УДК 615.384

Альбумін: спектр можливостей застосування (лекція)

С.В. Видиборець
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Альбумін – основний білок організму, який має багато незамінних функцій. Препарати альбуміну використовують в інтенсивній терапії, під час оперативних втручань, при травмах, опіках, захворюваннях нирок, печінки тощо. Обмірковуються переваги альбуміну при застосуванні в клінічній практиці. Розглянуто міжнародні вимоги, що висуваються до технологічного процесу виробництва препаратів альбуміну, основні показники, що контролюються для забезпечення якості готової лікарської форми і методи означеного контролю. Аналізуються запропоновані альтернативні варіанти стабілізаторів для виробництва препаратів альбуміну і контроль додаткових показників якості, основним із яких є функціональна активність (зв'язувальна здатність, сорбційна ємність), що безпосередньо впливають на ефективність його дії.

Ключові слова: *альбумін, міжнародні вимоги, показники якості, методи контролю, гіпоальбумінемія, клініка, лікування.*

Альбумін – це білок із молекулярною масою 69000, що синтезується у печінці [15]. Період його біологічного напіврозпаду становить 14 діб [13, 18]. У нормі синтез альбуміну відповідає його катаболізму і становить щодобово до 10%. Всього в організмі дорослої людини міститься 200–300 г альбуміну, з яких лише третина знаходиться внутрішньосудинно, а решта (дві третини) – екстравазально. Альбумін, що знаходиться внутрішньосудинно, постійно обмінюється зі своїм позасудинним пулом: більшість нормальних венул містять крупні пори, які проникливі для альбуміну, по яким він потрапляє до інтерстицію. У дорослої людини транскапілярна проникність альбуміну становить 5% на годину (у новонароджених – 18,4% на годину), повернення альбуміну зі інтерстицію у кров здійснюється через лімфатичну систему. Роль альбуміну в організмі полівалентна, але основних функцій, які виконує альбумін, три: сорбційно-транспортна, гемодинамічна і функція основного білкового резерву організму [8, 13–15].

Сучасній медицині властива тенденція до вузької спеціалізації. На тлі диференціації клінічних дисциплін успішно розвивається трансфузіологія [1, 9, 12]. Трансфузійна терапія може дати оптимальний лікувальний ефект за умови, коли лікар чітко знає мету, з якою він призначає препарат і механізм його дії [12, 17]. Оскільки посада лікаря-трансфузіолога в лікувальних установах України швидше виняток, ніж правило, чисельні питання лікарі вирішують на підставі загальних теоретичних відомостей, керуючись інструкціями, що додаються до препаратів. Разом з тим, накопичені практичні знання із застосування трансфузійних препаратів, зокрема, альбуміну, давно вийшли за межі інструктивних матеріалів, вимагають коректування і переосмислення.

Наразі альбумін слід розглядати як один із самих інтригуючих препаратів в охороні здоров'я. Гострі і хронічні порушення білкового балансу в організмі є швидше правилом, ніж винятком при різних видах патології. Фактично при всіх видах хірургічної патології, травм, шоку порушується білкова рівновага. Будучи важким патофізіологічним синдромом, дисбаланс білків торкається самих тонких механізмів метаболізму – дифузії і осмосу, фільтрації і активного руху білків та іонів. Будучи нерозпізнаними і не коригованими, порушення білкового обміну визначають результат лікування основного захворювання.

Потреба в альбуміні становить 0,3 л на рік на одне лікарняне ліжко, а при виникненні надзвичайних ситуацій – 40 л на 100 уражених на 5 днів лікування [12, 14]. Згідно з Розпорядженням Кабінету Міністрів України від 8 лютого 2017 року № 90-р щодо обсягів обов'язкового забезпечення потреб охорони здоров'я донорською кров'ю, її компонентами і препаратами на 2017 р., потреба у розчині альбуміну в закладах охорони здоров'я (в перерахунку на 10%) становила 7010 л [5].

Деякі автори рекомендують застосування альбуміну як самого ефективного засобу, проте прямо вказують на його головний «недолік» – з фінансово-економічних міркувань альбумін не може конкурувати із декстриновими препаратами. Але відносно висока вартість альбуміну ніяк не може служити підставою для заміни його на інші, більш дешеві, але клінічно значно менш ефективні препарати. Світова медична практика свідчить, що порівняно із штучними кровозамінниками і плазмою крові, альбумін, маючи низку суттєвих переваг, по праву посідає перше місце. Уривчасті дані про застосування альбуміну в Україні мають характер протиріч, потребують систематизації та уточнення, і, без сумніву, подальших клінічних досліджень.

Історична довідка

Препарат з'явився у 40-х роках XX століття як «військові ліки» – замінник плазми, що придатний для транспортування поранених і застосування на полях військових дій. Набув досить швидкої популярності у пунктах невідкладної допомоги і хірургічних відділеннях. Появою альбумін зобов'язаний, головним чином, працям відомого американського біохіміка Едвіна Джеймса Кона (1892–1953), який став першим вченим, що вирішив проблему одержання альбуміну в промисловому масштабі. У період військових дій американської армії в роки Другої світової війни (у 1942–1944 рр.) на замовлення Міністерства Військово-морського флоту США в Гарвардській медичній школі в Бостоні Е. Кон і його співробітники розробили схему і методи фракціонування плазми крові людини за допомогою спирту при різних режимах температур [3, 15].

Фізико-хімічну суть фракціонування у спрощеному вигляді можна представити наступним чином. У плазмі крові створюються умови, за яких певна білкова фракція в силу індивідуальних властивостей переходить в стан, який відрізняється від початкового. Переведення даної фракції в нерозчинний вигляд або осаджування решти білків і зберігання потрібного білкового компоненту в розчині лежить в основі більшості методів одержання білкових сполук. Етиловий спирт найбільш зручний для осаджування окремих фракцій і виділення чистих білків із плазми крові. Спиртовий метод фракціонування за Е.Коном постійно модифікувався з метою досягнення найбільшої ефективності промислового виробництва альбуміну та інших препаратів. Сьогодні на переважній більшості станцій переливання крові і на підприємствах медичної промисловості використовують модифікації шостого, рідше п'ятого

методів Кона, які дозволяють отримувати білкові фракції з високим ступенем електрофоретичної чистоти і достатньо високим виходом альбуміну – до 28 г із літра плазми. Інші методи осаджування білків (фракціонування нейтральними солями, солями важких металів, органічними кислотами) промислового значення не мають [2, 3, 15].

Протягом останніх десятиліть відмічають значний прогрес у виробництві препаратів крові завдяки розробленню нових методів фракціонування і очищення білків (впровадження фільтрації і хроматографії у промисловому масштабі), розробленню методів інактивації вірусів. Сьогодні окрім чотирьох основних традиційних препаратів плазми крові – альбуміну, імуноглобулінів, концентратів факторів згортання крові і протромбінового комплексу, вдалось розробити промислові технології одержання препаратів із високим ступенем очистки і вірусної безпеки – альфа-1-антитрипсін, С1-інгібітор естерази, протеїн С, антитромбін III, імуноглобуліни тощо.

Останнім часом розроблені і отримали поширення методи виділення і очищення білкових фракцій шляхом хроматографічної фільтрації на основі різноманітних гелів, наприклад, сефадекса. Порівняно із традиційними методами колонкова хроматографія має такі переваги, як можливість одержання декількох білкових фракцій, відсутність денатуруючи впливів на лабільні фракції, зниження ризику контамінації, вибіркове очищення необхідних фракцій. Отримання препаратів альбуміну із 10000 кратним ступенем очищення, порівняно із плазмою крові, дозволяє отримувати розчин препарату альбуміну, що складається на 99,98% із високо очищеного мономера [4, 6, 7].

