была коррекция гипоальбуминемии, продемонстрировали явные клинические преимущества применения альбумина в тех группах пациентов, у которых концентрация сывороточного альбумина на фоне лечения возрастала более 30 г/л. В группах с содержанием альбумина менее 30 г/л на фоне лечения и контрольных групп

пах различия в частоте развития осложнений и летальности отсутствовали. Таким образом, применение альбумина приводило к снижению развития осложнений в случаях, когда концентрация сывороточного альбумина превышала 30 г/л.

### **Применение альбумина у больных при критических состояниях (ССВР и сепсис)**

Использование препаратов альбумина в терапии тяжелого сепсиса до сих пор остается спорным вопросом, несмотря на то, что в настоящее время проведено 79 рандомизированных исследований, посвященных этому вопросу. СВР часто сопровождается развитием относительной гиповолемии, при которой применение альбумина может быть оправдано. Вместе с тем обсуждаются возможные причины негативного влияния альбумина на выживаемость. Это основано на том, что инфузия этого препарата у больных с повышенной проницаемостью капилляров может сопровождаться осложнениями вследствие его проникновения в интерстиций, приводя к отеку тканей и органов, нарушению оксигенации и развитию полиорганной недостаточности (ПОН). Тем не менее исследования на моделях повышенной капиллярной проницаемости и клинические данные у больных с септическим шоком и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) не подтверждают факта увеличения объема жидкости в легких или ухудшения легочной функции при введении коллоидов.

В результате проведения 2 РКИ установлено, что альбумин по сравнению с растворами кристаллоидов значительно снижает частоту развития отека легких и уменьшает фракцию внутрилегочного шунтирования. При сравнении групп пациентов, получавших раствор 5% альбумина и альтернативные коллоидные среды (6 и 10% ГЭК), отмечено достоверное увеличение тромбопластинового времени, снижение количества тромбоцитов и содержания VIII фактора у больных, которым применялись ГЭК.

Группа исследователей, возглавляемая G.Martin, выдвинула гипотезу, что

причиной развития острого повреждения легких (ОПЛ) у пациентов в критическом состоянии может быть не только повышенная капиллярная проницаемость, но и снижение онкотического давления на фоне гипопроотеинемии. Это послужило побудительной причиной для проведения и публикации в 2000 г. эпидемиологического исследования. Его результаты продемонстрировали, что гипоальбуминемия является независимым предиктором развития и персистирования ОРДС, увеличения длительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и летальности у больных с сепсисом. На основании этих данных было проведено небольшое РКИ эффективности альбумина с последующим введением фуросемида при гипопроотеинемии у больных с ОПЛ в сравнении с плацебо. Результаты подтвердили предположение, что применение данной комбинации улучшает оксигенацию, стабилизирует гемодинамику, а также уменьшает время проведения ИВЛ и пребывания в ОРИТ. Но роль альбумина в данной комбинации оставалась сомнительной, так как данное улучшение могло быть следствием применения фуросемида, а не альбумина. Поэтому в следующем аналогичном исследовании, опубликованном в 2005 г., пациентам группы контроля назначали комбинацию плацебо с фуросемидом. Критериями включения являлись признаки ОПЛ при проведении ИВЛ не менее 24 ч, отсутствие левожелудочковой недостаточности и гипопроотеинемия (концентрация общего белка менее 60 г/л). Пациентам проводили инфузию 25 г 25% альбумина в течение 30 мин, затем 20 мг фуросемида с последующей его инфузией в течение 3 сут (в дозе 3–5 мг/ч в зависимости от уровня креатинина) для достижения отрицательного водного баланса и уменьшения массы тела более 1 кг в сутки. Альбумин вводили каждые 8 ч в течение 3 сут. Аналогичную терапию проводили и в контрольной группе, а в качестве плацебо использовали изотонический солевой раствор. На фоне проводимого лечения у больных исследуемой группы отмечено улучшение оксигенации, т.е. респираторный индекс ( $PaO_2/FiO_2$ ) увеличивался на 43 мм рт. ст. в первые сутки и еще на 49 мм рт. ст. на 3-и сутки, в то время как в группе контроля он снижался на 24 и 13 мм рт. ст. в 1-е и на 3-и сутки соот-

ветственно. Авторы отмечали более стабильную гемодинамику у пациентов, которым применялся альбумин. Это позволило сделать вывод о том, что применение 25% альбумина с последующим введением фуросемида способствует оптимизации вентиляционно-перфузионных отношений, путем уменьшения объема внесосудистой воды в легких, стабилизации гемодинамики и модуляции оксидантного стресса и/или СВР.

