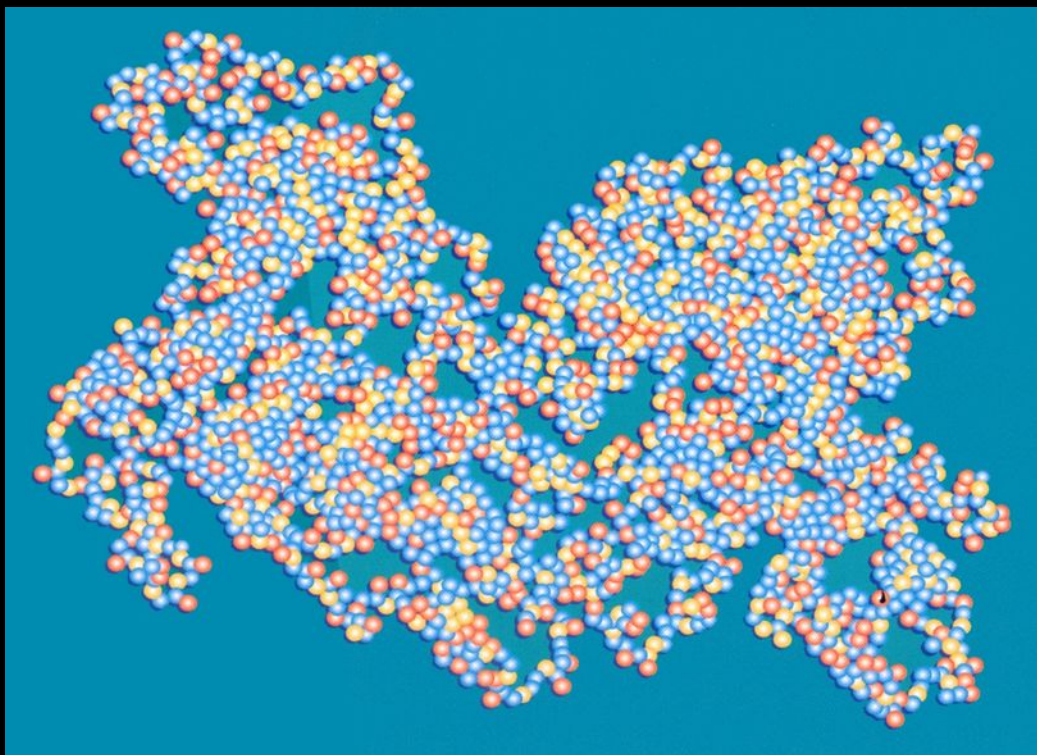


АЛБУМИН

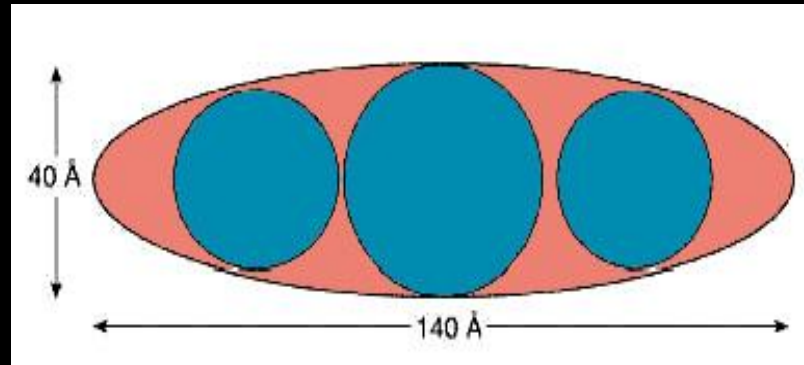
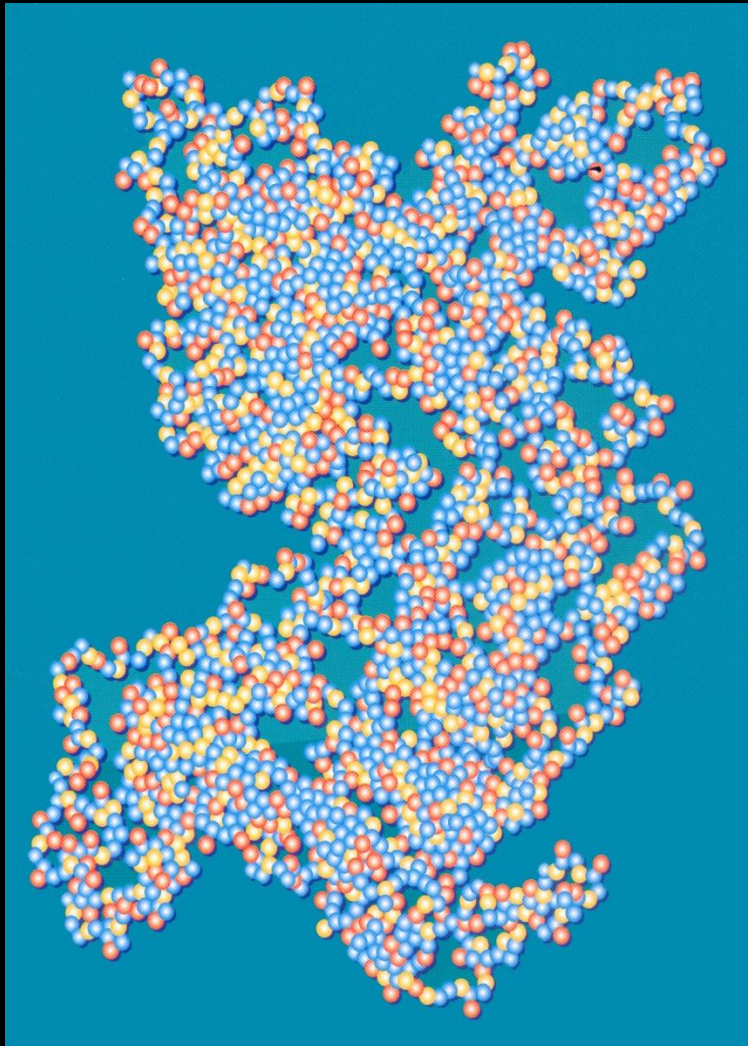


- ЗА ? !

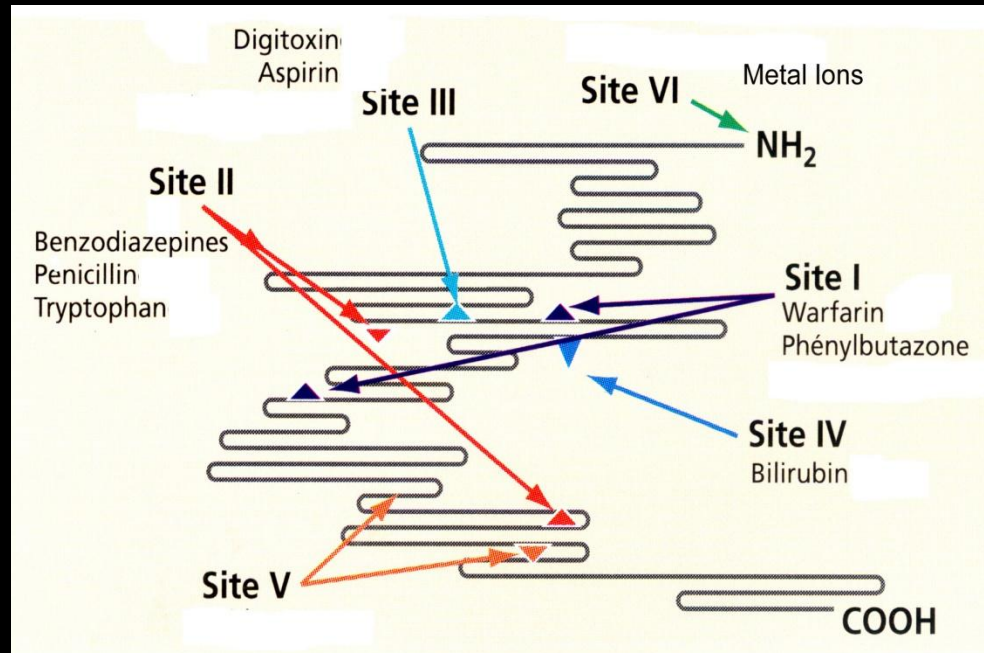


**АЛЬБУМИН
ПРИ КРИТИЧЕСКИХ
СОСТОЯНИЯХ
ЭМ Николаенко**

Структура альбумина



69 кД



При нормальном рН (7,40) альбумин имеет 7 отрицательных зарядов и может связывать соответствующее число катионов, что увеличивает его онкотическую активность (эффект Доннана).

АЛЬБУМИН – единая полипептидная цепь, ММ ~ 66 kDa

АЛЬБУМИН – растворимый в воде белок
в плазме - 37-52 г/л (52-67% от общего белка)
в сосудистом русле находится от
120 г (*TJ Peters, 1985*) до 210 г (*BA Rubery, 2002*)

АЛЬБУМИН синтезируется только печенью
в норме - 9-15 г/сутки
при максимальной стимуляции - 15-30 г/сутки
период полужизни ~ 20 дней

АЛЬБУМИН катаболизируется в РЭС (эндотелий тканевых
сосудов (?)) - 9-12 г/сутки (~ 4% в сутки)

Концентрация Альбумина в плазме при стрессе и
заболеваниях снижается, в частности, из-за
угнетения его продукции в печени.

Продукция белков острой фазы – возрастает.

- Теоретически

за 2 суток прирост белка должен был бы составить 130 г

и $[B]_{пл}$ возрасти приблизительно до 78 г/л.

Концентрация в плазме - 40 г/л, в сосудистом русле - 120 г

Концентрация в интерстиции - 14 г/л, объём - 11-12 л,

содержание альбумина -160 г.

Период "полу-жизни" введенного альбумина -

12-16 часов при сепсисе -

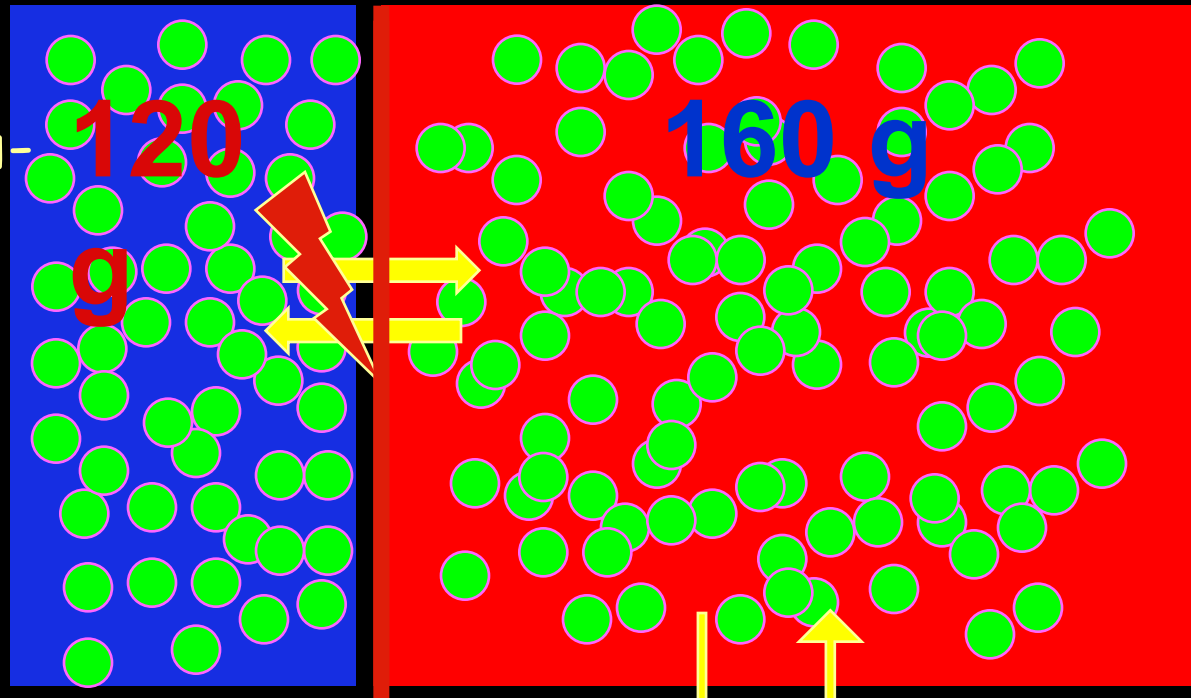
сокращается Wilson RF. Critical Care Manual: Applied Physiology and Principles of Therapy; 1992:223- 286.

Распределение альбумина

Концентрация в плазме
- 37-52 г/л
в сосудистом русле
- 120 -210 г

Концентрация в интерстиции
- 14 г/л, объём - 11-12 л,
содержание альбумина -160 г.

Обмен между
вне- и внутри-
сосудистым
альбумином
происходит
со скоростью
5% в час.



Metabolism /
Synthesis

Альбумин в организме: 5 г/кг массы тела (синтез: 0,2 г/кг/день)

Интраваскулярная
часть (40%)

2 г/кг МТ

Капилляры с высокой
проходимостью

ТКО

Экстраваскулярная
часть (60%)

3 г/кг МТ

Капилляры с низкой
проницаемостью

Пул I
(Кишечник)

Период
полувыведения 3 часа

Пул II
(Мышцы, кожа)

Период
полувыведения 24 h

ТКО = Транс-Капиллярный Обмен
(прибл. 4%/час из интраваскулярной)

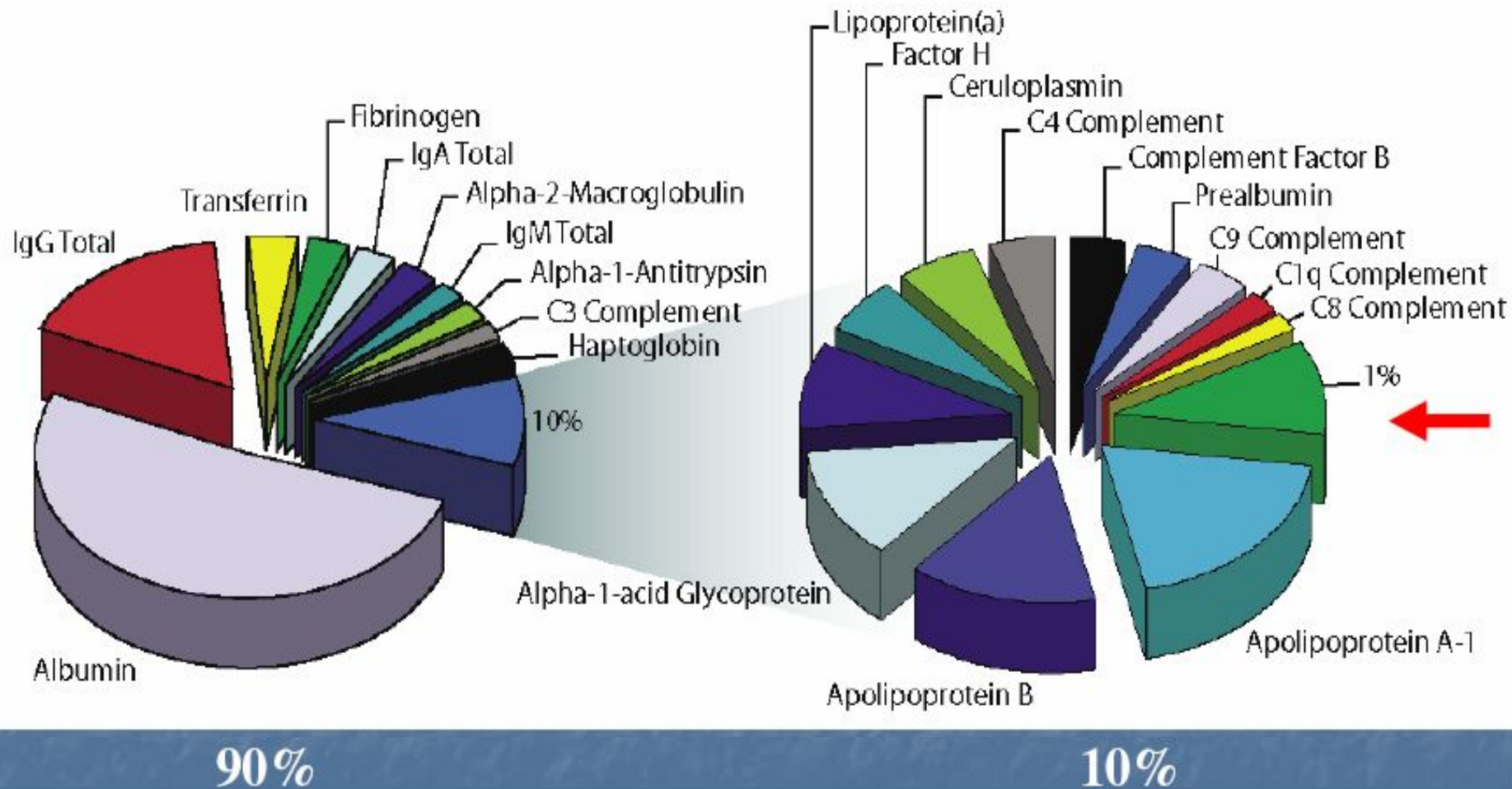
В течение 24 часов весь альбумин из интраваскулярной части покидает циркуляторную систему и возвращается обратно через лимфатический дренаж в кишечнике.

- У человека 4-5 г/кг
- 1/3 - в крови, 2/3 - во внесосудистом пространстве.
- Обмен между вне- и внутрисосудистым альбумином происходит со скоростью 5% в час.
- В течение суток 90% альбумина из внесосудистого пула возвращается в циркуляцию
- ~10% введенного в.в. альбумина уходит из сосудистого русла в пределах 2-3 часов.
- Каждый грамм альбумина удерживает 15 мл воды

Salmon JB, Mythen MG. Pharmacology and Physiology of Colloids.
Blood Rev, 1993; 114-120

Альбумин - основной транспортный белок сыворотки

22 Proteins Comprise 99% Of The Protein Mass In Serum



90%

10%

Anderson, N.L., Anderson, N.G. (2002) The human plasma proteome: history, character and diagnostic prospects. *Mol. Cell. Proteomics*. 1, 845-867. www.plasmaproteome.org

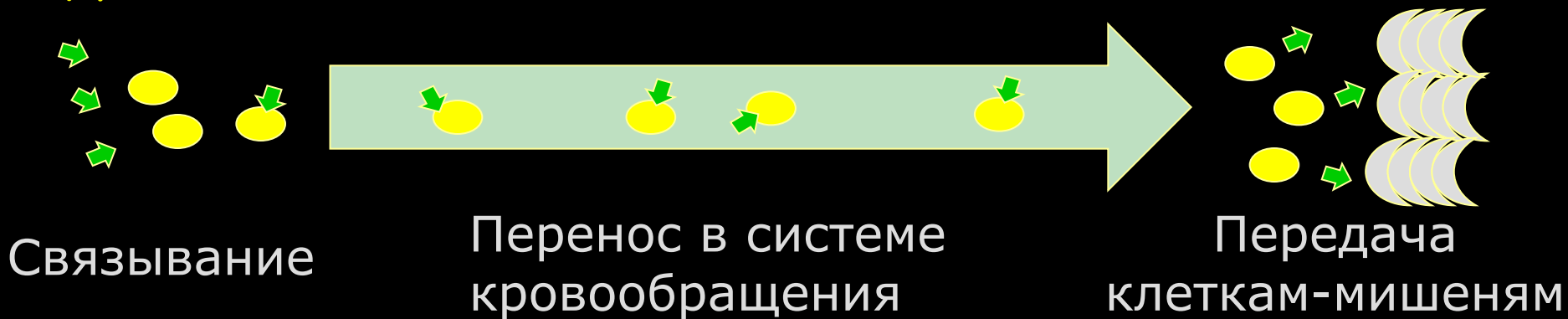
Некоторые функции альбумина

- транспорт жирных кислот, металлов, гормонов, NO
- транспорт билирубина
- транспорт лекарств
- связывание свободных радикалов (скэвенджер)
- снижение агрегации тромбоцитов
- поддержание коллоидно-осмотического давления (КОД) плазмы (создаёт 70-80% КОД)
- участие в поддержании КЩС
- регуляция апоптоза клеток
-

“...важно не только количество, но и «качество» альбуминовых молекул...” ЮА Грызунов и соавт., 2004

Транспортные функции альбумина

Доставка метаболитов:

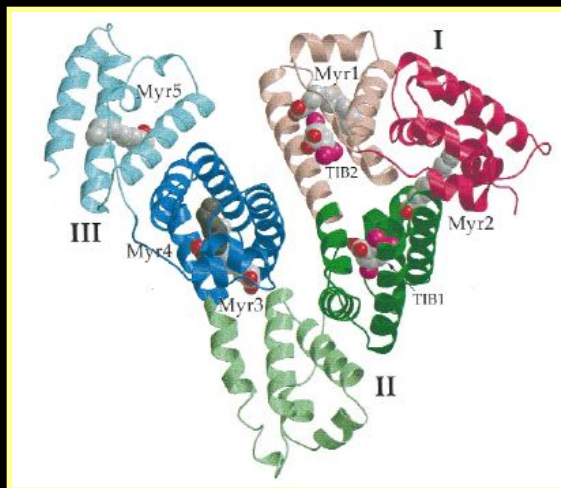


Связывание и эвакуация токсинов:



Функции альбумина

АЛЬБУМИН → ТРАНСПОРТНЫЙ БЕЛОК



Транспорт жирных кислот
(питание клеток)

