

М.А.Георгиянц, В.А. Корсунов

АЛЬБУМИН В ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ: НЕМНОГО «СТАРОЙ» ТЕОРИИ И НОВЫХ МЕТА-АНАЛИЗОВ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Представлены материалы, отражающие клинико-физиологические основы применения альбумина в инфузионной терапии критических состояний. Рассмотрен ряд современных мета-анализов, посвященных оценке эффективности и безопасности использования альбумина в различных разделах интенсивной терапии.

Ключевые слова: инфузионная терапия, альбумин

Несмотря на более чем полувековой клинический опыт и такую же по продолжительности дискуссию, количество вопросов относительно применения альбумина в интенсивной терапии (ИТ) не уменьшается. Между тем, учитывая стоимость препарата и широкий выбор различных синтетических коллоидных и кристаллоидных плазмозаменителей, вопрос о том, применять или не применять альбумин, особенно в условиях ограниченных финансовых возможностей отечественных лечебных учреждений, представляется далеко не праздным. Не поддерживая ни одну из сторон этой давней дискуссии, авторы данной статьи стремились объективно взглянуть на теоретические предпосылки для применения альбумина в ИТ.

Напомним основы физиологии транскапиллярного обмена. Молекулы коллоидов достаточно велики и в обычных условиях не проникают через капиллярную стенку. Введенные извне коллоиды остаются в сосудистом русле до тех пор, пока проницаемость сосудистого русла сохраняется в пределах нормы. Движение жидкости и коллоидных молекул через сосудистую стенку описывается классическим уравнением Старлинга:

$$V_1 = K_1 [(P_{mv} - P_{is}) - Z(COP_{mv} - COP_{is})],$$

Где V_1 – скорость фильтрации жидкости через капилляры; K_1 – коэффициент ультрафильтрации; P_{mv} – гидростатическое давление внутри капилляра; P_{is} – гидростатическое давление в интерстициальном пространстве; Z – коэффициент отражения, выражающий способность полупроницаемой мембраны предотвращать движение раствора; COP_{mv} – коллоидное осмотическое давление; COP_{is} – коллоидное осмотическое давление в интерстициальном пространстве.

Для сохранения коллоидных молекул во внутрисосудистом пространстве, коэффициент отражения Z должен быть близок к 1. В реальных условиях, даже в отсутствии патологии, величина Z значительно варьирует. Например, для легких она равняется 0,6, для мышц – 0,9. при критических состояниях, сопровождающихся развитием системного воспалительного ответа, величина Z значительно изменяется, что приводит к накоплению коллоид-

ных молекул в интерстициальных пространствах и усилению интерстициального отека, нарастает тяжесть респираторного дистресс-синдрома при одновременном развитии гипоальбуминемии. В то же время, в недавно опубликованной статье британских ученых подчеркивается, что гипоальбуминемия является обычным спутником критических состояний у детей, однако не определяет их прогноза [1].

Уже в течение нескольких десятилетий известно, что изолированная гипоальбуминемия (20 – 30) г/л не приводит к развитию отечного синдрома и не сопровождается неблагоприятными последствиями. Еще ранее обратили внимание на тот факт, что у лиц с врожденным отсутствием альбуминов отеки не наблюдаются [2]. Поэтому, с нашей точки зрения, не снижение уровня альбумина как таковое, а процессы, которые его сопровождают, а также возможность управлять ими, представляют интерес для инфузионной терапии. Достижение нормальных значений сывороточного альбумина путем его трансфузий вряд ли сможет принести пользу больному, если не обеспечена адекватная перфузия и оксигенация, не контролируется инфекционный процесс и больной не получает адекватного питания.

Удаление коллоидных молекул из интерстиция происходит гораздо медленнее, чем кристаллоидов, а персистенция отечного синдрома приводит к двум неблагоприятным последствиям. Первое заключается в увеличении диаметра цилиндра Круга и замедлении диффузии кислорода от капилляров к клеткам, особенно в области «мертвой точки» - венозного колена капилляра. Второе – в сдавлении капилляров отечными тканями вплоть до прекращения капиллярного кровотока. Однако не только синдром «капиллярного просачивания» (capillary leak syndrome) и его клинические эквиваленты в виде респираторного дистресс-синдрома, отека мозга, стенки кишечника, мягких тканей и т.п., лежат в основе дискуссии о выборе инфузионных растворов для реанимации.