Як гіперонкотичний розчин, альбумін стали застосовувати як джерело білка для критично хворих пацієнтів. Альбумін здатний виконувати чисельні функції, переважна кількість яких ще не повністю досліджена. Як стабілізатор фізіологічного стану крові, маркер захворювань, буфер, транспортер метаболітів і лікарських засобів, «прибиральник» і антиоксидантний резервуар, альбумін застосовують лікарі багатьох спеціальностей як «старий», добре відомий лікарський засіб з практично безмежними можливостями.

З 2002 року розпочалася нова ера з виявлення основних клінічних показань до застосування альбуміну та вивчення нових можливих механізмів його дії. Зокрема, була створена міждисциплінарна комісія у складі восьми італійських експертів по альбуміну із числа авторитетних клінічних спеціалістів (комісія отримала назву IGEA – ім'ям давньогрецької богині здоров'я), головним завданням якої було розробити і сформулювати показання до альбумінотерапії. Комісії також було доручено організувати широку роз'яснювальну роботу і пропаганду ефективності клінічного застосування альбуміну. При співпраці комітету з Італійською федерацією внутрішньої медицини (президент – проф. Mannuccio Mannucci) було організовано та проведено низку конференцій та видана монографія «Альбумін: від замісника об'єму до лікарського засобу». Основним підсумком роботи IGEA була нова концепція: альбумін – не просто замінник плазми, а багатофункціональний лікарський засіб. Більш дешеві небілкові кровозамінники викликають побічні реакції значно частіше (зміни pH, згортання крові, ниркова недостатність тощо), що не виправдовує економію.

Для виробництва альбуміну поряд із плазмою крові в Україні дотепер як матеріал використовують плацентарну, ретроплацентарну і абортну сировину [4, 11]. Не дивлячись на те, що вимоги до розчинів альбуміну, який виготовлений із донорської і абортної крові практично однакові, означені препарати не є ідентичними, оскільки в них можуть бути присутні домішки, що пов'язані з особливостями початкової сировини.

Сироватку плацентарної крові відрізняє наявність значної кількості гемопігментів, а також білків, що вироблені тканинами ембріону і плаценти – хоріонічного гонадотропіну, групових факторів крові, плацентарної лужної фосфатази, альфафетопротеїну тощо. До 15% плацентарного і до 60% постабортного альбуміну містять від 5 до 100 мкг/мл альфафетопротеїну, який може дати хибнопозитивні результати при діагностиці захворювань печінки. Абортна сировина відрізняється великим вмістом дериватів гема, високим бактеріальним забрудненням, активністю протеолітичних ферментів, що може бути причиною полімеризації готових розчинів альбуміну [4, 6, 7, 15].

Під час приготування альбуміну шляхом фракціонування холодним 53% етанолом (на окремих етапах при -10 °С) з обов'язковою пастеризацією кожної серії препарату при +60 °С протягом 10 год надають додаткову гарантію одержання безпечного у вірусологічному плані препарату. Нові способи інактивації вірусів, впроваджені у виробництво, не завжди економічні і ведуть до втрати від 10% до 30% виходу кінцевого продукту. Сучасне виробництво альбуміну має бути основаним на суровому дотриманні правил заготівлі, транспортування і зберігання, оскільки від цього залежить якість готової продукції [7, 15].

Генетичні варіанти альбуміну

У 1955 році P.G. Scheuler уперше навів опис роздвоєності преципітаційної дуги альбуміну при дослідженні сироватки крові методом імуноелектрофорезу в агаровому гелі. Автор означив дане явище як «бісальбумінемія». У подальшому в результаті впровадження нових електрофоретичних методів досліджень було встановлено, що бісальбумінемія є генетично зумовленою спадковою домінантною ознакою. Окрім класичних варіантів сироваткового альбуміну (А), існує низка атипових варіантів. Поява атипових варіантів альбумінів найчастіше зумовлена гетерозиготною генотиповою комбінацією за основним або звичайним алелем, що реалізує появу нормального альбуміну А та будь-якого атипового алеля у генному локусі цієї системи. Такі атипові варіанти альбуміну отримали назву подвійної альбумінемії або бісальбумінемії. На сьогодні відомо понад 30 генетично детермінованих варіантів альбуміну [15].

Функції альбуміну

Альбумін – один із білків плазми, які, завдячуючи великій кількості здатних до іонізації груп на поверхні його молекули, є добре розчинним. Концентрація його розчинів може досягати 30%. Ізоелектрична точка альбуміну знаходиться при більш низьких значеннях pH (між 4,7 і 5,5), ніж у більшості білків плазми.

У клінічній практиці звертають увагу на такі характеристики альбуміну, як концентрація його у сироватці і співвідношення із різними глобуліновими фракціями. Показник концентрації альбуміну в сироватці крові є відображенням інтенсивності синтезу і утилізації білка. Зміни вмісту білка і його різних фракцій чітко впливає на величину в'язкості крові навіть за умови підтримання постійного гематокриту. Відома чітка кореляція між збільшенням в'язкості крові і підвищенням вмісту фібриногену, альфа-1, альфа-2 і гамма-глобулінів, а також бета-протеїдів. Кореляції між змінами вмісту альбуміну і бета-глобуліну і в'язкістю крові не виявлено. Підвищення вмісту альбуміну призводить до зниження в'язкості плазми, оскільки він має меншу в'язкість, ніж глобуліни [8, 15].

Альбумін і низькомолекулярні декстрани подібні за механізмом дії, знаходять застосування в клініці для забезпечення стабільності суспензії еритроцитів у плазмі, яка залежить від співвідношення між плазматичними колоїдами високої і низької молекулярної маси. Це підтверджується тим, що при

виникненні сладжа у плазмі крові визначається більш висока концентрація таких високомолекулярних білків, як фібриноген, альфа-1, альфа-2 і гамма-глобуліни, а також альфа- і бета-протеїди, а вміст альбуміну знижений.

Збільшення співвідношення фракцій глобуліну і фібриногену щодо альбуміну призводить до порушення стабільності і спричинює утворення агрегатів еритроцитів. Відомо, що сладж еритроцитів спричинює поєднане порушення геодинаміки і реологічних властивостей крові. Доведено, що вазоконстрикція, яка зумовлює зменшення органного кровотоку, є однією з умов зниження мікроциркуляції, практично завжди супроводжує стани, що супроводжуються крововтратою, кровозаміщенням і оперативним втручанням. Оскільки порушення суспензійної стабільності викликається змінами альбуміно-глобулінового співвідношення у бік збільшення глобулінів і зниження альбумінів, необхідно оцінювати зміни білків крові у хворих одночасно з визначенням обсягу крововтрати і об'єму циркулюючої крові (ОЦК).

Сладж крові у результаті порушення альбуміно-глобулінового співвідношення частіше спостерігають у двох ситуаціях: коли в організмі існує вогнище запалення травматичної чи некротичної природи, коли в результаті тканинних порушень і білкової дезінтеграції в кров потрапляє велика кількість глобулінів (особливо альфа2-глобулінів і фібриногену; при різних захворюваннях, коли відбувається збільшення вмісту глобулінів з високою молекулярною масою (макроглобулінемія Вальденстрема, гіпер-бета2-глобулінемія, множинна мієлома, кріоглобулінемія). Взаємовідношення між вмістом білка в плазмі і швидкістю транскапілярного обміну альбуміну і глобуліну, швидкість їхнього обміну не є постійною величиною. Існує прямопропорційна залежність між швидкістю транскапілярного обміну альбуміну і об'ємом плазми: чим більше об'єм плазми, тим вище швидкість обміну альбуміну. У нормі позасудинна маса альбуміну служить резервуаром білка, що регулює загальну кількість білка в плазмі, а існуюче співвідношення швидкості транскапілярного обміну і об'єму плазми є механізмом регулювання об'єму плазми, який підтримує його на мінімально необхідному рівні.

