

УДК 615.384+616-03

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 більшою чи меншою мірою показники водно-сольового 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 враховувати 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 транскapілярний 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 великомасштабних досліджень, що мають високу вірогідність з точки зору доказової медицини.

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

Інфузійно-трансфузійна терапія — один із найважливіших методів впливу на різні ланки гомеостазу при проведенні інтенсивної терапії в періопераційному періоді, при лікуванні критичних станів різної етіології. Колоїдно-кристалоїдна дилема з позицій доказової медицини на сьогодні поки не має вирішення.

Тривають дискусії щодо кількості та якості розчинів, що застосовуються під час великих операцій і в післяопераційному періоді, при проведенні інтенсивної терапії при критичних станах і різних захворюваннях [1–3]. Існують публікації про ятрогенну гіперволемію після операції, що призводить до ускладнень і підвищення післяопераційної летальності [4–6].

© «Медицина невідкладних станів», 2017  
© Видавець Заславський О.Ю., 2017

© «Emergency Medicine», 2017  
© Publisher Zaslavsky O.Yu., 2017

Для кореспонденції: Черній Володимир Ілліч, доктор медичних наук, професор, Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна, вул. Верхня, 5, м. Київ, 01014, Україна; e-mail: vicerectordnmu@yandex.ru

For correspondence: Volodymyr Cherniy, MD, PhD, Professor, State Scientific Institution «Scientific and Practical Center of Prophylactics and Clinical Medicine» of Agency of State Affairs, Verkhnya st., 5, Kyiv, 01014, Ukraine, e-mail: vicerectordnmu@yandex.ru

Слід пам'ятати, що застосування інфузійних середовищ є втручанням у внутрішнє середовище організму. Тому правильне застосування інфузійних середовищ можливе лише на основі базисних понять про водно-електролітний обмін, кислотно-основний гомеостаз, про функцію й дисфункцію судинного ендотелію, про властивості різних інфузійних препаратів і можливості моніторингу гемодинаміки для контролю за адекватністю інфузійної терапії (ІТ), що проводиться.

Організм прагне до стабільності водно-електролітного гомеостазу, передусім його основних констант — концентрації основних електролітів, осмолярності, рН, нормогідратації рідинних компартментів. Рух електролітів у водних просторах підпорядковується фізіологічним законам: електронейтральності й ізоосмолярності. Осмотичний тиск крові є одним із найбільш жорстко детермінованих параметрів внутрішнього середовища організму. Осмолярність крові в нормі становить від 280 до 295 мосм/л. Основними компонентами осмограми плазми є натрій, хлор, бікарбонат, сечовина, глюкоза, інші катіони й аніони [7].

Згідно із законом ізоосмолярності, у всіх рідинних системах організму, між якими існує вільний обмін водою, встановлюється один і той же осмотичний тиск. Між водними просторами знаходиться напівпроникна мембрана — найважливіша структурно-функціональна одиниця рідинного, електролітного й кислотно-основного гомеостазу, характерною властивістю якої є вільна проникність для води й деяких розчинених у ній компонентів (наприклад, сечовини), що поєднується з утрудненою проникністю для інших речовин (наприклад, колоїдних молекул).

Основні рідики середовища організму розподілені в трьох водних секторах, або компартментах: внутрішньосудинному, інтерстиційному (міжклітинному) й внутрішньоклітинному. Між цими компартментами постійно відбувається інтенсивний обмін водою й всілякими молекулами, що базується на таких фізико-хімічних явищах, як дифузія й осмос [7].

Величезне значення для утримання й переміщення води має так званий колоїдно-осмотичний тиск плазми (КОТ), або онкотичний тиск, створюваний білками плазми. КОТ часто плутають з осмолярністю, але він становить лише 1/150 осмолярності (близько 2 мосм/л), створюється великомолекулярними частками білків і виражається, як правило, у міліметрах ртутного стовпа (25 мм рт.ст.). Терміном «колоїд» позначають великі гелеутворюючі молекули з молекулярною масою, що перевищує

10 000 Да. 80 % КОТ плазми створюється альбуміном, 16–18 % — глобулінами і 2 % — білками системи згортання крові [8]. Отже, КОТ, або онкотичним тиском, є частина осмотичного тиску, створювана колоїдними молекулами, що не фільтруються через капілярну стінку. На думку ряду дослідників, саме КОТ плазми є основним фактором, що регулює переміщення води між тканинами й капілярами, тому що для неорганічних іонів проникність ендотелію висока, а для полімерних іонів, у тому числі для білків, низька (у нормі) і зростає при патології [9].