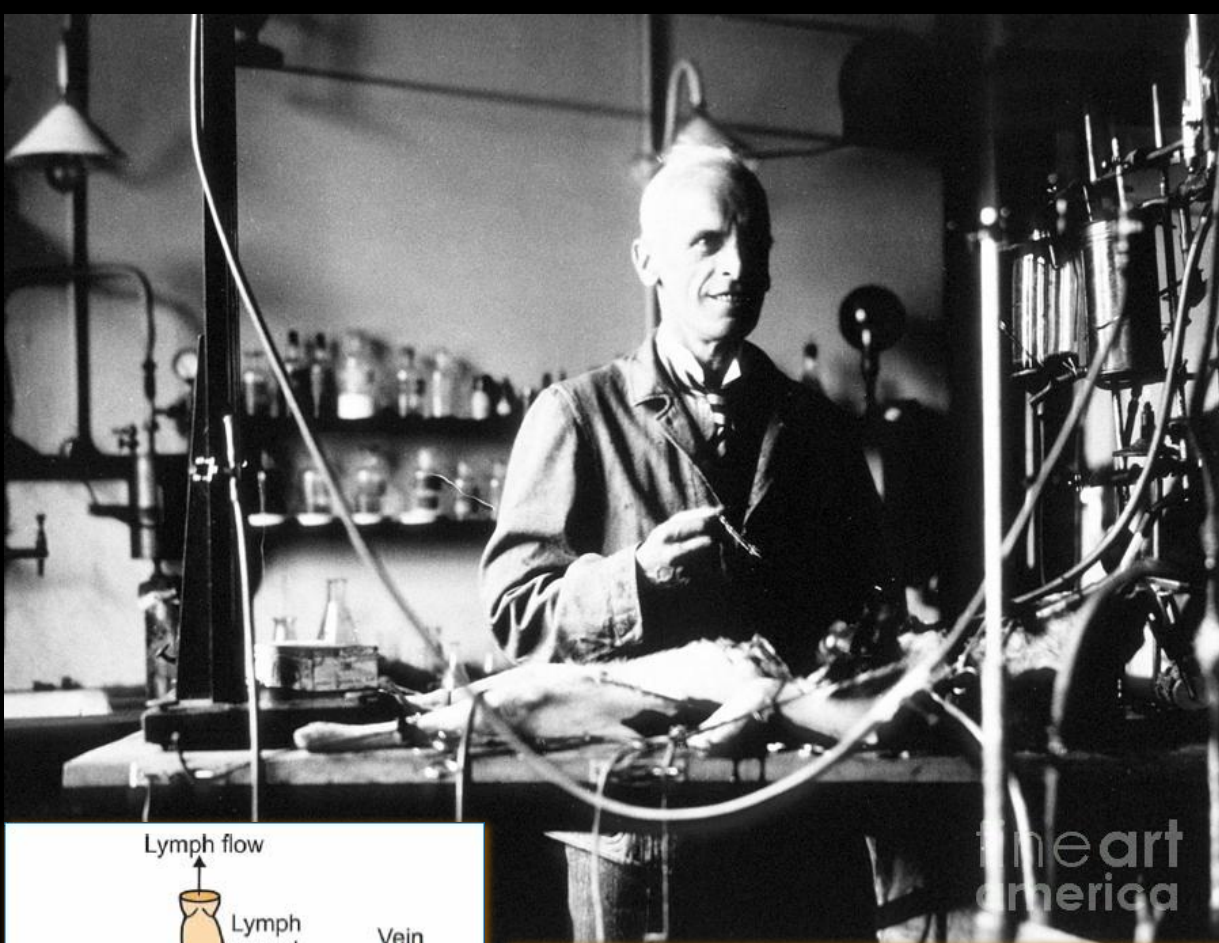
Эвакуация гидрофобных токсинов

Перенос медиаторов,
интермедиаторов

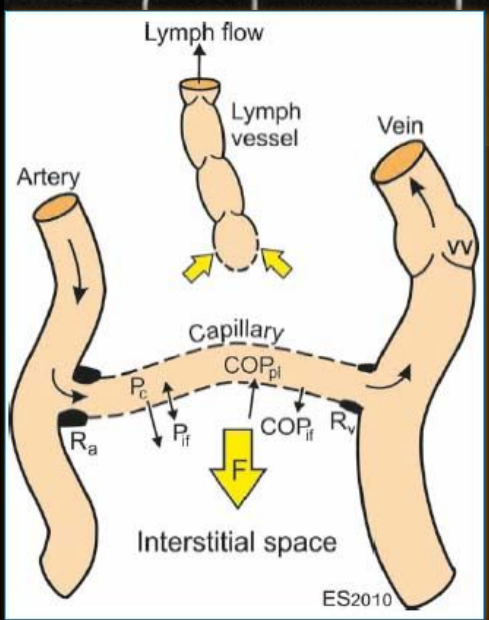
Транспорт лекарств

Поддержание
онкотического
давления

Аккумуляция биомаркеров



STARLING,
ERNEST HENRY



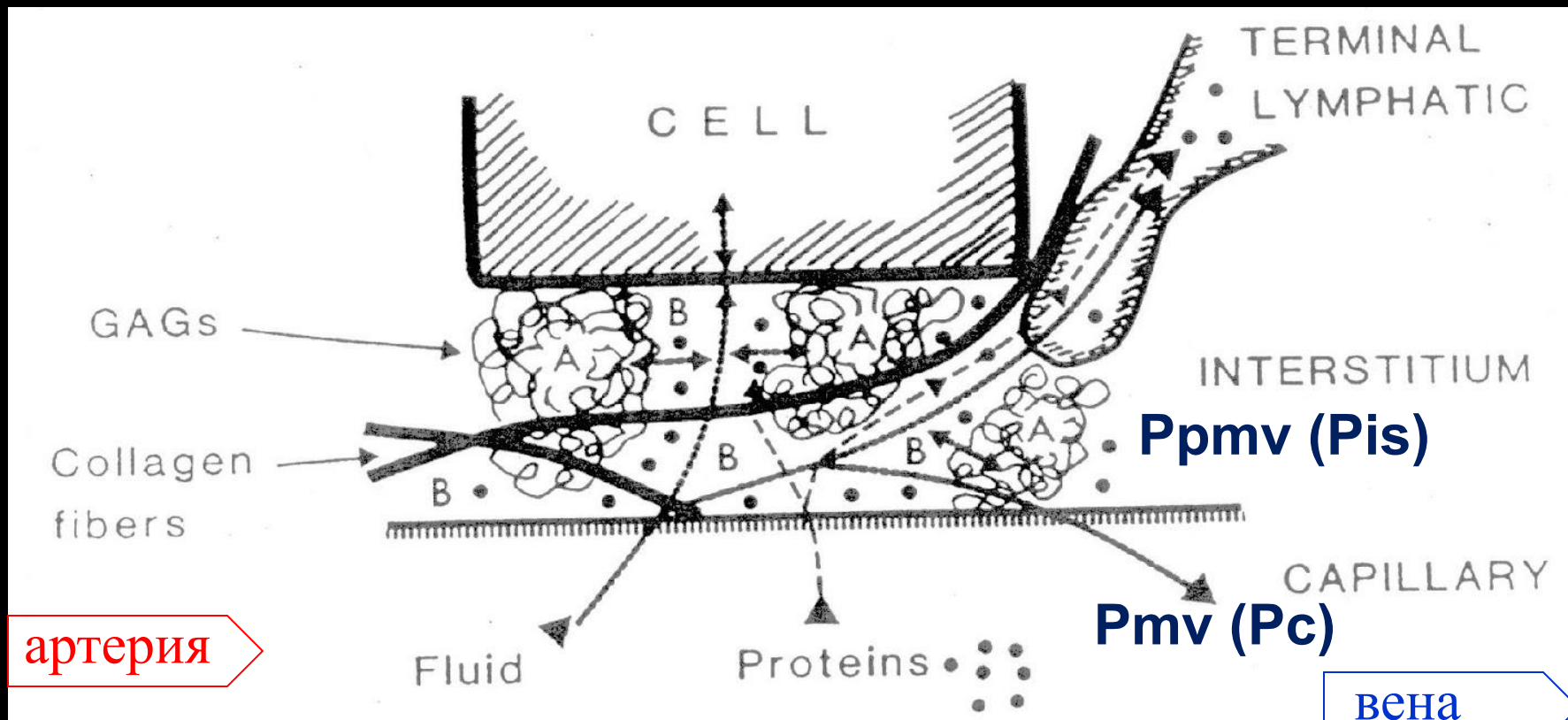
ON THE ABSORPTION OF FLUIDS FROM THE CONNECTIVE TISSUE SPACES. BY ERNEST H. STARLING. (Two Figures in Text.)

(From the Physiological Laboratory, Guy's Hospital.)

UNTIL within the last few years, all workers, who investigated the question of absorption by the blood vessels, confined their experiments

.J Physiol. 1896;19:312-326

ОБМЕН ЖИДКОСТИ В ТКАНЯХ ТЕСНО СВЯЗАН С АЛЬБУМИНОМ



Уравнение Старлинга

$$Q_v = K_f [(P_{mv} - P_{r_{mv}}) - \sigma (\Pi_{mv} - \Pi_{r_{mv}})]$$

Коллоидно-гидростатический градиент плазмы

КОД (Π_{mv}) - ДЛК (P_{mv}) > 15 мм рт ст

Закон (уравнение) Старлинга

фильтрация = **проницаемость** \square **градиент давления**

$$Q = K_f [(P_{mv} - P_{pmv}) - \sigma (\pi_{mv} - \pi_{pmv})]$$

*коэффициент
фильтрации*

*коэффициент
отражения
(Ставермана)*

Закон (уравнение) Старлинга

фильтрация = **проницаемость** \square **градиент давления**

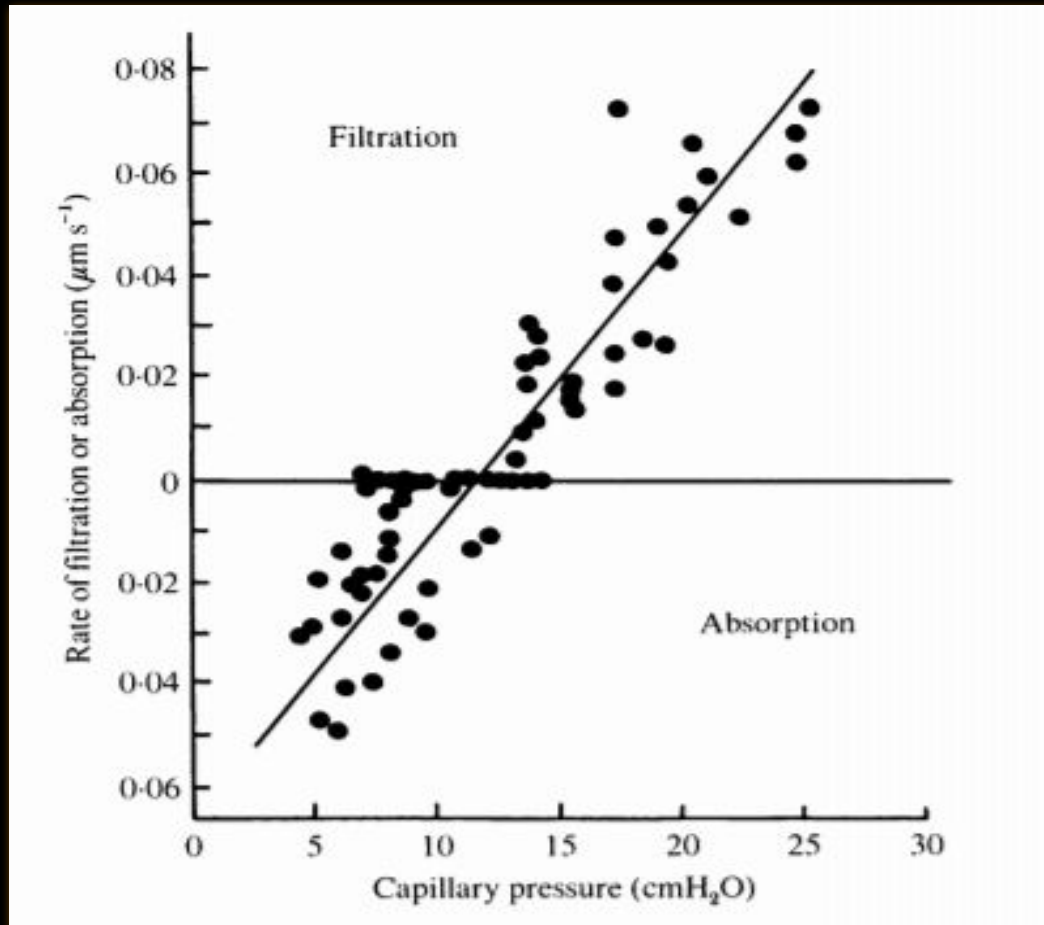
$$Q = K_f [(P_{mv} - P_{pmv}) - \sigma (\pi_{mv} - \pi_{pmv})]$$

коэффициент
фильтрации

коэффициент
отражения
(Ставермана)

$$J_v/A = L_p [(P_c - P_{is}) - \sigma (\pi_p - \pi_{sg})]$$

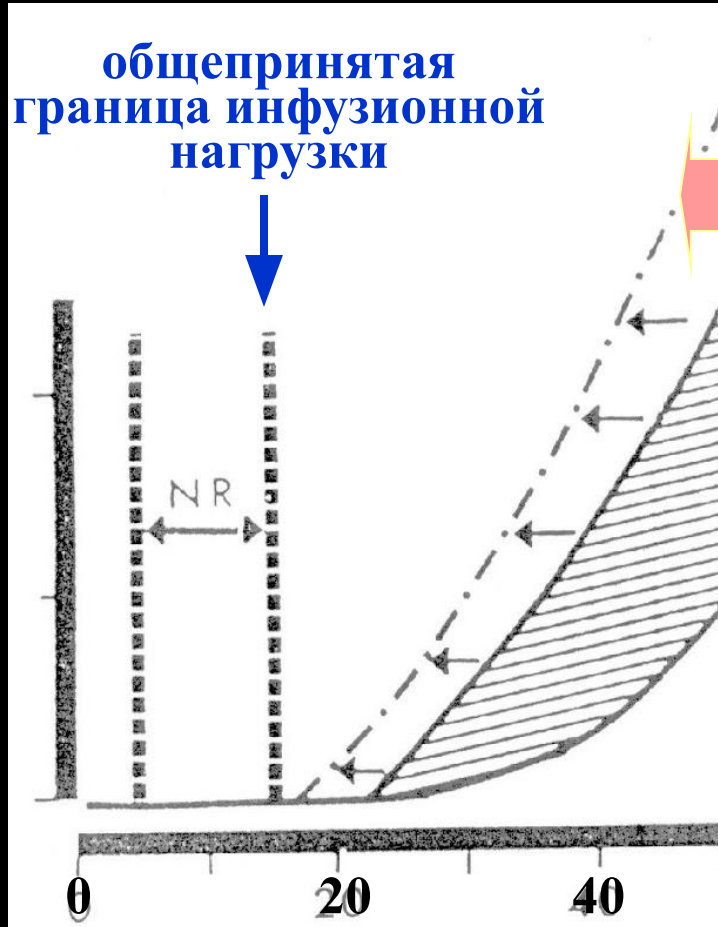
Зависимость фильтрации/абсорбции от капиллярного давления (P_{mv})



LANDIS, E. M. (1927). Micro-injection studies of capillary permeability II. The relation between capillary pressure and the rate at which fluid passes through the walls of single capillaries. *American Journal of Physiology* 82, 217-238.

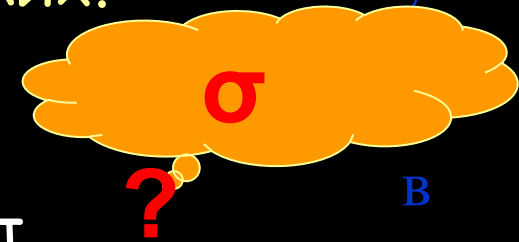
ЗАВИСИМОСТЬ ФОРМИРОВАНИЯ ОТЁКА ЛЁГКИХ ОТ ГИДРОСТАТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ (P_{mv}) И КОД

↑
скорость формирования
отёка лёгких



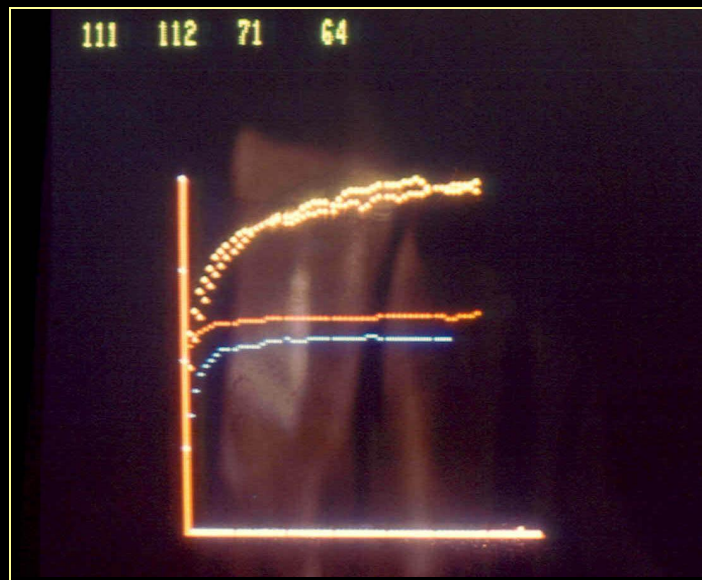
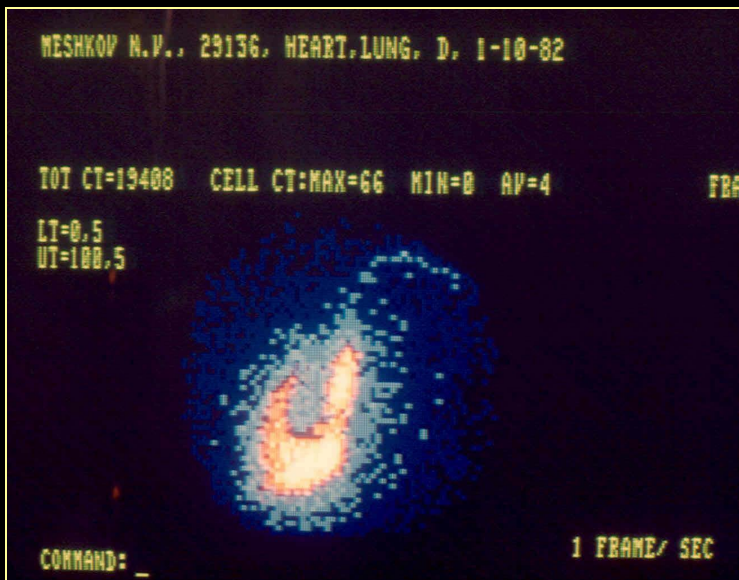
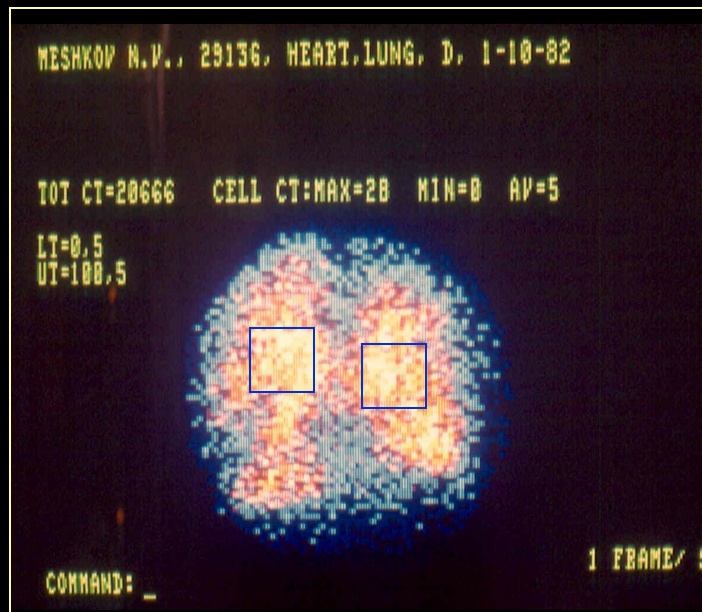
При коллоидно-гидростатическом градиенте плазмы < 9 мм рт ст - опасность отёка лёгких.

В норме коллоидно-гидростатический градиент плазмы (КОД-ДЛК) ≈ 15 мм рт ст



Исследование распределения альбумина в лёгких. (Гамма-камера; введение альбумина-Тс-99m в подключичную вену)

ЭМ Николаенко и соавт, 1989



*Коэффициент
задержки
белка в лёгких*

здоровые
 $0,56 \pm 0,13$

после ИК
 $0,73 \pm 0,14$

ОРДС
 $0,91 \pm 0,15$

$p < 0,05$

Нет
корреляции
между

КЗБ и СВЛ

Вариация сил трансвазкулярного обмена

- ДЛК (P_c) от 2 до 12 мм рт ст
- Интерстициальное давление от -7 до +1 мм рт ст (Guyton, 1965; Anas et al., 1968; Scholander et al., 1968)
- → Гидростатический градиент ($P_{mv} - P_{pmv}$) может быть от 1 до 19 мм рт ст

- Ещё больше вариабельность коллоидно-онкотического градиента
- КОД плазмы в норме 20-25 мм рт ст
- КОД интерстициальной жидкости от 5 до 18 мм рт ст
- → ΔКОД может быть от 2 до 30 мм рт ст

- Комбинация сил трансвазкулярного обмена может варьировать в широких пределах, составляя любую величину в пределах от -29 до +17 мм рт ст

LANDIS, E. M. (1927). Micro-injection studies of capillary permeability *American Journal of Physiology* 82, 217-238.

Pappenheimer jr, Renkin em, Borrero Im. Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes; a contribution to the pore theory of capillary permeability. *Am J Physiol.* 1951 Oct;167(1):13-46.

Michel CC. The measurement of permeability in single capillaries. *Arch Int Physiol Biochim.* 1978 Aug;86(3):657-667.

Anderson JL, Malone DM. Mechanism of osmotic flow in porous membranes. *Biophys J.* 1974 Dec;14(12):957-982.

Clough G, Smaje LH. Simultaneous measurement of pressure in the interstitium and the terminal lymphatics of the cat mesentery. *J Physiol.* 1978 Oct;283:457-468.

Crone C, Frøkjær-Jensen J, Friedman JJ, Christensen O. The permeability of single capillaries to potassium ions. *J Gen Physiol.* 1978 Feb;71(2):195-220.

Curry FE. Permeability coefficients of the capillary wall to low molecular weight hydrophilic solutes measured in single perfused capillaries of frog mesentery. *Microvasc Res.* 1979 May;17(3 Pt 1):290-308.