В настоящее время существует много сторонников широкого использования альбумина для инфузионной терапии, в том числе с целью устранения гиповолемии. 5% раствор альбумина является изоонкотическим раствором человеческого альбумина с концентрацией последнего 50г/л, не содержащим других фракций плазмы. Раствор подвергается стерилизации, поэтому практически не несет риска передачи трансмиссивных инфекций. Количество трансфузионных реакций значительно меньше, чем при использовании плазмы. Длительное время считался «эталонным» плазмозаменителем. Молекулярная масса человеческого альбумина составляет 69 000 дальтон. Альбумин обеспечивает 60 – 80% КОД в капиллярах, что обусловлено способностью 1 г альбумина связать 18 мл жидкости, что в свою очередь, соответствует КОД – 26 – 28 мм рт.ст. В литературе содержится достаточно много аргументов в пользу эффективности применения альбумина в интенсивной терапии таких состояний, как ожоги, сепсис, повреждения мозга различного генеза, гипоальбуминемия, асцит у больных с циррозом печени и т.п. Помимо классических рассуждений о необходимости обеспечения волемического действия и поддержания коллоидно-осмотического давления на определенном уровне приводятся следующие аргументы в пользу инфузий альбумина:

1. Антиагрегантное действие [3].
2. Взаимодействие с оксидом азота с образованием S-нитрозотолуолов, способных улучшать местный кровоток и уменьшать возбудимость нейронов, что может принести пользу при активации глутаматного каскада, обусловленной ишемией-реперфузией мозга [4].
3. Регуляция пируватдегидрогеназы астроцитов мозга с последующим благоприятным воздействием на биоэнергетику нейронов. [5].
4. Способность связывать ионы кальция и уменьшать реперфузионные эффекты кальциевого парадокса (следует отметить, что связывание кальция может приводить к снижению сердечного выброса) [6].
5. Способность связывать катионы железа, радикалы пероксида и пероксинитрита и ингибировать процессы перекисного окисления липидов. [7].
6. В отличие от синтетических коллоидов (in vitro) не активирует нейтрофилы и не приводит к увеличению экспрессии молекул адгезии CD 18 [8].

Несмотря на столь благоприятные эффекты, существует целый ряд возражений и ограничений относительно инфузий альбумина.

Вопреки общепринятому мнению, более 50% альбуминов в человеческом организме находится вне сосудистого русла. Нормальный процент транскапиллярной потери альбумина составляет 5% в

течение первого часа, однако при лечении критических состояний у больных с сепсисом было показано 300% увеличение выхода альбумина в интерстициальное пространство. Таким образом, распределение его объема по жидкостным секторам при сепсисе практически соответствует таковому у кристаллоидов. [9]. Было показано, что экзогенный альбумин снижает скорость клубочковой фильтрации, клиренс натрия и свободной воды, диурез [10,11]. Практически все коллоиды за исключением модифицированного желатина, способны вызывать развитие острой почечной недостаточности. В настоящее время рассматривается три механизма возникновения этого осложнения. Среди них – нарушение баланса между гидростатическим и онкотическим давлением в канальцах почки. При устранении гиповолемии коллоидными препаратами происходит повышение онкотического давления в нефроне, что способствует дальнейшему снижению фильтрации. Второй механизм (теория осмотического нефроза) предполагает интратубулярное накопление коллоидов в виде вакуолей. Еще один возможный механизм – обструкция канальцев нефрона низкомолекулярными фракциями коллоидов, элиминирующимися почками в условиях ограниченного тока жидкости по канальцу. По-видимому, все эти механизмы, дополняя друг друга, вносят свой вклад в развитие острой почечной недостаточности. В числе недостатков отмечают возможность развития аллергических реакций.

