

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-56-64>



РАСТВОР АЛЬБУМИНА В СОВРЕМЕННОЙ КОНЦЕПЦИИ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ – ИСТОРИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ?

В. В. КУЛАБУХОВ¹, А. А. КОНКИН², М. Д. УТЕВ³

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ», Москва, РФ

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В. П. Демикова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, РФ

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, РФ

Гипоальбуминемия и гиповолемия являются независимыми факторами риска развития полиорганной недостаточности, основной причиной смерти пациентов, находящихся в критическом состоянии. Применение раствора альбумина человеческого (АЧ) в комплексной инфузионной терапии влияет на оба этих фактора риска. Однако более чем 75-летний опыт применения АЧ медицинским сообществом и многочисленные клинические исследования показали его безопасность, но не привели к единому мнению о клинической эффективности применения. Таким образом, остается вопрос «у каких именно пациентов применение АЧ наиболее целесообразно?». Авторами данного обзора предпринята попытка обобщить накопленные знания о применении растворов альбумина в практике интенсивной терапии.

Ключевые слова: гипоальбуминемия, гиповолемия, септический шок, раствор альбумина, инфузионная терапия

Для цитирования: Кулабухов В. В., Конкин А. А., Утев М. Д. Раствор альбумина в современной концепции инфузионной терапии – история продолжается? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 56-64. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-56-64

ALBUMINE SOLUTION AND MODERN CONCEPTS OF INFUSION THERAPY: DOES THE STORY CONTINUE?

V. V. KULABUKHOV¹, A. A. KONKIN², M. D. UTEV³

¹N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

²City Clinical Hospital named after V. P. Demikhov, Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

³City Clinical Hospital no. 4, Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

Hypoalbuminemia and hypovolemia are independent risk factors for the development of multiple organ dysfunction, the main cause of death in critically ill patients. The use of a human albumin (HA) solution in complex of the fluid therapy affects both of these risk factors. However, more than 75 years of experience of HA use by the medical community and numerous clinical studies have proved its safety but did not lead to a consensus on the clinical effectiveness of its use. Thus, questions remain, and in which patients the use of HA is most appropriate. The authors of this review attempted to summarize the knowledge accumulated by the medical community on the use of HA in the practice of intensive care.

Key words: Hypoalbuminemia, hypovolemia, septic shock, human albumin solution

For citations: Kulabukhov V.V., Konkin A.A., Utev M.D. Albumine solution and modern concepts of infusion therapy: does the story continue? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 4, P. 56-64. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-56-64

В настоящее время метод внутривенного введения жидкости (англ. fluid resuscitation, инфузионная терапия) является важнейшим в интенсивной терапии критических состояний [30]. Однако когда дело доходит до выбора инфузионного раствора, клиницисты сталкиваются с очень непростой задачей, а именно: какая из имеющихся в его арсенале инфузионных сред окажется наиболее эффективной для данного конкретного пациента, применять ли коллоидные растворы, растворы кристаллоидов или их сочетание [34].

История инфузионной терапии берет свое начало в 1832 г., когда в журнале «The Lancet» была опубликована статья Thomas Latta, в которой он описал свой опыт внутривенной инфузии больным с холерным обезвоживанием раствором, содержащего «...two to three drachms of muriate of soda two scruples of the subcarbonate of soda six pints of water...» (7–10 г натрия хлорида, две щепотки натрия гидрокарбоната и шесть пинт воды...). По результатам нового вида лечения пациентов – инфузионной терапии, Dr. Lewins в письме в «The Lancet» написал: «...это удивительный метод лечения, и я предсказываю, что это приведет к замечательным изменениям и

улучшениям в практике медицины». И он оказался прав [13]. В 1881 г. Albert Landerer впервые применил 0,9%-ный раствор поваренной соли (физиологический раствор, 0,9%-ный раствор NaCl, солевой раствор). Следом за ним в 1882 г. Sydney Ringer с целью обеспечения большей «физиологичности» раствора ввел в рецептуру Albert Landerer хлориды калия и кальция, уменьшив тем самым содержание поваренной соли (раствор Рингера). В 1932 г. Alexis Frank Hartmann отметил, что использование «физиологического» раствора у детей с диабетом усиливает ацидоз и ухудшает прогноз. С целью нивелирования данного эффекта он ввел в раствор Рингера в качестве носителя резервной щелочности лактат (сейчас это растворы «Рингер-лактат», «Хартманна»). Подобные растворы к тому времени получили название «Кристаллоиды» [41].