Закон Старлинга

фильтрация = проницаемость \square градиент давления

$$Q = K_f [(P_{mv} - P_{pmv}) - \sigma (\pi_{mv} - \pi_{pmv})]$$

коэф ф ициент
ф ильтрации

коэф ф ициент
отражения
(Ставермана)

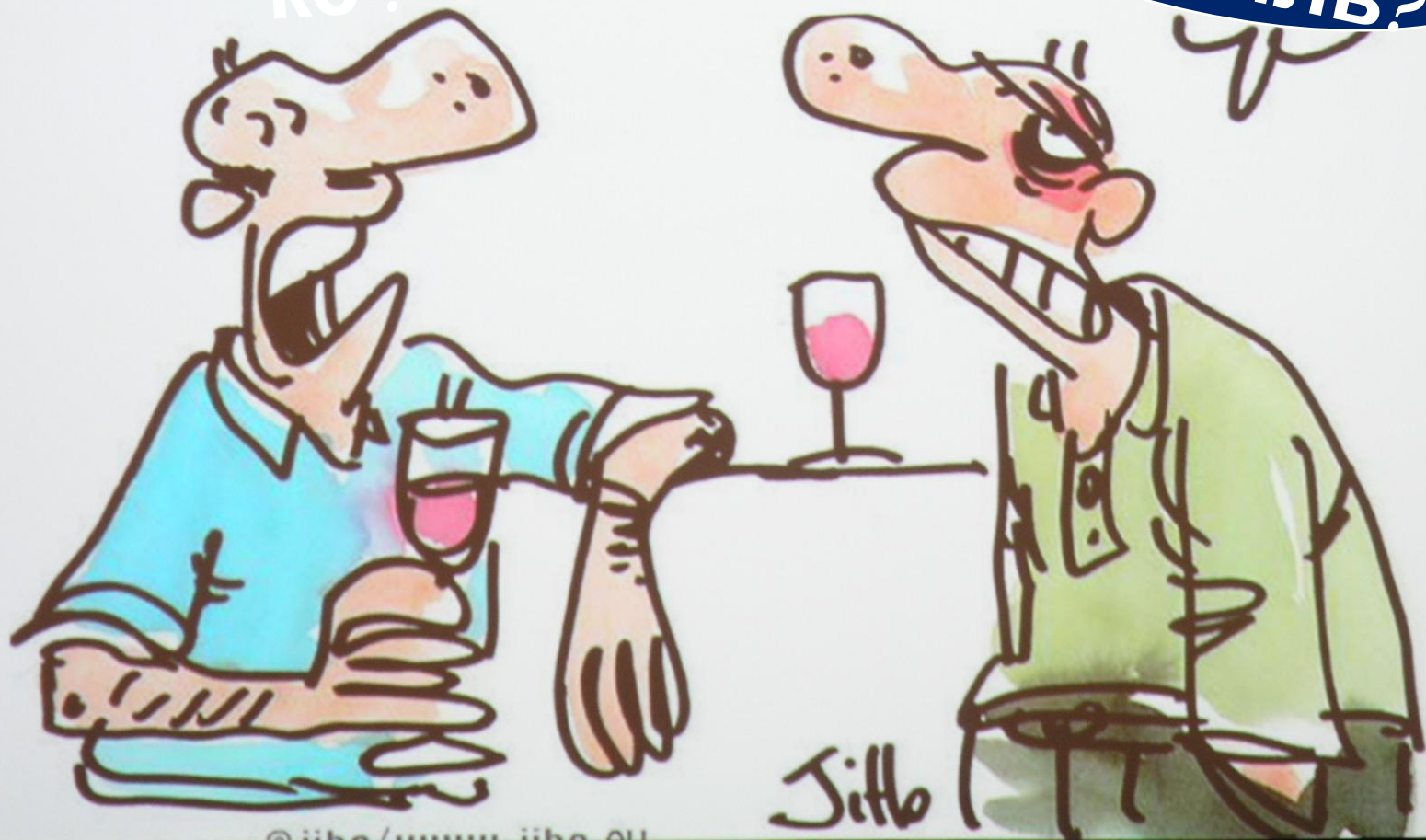
$$Q = K_f [(P_{mv} - P_{pmv}) - \sigma (\pi_{mv} - \pi_{pmv})] - Q_{limf}$$

Механизмы «защиты» лёгких от отёка

- Низкий комплаэнс интерстициального пространства (0,4 мл/мм рт ст/100 гр - *Givetta, 1979*)
- Белковый механизм:
накопление воды в ткани ведёт к снижению КОД интерстициальной жидкости и увеличению трансваскулярного коллоидно-осмотического градиента
- Увеличение лимфотока (возможно в 10 раз)
- Концепция «толстой» и «тонкой» зон альвеоло-капиллярного комплекса (*Staub NC, 1978; 1986*)

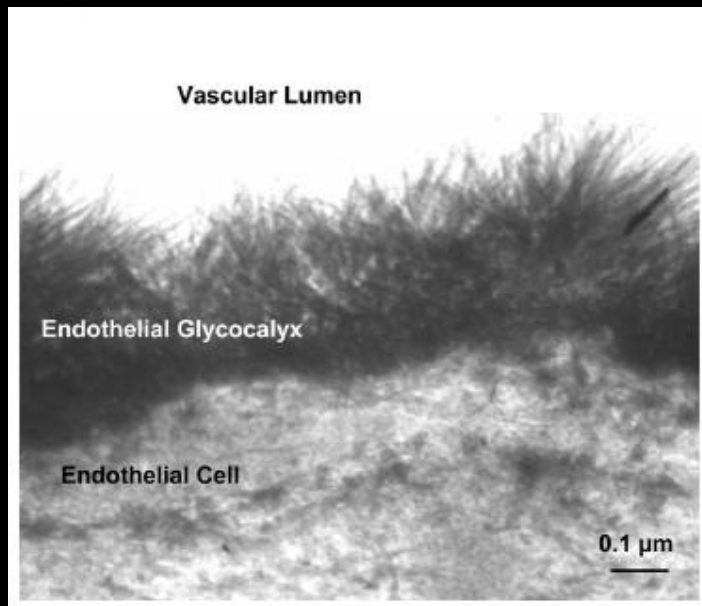
Слышал
про
Гликокали
КС?

Новый
коктейль?



Эндотелиальный гликокаликс: двойной барьер сосудистой проницаемости.

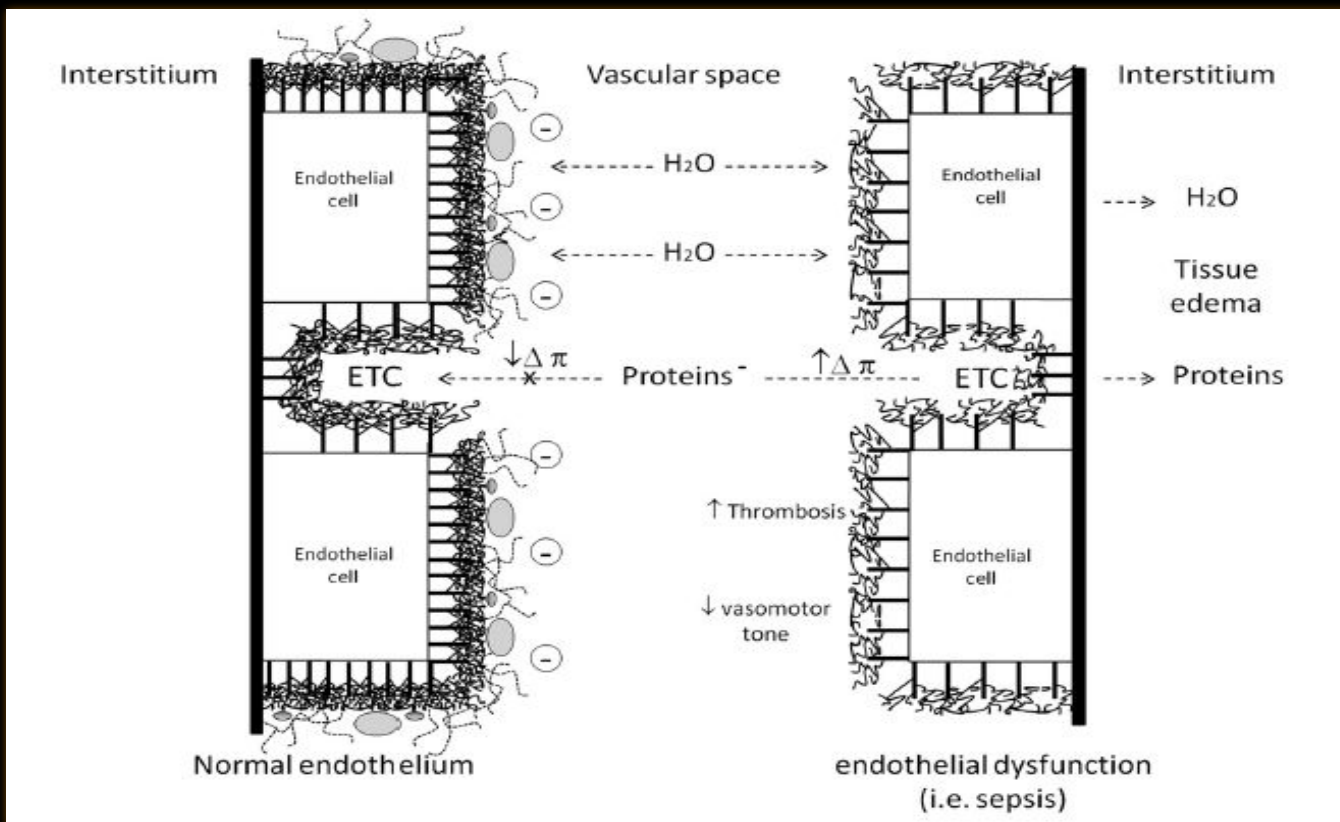
В норме эндотелий покрыт слоем протеогликанов и гликопротеинов - эндотелиальный гликокаликс (ЭГ)



ЭГ фиксирует плазменные белки и жидкости, образуя слой с функциональной толщиной 1-3 μ. Объём плазмы, выключенной из циркуляции, может составлять у человека 700-1000 мл

ЭГ увеличивает эффективность физиологического эндотелиального барьера и предотвращает адгезию лейкоцитов и тромбоцитов, ослабляя воспаление и отёк тканей.

Транскапиллярный обмен при нормальном и повреждённом эндотелии и гликокаликсе



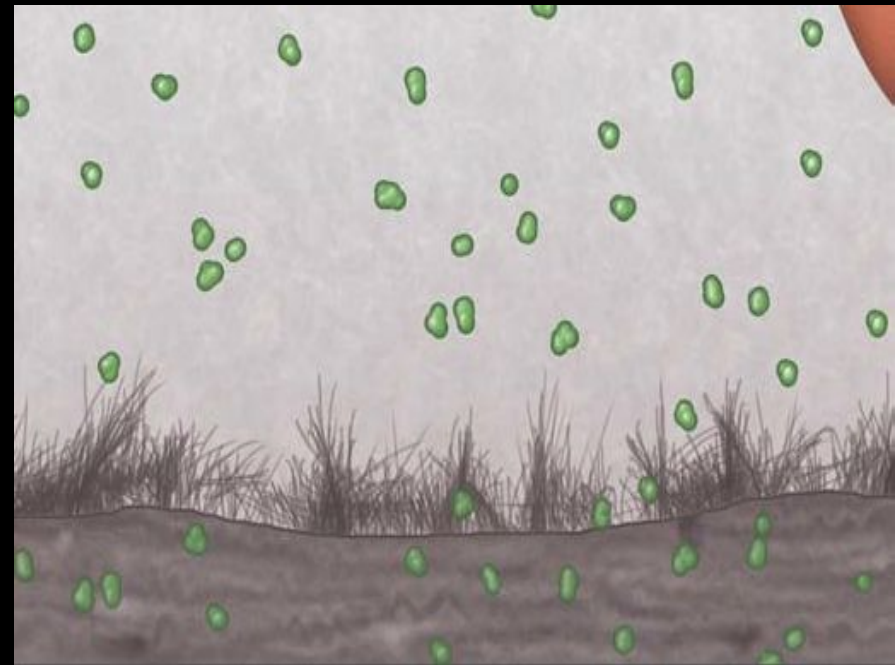
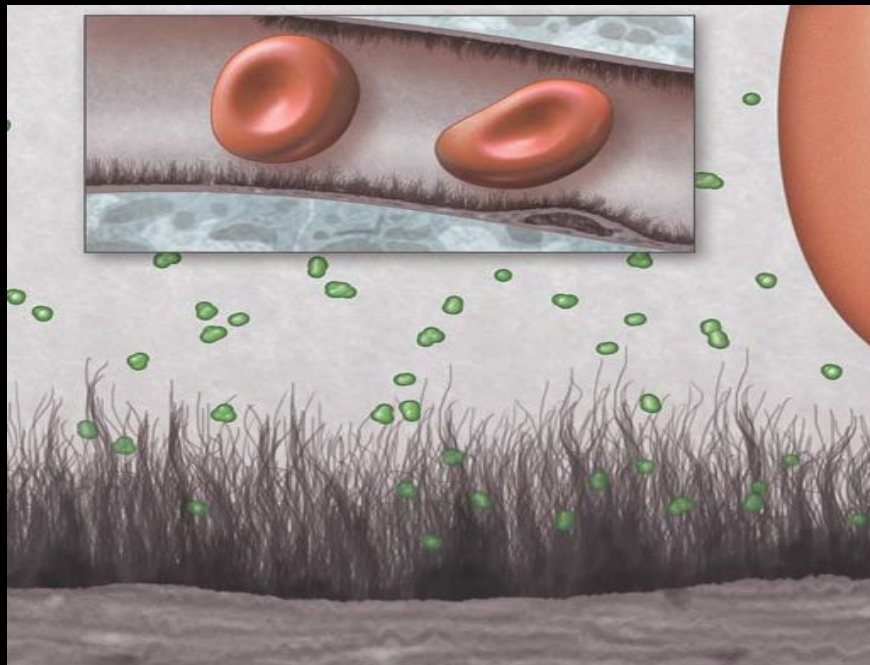
Две модели транскапиллярного обмена жидкости и растворов - "трансэндотелиальная" и "парацеллюлярная". Жидкости и белки из сосудистого русла проникают из плазмы в интерстициальное пространство через гликокаликс межэндотелиальной щели (ЕТС)

Chelazzi et al. *Critical Care* (2015) 19:26

Эндотелиальный гликокаликс: двойной барьер сосудистой проницаемости.

В норме гликокаликс ограничивает миграцию Альбумина из плазмы

При повреждении гликокаликса миграция альбумина через сосудистую стенку возрастает



Chappell D et al. Anesthesiology 109:724-740, 2008.
N Engl J Med 2013;369:1243-51

The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier

C. S. Alphonsus , R. N. Rodseth

First published: 28 April 2014 [Full publication history](#)

DOI: [10.1111/anae.12661](https://doi.org/10.1111/anae.12661) [View/save citation](#)



Anaesthesia

Journal of the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland

2014

Volume 69, Issue 7

July 2014

Pages 777-784

Повреждения гликокаликса могут быть вызваны гиперволемией и гипергликемией и предотвращены путём поддержания в плазме физиологических концентраций белков, в частности, альбумина.



Chappell D et al. *Crit Care* 2014, 18:538:

Гиперволемия увеличивает выброс предсердного натриурического пептида и смывает ЭГ.

Guidet and Ait-Oufella *Critical Care* 2014, 18:707
<http://ccforum.com/content/18/6/707>



COMMENTARY

Fluid resuscitation should respect the endothelial glycocalyx layer

doi:10.1186/s13054-014-0124-1

BioMed Research International

Volume 2016 (2016), Article ID 3758278, 8 pages

<http://dx.doi.org/10.1155/2016/3758278>

Review Article

The Endothelial Glycocalyx: New Diagnostic and Therapeutic Approaches in Sepsis




Lukas Martin, Patrick Koczera, Elisabeth Zechendorf, and Tobias Schuerholz

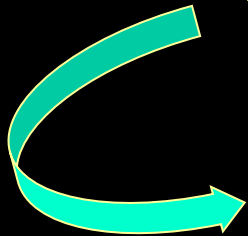
Некоторые медиаторы приводят к патологическому увеличению капиллярной утечки

- Эндотоксин
- Продукты арахидоновой кислоты – лейкотриены, простагландины
- Цитокины – TNF α , IL6
- Компоненты комплемента – C3 α , C5 α
- Вазоактивные пептиды – гистамин, брадикинин
- Хемокины – воспалительный протеин макрофагов 1 α
- ...

Скорость транскапиллярного перемещения альбумина может возрасти до 300% при септическом шоке и до 100% после ИК.

При критических состояниях

- синтез альбумина 
- деградация альбумина 
- потери альбумина 
- кинетика в.в. введенного альбумина нарушена
- распределение альбумина между внутри- и внесосудистым пространствами нарушено



гипоальбуминемия

Полноценный синтез альбумина в печени

возможен лишь при определённых условиях



- адекватный нутритивный статус
- необходимый уровень гормонов
- соответствующая осмолярность

Коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости окружающей гепатоцит, играет решающую роль в регуляции синтеза альбумина.

Oratz M et al, 1970; Sanchez R, 1995; Ymauchi A, 1992

ГИПОАЛЬБУМИНЕМИЯ -

неотъемлемый компонент критического состояния и патофизиологический фактор, с которым связана повышенная вероятность инфекционных осложнений и летальности.

Hypoalbuminemia in acute illness - is there a rationale for intervention?: a meta-analysis of cohort studies and controlled trials.

Vincent JL et al. Ann Surg 2003 Mar;237(3):319-34

90 когортных исследований - 291 433 больных
9 РКИ (RCT) - 535 больных

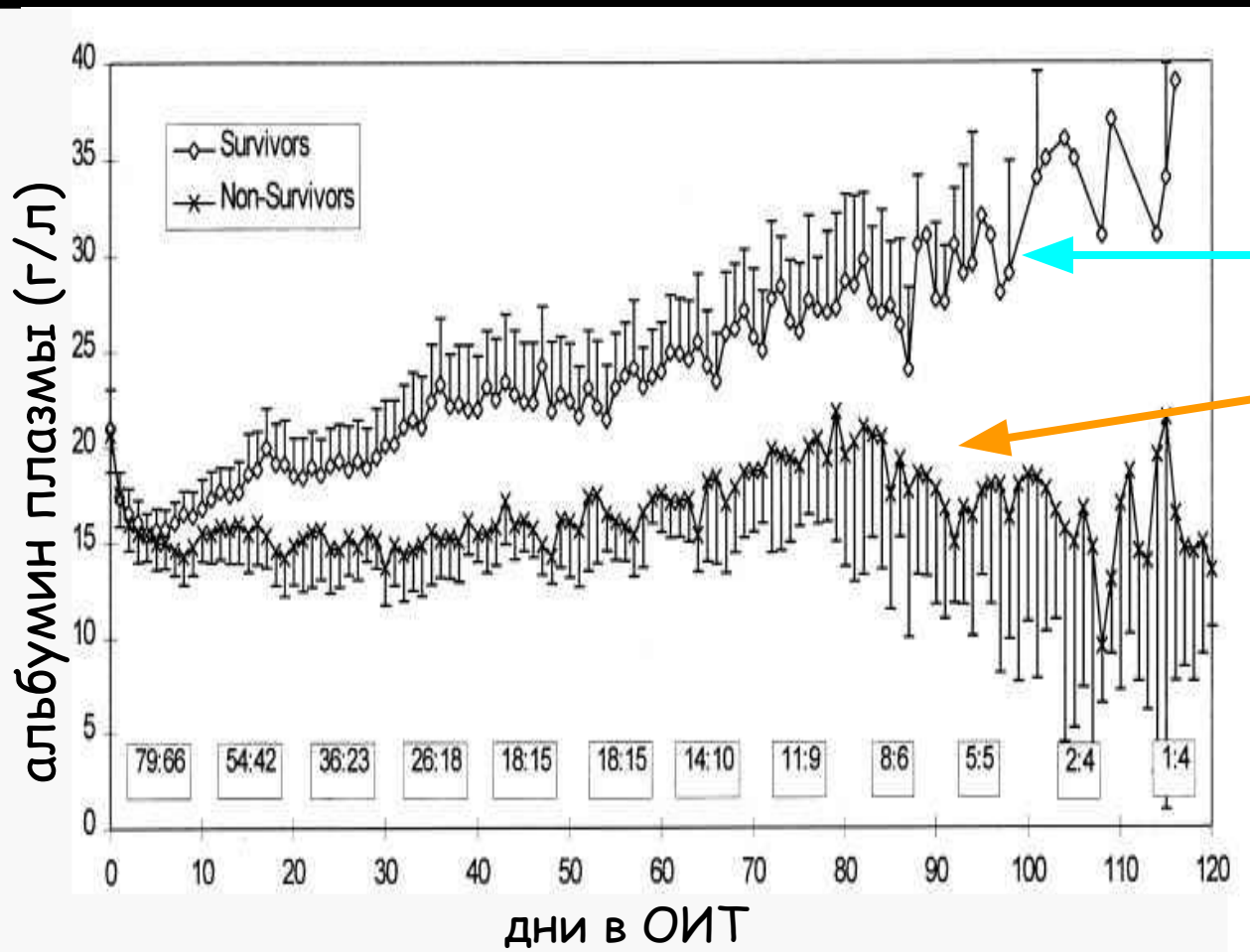
Снижение $[A]_{\text{пл}}$ на каждые 10 г/л сопровождается увеличением

- летальности на 137%
- осложнений на 80%
- пребывания в ОИТ на 21%
- пребывания в больнице на 71%
- затрат на 66%

Гипоальбуминемия –

независимый предиктор неблагоприятного исхода

Низкое содержание альбумина в плазме ассоциируется с увеличением летальности и числа осложнений



Альбумин плазмы (M±95%CI) у выживших (S) и у не выживших (NS) больных.

В рамках - число больных в каждой группе (S:NS) за 10-дневный период.

Blunt MC. Serum albumin and colloid osmotic pressure in survivors and nonsurvivors of prolonged critical illness. Anaesthesia 1998

Hypoproteinemia predicts acute respiratory distress syndrome development, weight gain, and death in patients with sepsis.

Mangialardi RJ et al. *Crit Care Med.* 2000;28:3137-45

RCT

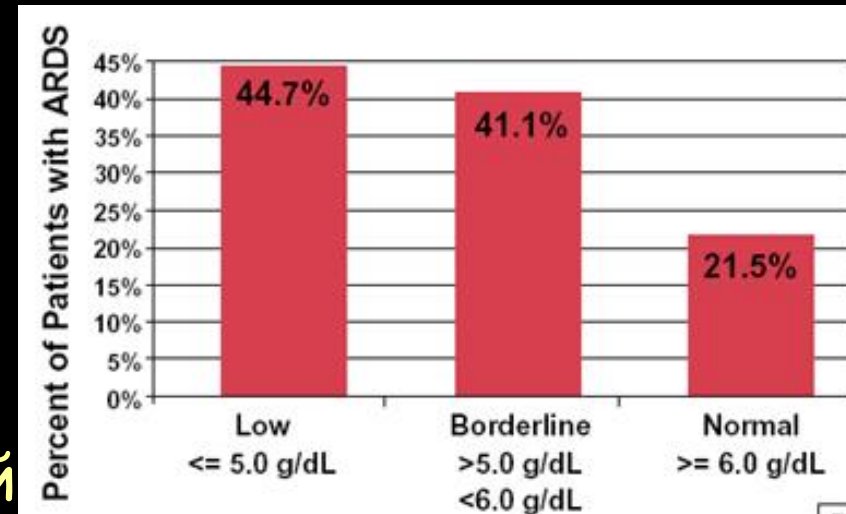
455 больных с
тяжелым сепсисом.