Ендотеліальні клітини судинної мембрани мають три поверхні: нетромбогенну (люмінальну), адгезивну (аблюмінальну) і когезивну (контактну). Люмінальна поверхня, звернена в просвіт судини, є нетромбогенною й позбавлена електронно-щільної сполучнотканинної речовини, але має складну й багатокомпонентну, в основному вуглеводно-білкову систему, що називається ендотеліальним глікокаліксом (ЕГ) [10, 11].

Згідно з концепцією «подвійного протекторного шару» судинної стінки, ЕГ є першим бар'єром, що стоїть на її захисті. Склад ЕГ визначається групою протеогліканів, глікопротеїнів і глікозаміногліканів. Виділяють групу мембранних протеогліканів (пов'язаних із мембранами ендотеліальних клітин синдеканів і гліпіканів) і розчинних (перлекан, біглікан, версикан, декорин, мімекан). Його розчинні компоненти перебувають у динамічній рівновазі з кров'ю й відіграють важливу роль у підтриманні цілісності ендотеліального шару. Між розчинними компонентами ЕГ і протікаючою кров'ю існує динамічна рівновага, що дозволяє виокремлювати ендотеліальний поверхневий шар, який має товщину приблизно 1 мкм і зв'язує близько одного літра плазми крові. Завдяки своїй багатокомпонентності й розташуванню на межі системи циркуляції крові ЕГ бере участь у підтриманні судинного гомеостазу. Це молекулярний фільтр, що затримує білки й збільшує онкотичний тиск в ендотеліальному поверхневому шарі [10]. Розташування ЕГ на стратегічній межі між кровотоком і судинним ендотелієм обумовлює його вплив на розподіл рідини між тканиною й судинною системою: фільтрація рідини через судинний бар'єр визначається онкотичним градієнтом тиску в середині ендотеліального поверхневого шару [12].

Змінюється класичне уявлення про те, що основним чинником, який визначає внутрішньосудинний об'єм, є дія різноспрямованих сил — гідростатичного тиску й КОТ внутріш-

носудинної й позасудинної рідини. Саме відмінності між даними теоретичних розрахунків фільтрації рідин у мікросудинах і експериментально отриманими результатами вказують на існування ЕГ [13]. Тому класична концепція Старлінга трансформувалася в концепцію «подвійного бар'єра»: судинний бар'єр становлять когезивна (контактна) поверхня ендотеліальних клітин і ендотеліальний поверхневий шар ЕГ. Фільтраційні властивості капілярної стінки визначаються наявністю на її ендотеліальній поверхні (зверху трансендотеліальних каналів і ділянок міжклітинних контактів) волокнистої пористої матриці ЕГ [10].

При призначенні інфузії волюмкоректорів необхідно враховувати величину їх КОТ. Досліджено зміну КОТ плазми у зв'язку з оперативним втручанням і проведенням ІТ. Доведено зниження КОТ плазми в ранньому післяопераційному періоді в пацієнтів, які не отримують ніякої інфузії під час операції або отримують інфузію кристалоїдних розчинів [9]. З іншого боку, гіперонкотичний стан може призводити до клітинної дегідратації, гіперволемії, зниження швидкості клубочкової фільтрації [14].

При пошкодженні капілярної стінки ні гідростатичний, ні онкотичний тиск плазми не корелює з транскапілярною фільтрацією [11].

КОТ є важливим фактором, що впливає на результат лікування хворих у післяопераційному періоді та в інтенсивній терапії.