Альбумін має амфотерні властивості – залежно від pH середовища він проявляє кислотні або лужні властивості. Постійність pH крові, тобто концентрація водневих іонів у плазмі, забезпечується такими системами:

– бікарбонатною;
– фосфатною;
– білками плазми;
– гемоглобіном.

Альбумін має важливе значення у підтриманні pH, переважаючи над іншими білками [8, 15].

Молекула альбуміну має виражену гідрофільність і гідрофобність, будучи акцептором і переносником вуглеводів і ліпідів крові, головним акцептором жирних кислот. Завдяки гідрофільності та відносно невеликому розмірі молекул і значній їхній концентрації у плазмі, альбуміни відіграють важливу роль у підтриманні онкотичного тиску крові. Онкотичний тиск, що створюється високомолекулярними колоїдними речовинами, називається колоїдно-осмотичним (онкотичним) тиском. Колоїдно-осмотичний тиск залежить від молекулярної маси розчиненої речовини та її концентрації.

Альбуміни створюють 80% загального колоїдно-осмотичного тиску плазми, глобуліни – 16–18%, білки загортальної системи крові – 2% [9]. Колоїдно-осмотичний тиск плазми у нормі становить 25 мм рт.ст. (3,4кПа). За своїм онкотичним тиском 1 г альбуміну (сухої речовини) рівноцінний 18 мл плазми, а 25 г альбуміну еквівалентні майже 500 мл плазми. Колоїдно-осмотичний тиск відіграє важливу роль у підтриманні об'єму водних секторів організму і тургору тканин, а також у процесах транскапілярного обміну. Співвідношення колоїдно-осмотичного і гідростатичного тиску визначають процеси фільтрації і реабсорбції. Зниження концентрації білків плазми, особливо альбуміну (менше 30 г/л), супроводжуються зменшенням об'єму крові і розвитком набряків. Кожний грам уведеного розчину альбуміну залучає в циркуляторне русло від 16 до 23 мл інтерстиціальної рідини. Вважається, що за 1 хв обмінюється 75% води плазми крові, а завдяки здатності добре зв'язувати воду і утримувати її в судинному руслі альбумін відіграє головну роль у підтриманні об'єму кровотоку [8, 12, 15, 18].

Здатність альбуміну до зв'язування різноманітних хімічних речовин, що зумовлена наявністю поверхневих активних полярних і гідрофобних ділянок на поверхні молекули, робить його одним із важливих білків, що забезпечують чисельні обмінні процеси. Альбумін переносить молекули жирів, жовчних кислот, медикаментів, фарбників тощо. Альбумін зв'язує і нейтралізує токсини як бактеріального походження так і ті, що утворюються внаслідок обміну речовин. Вільні радикали, що ушкоджують тканини при багатьох патологічних станах, нейтралізуються у результаті зв'язування з альбуміном.

Здатність альбуміну до комплексоутворення допомагає йому здійснювати транспортну функцію – зв'язування і перенесення з кров'ю продуктів обміну речовин, мікроелементів, вітамінів, гормонів, медикаментів тощо. Зв'язування білірубіну альбуміном перешкоджає накопиченню його у жиромістких тканинах, наприклад, в головному мозку, і пошкодження ним фосфорилюючого механізму мітохондрій. При нормальному рівні альбуміну в плазмі тільки 2% його молекул містять білірубін [15]. Гемін також зв'язується з альбуміном. Це пояснює той факт, що альбумін, який отриманий із гемолізованої крові, має коричневатий колір.

Альбумін зв'язує катіони і аніони. Зміни рівня електролітів, особливо зниження рівня кальцію, призводить до різкої зміни проникності капілярів, до виникнення набряків. Надлишок кальцію призводить до появи преципітату і в речовині, що з'єднує клітини ендотелію і на його поверхні. Близько половини всього кальцію сироватки зв'язано із альбуміном, завдяки чому в крові встановлюється динамічна рівновага між зв'язаною формою кальцію і його іонізованими сполуками, які беруть у процесах згортання крові. Іони міді також міцно зв'язуються з альбуміном і переносяться до печінки, де активно використовуються для синтезу церулоплазміну. Окрім кальцію і міді альбумін зв'язує магній, цинк, нікель, свинець, ртуть, ацетати, бікарбонати, нітрати, цитрати і забезпечує їхнє виведення з організму [8, 14].

З альбуміном зв'язуються гормони різних типів – статеві, стероїдні, гіпофізу, щитоподібної залози тощо. Суттєве значення має здатність альбуміну зв'язувати триптофан, який відіграє важливу роль у регулюванні білкового та вуглеводного обміну та вітамінів, зокрема вітаміну А. Зв'язування різних медикаментозних препаратів (саліцилатів, сульфаніламідів, антибіотиків тощо) має суттєве значення для їхньої фармакокінетики. Зв'язування лікарських засобів із альбуміном призводить до того, що тільки частина введеної дози спричинює негайний терапевтичний ефект [15].

Отже, альбумін може зв'язувати органічні і неорганічні речовини, що мають різноманітні властивості – гідрофільні і гідрофобні, кислотні і лужні. Біологічна оцінка даних властивостей дозволяє говорити про його провідну роль як транспортного білка у підтриманні гомеостазу шляхом регулювання рівнів ендогенних і екзогенних речовин.

Синтез альбуміну, розподіл в організмі, утилізація

Альбумін синтезується переважно печінкою, де виробляються й інші важливі білки крові – глобуліни, фібриноген, протромбін тощо. Синтез означених білків здійснюється з

амінокислот, що утворюються у процесі травлення. Печінка щодоби синтезує 10–16 г альбуміну [13]. У новонароджених щоденно синтезується 180–300 мг/кг маси тіла, а потім дещо зменшується. У дітей старше 3 років відповідна цифра становить 120– 250 мг/кг маси тіла. У нормі плазма крові містить 40–50 г/л альбумінів, що становить 55–60% від загальної кількості білків [8].

Молекули білка, що виходять із кров'яного русла, зазвичай потрапляють до лімфатичної системи. Кількість альбуміну в інтерстиціальній рідині в 1,4 разу перевищує аналогічний показник у плазмі. Загальна кількість альбуміну, що знаходиться у судинному руслі, становить близько 120 г, а у поза судинному просторі – 180 г [15]. Знання даного факту має надзвичайно важливе значення, оскільки розчин альбуміну при введенні у судинне русло переміщується в інтерстиціальний простір, тому для корекції диспротеїнемії необхідна більша кількість білка, ніж це показують теоретичні розрахунки [8, 17].

Біологічний час напіврозпаду альбуміну плазми становить, за даними різних дослідників, від 7 до 20 днів. Вважається, що щодоби в організмі витрачається від 10 до 16 г альбуміну. Альбумін є основним резервним білком, його розпад забезпечує синтез глобулінів, структурних білків. При цьому організм намагається підтримувати нормальну концентрацію білка, тобто нормальний онкотичний тиск плазми. Це досягається рівновагою між синтезом, розподілом і утилізацією білка [15].