У 178 из них - ОРДС

У 92% больных с ОРДС -
гипопротеинемия (< 60 г/л)

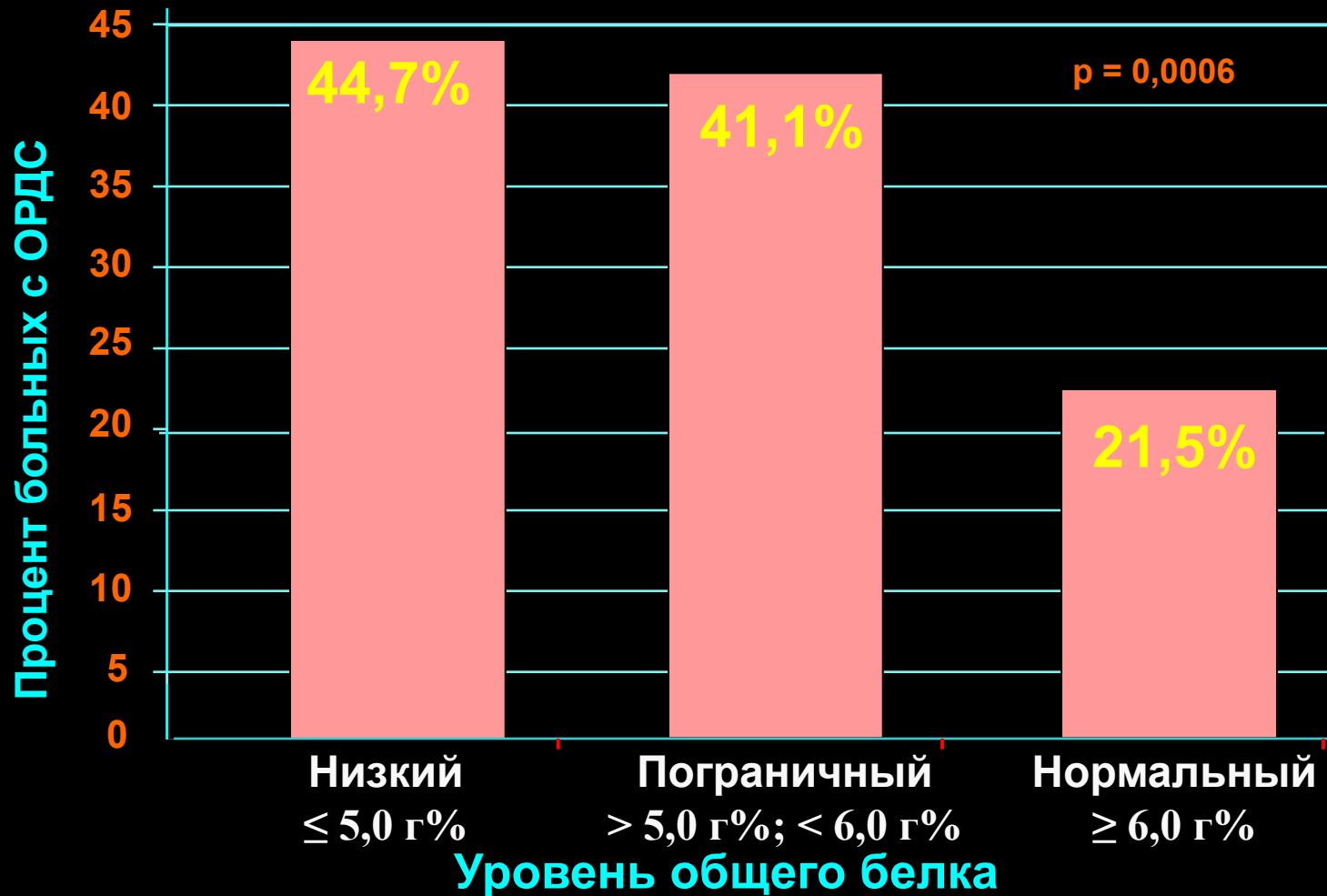
Из 18 клинических показателей
исходный уровень **общего белка плазмы** и его изменения
в динамике были **наиболее достоверными предикторами**

- увеличения веса (отёки)
- развития ОРДС
- удлинения сроков ИВЛ
- летальности (в 3 раза выше при гипоальбуминемии,
чем у больных без нарушений белкового обмена)



... ВЫСОКИЙ риск ОРДС ...

Больные с сепсисом
n = 441



Admission serum albumin is predictive of outcome in critically ill trauma patients.

Sung J et al. Am Surg. 2004 Dec;70(12):1099

1023 пациента - травма, взрослые.

ЦЕЛЬ: Является ли гипоальбуминемия, выявленная при поступлении, фактором определяющим исход.

РЕЗУЛЬТАТЫ:

Альбумин при поступлении -

BI:

У 509 больных (58%) Альбумин > 2.6

У 430 больных (42%) Альбумин < 2.6

Пребывание в ОИТ 17.1 дн (P < 0.05)

17.1 дн

ИВЛ 11.1 дн (P < 0.05)

13.5 дн

Пребывание в больнице 20.1 дн (P < 0.05)

20.1 дн

Летальность - P = 0.008

Гипоальбуминемия в комбинации с пожилым возрастом - убедительный предиктор повышенной летальности и инфекционных осложнений.

Hypoalbuminemia in acute illness - is there a rationale for intervention?: a meta-analysis of cohort studies and controlled trials.

Vincent JL et al. Ann Surg 2002; 235: 34

90 когортных исследований

9 дней

Гипоальбуминемия – независимый предиктор неблагоприятного исхода

Частота осложнений может быть снижена, если поддерживать уровень А в плазме выше 30 г/л

- пребывания в больнице на 71%
- затрат на 66%

Twenty-five percent albumin prevents lung injury following shock/resuscitation.

Powers KA et al. Crit Care Med 2003;31:2355

- ◆ 25% альбумин подавляет перекисное окисление липидов
- ◆ 25% альбумин уменьшает секвестрацию нейтрофилов

Продемонстрировано противовоспалительное свойство 25% альбумина при заболеваниях, опосредованных через нейтрофилы (напр., ОРДС)

31st Critical Care Congress of the Society of Critical Care Medicine

January 26-30, 2002

Данные 66 исследований, включающих 172 000 больных, показали, что низкая концентрация альбумина ассоциируется с достоверно более высокой летальностью в общей хирургии, в кардиохирургии и у больных с почечной недостаточностью.

Осложнений существенно больше среди тех, у кого концентрация альбумина снижена (фактор риска - 1,78)

"There is currently no compelling basis for withholding albumin therapy if it is judged to be clinically appropriate." J-L Vincent

...определение лишь количества сывороточного альбумина, получившее широкое распространение в клинической практике, явно недостаточно. Необходима одновременная оценка и свойств связывающих центров сывороточного альбумина. В работах отечественных и иностранных авторов [9 - 11] показано, что изменение связывающей способности белков имеет прогностическое значение при таких хирургических заболеваниях, как распространенный перитонит, острый панкреатит, гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей и костей.

Андреева О.Л. Изменение связывающих центров сывороточного альбумина в оценке состояния организма при различных патологиях //диссертация. 2003. Екатеринбург

Функциональная активность альбумина - показатель соотношения интоксикации/детоксикации

Повышенная продукция токсинов и недостаточная эффективность их выведения

- избыточная нагрузка молекул альбумина токсинами
- снижение функциональной активности альбумина



«АТА-тест» - лабораторная система для исследования функциональной активности альбумина методом ЭТР



Лабораторный Анализатор «ЭТР АХМ-09»

530 x 500 x 300 мм³, 60 кг, 500 Вт

• Наборы реагентов «АТА-тест»

- «АТА-тест-Т-20» для диагностики септических осложнений и интоксикаций

* - «АТА-тест-С-20» для диагностики активности злокачественного роста

Исследуемый материал:

50 мкл сыворотки или плазмы ЭДТА

Время измерения пробы: 4 мин

Процедура исследования (25-30 мин):

- (1) Забор венозной крови
- (2) Центрифугирование пробы крови для получения сыворотки
- (3) Смешивание пробы сыворотки с реактивом спинового зонда
- (4) Инкубация пробы в шейкере 10 мин при 37 °С
- (5) Набор пробы в капилляр
- (6) Исследование пробы на Анализаторе (4 мин)
- (7) Вывод результата анализа

Теоретические основы АТА-теста

исследование Альбумина методом спинового зонда ЭПР*

- Метод спиновых зондов широко применяется в фундаментальных исследованиях структуры и взаимодействий белков

* - спектроскопия электронного парамагнитного резонанса

Норма и диапазон параметров АТА-теста

Параметр DTE (Детоксикационная активность альбумина)

- DTE > 40% норма
- DTE < 40% указывает на интоксикацию
- DTE < 20% СВР, тяжелая преэклампсия, тяжелой интоксикация другой природы
- DTE < 9% сепсис
- DTE < 3% септический шок

Параметр DR (Индекс молекулярной конформации альбумина, диагностический параметр активного роста злокачественного новообразования)

- DR > 1.0 указывает на отсутствие активного роста злокачественной опухоли
- DR < 1.0 при активном росте злокачественной опухоли

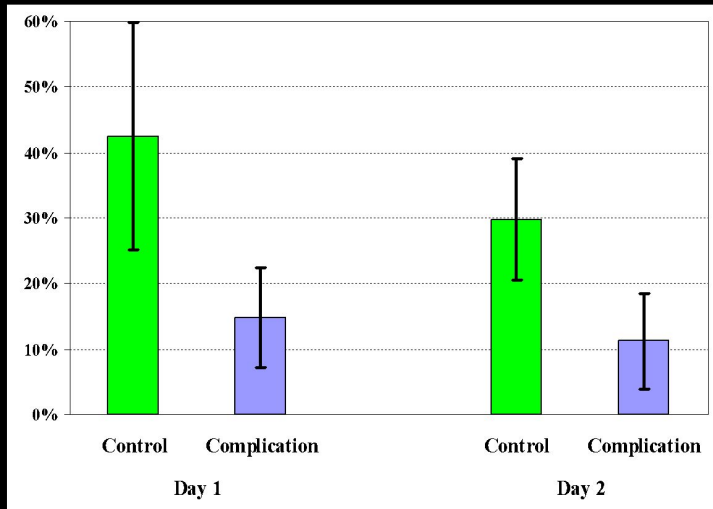
Клиническая апробация АТА-теста

- Онкология
- Преэклампсия
- Гнойно-септические осложнения
- Деструктивный панкреатит
- Сепсис

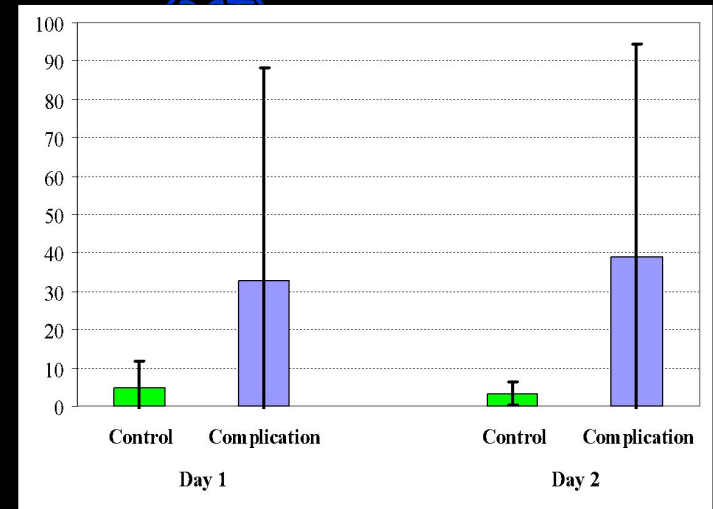
Апробация ЭТР-теста в диагностике ГСО

Средние значения в группах пациентов для показателей, измеренных в первый и второй день наблюдения:

ЭТР-тест (DTE):



Прокальцитонин



Достоверность различий в группах (тест Стьюдента):

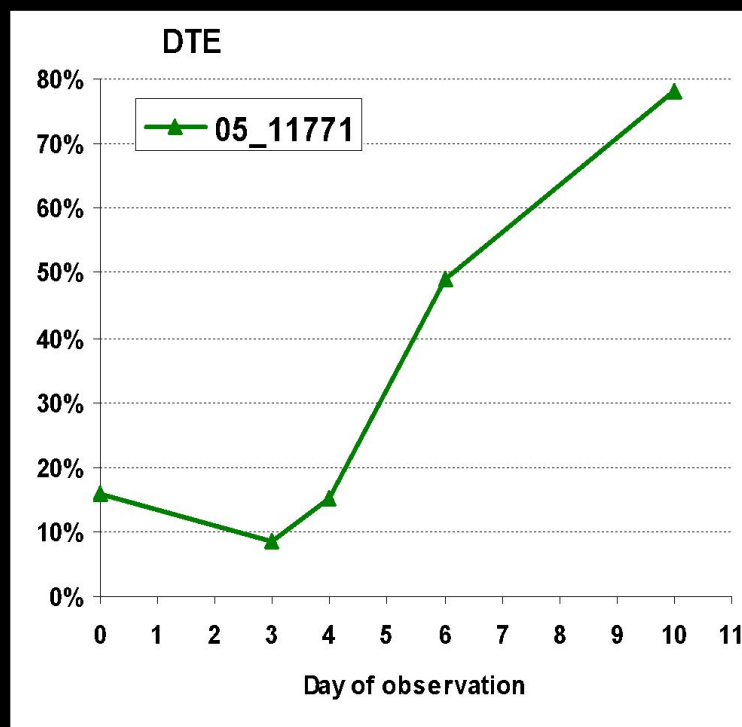
0,009

0,002

Апробация ЭТР-теста в диагностике ГСО

Холангиостомия. Перитонит, Сепсис, *E. faecium*, из дренажа.

Острая печеночная недостаточность,
ЭТР-тест (DTE) энцефалопатия



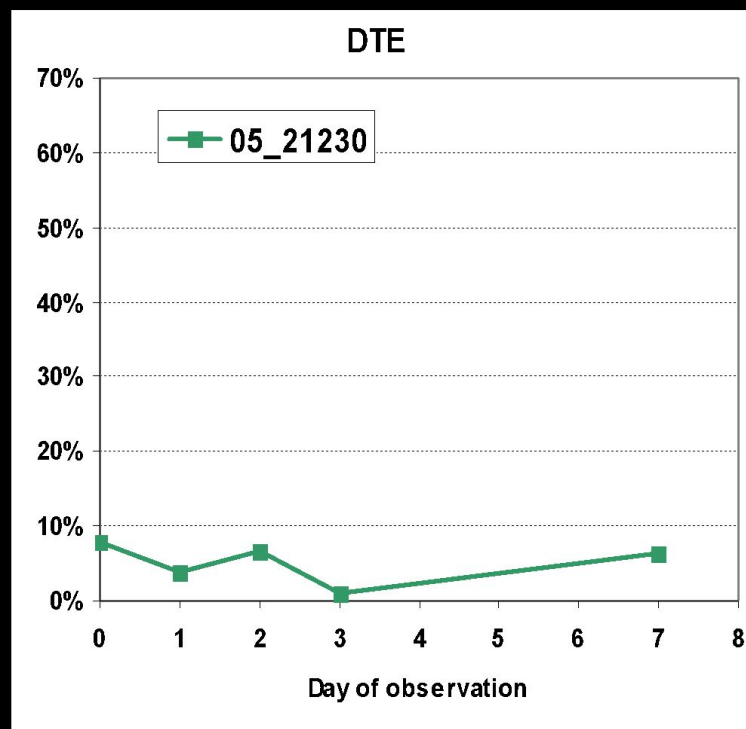
TIENAM 2 g/day,
VANCOMYCIN 2 g/day

Пациент выжил

Апробация ЭТР-теста в диагностике ГСО

Лимфома с поражением левого легкого.
Септический шок,
Candida alb., *Candida spp.* из плевральной полости

ЭТР-тест (DTE)



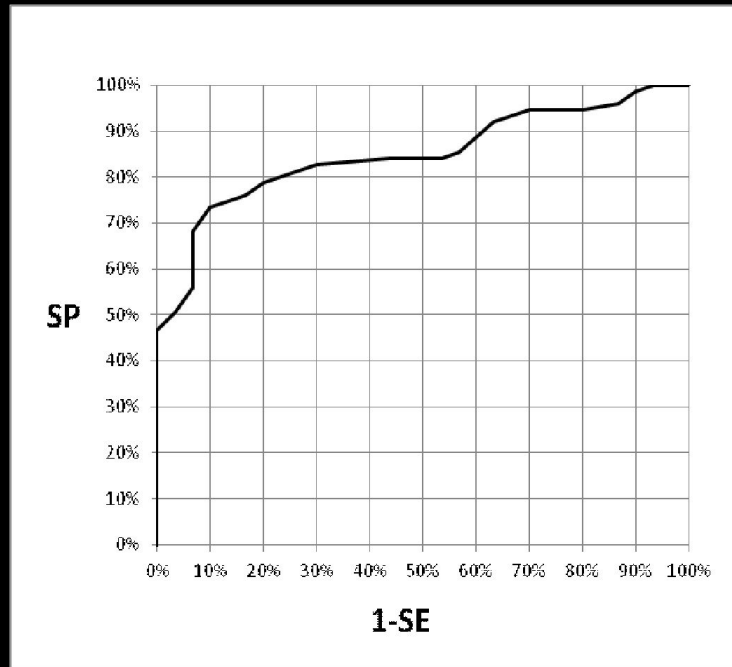
FUNGIZONE 25 mg/day

пациент умер

АТА-ТЕСТ: МОНИТОРИНГ ФУНКЦИИ ПЕРЕСАЖЕННОЙ ПОЧКИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОСУПРЕССИИ.

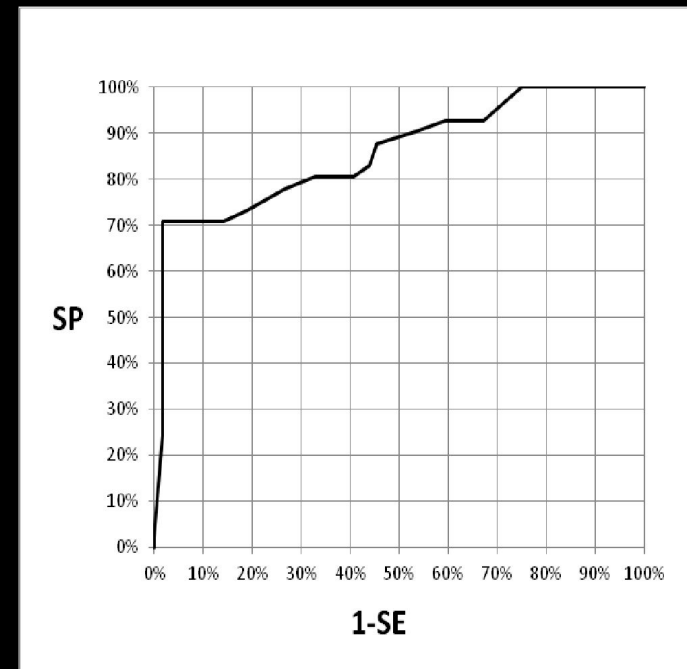
Republican Scientific and Practical Center for Organ and Tissue Transplantation of Belarus *O.V.Kalachik, MD*

Острое отторжение



Sensitivity 80%, Specificity 78.7%,
AUC= 0.849, cut-off: DTE of 60%

Дисфункция пересаженной почки



Sensitivity 73.4%, Specificity 78%,
AUC= 0.859, cut-off: DTE of 80%

АЛБУМИН В КЛИНИКЕ ИТ



Ежегодно в мире переливают
до 500 тонн (сухая масса) альбумина

H.Heier

В 1990 г только во Франции
перелито 29 тонн альбумина

Brunet, 1991

'a bottle a day keeps the doctors away'



Neil Soni.

«Wonderful albumin?—not all it was cracked up to be.»

«Изумительный альбумин? - не всё так прекрасно, как описывается».

BMJ 1995;310:887-888

“Альбумин широко используется в качестве золотого стандарта при заместительной терапии, с которым сравнивают другие коллоидные растворы. Правильно ли это?”

Neil Soni

Опубликовав редакционную статью N Soni огласил интригу, фактически сформировавшуюся вокруг этого популярного компонента интенсивной терапии.

Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers (CIGAR)

*Human albumin administration in critically ill patients:
systematic review of randomised controlled trials.*

BMJ. 1998;317:235-40.

- 18 опубликованных исследований
- Общее число больных - 641
- Относительный риск по всему пулу данных 1.52 (95% доверительный интервал 1.08 -2.13).

Риск летального исхода среди больных, получавших альбумин, увеличивается на 6% (с 2% до 8%)

The Times (London) 24 July 1998: «...предполагается, что только в Великобритании умерло около 30 000 больных от того, что их лечили растворами альбумина.»

Возражения клиницистов и исследователей:

- упущены существенные публикации, имеющие прямое отношение к теме
- комбинация разных групп больных (напр., взрослые и новорожденные высокого риска)
- неадекватная оценка влияния качества методологических факторов
- отсутствие правдоподобных объяснений увеличения летальности в связи с применением альбумина

Rennie M. Human albumin—where are we now? Br J Intens Care. 1998;8:185.

Bell E. The dud cigar?—Cochrane collaboration and the saga of human albumin. Adverse Drug React Toxicol Rev. 1999;18:149-63.

Cole RP. The UK albumin debate [Editorial]. Burns. 1999;25:565-8.

Cook D, Choi P. Albumin does not reduce death in critically ill patients with hypovolemia, burns or hypoalbuminemia. Evidence-Based Medicine. 1999;1:19.

Erstad BL. Concerns with defining appropriate uses of albumin by metaanalysis. Am J Health Syst Pharm. 1999;56:1451-4.

Ferguson ND, Stewart TE, Etchells EE. Human albumin administration in critically ill patients. Intensive Care Med. 1999;25:323.