Періопераційне зниження КОТ пов'язують із крововтратою та її корекцією гіпоонкотичними розчинами, катаболічною фазою білкового обміну, з підвищеною проникністю судинної стінки в умовах тканинної гіпоксії й ацидозу. Таку періопераційну екстравазацію дослідники пов'язують із пошкодженням ЕГ, що діє як первинний молекулярний фільтр, створюючи ефективний онкотичний градієнт у межах малого простору [9, 15].

Для транскапілярного обміну рідини вирішальною є різниця гідростатичного й онкотичного тиску крові й простору під ендотеліальним глікокаліксом, а не інтерстицію. Встановлено, що болюсне введення колоїдів підвищує екстравазацію плазмового білка в пацієнтів з інтактною серцево-судинною й дихальною системою [15].

При гіперволемії близько 60 % влитого об'єму колоїду переходить безпосередньо в інтерстиціальний простір. Тому проблематичне навантаження колоїдом хворого до розвитку очікуваної гіповолемії [16].

Глікокалікс відіграє фундаментальну роль у процесах мікроциркуляції, в ініціації й ре-

гуляції згортання крові й розвитку системної запальної відповіді. Терапевтичні стратегії, спрямовані на захист цього тонкого шару, погано вивчені, і необхідні подальші дослідження [11].

У періопераційному пошкодженні ЕГ беруть участь медіатори запалення, передсердний натрійуретичний пептид, що вивільняється при ятрогенній гіперволемії, тому неможливо повністю уникнути його пошкодження й інтерстиціального набряку. Проте найбільш раціональним підходом є підтримання нормального об'єму циркулюючої крові (ОЦК) без гіперволемічних піків [16].

Патофізіологічний механізм екстравазації колоїду при інтактному судинному бар'єрі вимагає пояснення. Здоровий глікокалікс має підтримувати нормальну проникність, у тому числі й для колоїдів. Пошкодження ендотеліального шару ЕГ збільшує проникність, викликаючи розвиток інтерстиціального набряку у хворих із тяжкою ендотеліальною дисфункцією, пов'язаною не тільки з травмою, запаленням, а й із гіперволемією. Деструкція ендотеліального поверхневого шару приводить до повернення гідродинаміки до класичного рівняння Старлінга, але в умовах високого інтерстиціального КОТ, що спричинює катастрофічний набряк тканин [16].

Волюмкорекція — найважливіший напрям інфузійної (інфузійно-трансфузійної) терапії, завданнями якої, з одного боку, є корекція гіповолемії та відновлення оптимального якісного складу плазми крові, а з іншого — корекція гіперволемії — заходи, спрямовані на зменшення ОЦК (рестрикція споживання рідини, призначення діуретиків, ультрафільтрація тощо) [1].

Рідини, що використовуються для волюмкорекції, називають волюмкоректорами (коректорами об'єму, плазмоекспандерами, плазморозширювачами, плазмозамінниками). Існують різні класифікації волюмкоректорів. Найчастіше плазмоекспандери поділяють на дві великі групи — кристалоїди й колоїди, а в межах колоїдів виділяють такі основні підгрупи інфузійних середовищ: на основі людського білка; синтетичні колоїди (середовища на основі желатину, гідроксипропілованого крохмалю, декстрану, багатомісних спиртів (сорбілакт, реосорбілакт тощо)).

Проте провідне значення для утримання й переміщення води має колоїдно-осмотичний тиск плазми (онкотичний тиск), що створюється білками плазми (альбумінами й гаммаглобулінами). Саме білкова складова загального тиску виявляється єдиною значущою для

переходу рідини через судинну стінку, тому що сольові й неелектролітні компоненти загального осмотичного тиску по обидва боки гістогематичних бар'єрів урівноважені. Отже, при введенні кровозамінника з КОТ вищим, ніж у плазми крові, створюються умови для надходження рідини з інтерстиціального простору в судинне русло [1].

Серед колоїдних препаратів природний колоїд альбумін вважається золотим стандартом колоїдних плазмозамінників. Питання про роль і місце альбуміну в складі інфузійної терапії залишається предметом дискусії, що триває вже багато років. Вивчаються ефективність і безпека препарату, а також показання до застосування при різних критичних станах.