Еще один немаловажный аспект, который затрудняет применение альбумина как объемозамещающего препарата при критических состояниях. Известно, что растворы альбумина могут содержать значительное количество фрагментов фактора Хагемана, вызывающих артериальную гипотензию при инфузии, поэтому существует лимит скорости инфузии альбумина: она не должна превышать 1-5 мл/мин [12]. Таким образом, учитывая необходимость быстрого объемозамещения при критических состояниях, применение альбумина является достаточно проблематичным. Подчеркивается также высокая стоимость альбумина, которая в 20 – 40 раз превышает стоимость кристаллоидных растворов. [13, 4].

Для того чтобы найти ответ и взвесить аргументы «pro» и «contra» использования альбумина был использован мета-анализ, который позволяет объединить многочисленные исследования и по неким конечным точкам оценить влияние препарата на интересующие показатели (частота развития отека легких, продолжительность респираторной поддержки, частота развития почечной

недостаточности, коагулопатий, анафилактических реакций, частота летальности и т.п.)

Первый обзор рандомизированных контролируемых исследований показал, что в каждой категории больных риск смерти в группе, получавшей альбумин, был выше, чем в группе сравнения. Опубликованный в «Британском медицинском журнале» мета-анализ влияния растворов человеческого альбумина на выживаемость критических больных показал довольно удручающие результаты. Во всех исследованиях в группах пациентов, получавших альбумин, уровень летальности был выше. У больных с гиповолемией относительный риск смерти составил 1,46, для ожоговых пациентов – 2,4, а для больных с гипоальбуминемией – 1,69. Общий относительный риск смерти, связанный с назначением альбумина, составил 1,68. Разница в уровнях летальности между группами составила 6%, т.е. в группах, получавших альбумин, каждая 17-я смерть была следствием его применения [15]. На основании этих данных был сделан вывод о том, что не следует использовать человеческий альбумин в лечении пациентов с гиповолемией, ожогами и гипопроотеинемией, поскольку альбумин не только не уменьшает уровень летальности, но, напротив, существенно его увеличивает.

Эти выводы были подвергнуты серьезной критике со стороны специалистов в области интенсивной терапии. В дискуссии, развернувшейся на страницах «Британского медицинского журнала», многие клиницисты сочли невозможным отказ от применения альбумина. Особенно активно выступали против те анестезиологи и intensivисты, которые сталкивались с необходимостью проводить интенсивную терапию у больных с ожоговой травмой, молниеносным менингококковым сепсисом и др.

Некоторые исследователи продемонстрировали способность альбумина снижать уровень летальности у определенных категорий пациентов. Например, анализ 8084 случаев применения альбумина и синтетических коллоидов у больных, подвергшихся аорто-коронарному шунтированию, позволил сделать вывод о том, что применение альбумина сопровождается снижением частоты летальности на 25% (2,47 против 3,03% в группе синтетических коллоидов; $p = 0,02$ [16].

В то же время продолжают появляться исследования, в которых констатируется отсутствие преимуществ альбумина перед кристаллоидами (например, перед изотоническими солевыми растворами, в лечении артериальной гипотонии у новорожденных) [17]. В одной работе констатируется, что у детей раннего возраста, которым выполняется кардио-пульмональный байпас применение альбумина (по сравнению с кристаллоидами) обеспечивало более ранний отрицательный водный баланс, более

высокий уровень сывороточного альбумина и коллоидно-осмотического давления при более низких значениях гематокритного числа (что потребовало большего количества гемотрансфузий). Однако уже через 24 ч после операции гематокрит в группах не отличался, к 4-м суткам не отмечалось отличий в массе тела, уровнях летальности, частоте развития осложнений, продолжительность респираторной поддержки, длительности пребывания в отделении интенсивной терапии и госпитале [18].