Інтерстиціальний розподіл альбуміну і інших білків перш за все пов'язаний із вхідним і вихідним потоками рідини із інтерстиція. Наявний факт дивовижно постійної концентрації альбуміну в інтерстиції, яка не залежить від значно збільшеного транспорту через капіляри і зміни потоків лімфи. Через ductus thoracicus відтік пулу білків плазми із інтерстицію щодоби може сягати 2/3 його обсягів. Лімфа є найважливішим фактором, що визначає зворотній транспорт білків із інтерстиціального простору до кровообігу. Концентрація альбуміну в лімфі змінюється залежно від того, яка ділянка дренується. Альбумін, який виявляли в лімфі ductus thoracicus, становить 40–80% від всієї його кількості, а відповідні значення для лімфи, що відтікала з печінки, становили 80–95% [15].

Розподіл альбуміну в плазмі, яка містилась в судинах і інтерстиції нирок, становив до 10% її «вологої» маси. Високу концентрацію позаклітинного альбуміну виявляли і в шкірі, де міститься більше половини кількості екстраваскулярного альбуміну. Існує припущення, що означений факт пов'язаний з важливою функцією шкіри у регулюванні водного обміну в організмі.

Альбумін є найважливішим компонентом набрякової рідини. Його концентрація у набряках у пацієнтів із серцевою недостатністю, хворобами нирок, цирозом печінки, венозним стазом, перикардитом становить 5–10 г/л, а при набряках, зумовлених опіками, аналогічні значення можуть перевищувати 20 г/л [8, 12, 15]. Альбумін у незначних кількостях присутній у шлунковому соку, потовій і амніотичній рідинах.

Кажучи про метаболізм білків слід зазначити, що білки плазми крові в обмінних процесах беруть участь рівно на стільки, наскільки це необхідно для їхнього природного розпаду та синтезу нового замість використаного [15]. Використання альбуміну плазми як білкового резерву може підключатися лише в катаболічній фазі обміну тільки при виснаженні інших резервів, головним чином білка м'язів. Тут важливо спростувати хибну думку щодо можливості застосування з нутритивною метою препаратів альбуміну, оскільки період його напіврозпаду в організмі може становити до 60 діб. Для парентерального живлення організм потребує не цільних білків, а амінокислот, із яких потім синтезуються специфічні органні білки.

Патологічні стани, що супроводжуються гіпоальбумінемією

Різноманітність етіологічних і патологічних факторів, що викликають зміни білкового складу плазми крові, робить актуальною дану проблему для медичної практики в цілому. Гіпоальбумінемія є найхарактернішою ознакою диспротеїнемії. Слід пам'ятати, що синтез альбуміну порушується легше, ніж синтез інших білкових фракцій.

Причини гіпоальбумінемії:

– пов'язані із зменшенням синтезу (недостатнє харчування, порушене травлення, порушене всмоктування, ураження печінки, спадкова гіпоальбумінемія);

– підвищений катаболізм (гіпертиреоїдизм, гіперкортицизм, травми, інфекційні захворювання, лихоманкові стани, злоякісні пухлини);

– патологічні втрати (шок, крововтрата, захворювання нирок, стани, що супроводжуються утворенням ексудату (трансудату), захворювання травного тракту, втрати через шкіру);

– патологічний розподіл (опіки, карциноматоз плеври або очеревини, післяопераційні стани, опромінення органів черевної порожнини).

Зміни білкового складу крові, при яких збільшується відносний або абсолютний вміст всіх або окремих білків плазми називається гіперпротеїнемією. Гіперпротеїнемію спостерігають при:

– компенсаторному синтезі глобулінів при порушенні синтезу альбуміну (хронічні захворювання і ураження печінки, вірусні гепатити);

– посиленому синтезі захисних білків-антитіл (гама-глобуліни) при інфекціях, імунізації, запаленні, некрозі; парапротеїнеміях – появі в плазмі білків, які відсутні за нормальних умов (множинна мієлома, макроглобулінемія, кріоглобулінемія тощо);

– циркулюючий кровообіг клітинних білків при розпаді клітин;

– дегідратації (відносна гіперпротеїнемія), внаслідок інфекційних, септичних станів, лихоманці, непрохідності кишечнику, опіках тощо.

Зменшення відносної або абсолютної кількості всіх або окремих білків називають гіпопротеїнемією.

Гіпопротеїнемія виникає внаслідок:

– зменшення синтезу білків при дефіциті амінокислот (недостатнє харчування, порушене травлення, порушене всмоктування);

– вроджених або набутих порушень синтезу білків;

– гіперкатаболічної гіпопротеїнемії, за якої частіше за все спостерігають посилений розпад альбуміну;

– втрати білків у результаті порушення цілісності або проникності судинної стінки (можуть відбуватися втрати білків як зовні – при захворюваннях нирок, так і внутрішньо – набряки, анасарка, шок тощо або змішано – опіки, крововтрати) [8, 15].

Стабільність розчинів альбуміну

Основним критерієм якості препаратів альбуміну є стабільність їхніх фізико-хімічних властивостей при зберіганні, що визначається при утворенні у розчині агрегованих молекул – димерів і, особливо, полімерів. Агрегати, які можна виявити у всіх препаратах альбуміну, за норми відсутні в циркулюючій крові, і утворюються при його виробництві і зберіганні.

Стабільність готових форм альбуміну визначається:

– якістю плазми, що використана для його виробництва;

– якістю фракціонування, ступенем очищення, дотриманням температурних параметрів на кожному етапі виробництва, кількістю повторних стадій виробничого процесу (повторне осаджування, нагрівання можуть суттєво знизити стабільність розчину альбуміну);

– температурним режимом зберігання (установлено, що розчин альбуміну є найстабільнішим за температури від +2 °С до +8 °С), що входить у протиріччя із думкою, що раніше існувала, стосовно можливості тривалого зберігання (до 5 років) при кімнатній температурі без змін його фармакологічних властивостей [3, 4, 6].

Наявність домішок полімеризованого білка призводить до негативного впливу на стабільність розчинів альбуміну і може спричинити появу осаду в процесі зберігання препарату. Перед застосуванням розчину альбуміну необхідно впевнитися в його прозорості, відсутності осаду, інших механічних домішок. Помутніння чи утворення осаду свідчить про нестабільність білка або інфікування розчину. Такий препарат застосовувати категорично забороняється. Агреговані молекули у розчинах альбуміну (димери, полімери) є причинами небажаних реакцій при його трансфузії (переважно анафілактичних). В європейських країнах максимально допустима кількість полімерних форм альбуміну регламентується нормативами Європейської фармакопеї, в Україні – настановою якості.

Міжнародні вимоги щодо виробництва і контролю якості препаратів альбуміну

Препарати людського сироваткового альбуміну посідають провідні позиції серед препаратів крові, що призначаються клініцистами у великих об'ємах, тому вимоги, що висуваються до них, потребують особливої уваги.

Згідно до вимог, що викладені у монографії Європейської фармакопеї, сертифікат якості на препарат альбуміну залежно від форми дозволу на реалізацію повинен включати:

– загальну характеристику продукту (зовнішній вигляд, об'єм наповнення, справжність походження, pH, вміст загального білка, фракційний склад, молекулярні параметри);

– показники, що впливають на безпечність застосування (стерильність, пірогенність, вміст ендотоксинів, прекалікреїновий активатор тощо);

– інші вимоги (колірність/вміст гемпігментів, стабільність, осмолярність, вміст калію, натрію, алюмінію, стабілізаторів) [6].