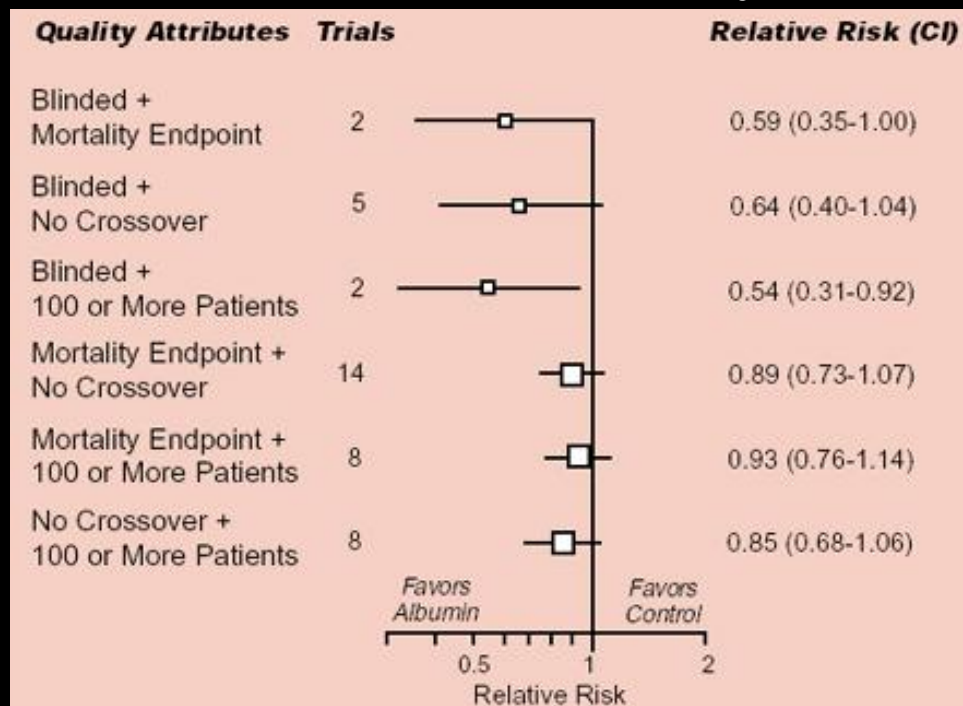
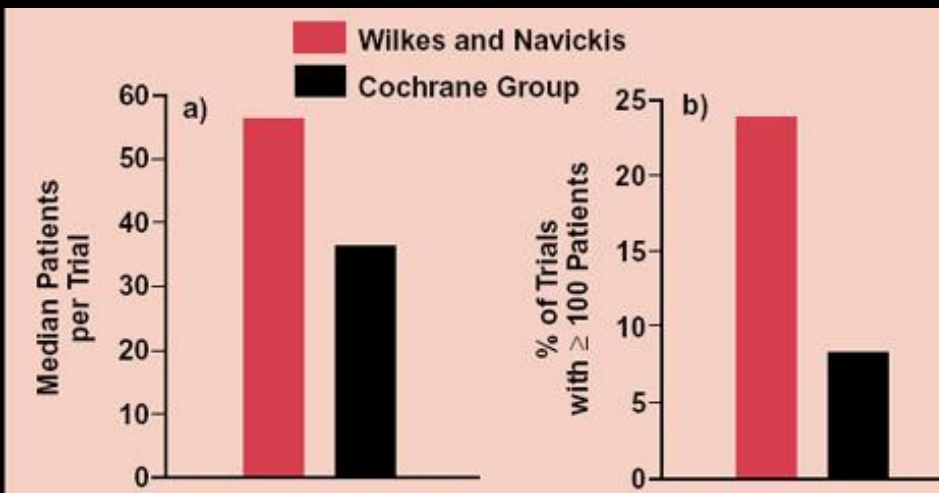
Webb AR. Crit Care. 2000;4 Suppl 2:S26

Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials.

M M Wilkes, R J Navickis, *Ann Intern Med.* 2001;135:149-164.

Сравнение исследований, включённых в Кохрейновский мета-анализ и в мета-анализ Wilkes и Navickis

Относительный риск летального исхода, связанного с альбумином



Заключение:

Не обнаружено влияния альбумина на летальность.
Подтверждена безопасность альбумина.
Необходимы хорошо организованные исследования.

SAFE - Saline vs Albumin Fluid Evaluation

рандомизированное, контролируемое, двойное слепое сравнительное исследование кристаллоидов и альбумина при лечении больных в критических состояниях

Группа Клинических Испытаний Общества Интенсивной Терапии Австралии и Нов.Зеландии (ANZICS)

6997 больных

Летальность к 28 д

Альбумин

Кристаллоиды

Альбумин -
безопасен!

фактор риска смерти - 0.99
(95% CI, 0.91-1.09; $P = 0.87$)

По числу дней в ИИТ: 5.5 [SD, 6.1] v 4.3 [SD, 5.7]; $P = 0.74$)
и числом дней в ИИТ: 5.5 [SD, 6.1] v 4.3 [SD, 5.7]; $P = 0.74$)
не было значимых различий между группами.

В гр.А в первые 4 суток больные получали эритромаcсы на 71 мл больше, чем в гр.К.

Взрослые больные (n=67):

общая хирургия, множественная травма.

Гипоальбуминемия ($A < 30$ г/л)

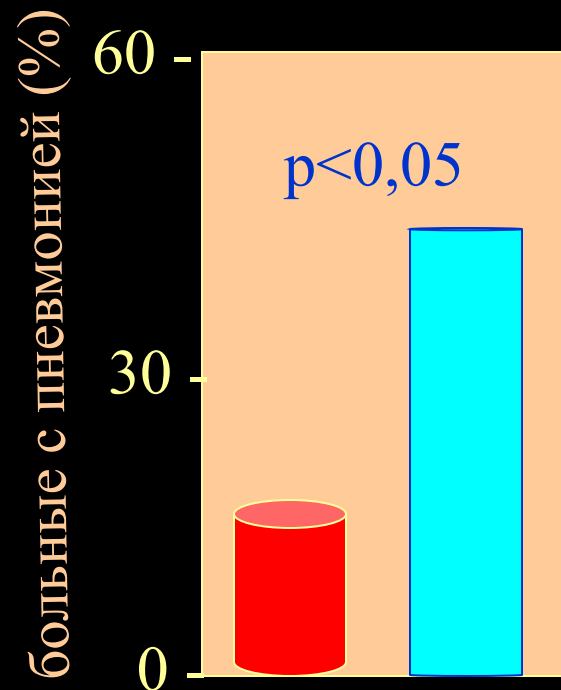
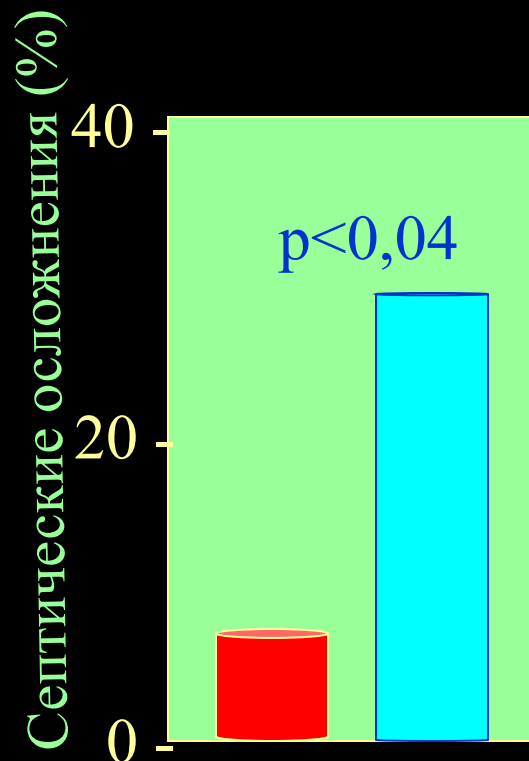
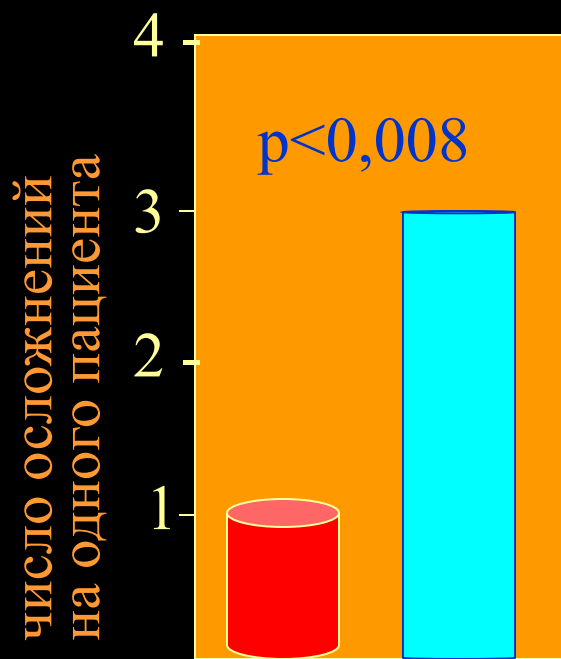
Brown et al *Cr Care Med* 1988;16:177



- Гр. Альбумин - 25-37,5 г А в день

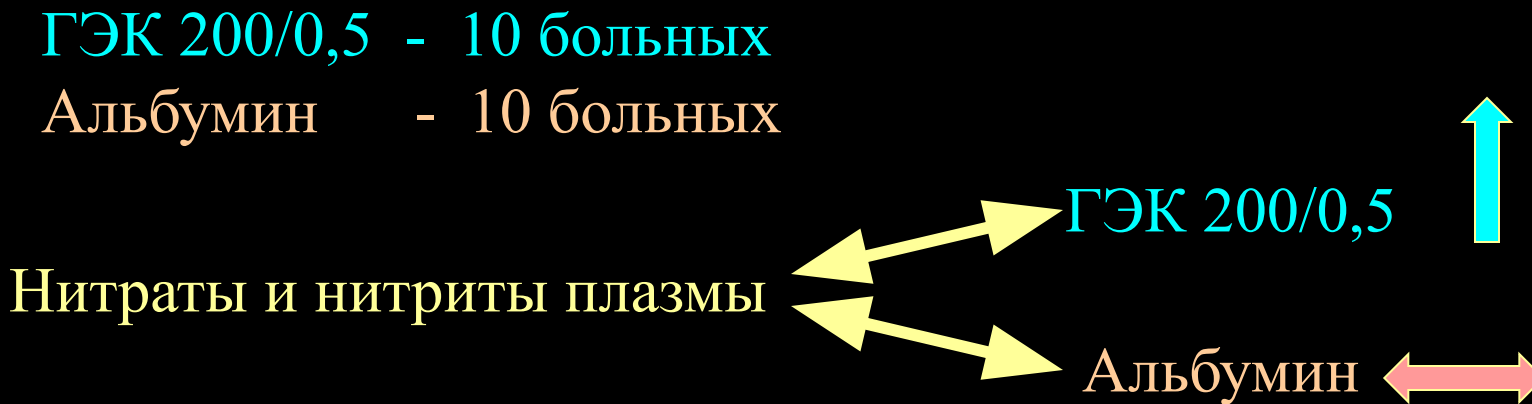


- Гр. Без альбумина



A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis.

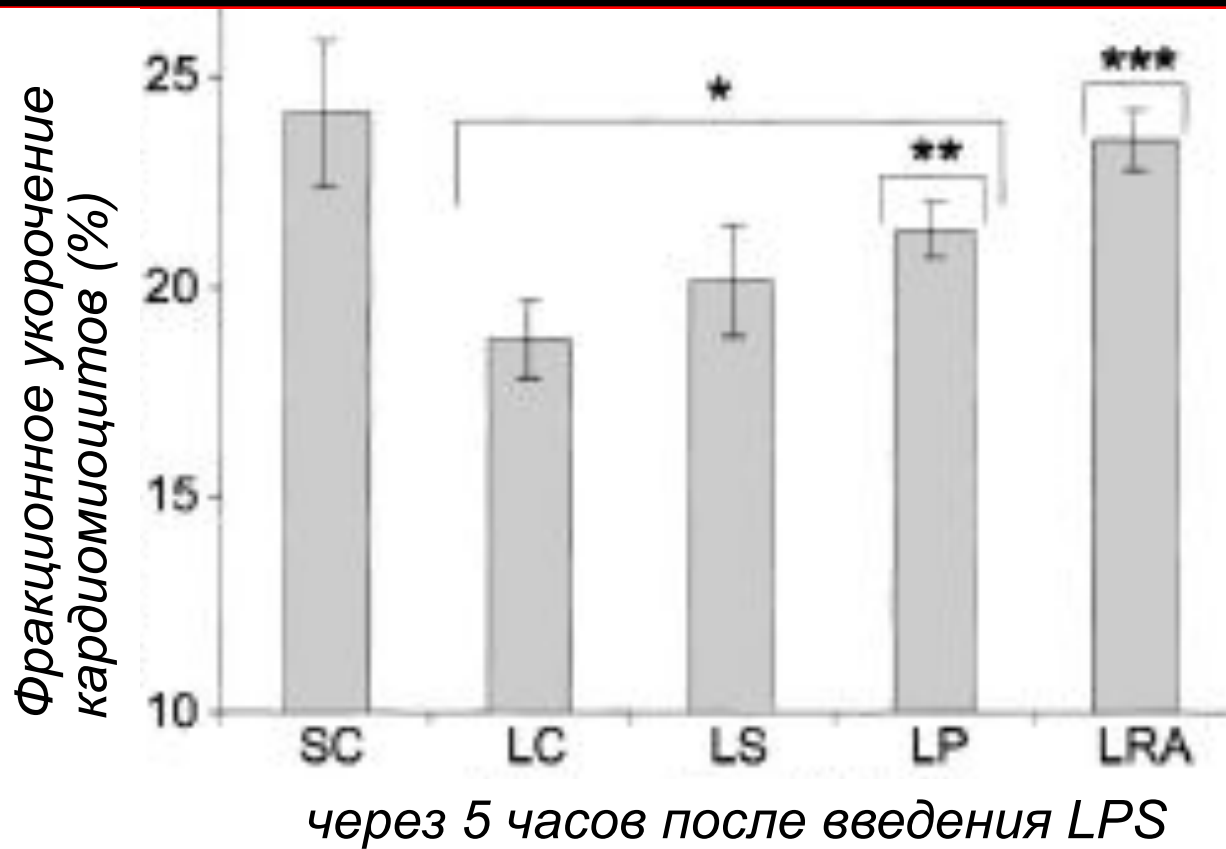
Fernandez J, et al. *Hepatology*, 2005; 17.



Альбумин оказывает благоприятное действие на эндотелий микрососудов.

Альбумин улучшает системную гемодинамику у больных с бактериальным перитонитом не только за счёт волемиического эффекта, но также и путём воздействия на микроциркуляцию.

Эксперимент с введением эндотоксина (LPS):



SC – контроль
(без LPS)

LC - контроль
(LPS без реанимации)

LS - LPS+реанимация
солевым раствором

LP - LPS+реанимация
10% пентакрахмалом

LRA-LPS+реанимация
5% альбумином

Реанимация с использованием 5% альбумина приводит к наилучшему по сравнению с другими растворами восстановлению сократимости кардиомиоцитов.

Предотвращение ОПН при ИТ с применением альбумина

1 гр. 63 больных – перитонит + сепсис + МОН - цефотаксим

2 гр. 63 больных – перитонит + сепсис + МОН - цефотаксим
+ альбумин 1,5 г/кг в первый день, затем 2 дня по 1г/кг

Контроль - мочевины, креатинин

1 Гр ОПН = γ 33%

Летальность - 29%

($P=0.002$)

($P=0.01$).

2 Гр ОПН = γ 10%

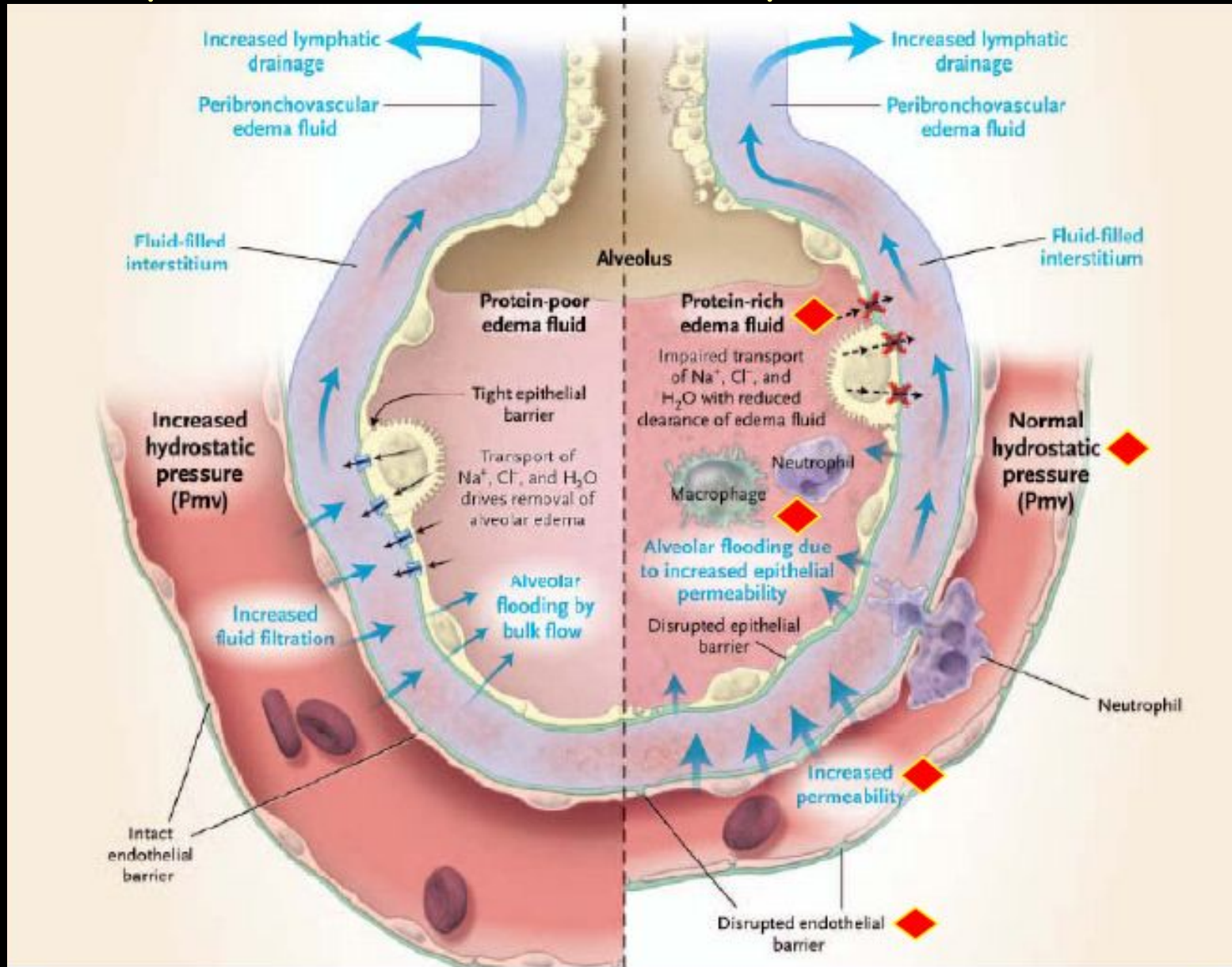
Летальность - 10%

Sort P, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis.

N Engl J Med. 1999;341:403-409.

кардиогенный отёк

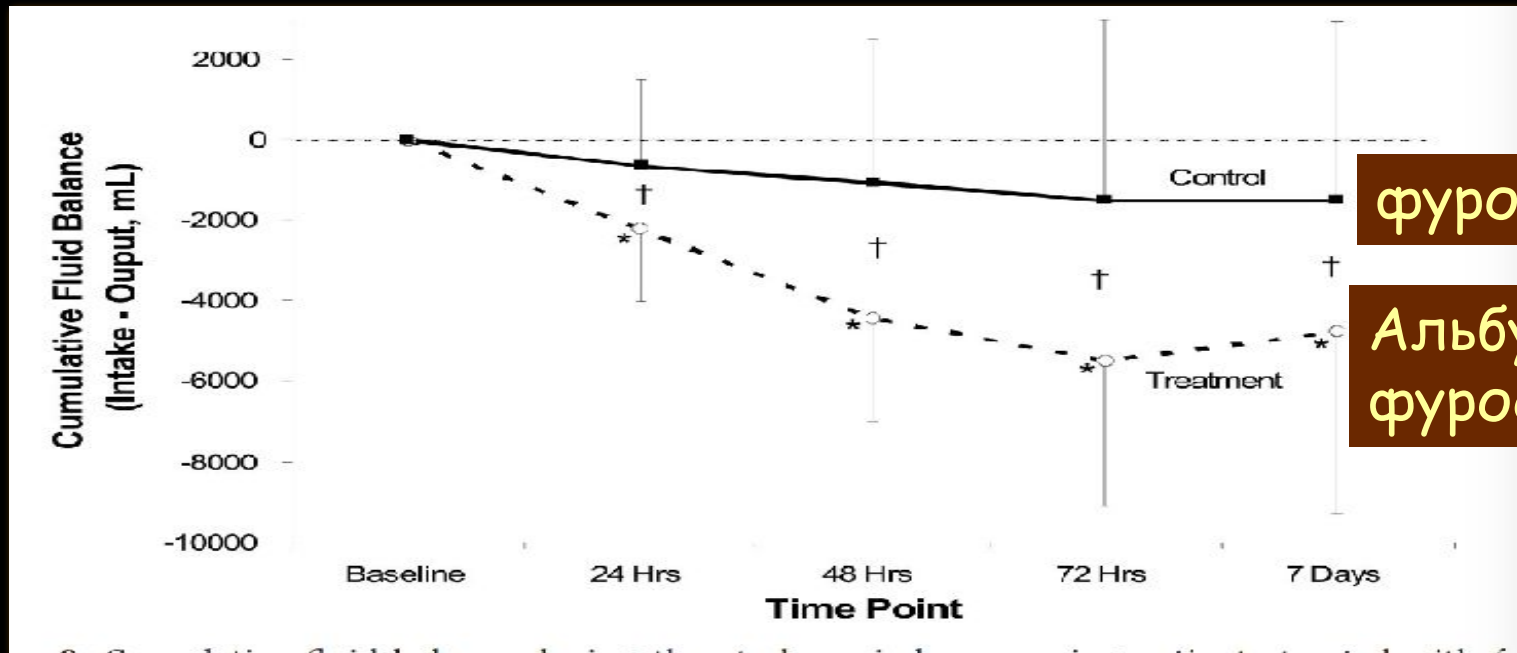
некардиогенный отёк



Больные с ОРДС: лечение альбумином с фуросемидом в сравнении с плацебо

Martin GS et al, AJRCCM 1999;159:A37

25 г 25% альбумина за 30 минут, затем фуросемид 20мг болюс + постоянная инфузия фуросемида (4-10 мг/ч) для достижения баланса жидкости более -1 л/сут 3 суток и болюсы альбумина каждые 8 часов 3 суток



фуросемид

Альбумин+
фуросемид

Martin G et al. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. Crit Care Med 2005;33(8):1681-7.