В 2001 г. был опубликован новый обзор, теперь уже 55 рандомизированных контролируемых исследований, который не подтвердил выводов Cochrane Albumin Injuries Group [19]. В этом обзоре, как и в аналитической статье I. von Hiegen, C. Waller, опубликованной в том же году в «Critical Care Medicine» не было обнаружено связи между применением альбуминов и возникновением летальных исходов у больных в критических состояниях. Еще в одном крупном исследовании, посвященном изучению отрицательных эффектов при применении альбумина, проанализировано использование $1,62 \cdot 10^7$ доз альбумина в течение 1998 – 2000 гг. Зафиксировано 198 случаев развития серьезных побочных эффектов. Летальных исходов, непосредственно связанных с использованием альбумина, выявлено не было. [20]. Попытки сравнить эффективность и безопасность применения различных коллоидов и альбумина также дали противоречивые результаты. В обзоре, основанном на Cochrane database и включавшем 56 публикаций и 3659 пациентов, не было выявлено различий в эффективности альбумина vs декстраны, альбумина vs производные ГЭК и альбумина vs производные желатина [21]. Однако последний обзор, касающийся применения альбумина, и затрагивающий вопрос коллоидно-коллоидной дилеммы, показал преимущество некоторых позиций альбумина перед искусственными коллоидами. В него вошло 113 исследований, описывающих использование $1,09 \cdot 10^8$ доз различных коллоидов у 1 540 000 пациентов. Риска анафилаксии при использовании альбумина составил 4,51 (2,06 – 9,98 CI – 95%), при использовании ГЭК – 2,32 (1,2 – 4,45, CI – 95%). В группе пациентов, которым назначался ГЭК, чаще отмечали кожный зуд, у них был выше риск развития коагулопатий. Наименьшее количество побочных эффектов констатировано у альбумина [22].

Как видно из приведенного далеко не полного перечня публикаций, мета-анализы также не внесли полной ясности. Один из возможных способов разрешить сложившуюся непростую ситуацию заключается в оценке эффективности

инфузионных растворов в группах больных с определенной патологией. Мы предлагаем вниманию читателей результаты еще одного мета-анализа, сравнивающего эффективность и безопасность применения альбумин и солевых кристаллоидов. Он включает 6977 пациентов, находившихся на лечении в 16 отделениях интенсивной терапии Австралии и Новой Зеландии. Отличий в показателях гемодинамики между больными, получавшими кристаллоиды или альбумин, не было, однако, объем инфузионной терапии в группе кристаллоидов был выше, чем в группе альбумина. Совокупная летальность в группе альбумина составила 20,9%, а в группе солевых растворов – 21,1% и достоверно не отличалась, так же как и продолжительность искусственной вентиляции легких, длительность лечения в ОИТ и продолжительность экстракорпоральных методов замещения функции почек. Однако при анализе по подгруппам выяснилось, что у больных сепсисом, получавших солевые растворы, уровень летальности был достоверно выше, чем в группе альбумина – 35% против 31% ($p = 0,09$). Напротив, у пациентов с травмой летальность в группе альбумина составила 14% (достоверно выше), против 10% в группе кристаллоидов ($p = 0,06$). Подобная картина наблюдалась у больных с черепно-мозговой травмой – летальность в группе альбумина 24,6% ($p = 0,009$) [23]. Из этого масштабного исследования напрашивается вывод о том, что в одних группах пациентов применение альбумина может принести пользу, в других – вред.