Відповідно до вимог Експертного комітету ВООЗ з біологічної стандартизації, контроль термостабільності розчинів альбуміну рекомендовано взяти на розсуд національних контрольних органів для встановлення терміну придатності готових препаратів. На якість розчинів альбуміну під час зберігання впливають якість плазми, досконаліть фракціонування, ступінь очистки, кількість повторних осаджувань та прогрівання, Відомо, що альбумін отриманий із витриманої (aged) рідкої або сухої плазми, менше стабільний, ніж аналогічний, що отриманий із свіжозамороженої плазми. Повторні процедури стадій осаджування і підігрівання також можуть знижувати стабільність розчинів альбуміну [8, 12, 15].

Згідно з міжнародними нормативними документами, вимоги, що висуваються до якості препаратів альбуміну, можуть відрізнятися як за нормативними показниками, так і за критеріями значень останніх. Згідно з більшістю міжнародних нормативних документів, тест на термостабільність проводиться загальноприйнятним суб'єктивним методом – візуальною оцінкою змін. Проте найбільш жорсткі вимоги викладені в протоколі Європейської угоди з обміну терапевтичними препаратами людського походження, які зумовлюють застосування як візуального контролю до і після прогріву за температури 57°С і після струшування протягом 6 год, так і об'єктивний кількісний контроль – зміни в'язкості, мутності, молекулярно-масового розподілу, електрофоретичної однорідності. Сьогодні деякі виробники препаратів альбуміну перейшли на об'єктивний внутрішній контроль мутності до і після стадії пастеризації, що гарантує якість проведення фільтрування і прогнозує стабільність препарату. При цьому встановлюють кількісні межі мутності в нефелометричних одиницях мутності для дозволу на випуск кожного контейнеру.

Одним із важливих моментів забезпечення якості препаратів альбуміну є вимоги, що висуваються до технологічного процесу його виробництва. Відповідно до вимог міжнародних документів, критичними моментами виробництва препаратів альбуміну є:

– тривалість періоду витримування альбуміну після розливу до пастеризації (деякі країни дозволяють понад 24 год, окремі строго обмежують час – не більше 24 год);

– тривалість стадії пастеризації від 10 до 11 год, не менше 10 год або не більше 11 год;

– неоднозначний якісний і кількісний склад стабілізаторів, що додаються (каприлат або каприлат у поєднанні з ацетилентриптофаном).

Від режиму пастеризації і вибраних стабілізаторів залежать вірусологічна безпека і якість готового препарату, тому означені параметри вимагають нормативного регулювання і стандартизації. Єдиним міжнародним нормативним документом, в якому наводяться якісні значення вмісту стабілізаторів – каприлату натрію і ацетилентриптофану натрію, є Федеральний регістр США.

Відповідно до наведеного вище документа каприлат є більш ефективним стабілізатором порівняно із ацетилентриптофаном, які на сьогодні застосовуються як стабілізатори при виробництві альбуміну. Дослідження довели, що 0,08 ммоль каприлату натрію на 1 г білка дають більший стабілізуючий ефект під час пастеризації, ніж аналогічна кількість ацетилентриптофану натрію разом із 0,08 ммоль каприлату натрію на 1 г білка. Це зумовлює необхідність додавання ацетилентриптофану натрію після стадії пастеризації.

Доведено, що при наведеній кількості каприлату натрію гарантується стійка стабільність альбуміну і більш висока температура його денатурації, що перевищує 60 °С (режим пастеризації), подальше ж збільшення кількості стабілізатора при пастеризації не впливає на підвищення стабільності альбуміну. Відомо, що каприлат натрію спричинює стабілізуючу дію на альбумін під час пастеризації, тобто забезпечує його термостабільність, у той час як ацетилентриптофан натрію забезпечує стійкість до окиснення, а значить і тривале зберігання альбуміну [15].

Підвищення вмісту каприлату натрію у препаратах альбуміну може супроводжуватися значним посиленням його біологічних ефектів, серед яких гіпоглікемія, гіпервентиляція легень, наркотична дія, підвищена потреба у кисні, зменшення кліренсу довголанцюгових жирних кислот у печінці, вазодилатація, підвищення м'язової скоротливості, зміни ендотелія і проникливості мембран, включаючи альтерацію гематоенцефалічного бар'єра, пригнічення реактивності тромбоцитів, підвищене виділення інсуліну і ферментів, зміни вуглеводного обміну, підвищення катаболізму м'язових білків, зниження асоціації амінокислот, зміни амінокислотного метаболізму, зменшення утворення аміаку і його метаболізму, пригнічення синтезу ДНК і РНК.

Враховуючи наведене вище, з точки зору можливої токсичності каприлату натрію, Food and Drug Administration (FDA) вважає обов'язковим віднесення показника його вмісту до параметрів безпеки розчинів альбуміну.

Відомо, що на стабільність альбуміну під час проведення стадії пастеризації впливають чисельні чинники, тому важливим моментом є підбір умов проведення даного процесу, зокрема, значення pH і вмісту хлоридів, оскільки при оптимальних показниках можна досягти підсилення стабілізуючого ефекту, збереження нативності і запобігання агрегації. До сьогодні найкращі умови проведення стадії пастеризації (pH, іонна сила) у нормативних документах не регламентуються [4, 6, 10, 16].

Наразі, як альтернативу стабілізаторам, що застосовують при приготуванні альбуміну, пропонують цукри, амінокислоти, цукроспирти [4, 6, 15]. Для уніфікації вимог, що висувають до якості препаратів альбуміну на сьогодні, важливим моментом є гармонізація методів аналізу відповідно до міжнародних вимог.

Як додатковий показник якості препаратів альбуміну клініцисти багатьох країн пропонують ввести в нормативну документацію кількісне оцінювання функціональної активності – ємність зв'язування (зв'язувальна здатність/сорбційна ємність). Відомо, що зв'язувальна здатність комерційного альбуміну суттєво нижча, ніж аналогічний показник природного (справжнього) альбуміну. На зв'язувальну здатність впливають різноманітні ліганди, ліпіди, жирні кислоти, стабілізатори, які застосовують при пастеризації альбуміну. Зв'язуючись із альбуміном, вони займають важливі транспортні сайти, у зв'язку з чим зв'язувальна здатність альбуміну суттєво зменшується. Тобто пацієнти, які отримують препарати альбуміну на тлі іншого лікування, схильні до впливу більших концентрацій вільної активної речовини, що, природно, визначає значний ризик перевищення фармакологічного і побічного ефектів для пацієнтів [8, 15].

Питання стосовно застосування альбуміну як дезінтоксикаційного засобу залишається дискусійним через завантаженість центрів його зв'язування і низької транспортної ємності [14, 15]. Зв'язувальна здатність препаратів альбуміну повинна не тільки контролюватися, але і зберігатися і/або підвищуватися на стадіях технологічного процесу виробництва альбуміну. Одним із шляхів досягнення високої ємності альбуміну є контроль вмісту ліпідів і жирних кислот, які впливають не тільки на зв'язувальну здатність і транспортну функцію, а й на стабільність препаратів альбуміну під час зберігання.

Клінічне застосування альбуміну

Установи служби крові України випускають розчини альбуміну у концентрації 5%, 10% і 20% (за кордоном випускаються розчини альбуміну в інших концентраціях, наприклад, 4,5%, 12%, 15%, 25%). Випускають альбумін по 10,0 мл, 20,0 мл, 50,0 мл і 100,0 мл 20% розчину; по 10,0 мл, 20,0 мл, 100,0 мл і 200,0 мл (іноді 400,0 мл) 5% і 10% розчину. Розчин альбуміну є прозорою рідиною від жовтого до світло-коричневого кольору, що багато у чому визначається якістю сировини, ступенем очищення і наявністю таких природних барвників, як білірубін, гемін.