Изложенные данные подтверждены нашим собственным опытом, в основе которого лежат клинические наблюдения 12 пациентов (10 больных с прямым острым повреждением легких вследствие абдоминального сепсиса и гестоза, 2 пациента с "легочным" ОРДС). Использование такой терапии наряду с реализацией комплексного протокола лечения сепсиса позволило достаточно быстро оптимизировать показатели легочного газообмена и системной гемодинамики. Следует подчеркнуть, что в этом исследовании мы применяли исключительно 20% альбумин (плазбумин, фирма "Bayer"), препарат с высоким онкотическим потенциалом и вирусобезопасностью.

### **Применение альбумина у больных при ЧМТ**

Постишемическое введение альбумина оказывает противоишемический и противоотечный эффект на ткань головного мозга, что поддерживает идею, что гемодилюция коллоидами должна применяться широко у пациентов с очагами ишемии головного мозга [17].

Инфузия высоких доз альбумина через 15 минут после ЧМТ значительно улучшает неврологический статус и снижает тканевое повреждение, значительно уменьшает зону ушиба мозга [23] в сравнении с изотоническими растворами.

Гемодинамические эффекты гиперволемической гемодилюции в результате длительной инфузии альбумина (1 неделя) заключаются в значительном росте сердечного выброса, увеличении кровотока по спазмированным сосудам [23]; по мнению Matsui, Asano (1993) детерминантой оптимальной дозы альбумина является увеличение сердечного выброса [14].

## **Показания к назначению Альбумина:**

Основными клиническими показаниями к применению 5, 10, 20% растворов альбумина является:

→ гипопроотеинемия и гипоальбуминемия (снижение содержания альбумина в плазме ниже 2,0-2,5 г/л, либо при снижении общего белка ниже 5,0 г/л), сопровождающаяся уменьшением онкотического давления (ниже 15 мм рт.ст.) с сопутствующим отёком тканей или без него.

→ нефротический синдром при нефритах;

→ с целью увеличения объёма циркулирующей плазмы при дегидратации и "сгущении" крови - шок - гиповолемический, геморрагический, травматический, операционный, токсический, гнойно-септический;

→ тяжелые ожоги;

→ заболевания печени с нарушением альбуминсинтезирующей функции;

→ гемолитическая болезнь новорожденных; гипербилирубинемия у новорожденных - во время проведения обменного переливания крови (с целью уменьшения уровня свободного билирубина в крови);

→ острая печёночная недостаточность; острый некроз печени (как с целью поддержания онкотического давления плазмы, так и с целью связывания избыточного количества свободного билирубина в плазме крови);

→ асцит (для поддержания объёма циркулирующей крови);

→ операции с использованием искусственного кровообращения;

→ лечебный плазмаферез, гемодиализ;

→ острый респираторный дистресс синдром взрослых (при волемической перегрузке совместно с диуретиками);

→ проведение предоперационной гемодилюции и заготовка компонентов аутокрови;

→ отек мозга.

## **Состояния, при которых применение альбумина необоснованно:**



При хроническом нефрозе переливаемый Альбумин быстро элиминируется почками, не успевая оказать влияние на основное почечное повреждение. Альбумин изредка применяется при остром нефрозе. Рассматривать инфузии альбумина в качестве источника белкового питания у больных с хроническим циррозом печени, нарушением всасывания в кишечнике, хроническим панкреатитом или с дефицитом массы тела вследствие голодания не оправдано.