Подводя итоги, мы хотели бы еще раз подчеркнуть, что целью лечения должно быть не только и не столько достижение нормализации показателя общего белка и альбуминов плазмы, сколько ограничение процессов, приводящих к развитию гипоальбуминемии. Вероятно, результаты последнего мета-анализа позволят определить патологические состояния и процессы, при которых инфузия альбумина может принести пользу, и состояния, при которых она может принести вред. На наш взгляд, одним из обязательных направлений в исследовании эффективности и полезности применения альбумина должно стать изучение его свойств в возрастном аспекте, поскольку до сих пор не ясно, отличаются ли эффекты альбумина у детей различных возрастных групп от таковых у взрослых.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Durward A. et al (2003) Hypoalbuminaemia in critically ill children: incidence, prognosis, and influence on the anion gap. *Archives of Diseases in Childhood*, 88: 410 – 422.
- Kirby R.R., Taylor R.W., Civetta J.M. (1997) 3rd ed. Lippincott-Raven, 1706 p.
- Jorgensen K., Stoffersen E. (1980) On the inhibitory effect of albumin on platelet aggregation. *Thromb Res.*, 17: 13 – 18.
- Simon D., Stamler J., Jaraki O. et al. (1993) Anti-platelet properties of protein S- nitrosothiols derived from nitric oxide and endothelium-derived relaxing factor. *Arterioscler Thromb.*, 13: 791 – 799.
- Taberner A., Medina A., Sanchez-Abarca L. et al. (1999) The affect of albumin on astrocyte negry metabolism is not brought about through the control of cytosolic Ca^{2+} concentration but by free-fatty acid sequestration. *Gilla*, 25: 1 – 9.
- Wortsman J., Traycoff R. (1980) Biological activity of protein-bound calcium in serum. *Am.J.Physiol.*, 238: 194 – 107.
- Loban A., Kime R., Powers H. (1997) Iron-binding antioxidant potential of plasma albumin. *Clin Sci. (Colch)*, 93: 445 – 451.
- Risoli S.B. et al. (1999) Hypertonicity prevents lipopolisaccharide-stimulated CD 11b/CD 18 expression in human neutrophils in vitro: role for P 38 inhibition. *J. Trauma*, 46(50): 794 – 798.
- Ernest D., Belzberg A.S., Dodek P. (1999) Distribution of normal saline and 5% albumin infusions in septic patients. *Crit. Care Med.*, 1: 46 – 50.
- Lucas C.E. Weaver D., Higgins R. et al (1978) Effects of albumin versus nonalbumin resuscitation and renal excretory function. *J.Trauma*, 18; 364.
- Moon M. et al. (1989) Free water clearance after supplemental albumin for shock. *Crit. Shock*, 1: 1 – 8.
- Беляев А.В. (2004) Выбор препарата для коррекции гиповолемии: кристаллоидно-коллоидная и коллоидно-коллоидная дилемма. *Мистецтво лікування*, №7 (13), с. 53 – 60
- Морей Дж.П. (ред.) (1995) Интенсивная терапия в педиатрии (Пер. с англ). М.: Медицина, 464 с.
- Мариино П. (1998) интенсивная терапия (Пер. с англ.) М.: Гэотар Медицина, 639 с.
- Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers Cochrane Injuries Group, Department of Epidemiology and Public Health, Institute of Child Health (1998) *BMJ*, 7: 235 – 240.
- Sedrakyan A., Gondek K., Patel D., Elefteriades J.A. (2003) Volume expansion with albumin decreases mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Chest*, 123: 1853 – 1857.
- Oca M.J., Nelson M., Donn S.M. (2003) Randomized trial of normal saline versus 5% albumin for the treatment of neonatal hypotension. *J.Perinatol.*, 23 (6): 473 – 476.
- Riegger L. Et al. (2002) Albumin versus crystalloid prime solution for cardiopulmonary bypass in young children. *Crit. Care Med.*, 30 (12): 2649 – 2654.
- Wilkes M.M., Navickis R.J. (2001) Patient survival after human albumin administration: a meta-analyses of randomized controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 135: 149 – 164.
- Vincent J.L., Wilkes M.M., Navickis R.J. (2003) Safety of human albumin – serious adverse events reported worldwide in 1998 – 2000. *Br. J. Anaesht.*, 91: 625 – 630.
- Bunn F., Alderson P., Hawkins V. (2003) Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst., Rev.*, 1: CD 001319 – CD 001319.
- Barron M., Wilkes M.M., Navickis R.J. (2004) A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch. Surg.*, 139: 552 – 563.
- Finfer S., et al. (2004) SAFE Study. A comparison of albumin and saline for resuscitation in the intensive care unit. *N Eng J Med*, 350: 2247 – 2256.