Альбумін синтезується виключно в клітинах печінки в кількості 10–16 г на добу. Час напівжиття альбуміну, що синтезувався в печінкових клітинах і надійшов після цього в циркуляцію, становить 19–20 днів. Однак час напівжиття екзогенного альбуміну в організмі значно менший — близько 12 годин [18].

Виняткова роль альбуміну в підтриманні КОТ плазми крові. Встановлено, що 40 % усього альбуміну, що міститься в організмі людини, знаходиться у внутрішньосудинному просторі, а в інтерстиціальному й внутрішньоклітинному просторі — інші 60 % альбуміну. При зниженні КОТ відбувається перерозподіл води з інтерстиціального простору у внутрішньосудинний [19].

Альбумін має молекулярну масу близько 69 000 дальтон. Близько двох третин цього білка утворюють постійно оновлювану частину, що розташовується в інтерстиціальному просторі. Альбумін рухається з внутрішньосудинного простору в інтерстиціальний, повертаючись у судини по лімфатичній системі. Подібний рух оцінюють за періодом напіввиведення (у нормі 16–18 годин) або за швидкістю транскапілярної втрати [20]. Волемічний ефект альбуміну обумовлений його високою онкотичною активністю: 1 г препарату зв'язує 18 мл води. 5% розчин альбуміну ізоонкотичний, має КОТ 20 мм рт.ст., залишається у внутрішньосудинному просторі за умови, що капілярна мембрана не змінена. 20% і 25% розчини альбуміну — гіперонкотичні, мають КОТ 80–100 мм рт.ст., а тому мають здатність збільшувати внутрішньосудинний об'єм за рахунок притягання рідини з інтерстиціального простору. Інфузія 100 мл 5% альбуміну залучає в судинне русло 80–100 мл рідини, а 20% — 350–400 мл [20].

Ефективність підтримання об'єму плазми альбуміном визначається динамічним перерозподілом його між внутрішньо- й позасудинним

пулами альбуміну. Унаслідок швидкого обміну з позасудинним пулом (понад 50 % альбуміну знаходиться поза судинним руслом) збільшення об'єму плазми за рахунок 5% розчину альбуміну дуже незначне, а тривалість його внутрішньосудинної циркуляції становить близько 1,5–4 годин. Тому для створення й підтримання високого волемічного ефекту необхідне введення великих об'ємів альбуміну у високих концентраціях.

Альбумін має прямий реологічний вплив, покращує місцевий кровотік і окисно-відновний баланс у клітинах за рахунок утворення S-нітрозотолуолів, підвищує доставку до тканин кисню. Альбумін становить основу білкової буферної системи, тому що має амфотерні властивості й залежно від рН середовища проявляє кислотні або основні властивості. Потужність білкової буферної системи становить 7 % і посідає друге місце після бікарбонатного буфера [1].

Відома властивість альбуміну зв'язувати кальцій (до 45 % у крові), що сприяє зменшенню проявів порушень обміну кальцію при різних ушкодженнях. Проведені дослідження показують відсутність впливу альбуміну на згортання крові. Припускається, що альбумін має про- й антикоагулянтну активність (знижує агрегацію тромбоцитів і сприяє впливу антитромбіну III на фактор Ха) [21].

Метаболізм альбуміну при патологічних процесах, в основі яких лежить реакція у вигляді генералізованого (системного) запалення на інфекцію різної природи або великі оперативні втручання, досі недостатньо вивчений. Зокрема, при запальних станах може спостерігатися збільшення синтезу альбуміну. Хоча для процесів, що характеризуються системним запаленням, більш типове зниження синтезу альбуміну [21, 22]. Синдром персистуючого запалення, імуносупресії й катаболізму (PICS) характеризується постійним лейкоцитозом із лімфопенією, гіпоальбумінемією, порушеною регуляцією адаптивного імунітету й запальних генів [23]. При декомпенсованому цирозі печінки синтез альбуміну в печінці може знизитися до 30–50 % від нормального рівня. Крім того, у цих умовах змінюється кінетика альбуміну, розвивається висока капілярна втрата. Тому триває дискусія щодо впливу екзогенного альбуміну на внутрішньосудинний об'єм при запальних станах, особливостей його циркуляції в позаклітинному просторі. Встановлено, що терапевтична дія альбуміну здійснюється не тільки за рахунок розширення об'єму плазми, але й за рахунок модулюючої дії на процеси запалення та окислювального стресу [22].