Весьма интересен и важен вопрос о роли и свойствах раствора человеческого альбумина. В течение многих лет вокруг него существовал ореол практически идеального плазмозаменителя, применение которого сдерживали только естественная ограниченность сырьевых ресурсов и высокая цена. Не одно поколение врачей было воспитано в этом убеждении. Однако все оказалось не так просто. Всем нам хорошо известны пирогенные реакции на многие отечественные коммерческие образцы раствора альбумина разных производителей. Поэтому, наверное, так легко легли на подготовленную почву результаты нескольких зарубежных метаанализов, из которых наибольшую известность приобрело исследование Cochrane Injuries Group Albumine Reviewers, опубликованное в 1998 г. [5]. В этих публикациях были приведены данные о более высокой смертности пациентов отделений реанимации, получавших растворы альбумина. Вслед за этим появился ряд работ, в которых было показано, что при многих критических состояниях, сопровождающихся повреждением эндотелия (т.е. при развитии системной воспалительной реакции), альбумину свойственно переходить в межклеточный сектор внесосудистого русла, притягивая к себе воду и усугубляя интерстициальный отек тканей, прежде всего легких [6].

Существует критика упомянутых исследований и противоположная точка зрения, согласно которой переливание раствора человеческого альбумина не утратило своего значения при строгом соблюдении показаний [7]. При анализе результатов исследований КП необходимо принять во внимание,

что вряд ли можно говорить об альбумине вообще. Медицинская промышленность разных стран производит коммерческие препараты альбумина с соблюдением различных стандартов качества и в разных концентрациях (4, 5, 10, 20 и 25%), что в большей, если не решающей, степени влияет на эффективность и безопасность лечения.

При оценке различных КП, исходящей от американских специалистов, необходимо учитывать, что в США разрешены к клиническому использованию только альбумин, декстран-40, декстран-70 и ГЭК-450. По этой причине во всех сравнительных исследованиях последний обозначают просто как "hetastarch", или "HES" (ГЭК), без уточнения молекулярной массы и различий структуры. На самом же деле именно эти особенности решающим образом влияют на ведущие фармакологические свойства препаратов ГЭК, в том числе способность вызывать коагулопатию и нефротоксичность. Без учета указанных обстоятельств нельзя безоговорочно принимать информацию, содержащуюся в американских статьях, где констатируется, что "HES" провоцирует кровоточивость и небезопасен для почек (впрочем, как и декстраны). В этой американской специфике кроются причины широко распространенного ложного представления о том, что все синтетические коллоиды небезопасны [7].

В последние годы выявлены существенные ограничения и для применения растворов на основе альбумина человека, что значительно сократило число показаний для использования этих препаратов. Установлено негативное влияние введения растворов на основе альбумина на выживание больных в отделениях интенсивной терапии, так как доказано, что альбумин при нарушениях проницаемости капилляров (в том числе, выявляемых на фоне снижения содержания общего белка сыворотка крови и значительного падения концентрации альбумина в плазме) после введения быстро уходит из кровеносного русла в интерстиций, не способствуя ни поддержанию изоволемии, ни восстановлению функции стенок капилляров. В итоге ухудшается

функциональное состояние легких и миокарда. Таким образом, применение растворов альбумина человека сегодня показано не для стабилизации гемодинамики, а в основном лишь в случае снижения общего балка сыворотки крови ниже 50 г/л.

Таким образом, применение «традиционных» коллоидов неизбежно по жизненным показаниям приводит к основному постулату «традиционной» схемы — «свежезамороженная плазма, как можно раньше, как можно больше, и как можно дольше», а возникающие при этом проблемы относят к необходимым неотложным терапевтическим мероприятиям.

### **Заключение**

Накопленные к настоящему времени данные позволяют прийти к важным для практики выводам:

1. Применение растворов альбумина не связано с дополнительным риском развития осложнений, т.е. этот инфузионный препарат обладает достаточно высокой безопасностью.

2. Растворы альбумина не могут служить средством первой очереди для коррекции гиповолемии.