Застосовуючи альбумін, слід враховувати, що розчини 5%, 10%, 20% концентрації мають різну фармакологічну дію. Так, 5% розчин альбуміну є ізоонкотичним, тобто має однаковий із плазмою онкотичний тиск. Введення даного препарату знижує в'язкість крові, покращує мікроциркуляцію. Введення 5% розчину альбуміну є небажаним у разі набряку мозку та інших станах, коли протипоказані інфузії великої кількості рідини. Розчин альбуміну 10% є слабким гіперонкотичним білковим розчином, який здатний підтримувати онкотичний тиск крові. При його застосуванні у циркуляторне русло залучається міжтканинна рідина і утримується у ньому, що супроводжується підвищенням і стабілізацією тиску. Широко застосовують 10% розчин альбуміну в клінічній практиці, особливо при невідкладних станах.

Розчин альбуміну 20% є гіперонкотичним ін'єкційним засобом. Так, при внутрішньовенному введенні 200,0 мл 20% розчину альбуміну об'єм циркулюючої плазми зростає майже на 700,0 мл. Тому під час інфузії 20% розчину альбуміну слід забезпечувати адекватний ступінь гідратації. Швидкість введення для хворих із нормальним ОЦК повинна становити 1–2 мл/хв. Перед початком інфузії розчини альбуміну зігрівають до температури тіла.

Висока онкотична активність альбуміну зумовлює гемодинамічну дію його розчинів, а здатність зв'язувати різні речовини лежить в основі його дезінтоксикаційної дії. Застосовують альбумін для замісної терапії при гіпопротеїнеміях та забезпечення траспортної функції. Альбумін покращує перфузію тканин при захворюваннях, що супроводжуються гіпопротеїнемією, і позитивно впливає на білковосинтетичну функцію печінки, служить джерелом азоту в організмі. Як жоден з відомих кровозамінників, альбумін має одночасно виражену гемодинамічну і білковозамісну, дезінтоксикаційну і діуретичну дію. Застосування альбуміну може проводитись практично без суттєвої попередньої підготовки реципієнта, без визначення групи крові за системами АВ0 і резус. Розчини альбуміну містять менше, ніж плазма, електролітів, що дозволяє вводити значні їхню кількості без огляду на електролітне перевантаження. Альбумін не накопичується в органах і тканинах, не впливає на систему згортання крові.

Показання до призначення розчинів альбуміну. Виділяють абсолютні та відносні показання

Абсолютні показання:

– нефротичний синдром;
– гіповолемічний шок;
– опіки і ексфоліативний дерматит;
– синдром Лайєла;
– гостра фаза втрати білка через травний тракт при ураженнях слизової оболонки, забезпечення роботи апаратів екстракорпорального кровотоку.

Відносні показання:

– декомпенсований цироз печінки;
– синдром мальабсорбції;
– постгастректомічний синдром;
– оперативні втручання при гіпоальбумінемії;
– патологічний перерозподіл рідини в організмі;
– гіпоальбумінемія у післяопераційний період.

Основним завданням альбуміну є підтримання належного колоїдно-осмотичного тиску. Для визначення дози альбуміну необхідно визначати колоїдно-осмотичний тиск або показник його значення непрямим методом за загальним вмістом білка. У нормі показник колоїдно-осмотичного тиску становить 20–25 мм рт.ст. Із чисельних формул, найуживанішою є наступна:

КОТ = ЗБ : 3,

де: КОТ – колоїдно-осмотичний тиск; ЗБ – загальний білок, г/л; 3 – коефіцієнт створення 1 мм рт.ст. онкотичного тиску 3 г білка крові. Наприклад, якщо у людини у нормі 75 г/л загального білка, не важко вирахувати, що КОТ є рівним 75:3=25 мм рт.ст.

При хронічній диспротеїнемії разову та добову дозу 10% розчину альбуміну розраховують наступним чином:

$ДА=[(НВА-ФВА) \cdot V_{пл}] \cdot 2,$

де: ДА – доза альбуміну; НВА – необхідний вміст альбуміну; ФВА – фактичний вміст альбуміну; Vпл – об'єм плазми із розрахунку 40мл/кг. Наприклад, хворому з масою тіла 70 кг для підвищення концентрації альбуміну з 35 г/л до 50 г/л необхідно 84 г альбуміну, або відповідно 400 мл 20% чи 1600 мл 5% розчину. Вираховану дозу доцільніше вводити протягом 2–3 днів по 6–9 мл/кг на кожну трансфузію. Для дітей, враховуючи більшу гідрофільність організму, доза відповідно маси тіла має бути вищою. У новонароджених загальна кількість води в організмі становить 80% маси тіла, з віком вміст води зменшується. У здорового чоловіка маса води становить у середньому 60%, а у жінок – 50%. При ожирінні вміст води в організмі на 1 кг маси тіла зменшується у чоловіків до 50%, у жінок – до 42%.

При гострій хірургічній і травматологічній патології із всіх властивостей альбуміну найціннішим є здатність збіль-

шувати ОЦП, покращувати мікроциркуляцію і тривалий час утримуватися у судинному руслі. Хірургічні захворювання, при яких показані розчини альбуміну, різноманітні. Як відомо, всі травматичні ушкодження, тривалі і великі оперативні втручання супроводжуються зменшенням ОЦК і ОЦП, порушеннями мікроциркуляції у зв'язку із стазом крові в капілярах і агрегацією формених елементів, що призводить до виникнення тканинної гіпоксії.

Останнім часом у нас в країні і за кордоном при проведенні гемотрансфузійної терапії крововтрати і шоку отримали препарати декстрану типу поліглюкіна і реополіглюкіна. Між іншим, означені розчини дають побічні ефекти, що значно зменшують їхню цінність. Установлено, що введення великих кількостей декстринів призводить до підвищеної кровоточивості, спричинює несприятливий вплив на функціональний стан нирок. Останнє має суттєве значення для осіб із синдромом тривалого стискання, при якому патологічні зміни і без того викликають агресивний вплив на нирки. Установлено, що у 36% таких пацієнтів при проведенні інфузійно-трансфузійних заходів, кому призначалися кровозамінники декстранового ряду, у подальшому виникала гостра ниркова недостатність (ГНН), а при застосуванні альбуміну у поєднанні із кристаллоїдами аналогічні ускладнення спостерігали тільки у 19,7%. Збільшення частоти виникнення ГНН при застосуванні великих кількостей кровозамінників декстранової низки у ранній період синдрому тривалого здавлювання пов'язують з тим, що вони викликають підвищення онкотичного тиску плазми, сприяють агрегації еритроцитів, погіршують реологічні властивості крові.

При розвитку операційного шоку в комплекс трансфузійно-інфузійної терапії слід терміново включати 300–400 мл концентрованих (10–20%) розчинів альбуміну зі швидкістю введення 100 мл за 5–10 хв. За відсутності ефекту можна через 10–20 хв перелити аналогічну кількість альбуміну, а потім перейти на крапельне вливання 5% розчину альбуміну.

У ранній період травматичного шоку за відсутності вираженої плазмовтрати застосування альбуміну внаслідок його онкотичного ефекту, спрямованого на залучення міжклітинної рідини у судинне русло, буде несприятливим, оскільки може спричинювати зневоднення тканин і розвиток метаболічного ацидозу. Для досягнення онкотичного ефекту у такій ситуації слід поєднувати застосування розчину альбуміну із фізіологічним розчином натрію хлориду у співвідношенні 1:2–1:3, що забезпечує виражений клінічний ефект – стабілізацію геодинаміки. При цьому слід враховувати концентрацію розчину альбуміну.