Існує велика кількість торгових марок альбуміну людини, а також різні комбіновані препарати, що виготовляються шляхом фракціонування людської плазми. За своєю хімічною структурою альбумін є поліпептидом, одним із головних білкових компонентів сироватки крові. Альбумін є транспортним білком. Він має такі фармакологічні ефекти: заповнення дефіциту альбуміну плазми, підтримання колоїдно-осмотичного (онкотичного) тиску крові, швидке підвищення ОЦК і артеріального тиску за рахунок переходу з інтерстицію й утримання тканинної рідини в кров'яному руслі, підвищення резервів білкового метаболізму тканин і органів. Він зворотно зв'язує й переносить різні низькомолекулярні речовини: метаболіти (вільні жирні кислоти, стероїдні гормони, жовчні пігменти, окис азоту, холестерин), метали як постійної, так і змінної валентності, лікарські засоби. Має антиоксидантні властивості (зв'язування вільних радикалів), бере участь у підтриманні колоїдно-осмотичного тиску, регуляції активності гормонів та інших біологічно активних речовин. Альбумін бере участь у регуляції кислотно-основного стану (КОС) крові. Він задіяний у білковій буферній системі крові [1, 24].

Показання до трансфузії розчину альбуміну: зниження концентрації альбуміну в плазмі менше ніж 30 г/л або колоїдно-онкотичного тиску менше від 15 мм рт.ст.; зниження загального білка менше від 50 г/л: гіпоальбумінемія різного генезу — шок (геморагічний, травматичний, термічний), гостра крововтрата (зниження ОЦК більше ніж на 25–30 %), гнійно-септичні стани, захворювання печінки з порушенням альбумінсинтезуючої функції, захворювання нирок (нефрит, нефротичний синдром), опікова хвороба; операції з використанням штучного кровообігу; лікувальний плазмаферез; гемолітична хвороба новонароджених під час обмінного переливання крові; проведення передопераційної гемодилуції й заготівля компонентів автокрові; набряк мозку (гіперонкотичні розчини); захворювання шлунково-кишкового тракту з порушенням всмоктування або прохідності; ураження мозку різного генезу; цироз печінки з асцитом [24–26].

Розчини альбуміну можуть містити значну кількість фрагментів фактора Хагемана, що викликають гіпотензію при інфузії цього препарату, тому існує ліміт швидкості інфузії альбуміну: вона не повинна перевищувати 1–5 мл/хв. Це робить проблематичним застосування альбуміну при критичних станах, коли потрібна швидка ресусцитація [26].

Із числа потенційних негативних ефектів альбуміну слід також відзначити можливість розвитку дилуційної коагулопатії при введенні великого об'єму препарату, а також імовірність зараження трансмісивними інфекціями (у першу чергу вірусним гепатитом) і розвитку алергічних реакцій [26].

Останніми десятиліттями було встановлено, що ізольована гіпоальбумінемія (20–30 г/л) не призводить до розвитку набрякового синдрому й не супроводжується негативними наслідками. Ще раніше звернули увагу на те, що в осіб з уродженою відсутністю альбумінів набряки не спостерігаються [9].

Аналіз оглядів рандомізованих досліджень показує досить суперечливі результати. Є дані як на користь застосування альбуміну, так і проти нього. Серед негативних наведемо результати відомого метааналізу, що узагальнив результати 30 рандомізованих клінічних досліджень лікування критично хворих пацієнтів, оприлюднені в 1998 році в «Британському медичному журналі». Виявилось, що в усіх групах пацієнтів, які отримували альбумін, рівень летальності був вищим [27].