3. Альбумин в настоящее время следует рассматривать как препарат, имеющий свою "нишу", т.е. определенные показания для определенных категорий больных в критических состояниях. В частности, растворы альбумина показаны для применения у больных с сепсисом, печеночно-почечной недостаточностью, при гипопроотеинемии с отечным синдромом и ОРДС. Кроме того, альбумин используется в качестве сорбента при детоксикации с помощью системы рециркулирующей молекулярной адсорбции (MARS).

При этом следует учитывать, что в целом роль и выбор коллоидов в инфузионной терапии у больных в критических состояниях – весьма сложная проблема, далекая от окончательного решения, требующая накопления даль-

нейшего клинического опыта и проведения тщательно спланированных клинико-фармакологических исследований.

## Литература

1. Рагимов А.А., Еременко А.А., Никифоров Ю.В. Трансфузиология в реаниматологии. МИА. М., 2005; 110–3.
2. Starling EH. On the absorption of fluid from connective tissue spaces. *J Physiol (London)*. 1896; 19: 312–26.
3. Weil MH, Henning RJ, Puri VK. Colloid oncotic pressure: clinical significance. *Crit Care Med* 1979; 7: 113–6.
4. Gosling P et al. Albumin and the critically ill. *Care Critically Ill* 1995; 11: 57–61.
5. Traylor RJ, Pearl RG. Crystalloid versus colloid versus colloid: all colloids are not created equal. *Anesth Analg* 1996; 83: 209–12.
6. Sudlow G, Birkett DJ, Wade DN. The characterization of two specific drug binding sites on human serum albumin. *Mol Pharmacol* 1975; 11: 824–32.
7. Peters TJ. The albumin molecule: its structure and chemical properties. In: *All About Albumin*. Edited by Peters TJ. San Diego: Academic Press 1996; 9–75.
8. Doweiko JP, Nompleggi DJ. Use of albumin as a volume expander. *J Parent Ent Nutr* 1991; 15: 484–7.
9. Johnson SD, Lucas CE, Gerrick SJ et al. 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 ME, Ryall ME, Campbell AK: Albumin inhibits human polymorphonuclear leucocyte luminol-dependent chemiluminescence: evidence for oxygen radical scavenging. *Br J Exp Pathol* 1984; 65: 231–41.
12. Gibbs I et al. National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg* 1999; 134: 36–42.
13. Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH et al. Study of the molecular mechanism

- of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest* 1987; 79: 1635–41.
14. Lloyd CE, Kalinyak JE, Hutson SM, Jefferson LS. Stimulation of albumin gene transcription by insulin in primary cultures of rat hepatocytes. *Am J Physiol* 1987; 252: 205–14.
15. Fleck A, Raines G, Hawker F et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury.
16. Б.Р.Гельфанд, Д.Н.Проценко, О.А.Мамонтова, О.В.Игнатенко, Е.Б.Гельфанд, О.С.Шипилова (Российский государственный медицинский университет, Городская клиническая больница №1 им. Пирогова, Городская клиническая больница № 7, Москва)
- 17 Matsui T, Sinyama H, Asano T. Beneficial effect of prolonged administration of albumin on ischemic cerebral edema and infarction after occlusion of middle cerebral artery in rats. *Neurosurgery*, 1993, Vol 33: 293
18. Matsui T, Asano T. The hemodynamic effects of prolonged albumin administration in beagle dogs exposed to experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 1993, Vol 32: 79
19. Шифман Е.М. Современные принципы и методы инфузионной терапии критических ситуаций в акушерстве. // Актуальные проблемы медицины критических состояний – 1997. Петрозаводск, 1997.–184 с.
20. Дуткевич И.Г. Достижения и актуальные проблемы трансфузиологии. - СПб: МАПО, 1998. - 20 с.
21. Зильбер А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии.- М.: Медицина,1984.- 479 с.
22. Жибурт Е.Б. Трансфузиология: учебник.- СПб: Питер, 2002.- 736 с.
23. Жизневский Я.А. Основы инфузионной терапии.- Минск: Высшая школа, 1994.- 286 с.
24. Сведенцов Е.П. Руководство по трансфузионной медицине.- Киров, 1999.- 716с