Больные с ОРДС: лечение альбумином с фуросемидом в сравнении с плацебо

Martin GS et al, AJRCCM 1999;159:A37

25 г 25% альбумина за 30 минут, затем фуросемид 20мг болюс + постоянная инфузия фуросемида (4-10 мг/ч) для достижения баланса жидкости более -1 л/сут 3 суток и болюсы альбумина каждые 8 часов 3 суток

Change in first 24 hr	Albumin + furosemide	Dual placebo	P value
Weight (kg)	-2.77	-0.81	0.024
PaO ₂ /FiO ₂	60.3	7.7	0.024
C _{stat} (mL/cm H ₂ O)	1.89	-0.28	0.414

Martin G et al. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. Crit Care Med 2005;33(8):1681-7.

Влияние альбумина на газообменную функцию лёгких

19 больных (Сепсис, МОД/Н, ОРДС)

Масса тела $75,5 \pm 22,7$ кг
ИВЛ (PSV) - от 2 до 8 дней

Гипопротеинемия - Белок < 55 г/л

Вводили в.в. в течение 2 суток

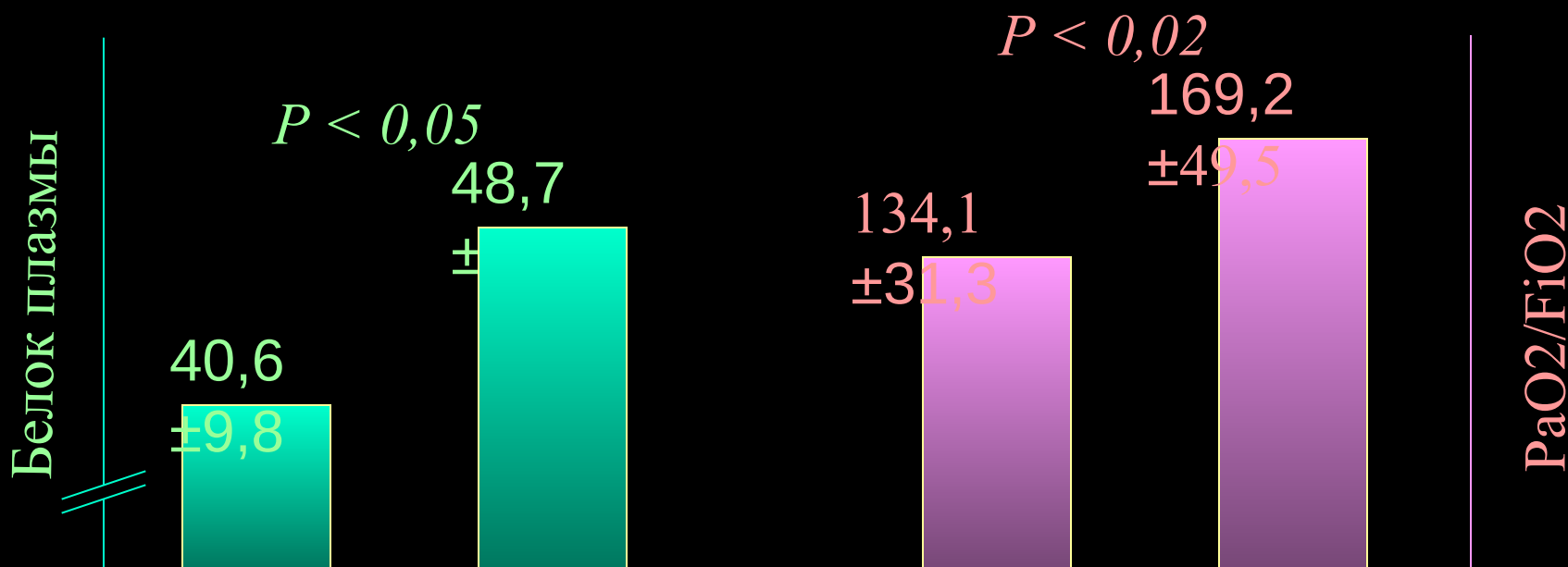
- Альбумин 20%
150-300 мл/сутки (30-60 г/с)
- СЗТ 500-1000 мл (20-40 г/с)

За 2 суток теоретически прирост белка должен был бы составить 130 г и [Б] пл возрасти до 78 г/л.

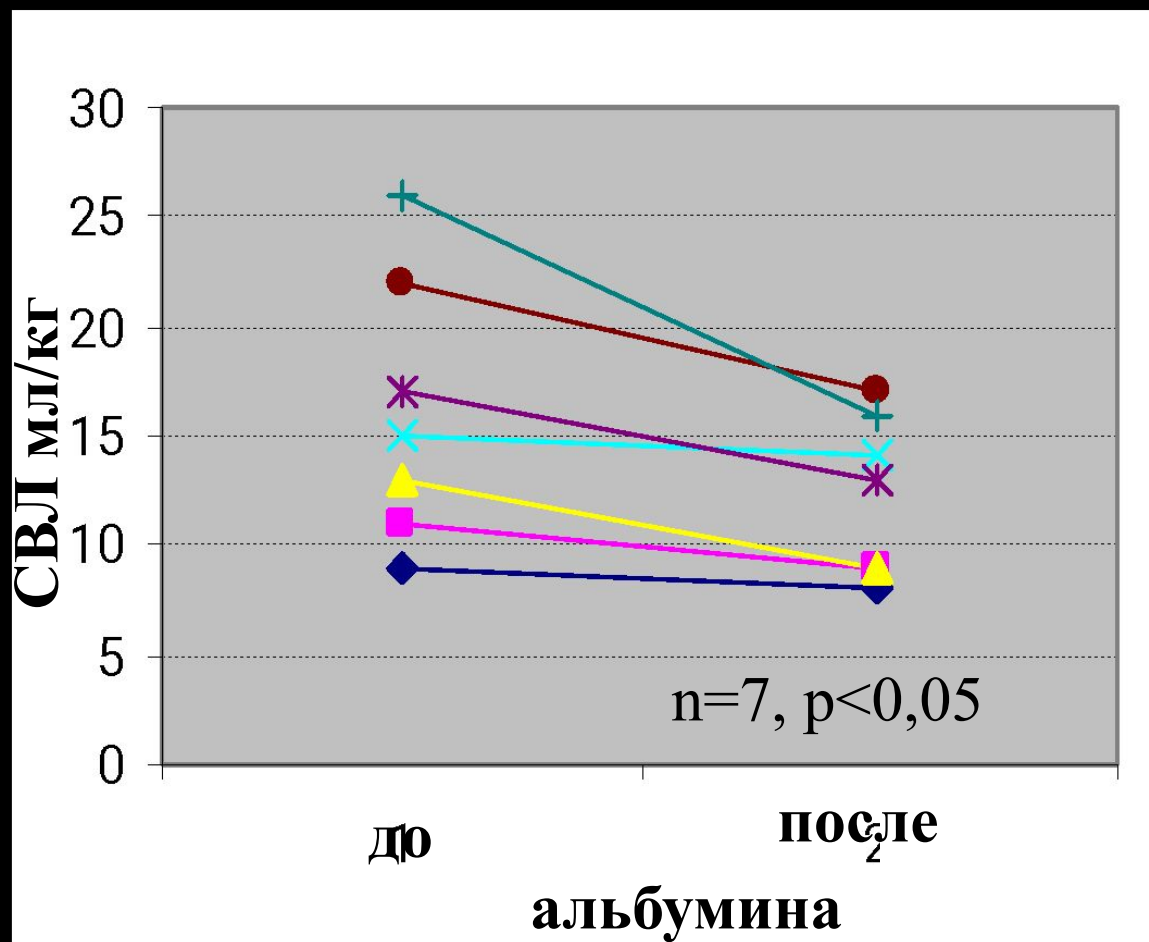
Влияние альбумина на газообменную функцию лёгких

РЕЗУЛЬТАТЫ

- У 14 больных [Б]_{пл} ↑
- У 3 больных [Б]_{пл} ↓
- У 2 больного [Б]_{пл} ↔



Динамика содержания воды в лёгких (СВЛ) у больных с ОРДС при двухдневном лечении с в.в. введением альбумина



СВЛ	
	до после
М	16,14 12,28
σ	6,06 3,63
<i>медиана</i>	15 13
	p<0,05

КОД пл	
	до после
М	11,8 16,1
σ	2,6 2,3
	p<0,05

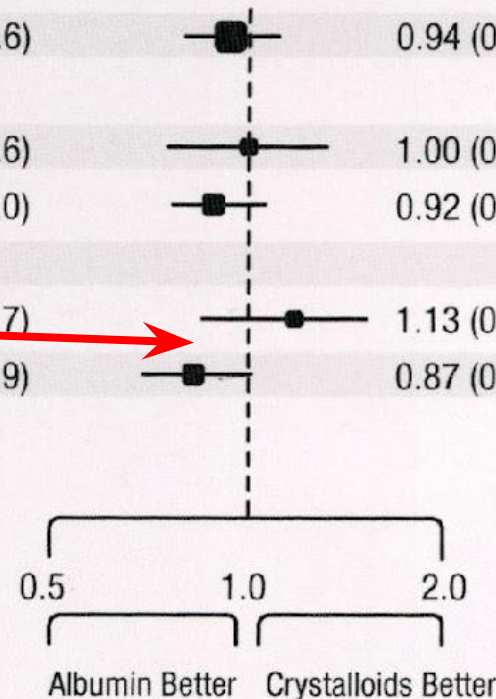
Альбумин достоверно снижает летальность при СШ

ALBIOS Study

Risk of Death at 90 Days, according to Subgroup Analysis⁴

Subgroup	N ^o . of patients	Albumin N ^o . of deaths (%)	Crystalloids N ^o . of deaths (%)	Relative Risk (95% CI)	p Value
All patients	1781	365 (41.1)	389 (43.6)	0.94 (0.85-1.05)	0.29
Time of enrollment					0.46
< 6 hours	569	115 (40.6)	116 (40.6)	1.00 (0.82-1.22)	0.99
6-24 hours	1212	273 (45.0)	273 (45.0)	0.92 (0.81-1.05)	0.20
Septic shock at enrollment					0.03
No	600	122 (37.0)	108 (32.7)	1.13 (0.92-1.39)	0.25
Yes	1121	243 (43.6)	281 (49.9)	0.87 (0.77-0.99)	0.03

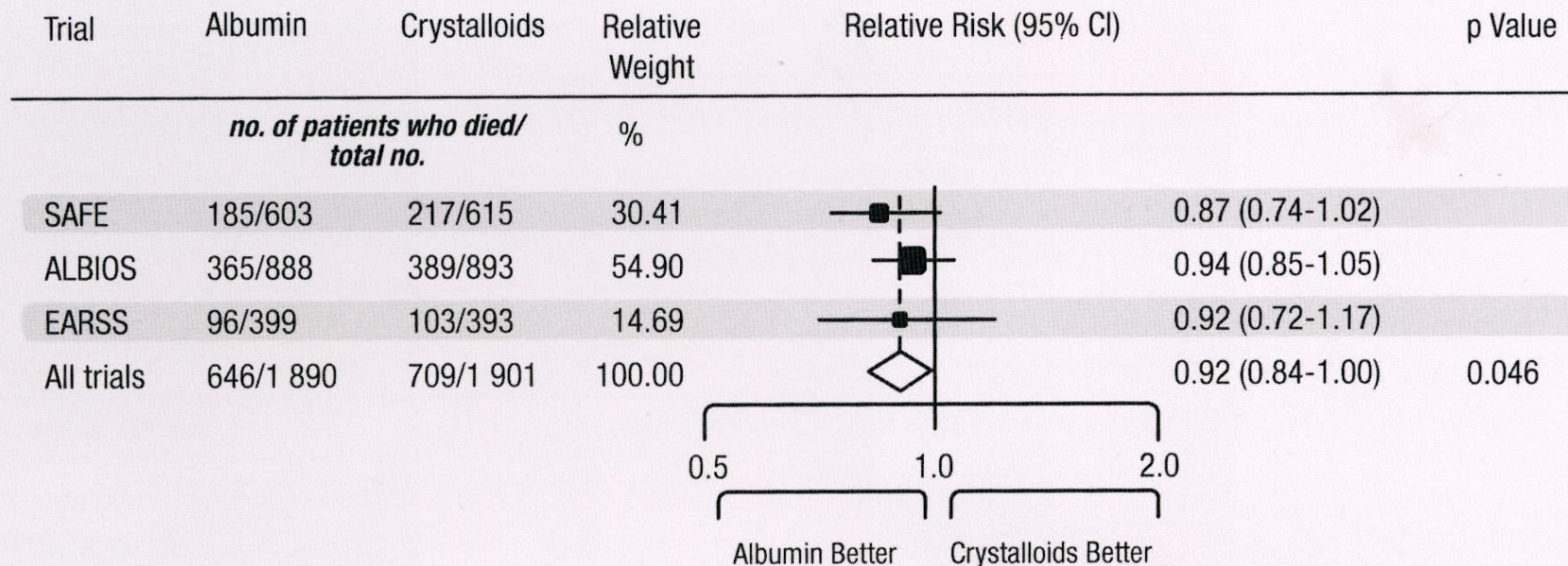
СШ 0,92
(95% ДИ=0,84-1,0; p=0,046)



Мета-анализ 3 РКИ: Альбумин снижает летальность

Взрослые пациенты с тяжёлым сепсисом:
Относительный риск летального исхода при
использовании альбумина по сравнению с
кристаллоидами - 0,92 (95% ДИ=0,84-1,0; p=0,046)

Meta-analysis of mortality in large-scale randomized trials comparing albumin with crystalloids in adult patients with severe sepsis¹



- При гипотензии или уровне лактата ≥ 4 ммоль/л обеспечить объем инфузии 30 мл/кг (1B)
- Кристаллоиды в качестве инфузионной среды выбора для начальной терапии тяжелого сепсиса и шока (1B)
- Не назначать гидроксипроксиэтилкрахмалы при тяжелом сепсисе и септическом шоке (1B)
- Использовать альбумин при необходимости массивной инфузионной терапии кристаллоидами (2C)

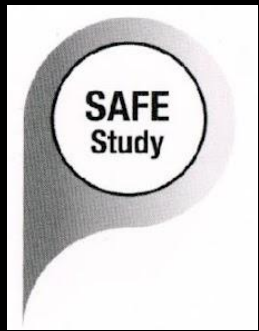
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Альбумин выполняет в организме много важных функций
- Гипоальбуминемия - атрибут критических состояний.
- Альбумин участвует в поддержании КОД и целостности гликокаликса и тем самым в оптимизации транскапиллярного обмена жидкости и растворов.
- Гипоальбуминемия является показанием к назначению альбумина.
- Раствор альбумин не следует использовать как средство для восполнения ОЦК.

U
A
N
O
S
O
R
B
H
A
N
A
E



Альбумин снижает летальность ТС и СШ



Пациенты с СШ: Восстановление кровообращения с использованием альбумина или кристаллоидов. Относительный риск 28-дн. летального исхода (А против К) - 0,87 (95% ДИ=0,74-1,02; $p=0,046$)

Что переливать?

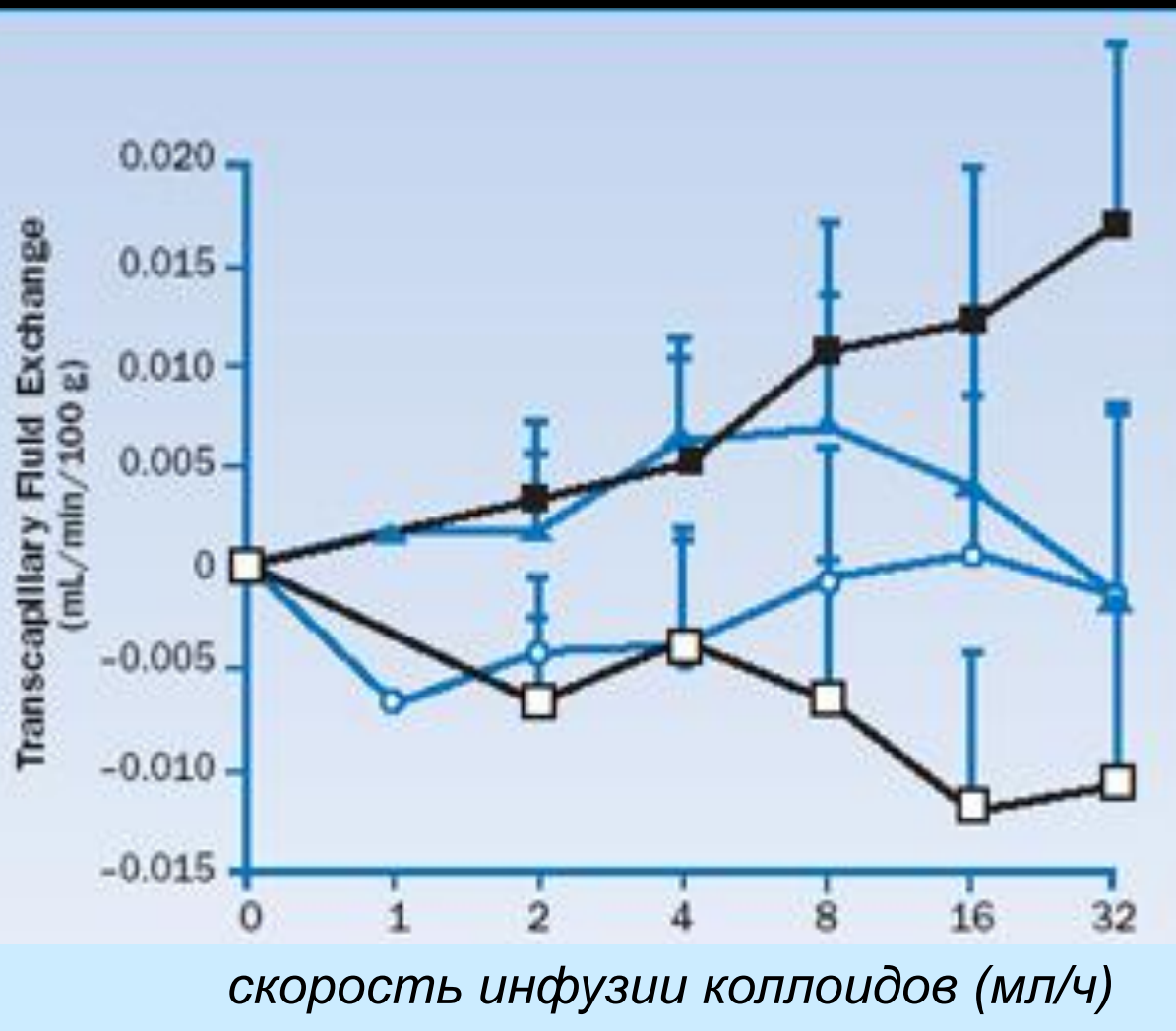


THE EVILS OF CONTROVERSY ARE TRANSITORY,
WHILE ITS BENEFITS ARE PERMANENT
НЕПРИЯТНОСТИ ПОЛЕМИКИ ПРЕХОДЯЩИ,
ТОГДА КАК ПОЛЬЗА - ПОСТОЯННА!

R Hall (1830)



Транскапиллярный обмен жидкости при инфузии коллоидных растворов

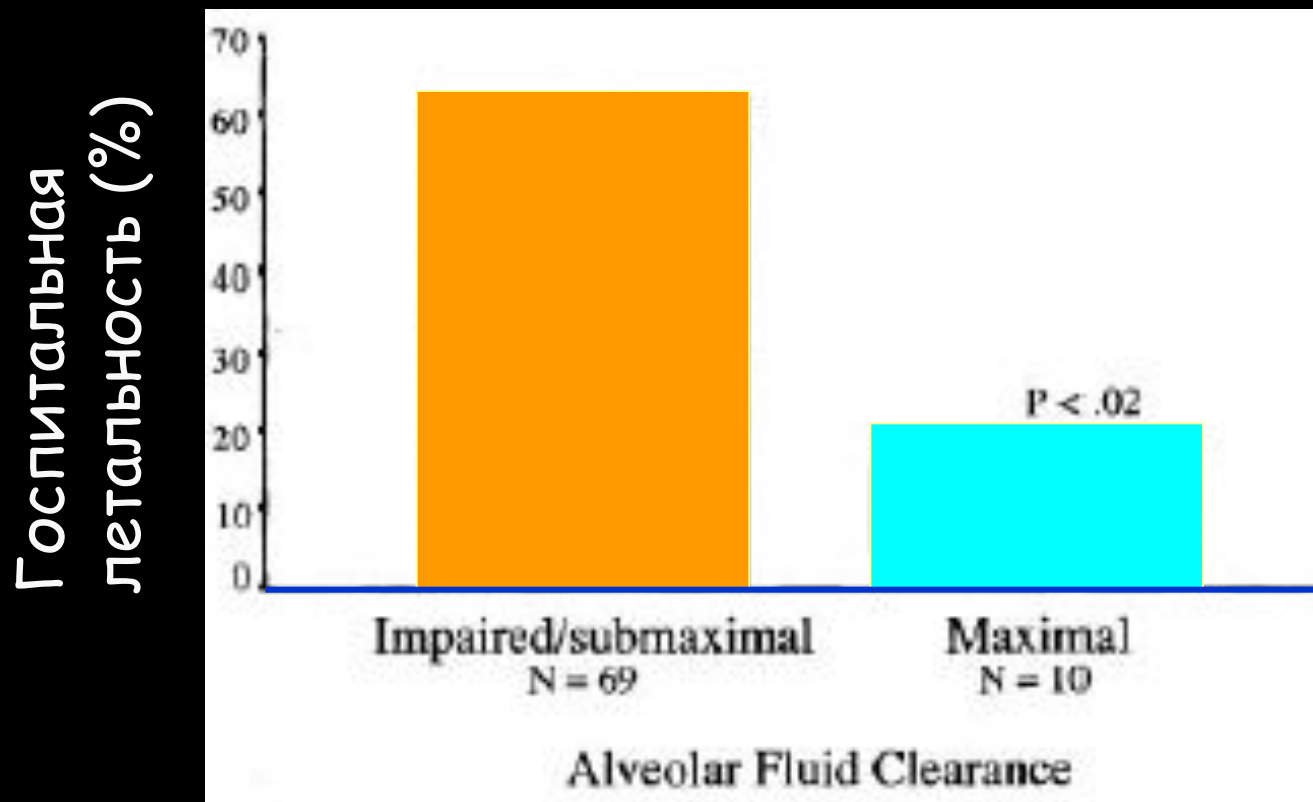


Желатин 3,5%
доза-зависимо
усиливает фильтрацию
жидкости в ткани

ГЭК 200/0,5 6%
Декстран-70 6%

Альбумин 20%
усиливает реабсорбцию
жидкости в сосудистое
русло ($p < 0.05$)

ОПЛ/ОРДС: Летальность при максимальном потоке жидкости из лёгких (резорбция отёка) меньше



- Salus aegroti suprema lex Благо больного -
ВЫСШИЙ ЗАКОН...