У багатьох наступних багатоцентрих контрольованих дослідженнях із вивчення безпеки розчинів альбуміну в терапії критичних станів було продемонстровано, що застосування розчинів альбуміну не пов'язане з додатковим ризиком розвитку ускладнень і ефективне в певних категоріях хворих.

Проведення метааналізу, що включив уже 55 рандомізованих клінічних досліджень серед різних груп пацієнтів, дозволило зробити висновок про відсутність впливу альбуміну на ризик летального кінця [29].

У 2001 році були опубліковані результати аналітичного огляду I. Von Hoegen, C. Waller (2001), у якому авторами був зроблений висновок про безпеку застосування альбуміну [30].

Аналітичні дослідження останніх років повністю реабілітували альбумін як волюмкоректор критичних станів (і, на наш погляд, у черговий раз поставили питання про доказовість самої доказової медицини) [30]. У систематизованому огляді 79 рандомізованих клінічних досліджень, що включали сумарно 4755 пацієнтів із гострими захворюваннями, у якому було проведено порівняння альбуміну з сольовими розчинами, синтетичними колоїдами, небажані ефекти альбуміну зафіксовані лише в одному дослідженні [31].

Так, згідно з останніми Міжнародними рекомендаціями з лікування тяжкого сепсису й септичного шоку, при проведенні інфузійної терапії в пацієнтів із тяжким сепсисом і септич-

ним шоком, які потребують отримання великих об'ємів кристалоїдів, експерти пропонують використовувати в інфузійно-трансфузійній терапії саме альбумін [22, 28].

З огляду на нефротоксичність синтетичних колоїдів слід уникати їх застосування в пацієнтів, які перебувають у критичних станах, мають ознаки формування гострої ниркової недостатності (ГНН), та у хворих із нирковою дисфункцією, що існувала раніше. Як альтернатива альбумін добре переноситься пацієнтами з сепсисом, нирковою та печінковою недостатністю й покращує результати лікування [32].

Незважаючи на неоднорідність рандомізованих досліджень, кристалоїди залишаються інфузійним середовищем вибору для початкової ресусцитації, тому що проведені дослідження не показали переваги альбуміну над кристалоїдами. Використання розчинів крохмалю пов'язане з підвищеним ризиком розвитку ГНН, і їх застосування слід уникати. Більша увага приділяється застосуванню збалансованих кристалоїдів, що мають резервну лужність [33].

Інфузійно-трансфузійна терапія має бути максимально адаптована до гуморального статусу пацієнта, що перебуває в критичному стані. Наскільки це можливо, слід уникати застосування синтетичних колоїдів, особливо в пацієнтів із високим ризиком ушкодження нирок. При збільшенні судинної проникності у хворих, які перебувають у критичному стані, плазморозширювальний ефект колоїдів не відрізняється від такого у кристалоїдів. І альбумін у даному випадку є більш ефективним, ніж синтетичні колоїди, хоча його корисні ефекти вимагають подальшого вивчення. Розчинні компоненти ендотеліального глікокаліксу дозволяють відокремлювати ендотеліальний поверхневий шар, який є ключовою структурою, що тонко регулює внутрішньосудинний розподіл рідини [34].

Є.О. Жуков і співавтори [35] проводили дослідження, у якому брали участь 64 новонароджені з різними вадами розвитку, що підлягають хірургічному лікуванню: з атрезією стравоходу — 34,1 %, з уродженою низькою й високою кишковою непрохідністю — 43,9 %, діафрагмальною грижею — 12,1 %, гастрошизисом — 5,7 %. Усім дітям проводилася хірургічна корекція вади протягом перших двох діб від моменту народження. Оцінювалася швидкість виведення з шоку новонароджених дітей при використанні традиційної схеми й трансфузії висококонцентрованого 20% розчину альбуміну. Автори дійшли висновку про ефективність застосування 20% розчину альбуміну в новона-

роджених у ранньому післяопераційному періоді, тому що в даній групі хворих відзначалася більш швидка стабілізація показників гемодинаміки при шоку, корекція гіпопротеїнемії, а також зменшення тривалості штучної вентиляції легенів.