Опіки є типовим прикладом складної ситуації, де має значення синтез, розподіл та утилізація альбуміну. Термічні ушкодження супроводжуються інтенсивною першочерговою втратою білків. Протягом перших 24 год постраждалі повинні отримати достатню кількість плазми і альбуміну. Дослідження свідчать, що опікова травма супроводжується генералізованим розпадом білків з виникненням гіпопротеїнемії і гіпоальбумінемії. Для корекції білкового дисбалансу рекомендують введення розчинів альбуміну.

Залежно від тяжкості пошкодження, разові дози повинні становити від 200 до 400 мл. На курс лікування хворих із глибокими опіками площею до 20% поверхні тіла застосовують від 800 до 4000 мл, а у разі понад 20% – від 1000 до 7000 мл 5–10% розчину альбуміну. Зазначено, що комбінування розчинів альбуміну з інфузійними засобами дає кращий ефект, ніж поєднання плазми з інфузійними розчинами. Високі концентрації альбуміну внаслідок підвищеного онкотичного тиску залучають з інтерстиціального простору значний об'єм рідини. Нагадаємо, що один об'єм 20% розчину альбуміну еквівалентний 3–4 об'ємам нативної плазми. При застосуванні означеної концентрації розчину альбуміну можливе різке збільшення ОЦП, що може представляти небезпеку для хворих із явищами серцево-судинної недостатності і дегідратацією. Основним показанням для 20% розчинів альбуміну є гіпопротеїнемія, тоді як 5–10% розчини слід ширше застосовувати для корекції гіповолемії.

Виражений гемодинамічний ефект і діуретичну дію 20% розчину альбуміну успішно використовують при набряках головного мозку, проведенні нейрохірургічних операцій, при травмах і пораненнях, що поєднуються з ушкодженням головного мозку, коли застосування альбуміну сприяє зниження внутрішньочерепного тиску. Осмолярність тканин мозку на 3–5 мосм/л більша, ніж плазми, а при набряку мозку вона зростає ще більше. Осмотичний градієнт між тканинами і плазмою може бути значним, внаслідок чого вода проти градієнту проникає до тканин мозку. Відмічено, що у хворих, які перебувають у коматозному стані, осмотичні діуретики не надають клінічного ефекту. Іноді навіть спостерігали парадоксальну реакцію – наростання набряку, набухання головного мозку – синдром рикошету.

Отже, ідеальним препаратом, що не перевищує осмолярність плазми у таких ситуаціях, є альбумін, розчини якого при набряку головного мозку повинні застосовуватися у великих дозах (1 г на 1 кг маси тіла). Позитивний ефект виражається у зменшенні ліквороної гіпертензії, приглушеності, головного болю, блювання, брадікардії, гіпорефлексії, менінгеальних явищ, зрушень у картині очного дна, припиненні судом. При дефектах черепа зменшується пролабування тканин мозку. При введенні альбуміну не відмічають підвищення ліквороного тиску, як буває при введенні гіпертонічних розчинів. Гірші результати отримані при введенні 20% розчину альбуміну при внутрішньочерепних гематомах.

Важливість і ефективність застосування розчинів альбуміну доведена для профілактики і корекції постреанімаційної патології мозку. Доведено, що застосування альбуміну у ранній відновний період зменшує патогенний вплив на мозок низки екстрацеребральних факторів, прискорює темп відновлення функцій центральної нервової системи, значно покращує наслідки оживлення, сприяє повнішому відновленню неврологічного статусу. Застосування розчинів альбуміну запобігає денатурації білків цитоплазматичної фракції сірої речовини мозку, зберігає ультраструктуру клітин, нормалізує активність гідролаз навіть після тривалих термінів клінічної смерті.

Показаннями для застосування розчинів альбуміну при операціях із екстракорпоральним кровообігом (ЕКК) є не тільки зміни білкового складу крові, а і травматизація клітин крові в апараті штучного кровообігу, порушення мікроциркуляції в нирках. Рівень білка в плазмі крові хворого, оперованого в умовах ЕКК, залежить від тривалості операції і величини розведення крові безбілковими розчинами у період перфузії. Порушення білкового складу крові, які при цьому виникають, можуть призвести до низки ускладнень, самим небажаним з яких є набряк мозку. Для усунення такого ускладнення рекомендують застосовувати розчини альбуміну з розрахунку 4 г препарату на кожні 100 мл безбілкового розчину, що застосовується для перфузії. Близько 50% введеного альбуміну утримується у судинному руслі протягом 4–5 діб після введення, тому зрушення білкової і електролітної рівноваги показників обміну азоту, функціонального стану печінки і нирок протягом першої доби післяопераційного періоду виражені значно менше у хворих, перфузія у яких проводилась із застосуванням альбуміну.

Іншою, не менш важливою властивістю альбуміну, є його здатність «обволікати» формені елементи крові, головним чином еритроцити, запобігаючи їхньому механічному руйнуванню в апараті. Не дивлячись на застосування розчинів альбуміну в процесі ЕКК у низки хворих у післяопераційний період виникає різного ступеню гіпопротеїнемія із дефіцитом

альбуміну. Тому у післяопераційний період при операціях з ЕКК необхідно проводити курси альбумінотерапії по 40–50 г препарату 2–3 рази на тиждень до повного відновлення його показників в організмі [8, 12, 14, 15].

Область застосування розчинів альбуміну в терапевтичній практиці досить різноманітна. Патогенетичне обґрунтування ефективності альбуміну при низці захворювань не відрізняється суттєвим чином від наведеного раніше і зводиться до наступного. Це його застосування у комплексному лікуванні хворих із використанням гемодіалізу у хворих на цукровий діабет у термінальній стадії нефросклерозу, хворих з гіпертонічною хворобою, що супроводжується нирковою недостатністю, гострі стани, що супроводжуються зниженням концентрації альбуміну у сироватці крові нижче 25 г/л, наприклад при гострому нефрозі, гострій нирковій недостатності.

Альбумінотерапія відіграє важливу роль у лікуванні чисельних внутрішніх захворювань, зокрема хронічних захворювань печінки, хронічних нагноєннях легень, хронічних ентероколітах, амілоїдно-ліпоїдному нефрозі, хронічному нефриті. Доведено, що повторні інфузії 10–20% розчину альбуміну таким хворим приводять до покращання загального стану, збільшенню діурезу, переходу від'ємного водного балансу в позитивний, зникненню або зменшенню набряків. Виявляють зменшення диспепсичних явищ, збільшення маси тіла, підвищення рівня загального білка, покращання і нормалізація протеїнограми, ферментного і електролітного складу крові. У дослідженнях, проведених у динаміці, встановлено сприятливий вплив розчинів альбуміну на функціональний стан печінки, нирок, систему гемостазу і кору надниркових залоз.

Чисельні захворювання травного тракту супроводжуються втратами альбуміну: гіпертрофічний гастрит, хвороба Менетріє, атрофічний гастрит, еозинофільна гранульома, дистальний стеноз шлунка, постгастректомічний синдром, післяопераційна атонія шлунка, синдром мальабсорбції, ентерит, ексудативна ентеропатія, хвороба Уіппла, кишкова лімфангектазія, лімфогранулематоз і лімфосаркома кишечнику, амілоїдоз, дивертикуліт, стеноз кишечнику, термінальний ілеїт (хвороба Крона), деякі гельмінтози, лімфо-кишкові фістули, неспецифічний виразковий коліт, рак, хвороба Гіршпрунга тощо. Відомо, що помірна втрата альбуміну не обов'язково може викликати гіпоальбумінемію, все залежить від функціонального стану печінки. Якщо остання спроможна до збільшення нормального синтезу альбуміну не менше ніж вдвічі, то дефіцит альбуміну не виникає [15].