The evils of controversy are transitory, while its benefits are permanent
- R Hall (1830)

ЛИЦЕНЗИРОВАННЫЕ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ АЛЬБУМИНА

- гиповолемия, шок
- ожоги
- гипопротеинемия, гипоальбуминемия
- хирургические вмешательства
- травма
- ИК
- **ОРДС**
- гемодиализ
- о. нефроз
- гипербилирубинемия
- о. печеночная недостаточность
- асцит
- секвестрация обогащенных белком жидкостей при перитоните, панкреатите, медиастините.

Prescribing Information for Albumin (Human)...US Licenses # 8, #850, #744, #1281.
Vermeulen, LC Jr et al. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium
guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions.
Arch Intern Med 1995;155(4):373-9.

Plasma proteins become an alternative important second-line energy source for the damaged body periphery. Assuming an initial physiologic plasma protein concentration of 70 g/L, the readily available energy (after a complete lysosomal degradation) would exceed that of glucose (1 g/L) by a factor of 70.

Critical Care Medicine: Volume 28(5) May 2000 p 1697

Is Albumin Administration Harmful in Critically Ill Patients?

The Patient's Nitrogen and Energy Balance May Provide an Answer

Stehle, Gerd MD; Wunder, Andreas PhD; Heene, Dieter L.

Total body albumin reserves are approximately 360 g (1400 kcal, 5852 kJ), including about 120 g available in blood

Peters T: All About Albumin: Biochemistry, Genetics And

Medical Applications. San Diego, New York, Academic Press, 1996

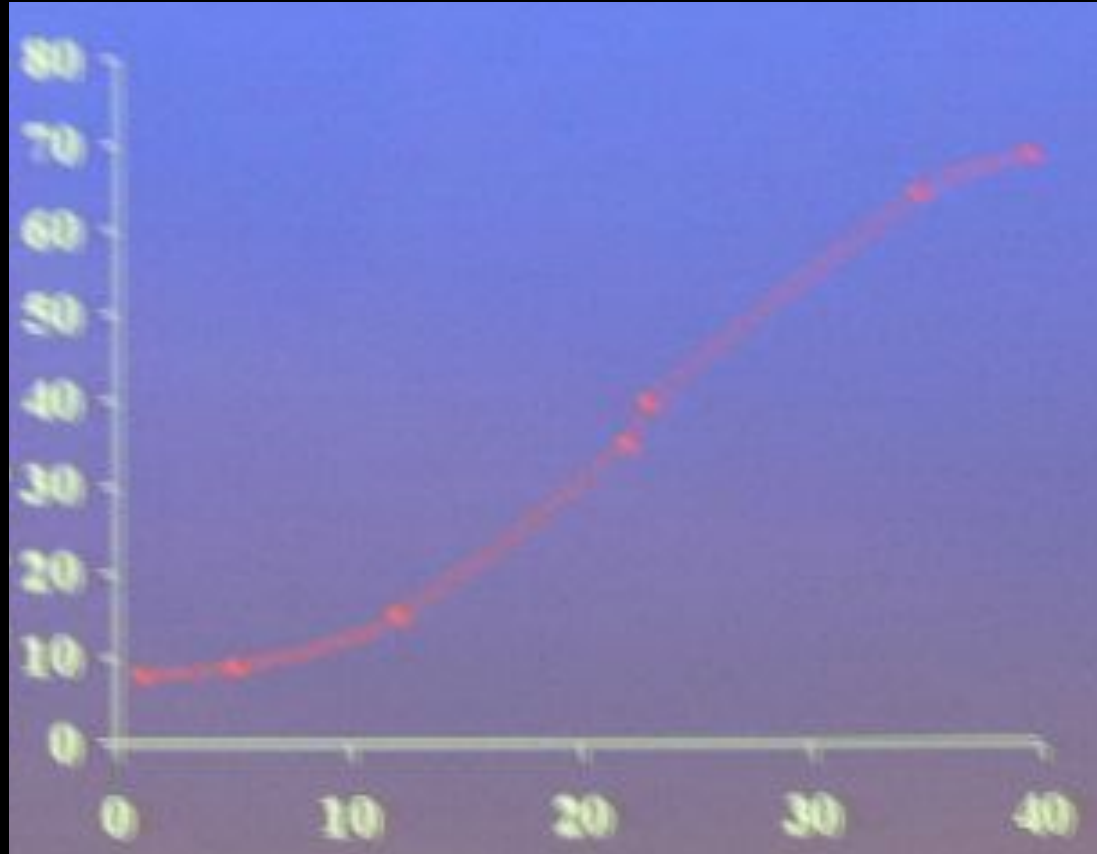
A role for albumin as a one-way transport vehicle into sites of inflammation has already been established (4)

Togt LeimΓjller A, Egger G, Porta S: Albumin as one-way transport vehicle into sites of inflammation. *Exp Pathol* 1986; 30:91-96

Colloid osmotic pressure is the driving force regulating hepatic albumin *de novo* synthesis.

Соотношение между давлением в левом предсердии и лёгочным лимфотоком

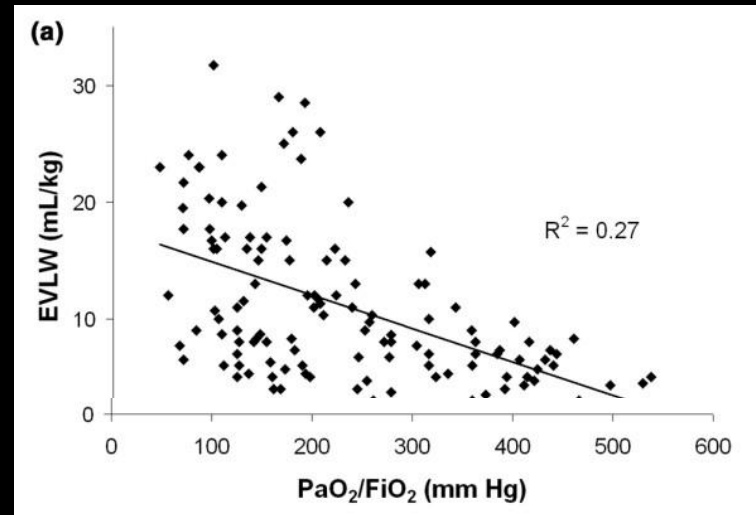
лёгочный лимфоток (мл/час)



ДЛПТ (см H₂O)

Extravascular lung water in patients with severe sepsis:
a prospective cohort study. G.Martin et al . *Critical Care* 2005, 9:R74

29 больных
25 - ИВЛ
15 - ОРДС



15 of the 29 patients (52%) developed ARDS, and overall 28-day mortality in patients with severe sepsis had high EVLW with significantly greater hypoxemia than did patients without ARDS. The mean inspired oxygen ratio was 230.7 ± 36.1 mmHg versus 341.2 ± 92.8 mmHg.

The space between two contiguous endothelial cells is called the endothelial cleft (ETC), which acts as an important site of regulation of endothelial permeability (that is, paracellular permeability) [Levick JR, Smaje LH. An analysis of the permeability of a fenestra. *Microvasc Res.* 1987;33:233-56.].

Components of glycocalyx include cell-bound proteoglycans, glycosaminoglycan (GAG) side chains, and sialoproteins [4,8,13

This complex network envelops endothelial cells on their luminal side and inside the clefts, where it continues into the extracellular matrix of the basal membrane.

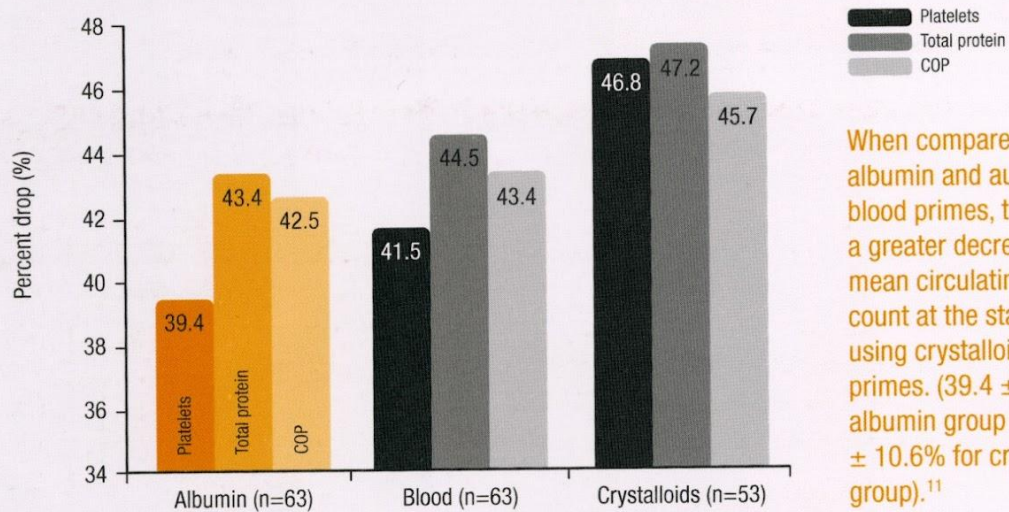
Soluble components - that is, albumin, unbound hyaluronic acid molecules, thrombomodulin, and various serum proteins (for example, superoxide dismutase, antithrombin III, and cell adhesion molecules) - are bound to the luminal portions of glycocalyx [Paulus P, Jennewein C, Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? *Biomarkers.* 2011;16 Suppl 1:S11-21.].



Albumin prime better preserves platelet counts than crystalloid.^{1,5}

- The main advantage offered by albumin for CPB priming is represented by its properties of **“natural coating”** of the circuit and oxygenator.⁵
- **Albumin** may **compete with fibrinogen** in the formation of the protein layer, and pre-adsorption of albumin **prevents fibrinogen adsorption and platelet adhesion.**⁵

Percentage drop in platelets (10 minute data after CPB use)¹²



When compared to the albumin and autologous blood primes, there was a greater decrease in the mean circulating platelet count at the start of bypass using crystalloid only primes. (39.4 ± 14.7% for albumin group and 46.8 ± 10.6% for crystalloids group).¹¹

Adapted from Myers *et al.* 2002.



Albumin has minimal effects on hemostasis and does not increase the risk of bleeding.^{10,11}

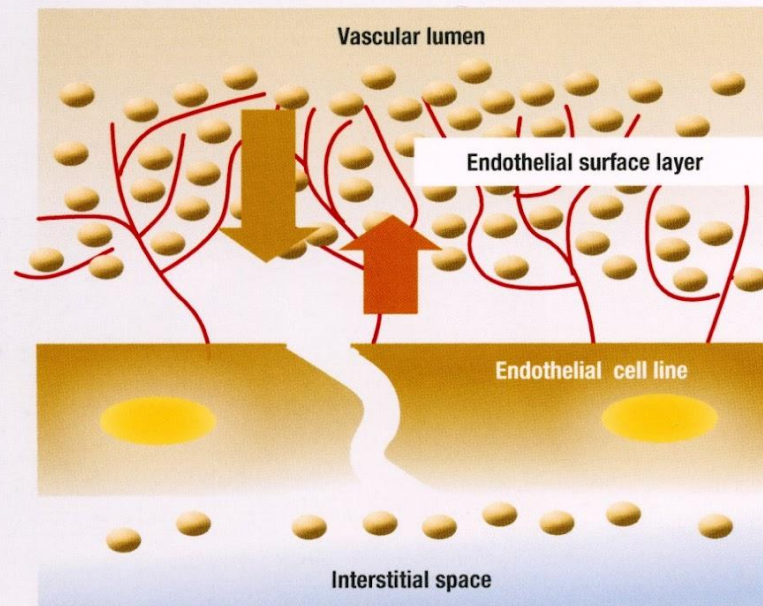
annidis M. Albumin replacement in severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(1):83-84. **2.** Finfer S, Bellomo R, Boyce N, *et al.* A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2247-56. **3.** SAFE Study Investigators, Finfer S, McEvoy S, *et al.* Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *N Engl J Med.* 2011;37(1):86-96. **4.** Caironi P, Tognoni G, Masson S, *et al.* Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1412-21. **5.** Wiedermann I, Wiedermann M. Hypoalbuminemia and acute kidney injury: a meta-analysis of observational clinical studies. *Intensive Care Med.* 2010;36(10):1657-65. **6.** Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Mazer M, *et al.* Albumin improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med.* 2006;34(10):2536-40. **7.** Guidet B, Mosqueda GJ, *et al.* Cost-effectiveness of albumin in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care.* 2007;22(3):197-203. **8.** Moret E, Jacob MW, Ranucci M, *et al.* Albumin-Beyond Fluid Replacement in Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Perfusion.* 2014;29(1):1-10. **9.** How, and When? *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;18(3):252-9. **9.** Rivers EP, Jaehne AK, Eichhorn-Wharry L, *et al.* Fluid therapy in septic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(4):289-94. **10.** Amarano Barros T, Njimi H, *et al.* Crystalloids Versus Colloids: Exploring Differences in Fluid Requirements by Systematic Review and Meta-Regression. *Anesth Analg.* 2015;120(2):389-400. **11.** Management of severe sepsis: concepts and controversies. *Chest.* 2014;145(6):1407-18. **12.** Farrugia A, Bansal M, Balboni S, *et al.* Choice of Fluids in Severe Septic Patients - a Cost-Effectiveness Analysis. *Clinical Trials. Rev Recent Clin Trials.* 2013. **13.** Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2012;40(2):e589-655. **14.** Reinhart K, Perner A, Sprung CL, *et al.* Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012;38(3):205-14. **Information.**

may at times be covered by the label.

Human albumin is an important part of the vascular barrier, functioning also via a strong interaction with the endothelial glycocalyx.⁵

- The **endothelial glycocalyx** constitutes the primary structure that **maintains the colloid osmotic competence** of the vascular barrier.¹⁶
- The endothelial glycocalyx is **altered in patients after ischemia reperfusion maneuvers such as CPB**.¹⁶
- Although there may be some degree of albumin extravasation from the intravascular compartment, interventional studies have shown an increase in **albumin** levels when albumin is administered to **critically ill patients with more severe permeability alterations**.¹⁷

Schematic view toward the endothelial glycocalyx⁵



Adapted from Moret *et al.* 2014.

In the intravascular space than crystalloids^{2,5}



Albumin accounts for 75-80% of the colloid oncotic pressure of plasma.^{6,7,8}

- Plasma colloid oncotic pressure helps to retain fluids intravascularly.⁹
- In a meta-analysis including 9 trials, the on-bypass COP drop was significantly smaller for the albumin prime group compared to crystalloids, a difference that persisted postoperatively.¹

Difference between albumin and crystalloid prime in COP decline from baseline during bypass and after surgery¹

Trial	COP Drop (mm Hg)				Difference (CI)	Wgt
	Albumin		Crystalloid			
	Mean	SD	Mean	SD		
On-bypass						
Öhqvist <i>et al.</i> , 1981	9.2	0.9	10.7	0.7	-1.5 (-2.3 to -0.7)	10.7
Öhqvist <i>et al.</i> , 1981	6.1	0.7	12.4	0.6	-6.3 (-6.9 to -5.7)	11.0
Sade <i>et al.</i> , 1985	4.9	0.5	8.1	0.3	-3.2 (-3.4 to -3.0)	11.3
McGrath <i>et al.</i> , 1989 ^a	7.1	0.4	9.8	0.5	-2.7 (-2.9 to -2.5)	11.3
Hoeft <i>et al.</i> , 1991	6.0	0.6	11.0	0.3	-5.0 (-5.4 to -4.6)	11.2
London <i>et al.</i> , 1992	6.1	0.4	10.4	0.4	-4.3 (-4.5 to -4.1)	11.3
Zabala <i>et al.</i> , 1993	8.2	0.5	10.7	0.4	-2.5 (-2.7 to -2.3)	11.3
Abbott <i>et al.</i> , 1994	3.9	0.8	9.6	1.2	-5.7 (-6.6 to -4.8)	10.6
Myers <i>et al.</i> , 2002	9.3	0.2	10.2	0.2	-0.9 (-1.0 to -0.8)	11.3
<i>Pooled</i>					-3.6 (-4.8 to -2.3)	100.0
Postoperative						
Öhqvist <i>et al.</i> , 1981	1.3	1.1	2.2	1.1	-0.9 (-2.0 to 0.2)	12.3
Öhqvist <i>et al.</i> , 1981	0.6	0.8	4.8	0.7	-4.2 (-4.9 to -3.5)	13.7
Sade <i>et al.</i> , 1985	3.8	0.3	5.1	0.4	-1.3 (-1.5 to -1.1)	15.0
McGrath <i>et al.</i> , 1989 ^a	1.9	0.4	1.8	0.5	0.1 (-0.2 to 0.4)	14.9
Hoeft <i>et al.</i> , 1991	3.5	0.7	6.3	0.5	-2.8 (-3.3 to -2.3)	14.3
London <i>et al.</i> , 1992	0.3	0.4	2.5	0.6	-2.2 (-2.5 to -1.9)	14.9
Zabala <i>et al.</i> , 1993	2.3	0.5	5.1	0.4	-2.8 (-3.0 to -2.5)	14.9
<i>Pooled</i>					-2.0 (-2.9 to -1.1)	100.0

Whatever the mortality rate and the quantity of albumin infused, **ICU management with albumin is always largely cost-effective.**⁷

- The mean cost of albumin per treated patient was €218, the estimated cost per life saved was €6 037 and the estimated cost per life year gained was €617.^{#,7}
- The 4.6% reduction in mortality observed in the SAFE study, applied to a database of 11 137 patients admitted to an ICU for severe sepsis, yielded an absolute reduction of 513 deaths compared with patients treated without albumin.⁷

Base-case analysis of mortality and differential in lives saved and life years gained⁷

	Without albumin	With albumin
Hospital mortality rate	53.7%	49.1%
No. of patients alive at discharge	5 156	5 669
Differential of number of lives saved if albumin is used		513
Life expectancy (DEALE)	9.78	9.78
Total no. of computed survival years	50 426	55 443
Differential of life years gained if albumin is used		5 017

The study population consisted of patients with severe sepsis and/or septic shock admitted to one of the 35 ICUs belonging to the Cub-Réa regional database in France.⁷ A 4.6% reduction in mortality was expected in the albumin arm as observed in SAFE study.^{3,7}

The use of albumin in septic patients, when colloid fluid therapy is indicated, shows superior cost-effectiveness to hydroxyethyl starch.^{†,13}

Total costs per LY of crystalloids, albumin or HES¹²

Fluid	Life Expectancy (LY)	Total medical Costs	Incremental Costs	Total Costs per LY*
Crystalloid	2.00	\$20,133	Reference	\$10,036
Albumin	2.21	\$20,403	\$270	\$9,253

Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for Management of severe sepsis and septic shock 2012 recommendations. Hemodynamic support and adjunctive therapy.¹³

Fluid therapy of severe sepsis¹³

1. Crystalloids as the initial fluid of choice in the resuscitation of severe sepsis and septic shock (grade 1B).
2. Against the use of HES for fluid resuscitation of severe sepsis and septic shock (grade 1B).
3. Albumin in the fluid resuscitation of severe sepsis and septic shock when patients require substantial amounts of crystalloids (grade 2C).

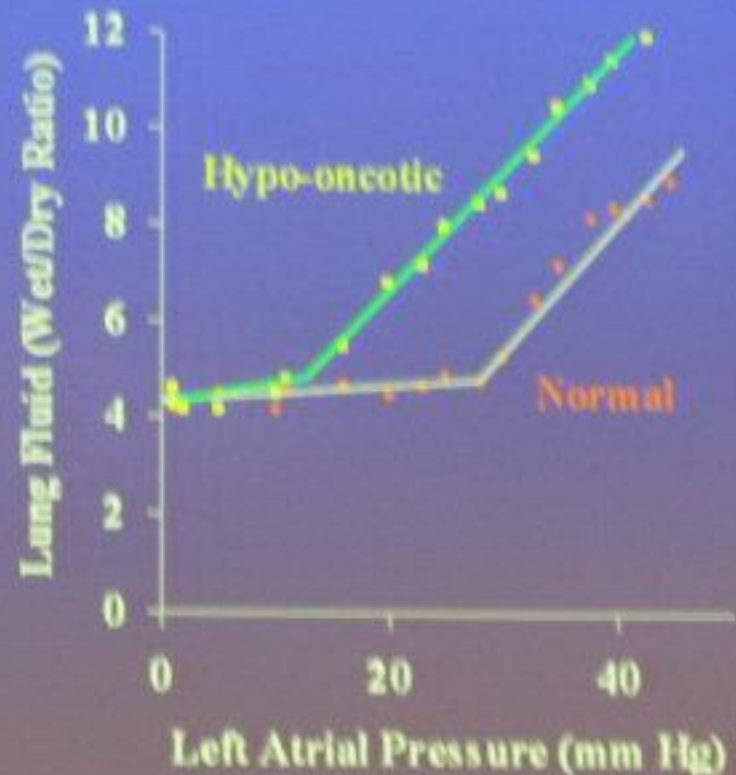
Adapted from Delinger *et al.* 2013.

ESICM recommendations on the choice of colloid for the treatment of volume depletion in severe sepsis:¹⁴

Severe sepsis	
Type of colloid	Recommendation
Albumin	Recommended (2B)
Synthetic colloids	
HES	Reassessment of existing dose limits is recommended (1B)
≥ 200 kDa and/or degree of substitution > 0.4 HES	Not recommended (1B)
HES 130/0.4	Only in clinical trials rather than in clinical practice (2C)
Gelatin	Assessment of whether dose limitations should apply is recommended (1B)

Oncotic Effects on Edema Generation

- Normal
 - Edema begins to form at LAP > 24 mm Hg
- Hypo-oncotic
 - Edema begins to form at LAP > 11 mm Hg



Guyton AC, Lindsey AW. *Circ Res* 1959; 7: 649-57.