Відзначені суперечливі результати при аналізі оглядів рандомізованих досліджень, присвячених лікуванню гострої церебральної недостатності. Протягом багатьох років обговорювалися й вивчалися відносні переваги колоїдної інфузійної інтенсивної терапії із застосуванням альбуміну й кристалоїдних розчинів при черепно-мозковій травмі (ЧМТ) [36].

Дослідження SAFE [37] було проведене як подвійне сліпе рандомізоване контрольоване випробування у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії 16 багатопрофільних клінік Австралії й Нової Зеландії з листопада 2001 року по червень 2003 року. Хворі, включені в дослідження, у процесі інтенсивної терапії отримували або 4% розчин альбуміну, або фізіологічний 0,9% розчин внутрішньовенно. Інфузії тривали 28 днів після рандомізації. Під час дослідження було відзначено, що в реанімаційних хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою при введенні альбуміну ризик смерті був вищим. Щоб перевірити ці дані, після завершення дослідження SAFE було вирішено провести вторинний аналіз даних (дослідження SAFE TBI) і простежити долю хворих із ЧМТ. Термін спостереження за цими хворими після рандомізації становив 24 місяці. Дослідження було завершено в червні 2005 року. Серед реанімаційних хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою, у яких об'єм рідини в судинному руслі відновлювали введенням 4% розчину альбуміну, смертність була вірогідно вищою, ніж серед хворих, які отримували фізіологічний розчин.

Дизайн дослідження не можна назвати досконалим. Необхідно відзначити, що аналізувалася неоднорідна група хворих, застосовувався тільки ізоонкотичний розчин альбуміну, строки застосування препарату не були нічим обґрунтовані [37].

У 2007 році було проведено дослідження щодо застосування препарату 20% розчину альбуміну (40 або 80 г альбуміну) протягом першої доби в пацієнтів, які перенесли інсульт, у контрольній групі хворі одержували фізіологічний розчин [38]. Автори дійшли висновку про ефективність і безпеку застосування альбуміну при лікуванні тяжких ішемічних інсультів у басейні середньої мозкової артерії.

Альбумін застосовується багатьма неврологами й лікарями-інтенсivistами, які працюють у галузі неврології. Низькооб'ємна інфузія

альбуміну швидко збільшує внутрішньосудинний онкотичний тиск, що приводить до збільшення внутрішньосудинного об'єму, завдяки чому покращується мозкова мікроциркуляція й зменшується тромбоутворення в ішемізованому мозку. Разом із цим відбувається обмеження набряку мозку. Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), створений значною мірою унікальним цереброваскулярним ендотелієм, забезпечує особливі умови для онкотичної дії альбуміну. Набряк мозку контролюється шляхом підвищення онкотичного тиску із судинного боку гематоенцефалічного бар'єра за рахунок використання альбуміну [39].

Альбумін знову посідає важливе місце в терапії пацієнтів з ішемічним інсультом і тяжкою черепно-мозковою травмою. Встановлено, що гіперонкотичний 20% розчин альбуміну покращує органну функцію, що оцінюється за шкалою SOFA. Альбумін швидко дає очікуваний ефект: перехід рідини з інтерстиціального простору в судинне русло. Високий онкотичний тиск у плазмі знижує внутрішньочерепний тиск шляхом зменшення капілярної фільтрації рідини в мозкову тканину через пошкоджені ГЕБ. Інфузія 20% розчину альбуміну знижувала летальність, підвищувала якість життя пацієнтів з ішемічним інсультом. Введення альбуміну в дозі 2 г/кг від 2 до 5 годин від початку симптомів покращує 3-місячний результат при середньотяжкому ішемічному інсульті [40]. Підвищення онкотичного тиску у хворих із закритою черепно-мозковою травмою знижувало частоту виражених неврологічних розладів [41]. Альбумін приводить до системної мобілізації n-3-поліненасичених жирних кислот і зміцнює мембрану нейронів.