Побічні реакції та ускладнення, що виникають при введенні розчинів альбуміну:

– температурні (пірогенні) – становлять до 90% усіх побічних реакцій при введенні розчинів альбуміну;

– бактеріальний сепсис – як наслідок забруднення флаконів та їхньої розгерметизації;

– вірусні гепатити;

– гіпотензивні реакції, що пов'язані з наявністю вазоактивних речовин і недотриманням швидкості введення препарату;

– анафілактичні реакції;

– гіперволемічні реакції;

– алергійні реакції.

У разі їхнього виникнення надається необхідна невідкладна допомога.

Протипоказання до застосування альбуміну

Розчини альбуміну не слід застосовувати при станах, коли підвищення артеріального тиску і систолічного об'єму серця є небезпечним: тромбозах, вираженій гіпертонії, внутрішній кровотечі. Введення 20% розчину альбуміну протипоказано при серцево-судинній, дихальній недостатності, порушеннях ритму серця, грудним дітям і хворим похилого і старечого віку. Відносними протипоказаннями є алергійні захворювання [1–5, 7–11].

ВИСНОВКИ

Цілеспрямоване застосування у клініці розчинів альбуміну дозволяє забезпечити високу ефективність терапії. Проведені дослідження показали значну відповідність нормативної документації з виробництва альбуміну вимогам Європейської фармакопеї. При введенні певних доповнень, розширенні нормативних вимог, незначних змін у методиках проведення визначень колірності, pH, електрофоретичної однорідності вітчизняна документація буде максимально наближуватися до вимог Європейської фармакопеї з контролю готового препарату альбуміну.

Тактика застосування альбуміну не може бути шаблонною, оскільки стан хворого внаслідок саморегуляції організму весь час змінюється, зокрема і під впливом розпочатого лікування. Вона визначається станом конкретного хворого, його основним і супутніми захворюваннями, віком тощо. Наразі існує необхідність розроблення національних стандартів застосування альбуміну при різних захворюваннях, насамперед, при критичних станах.

Альбумин: спектр возможностей применения
С.В. Выдыборец

Альбумин – основной белок организма, который осуществляет многочисленные функции. Препараты альбумина используют в интенсивной терапии, во время оперативных вмешательств, при травмах, ожогах, заболеваниях почек, печени и др. Обсуждаются преимущества альбумина при применении в клинической практике. Рассматриваются международные требования, которые касаются технологического процесса производства препаратов альбумина, основные показатели, которые контролируются для обеспечения качества готовой лекарственной формы и методы контроля. Проведен сравнительный анализ альтернативных вариантов стабилизаторов для производства препаратов альбумина и контроля дополнительных показателей качества, основным из которых является функциональная активность (связывающая способность, сорбционная емкость), что непосредственно влияют на эффективность его применения.

Ключевые слова: *альбумин, международные требования, показатели качества, методы контроля, гипоальбуминемия, клиника, лечение.*

Albumin of serum: the range of possibilities for the application
S.V. Vydyborets

An albumin is a basic albumin of organism. It's possesses numerous irreplaceable functions. Preparations of albumin are utillized in intensive therapy, during operative interferences, at traumas, burns, diseases of buds, liver and other. An albumin is let in on the ground before other solutions for infusions. Discusses the international requirements to the technology of albumin preparation manufacture, the main controllable parameters of ready dosage form quality, and methods of control. Suggests alternative stabilizers for the manufacture of albumin preparations and quality control of additional parameters, the main of which is the functional activity (binding capacity, absorption capacity), directly determining the preparation efficiency.

Key words: *albumin of serum, international requirements, quality parameters, methods for control, hypoalbuminemia, klinik, treatment.*

Сведения об авторе

Выдыборец Станислав Владимирович – Кафедра гематологии и трансфузиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-16-61

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. AABB Technical Manual / Ed. Fung M.K. – 18th ed. – AABB Press: Bethesda, Maryland, 2014. – 1044 p.
2. AABB Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 30th ed. – AM ASSN BLOOD, 2016. – 120 p.
3. Anderson N.L., Anderson N.G. The human plasma proteome: history, character and diagnostic prospects. Mol. Cell Proteomics, 2002, no. 11(1). – P. 845–867.
4. Derzhavna farmakopeja Ukrajiny. Druge vydannja, T. 2. – Kharkiv: MOZ Ukrainy, 2014. – 722 p.
5. Dijal'nist' zakladiv sluzhby krovi Ukrainy u 2016 rozi: dovidnyk / P.M. Perekhrestenko, A.S. Timchenko, O.I. Maligon, V.S. Jaroshevskij, V.V. Javorskij, V.M. Samus', O.M. Alad'eva, V.V. Lubich // Kyiv: TOV «DIA», 2017. – 76 p.
6. European Pharmacopoeia 01/2005. Human plasma for fractionation. 5th edition, corrected. – 2005. – 1646 p.
7. Farrugia A. Plasma for fractionation: safety and quality issues. Haemophilia, 2004, no. 10, pp. 334–340.
8. Gorodezkij V.M. Sostav plasmy. Klinicheskoje ispol'zovanie plasmy i ee preparatov. V kn: A.I. Vorobjov (ed.) Ocherki po proizvodstvennoj i klinicheskoj transfuziologii. Moskva: N'JUDIAMED, 2006. – P. 216–220.
9. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components: Recommendation No. R (95) 15. – 19th ed. – European directorate for the Quality of medicines & HealthCare: Strasbourg, 2017. – 540 p.
10. Lyubchack V.V. Derzavnyj kontrol' jakosti preparativ donors'koi krovi v Ukraini [State quality control of donor blood preparations in Ukraine] Gematologija i perelyvannja krovi, 2010. – no. 35, pp. 186–196.
11. Lubich V.V. Vyrobnyztvo preparativ donors'koi krovi v Ukrajni ta kontrol' ji jakosti [The production of donor blood preparations in Ukraine and its quality control]. – Gematologija i perelyvannja krovi, 2017. – no. 39, pp. 99–104.
12. McCullough J. (ed.) Transfusion medicine. – 4th ed. – Wiley Blackwell, 2017. – 603 p.
13. Novak V.L., Gryza P.V., Prymak S.V. Donors'ka plasma. Preparaty plasmy krovi ta ich klinichne zastosuvannja: [posibnyk dlja likariv]. Dnepropetrovs'k: ART-PRES, 2011. – 264 p.
14. Ragimov A.A. (ed). Transfusiologija: nazional'noe rukovodstvo. Moskva: Izdatel'skaja gruppa «GEONAR-Media», 2012. – 1184 p.
15. Rusanov V.M., Levin I. Lechebnye preparaty krovi. Moskva: Izdatel'stvo «Med. praktika», 2004. – 284 p.
16. Seifried E., Seidl C. (ed.). EuBIS Common Criteria for the inspection of blood establishments: manual. – 1st ed. – Frankfurt: Germany, 2010. – 122 p.
17. Vahanova T., Gerasimchyk P. Clinical Transfusiology, management of blood components and preparations for patients. Gematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa, 2017, vol. 4, no. 3, pp. 653–660.
18. Vydyborets S.V. Industrija preparatov plasmy krovi [Industry of blood plasma preparations]. Gematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa, 2016, vol. 2, no. 2, pp. 653–660.

Статья поступила в редакцию 19.04.2018