Современные требования к качеству альбумина

- Максимальная вирусная безопасность
- Высокий волемиический коэффициент - 4
- Отсутствие примесных белков и консервантов
- Отсутствие полимеров и микроагрегатов
- Следовые количества Na^+ и K^+
- Отсутствие алюминия
- Минимальное содержание стабилизаторов
- Хранение при комнатной температуре до 30°C

ПЛАЗБУМИН-20

Уравнение Старлинга

$$Q_{H_2O} = K_f [(P_{mv} - P_{pmv}) - \sigma (\Pi_{mv} - \Pi_{pmv})].$$

- Q_{H_2O} — интегральная величина трансвакулярных потоков воды
- K_f — коэффициент фильтрации
- P_{mv} — гидростатическое давление в микрососудах
- P_{pmv} — гидростатическое давление в перимикроваскулярном пространстве (интерстициальное давление)
- σ — мембранный коэффициент отражения Ставермана
- Π_{mv} — коллоидно-осмотическое давление плазмы
- Π_{pmv} — коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости

Коллоидно-гидростатический градиент плазмы
КОД (Π_{mv}) – ДЛК (P_{mv}) > 15 мм рт ст

albumin



Albumin has many properties:

Hypoalbuminemia is associated with higher morbidity and mortality rates:

Good rationale to correct hypoalbuminemia in patients with severe sepsis

Need for a prospective RCT to evaluate the effects on outcome of the correction of hypoalbuminemia in septic patients



“Верным путём
идёте,
товарищи!”

КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЬБУМИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ: *QUO VADIS?*

ЭМ Николаенко

Центр интенсивной терапии и анестезиологии
ЦКБ №1 «РЖД».РФ

Table 3. Key Findings from Case-Control Study of 288 Patients Who Underwent Cardiopulmonary Bypass

- Odds of hemorrhage were 37% higher among HES recipients than among patients not receiving HES
- Odds of hemorrhage increased with higher HES doses
- Odds of hemorrhage among recipients of higher doses of HES (6–15 mL/kg) were 82% greater than those among patients receiving no HES
- Added costs associated with hemorrhage among HES recipients were greater than savings afforded by the lower acquisition cost of HES

HES=hydroxyethyl starch (hetastarch)

Adapted from Herwaldt LA, Swartzendruber SK, Edmond MB, et al. The epidemiology of hemorrhage related to cardiothoracic operations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:9-16.

Замена ГЭК на Альбумин при ИК существенно снижает число геморрагических осложнений и снижает затраты на 53 000 \$ в год

“...efforts to save money by substituting less expensive products may inadvertently increase costs by increasing the probability of perioperative adverse events.”

Herwaldt LA et al. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:9-16



ORIGINAL ARTICLE

A Comparison[†] of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit

The SAFE Study Investigators*

Use of either 4 percent albumin or normal saline results in similar outcomes.

THE LAST 25 YEARS

IATROGENIC INTERVENTIONS

- ◆ Endotracheal intubation ←
- ◆ Baro-volotrauma
- ◆ Liberal blood transfusions
- ◆ Excessive sedation
- ◆ Avoidable parenteral nutrition
- ◆ Fasting / over-feeding
- ◆ Supra-normal DO₂ as a target
- ◆ Excessive use of anti-arrhythmic agents
- ◆ Overuse of invasive monitoring
- ◆ Overuse of broad-spectrum antibiotics

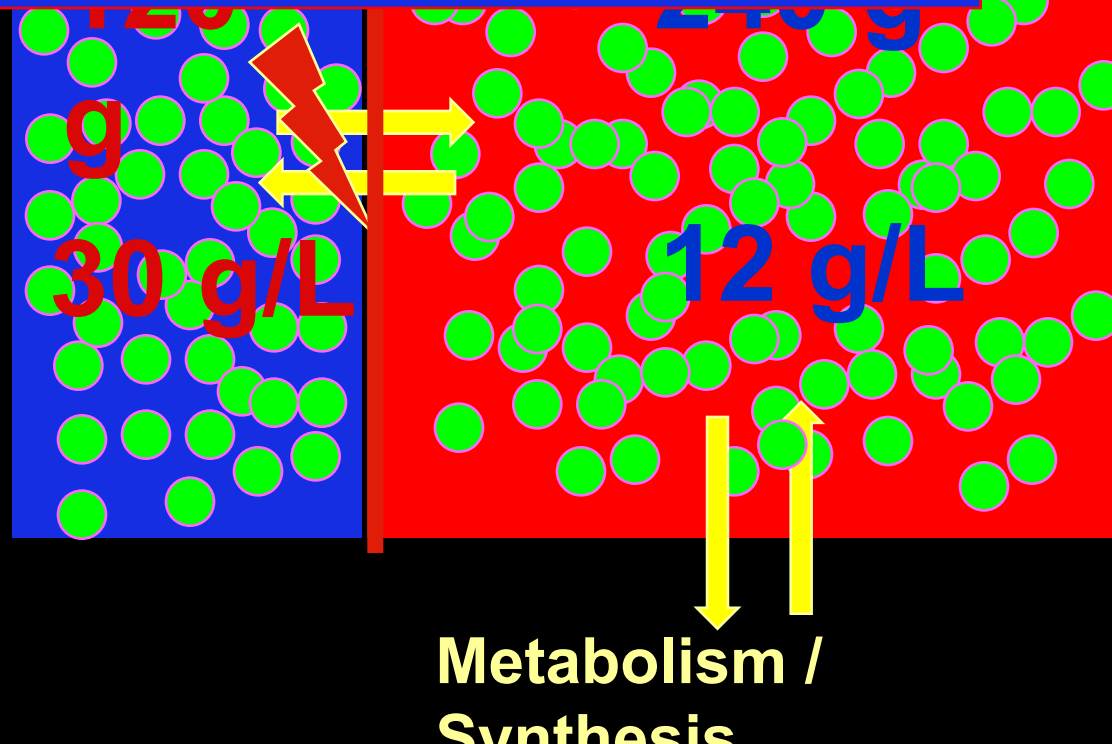
гипералиментация, Парентеральное/энтеральное, глюкоза, гипервентиляция, манитол, адреналин, С-Г,

Capillary leak: No albumin gradient between the 2 compartments

sepsis

Corollary: In a septic patient, hypoalbuminemia is synonymous of severe capillary leak

Initially there is no albumin deficit



Снижение лёгочного капиллярного давления
у больных с ОРДС ассоциируется
с более низкой летальностью.

CHEST[®]

Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure

H Humphrey, J Hall, I Sznajder, M Silverstein and L Wood

Chest 1990;97:1176-1180
DOI 10.1378/chest.97.5.1176

40 pts with ARDS

Table 2—Survival and ICU Length of Stay

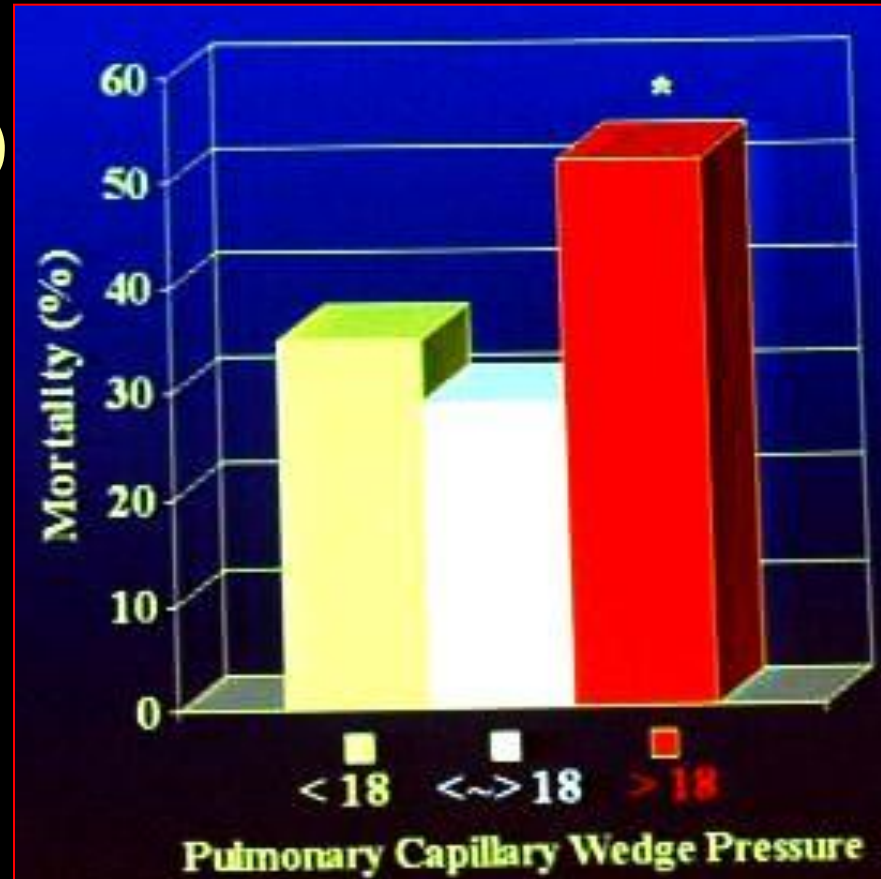
	Group 1 (N = 16)	Group 2 (N = 24)
Survived	12 (75%)	7 (29%)*
ICU length of stay (days)	8.9 ± 8	14.8 ± 11.4 days

*p<0.02 chi square, Mantel-Haenzel.

Роль гидростатического фактора в развитии и исходе ОПЛ/ОРДС

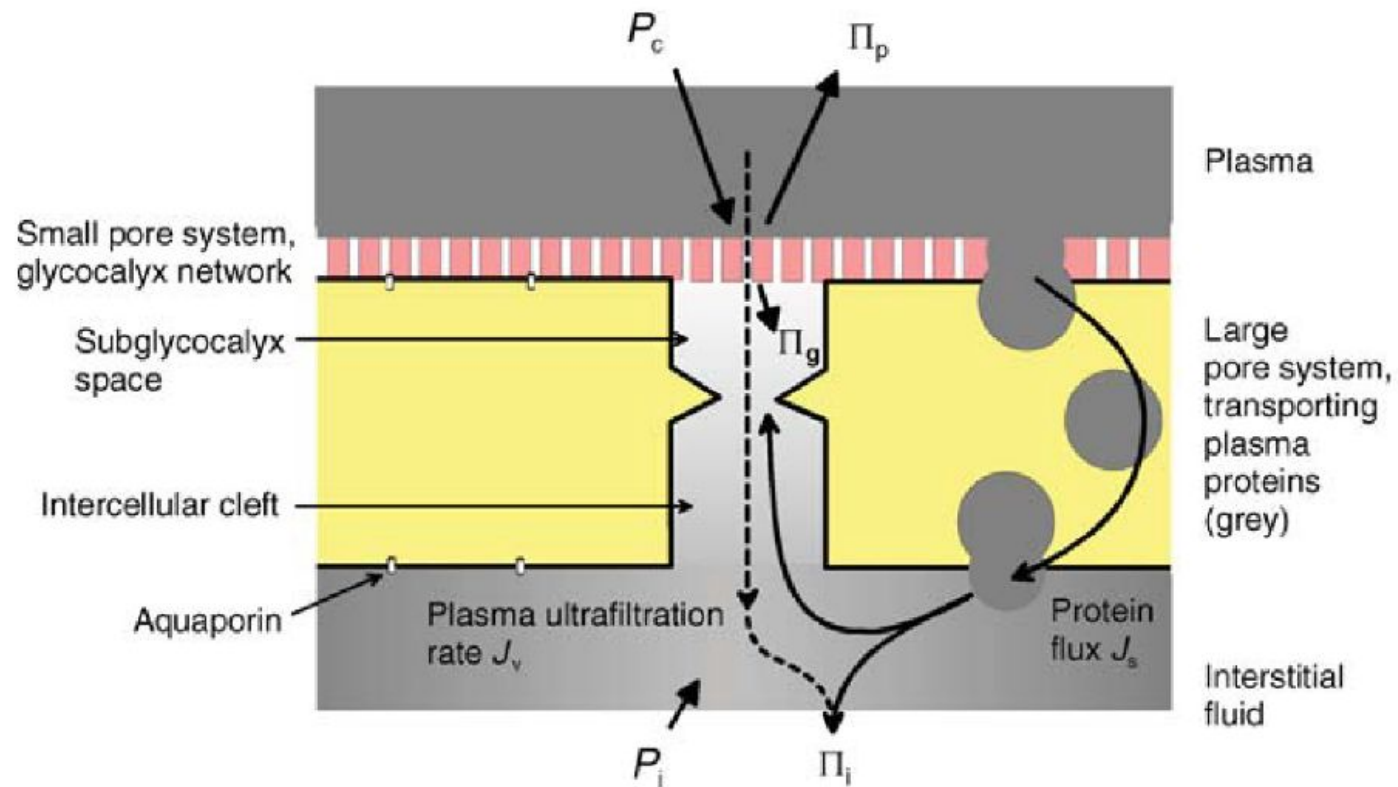
842 измерения одЛА (РАWP)
у 71 больного с ОПЛ
82% - хотя бы временно
одЛА > 18 мм рт ст *

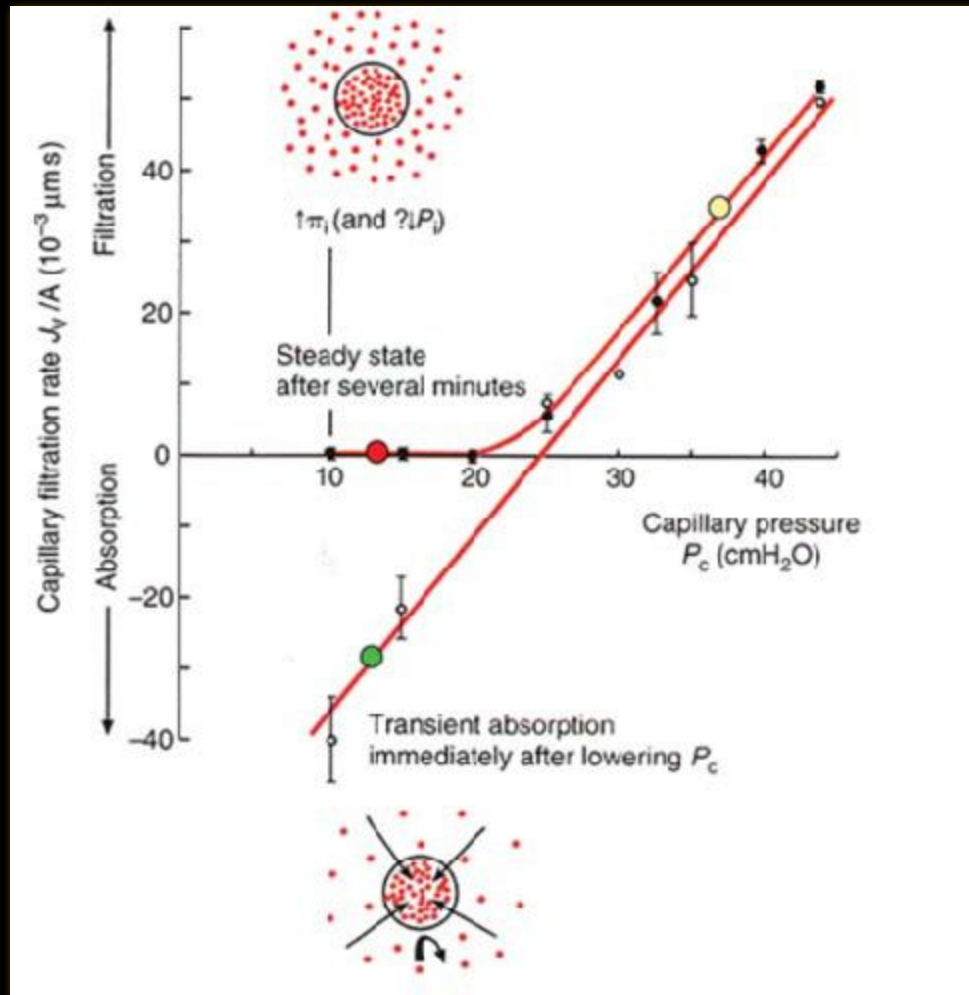
Летальность больных
с ОПЛ может быть
стратифицирована
по одЛА **



* Ferguson ND *et al.* ICM
2002;28:1073

** Neff AJCCM
1990;159(3):A716





Michel CC, Phillips ME. Steady-state fluid filtration at different capillary pressures in perfused frog mesenteric capillaries. *J Physiol* 1987;388:421–435

The evils of controversy are transitory, while its benefits are permanent

- R Hall (1830)

- Salus aegroti suprema lex

Íðíàëüñå ÊĪÄïë â àèðèâġ ġġñòíÿíèè ġġñòàâëÿåò 25-28 ù ðò.ñò. (À.Ç. Ìàíáâè÷ è ġġàâò., 1981; Â.Í.Àëäëñàíáðġâ è ġġàâò., 1982; Marty et al., 1971; Weil et al., 1974; Noble et al., 1975; Rackow & Fein, 1978). Ó áíëüíũ ïáðåä ÀÊØ (Byrick et al., 1977) ġġ îêàçàëġñü ðàáíũ 18,9+0,7 ù ðò.ñò., à ó 6 áíëüíũ ġ ġðèíáðåòáíũè ġġġêàèè ãáðåöà, êíòíðũá ïáðåä ġġáðåöèáé, êàê ïòíá÷àðò Ê.Ò.Àãàíàëèèáâ è À.Ë.Äèâġíèí (1985), íàðġâèèèñü â òÿæáëġ ġġñòíÿíèè, - 18,0+1,8 ù ðò.ñò. Ñëååóåò íáíáèí ïòíáðèèü, ÷òí ó ëþåáé â áíðèçġíòàëüġ ġġêæáíèè ÊĪÄ ġíèèæåòñÿ â ġðåáíáí ïà 6+2,5 ù ðò. ãò. èèè ïà 15% (Marty et al., 1971; Weil et al., 1974), è çíà÷èè ó áíëüíũ â ġġáðåöèííé èèè â ïòååëáíèè ðåáíèèàöèè áåèè÷èà ÊĪÄ ġæåò ġġñòàâëÿòü 19 ù ðò.ñò. è ïáíüøå â çåàèñèġñòè ïò ïðíáíæèííé èíóóçèííé òáðàèèè è ïèòáíèÿ

ВМЕСТО ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Мы знаем, что альбумин нужно давать при гипоальбуминемии, чтобы

- поднять КОД
- улучшить микроциркуляцию
- оптимизировать транспортную функцию кровообращения

Мы сомневаемся:

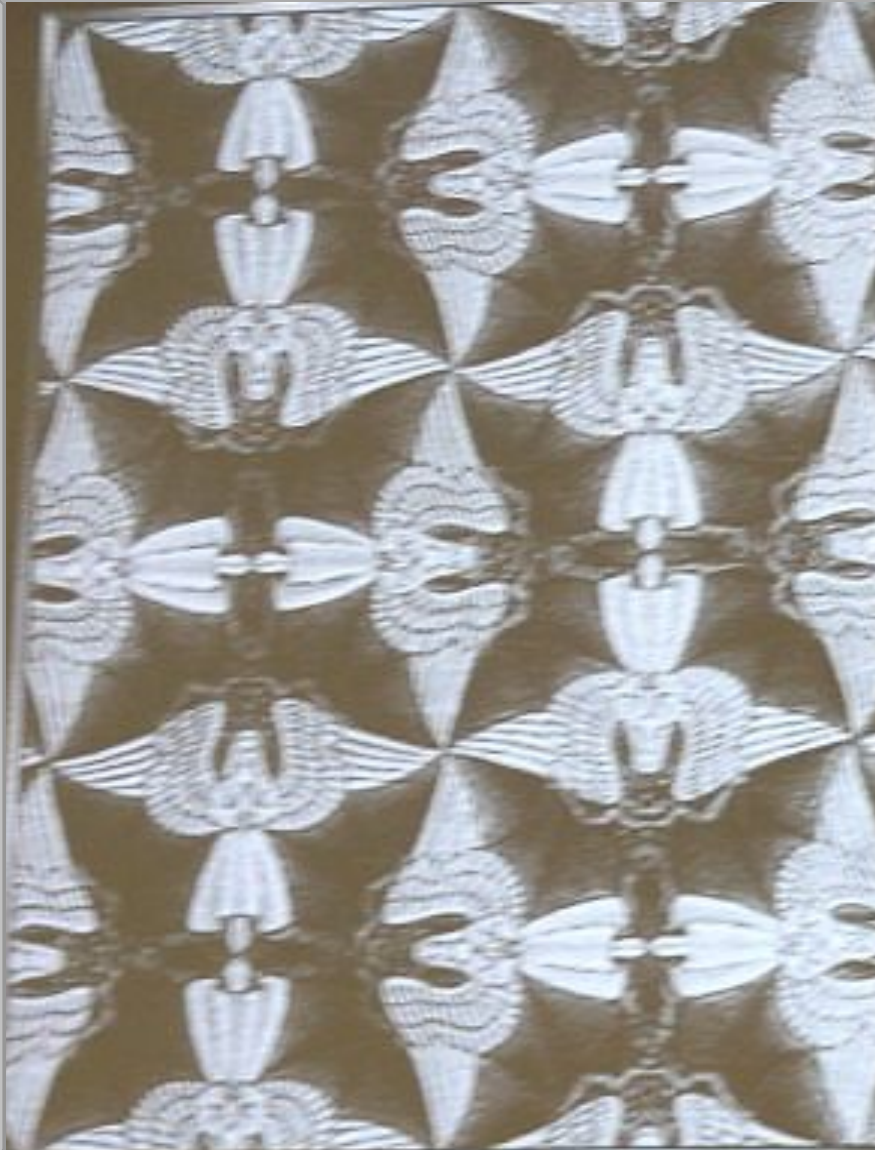
- Кому?
- Когда?
- Сколько?

Мы не знаем :

- Как достать?







АНГЕЛЫ

ИЛИ

ДЬЯВОЛЫ

Cochrane meta-analysis



Harmful

Wilkers meta-analysis



Indifferent

Vincent meta-analysis



Main physiological functions

- 50% of liver energy spent for albumin synthesis
- 80% of colloid osmotic pressure
- Major “transporter” in plasma
- NO modulator
- Major extra-cellular antioxidant
- Major extra-cellular buffer

SAFE Subgroup outcome

	Album	Contr	p
• Trauma	13.6 %	10.0%	0.06
• Sepsis	30.7%	35.3%	0.09
• ARDS	39.3%	42.4%	0.72