Гіпоальбумінемія є неспецифічним маркером розвитку гострофазової реакції при критичних станах, зниження концентрації альбуміну в плазмі є результатом його перерозподілу в рідинних секторах і порушення синтезу в печінці.

Була проаналізована гіпоальбумінемія як фактор несприятливого результату в пацієнтів, які перебувають у критичних станах. Встановлено, що зниження рівня альбуміну на кожні 10 г/л призводить до збільшення ризику летального кінця, захворюваності, тривалості перебування в стаціонарі. Застосування альбуміну для корекції гіпоальбумінемії показало свою ефективність у тих групах пацієнтів, у яких на тлі лікування концентрація сироваткового альбуміну зростала понад 30 г/л. Відзначалося зниження кількості ускладнень і летальності [42, 43].

Luca Zazzerona et al. [34] обґрунтовують два аспекти використання альбуміну у хворих, які

перебувають у критичному стані. По-перше, альбумін є природним колоїдом і має максимальний плазморозширювальний ефект порівняно з колоїдами й кристалоїдами. По-друге, альбумін є основним білком плазми, що відповідає за рівень КОТ, справляє антиоксидантну й протизапальну дію, очищуючи організм від активних форм кисню й окислів азоту, нормалізує КОС.

Дослідження останніх років свідчать про те, що альбумін має досить високий ступінь безпеки. Застосування альбуміну доцільне при гіпопротеїнемії з набряковим синдромом і гострим респіраторним дистрес-синдромом, у пацієнтів із сепсисом, печінково-нирковою недостатністю.

При застосуванні розчинів альбуміну різної концентрації необхідно враховувати, що вони мають різну фармакологічну дію. 5% розчин альбуміну є ізоонкотичним, і його введення знижує в'язкість циркулюючої крові, що, відповідно, покращує мікроциркуляцію. 10% розчин альбуміну — це слабкий гіперонкотичний білковий розчин, що підтримує онкотичний тиск циркулюючої крові, залучає рідину з інтерстиціального простору й утримує її в судинному руслі. Тому 10% розчин альбуміну підвищує артеріальний тиск і стабілізує його, застосовується при шоках різного генезу. Більш ефективним щодо цього є 20% розчин альбуміну, що є гіперонкотичним. Введення 200 мл цього розчину збільшує об'єм циркулюючої плазми на 700 мл за рахунок залучення рідини з інтерстиціального простору [18, 28].

На ринку України існує препарат вітчизняного виробника ТОВ «Біофарма» (альбумін 20%), що відповідає критеріям ефективності, безпеки та доброї переносимості, а також відповідає вимогам ВООЗ та Європейської фармакопеї. У технологічному процесі розчин альбуміну (ТОВ «Біофарма») піддається тривалій пастеризації, що гарантує високий ступінь вірусної безпеки препарату. Використання в методиці очищення білків альбуміну (ТОВ «Біофарма») ультрафільтрації дозволяє досягти показників доброї переносимості препарату. Підбиваючи підсумки, 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 й проведення подальших великомасштабних досліджень, що мають високу вірогідність з погляду доказової медицини.

**Конфлікт інтересів:** не заявлений.

## Список літератури

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 РНЦРР 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. Дементьева 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.jcrc.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., Нетяженко 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 systematical 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., Caironi 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-mozgovoi\\_travme.html](http://meduniver.com/Medical/travmi/albumin_pri_cherepno-mozgovoi_travme.html) MedUniver

37. SAFE Study Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Aus-

tralian 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-mozgovoi\\_travme.html](http://meduniver.com/Medical/travmi/albumin_pri_cherepno-mozgovoi_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.

Отримано 19.01.2017 ■

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 капилляра-

ми. При назначении объемной корректирующей инфузии следует учитывать значение КОД. Сама операция вызывает трансудацию 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 транскапиллярный 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

V.I. Cherniy

State Scientific Institution «Scientific and Practical Center of Prophylactics and Clinical Medicine»  
of Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

### The Role and Place of Albumin in Modern Infusion-Transfusion Therapy

**Abstract.** 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