К началу сороковых годов прошлого столетия накопился определенный опыт внутривенного введения кристаллоидов, плазмы и крови, в том числе и при массовых поражениях. Здесь очень показателен пример успешной реализации этого опыта в 1942 г. при лечении 1 000 пострадавших от пожара в ночном клубе «Cocoanut Grove» (Бостон, США).

Все они получили внутривенную инфузию в составе равных частей плазмы и солевого раствора в объеме 1 000 мл на каждые 10% площади ожога в первые 24 ч после травмы. При этом клиническими индикаторами адекватности проведения инфузионной терапии служили гематокрит, темп диуреза, сывороточный белок и уровень азота мочи [12].

К началу Второй мировой войны медицинское сообщество еще не пришло к единому мнению о механизмах, лежащих в основе развития шока, но уже имело представление о ведущей роли гиповолемии в его патогенезе. Интересно, что еще в 1864 г. немецкий физиолог F. Goltz впервые предположил, что именно потеря внутрисосудистой жидкости (или снижение объема циркулирующей крови – ОЦК), а не уменьшение кислородной емкости может быть главной причиной смерти при геморрагическом шоке [21]. До сегодняшнего дня именно борьба с гиповолемией является основной целью инфузионной терапии при шоке. Ее адекватное проведение позволяет в кратчайшие сроки восполнить до нормальных значений объем ОЦК как «краеугольного камня жизнеобеспечения», ведь, как писал английский врач и основатель современной физиологии Уильям Гарвей (Harvey, 1578–1657), «циркуляция крови обеспечивает ткани питанием» [1].

Начало Второй мировой войны побудило врачей США начать поиск решения задачи лечения шока, вызванного острой кровопотерей, на этапе оказания первой медицинской помощи, практически на поле боя [17]. С использованием растворов кристаллоидов данную задачу решить было очень трудно по понятным причинам: следует отметить и необходимость введения большого объема кристаллоидов, который достаточно трудно доставить на поле боя, и кратковременность эффекта от их введения. Сухую плазму необходимо было разводить водой перед введением, замороженная плазма нуждалась в предварительном размораживании. Все это требовало времени, которого при терапии шока всегда не хватало.

В 1941 г. R. V. Ebert et al. [15] предположили, что добавление к солевому раствору, вводимому внутривенно с целью лечения шока при острой кровопотере, некоей белковой субстанции позволило бы восстановить онкотическое давление и привело бы к увеличению ОЦК. Последний в значительной степени определяется именно природой коллоидов в плазме, причем больше физическими, а не биологическими их свойствами [37]. Одновременно с этим в лаборатории медицинской школы Гарварда (Harvard Medical School) доктором E. J. Cohn был разработан метод получения человеческого альбумина путем фракционирования плазмы [10].

Альбумин – негликолизированный глобулярный белок плазмы крови человека – был открыт еще в конце XVIII в. Он относится к группе простых белков, растворимых в воде и водных растворах солей; его молекула несет отрицательный заряд. Размер молекулы альбумина составляет 3,6 нм, состоит она

из одной полипептидной цепочки 585 аминокислот. Молекулярная масса альбумина равна 66 500 Да. На долю альбумина приходится 55–60% от всех сывороточных белков плазмы крови [32]. Высокая осмотическая активность альбумина объясняется меньшей молекулярной массой и большей степенью гидрофильности по сравнению с γ -глобулинами. Отсюда на долю альбумина приходится 80% всего коллоидно-осмотического давления крови (1 г альбумина определяет 5,5 мм Hg коллоидно-осмотического давления).

Зная физиологическую роль альбумина, J. T. Heyl и C. A. Janeway [22] выбрали именно его в качестве той самой белковой субстанции, которую необходимо добавлять (по предложению R. V. Ebert et al.) к солевому раствору. Отсутствие клинических исследований по применению раствора альбумина и острая необходимость терапии шоковых состояний в условиях военного времени вынудили исследователей изучать физиологические эффекты раствора альбумина человека на добровольцах. Снижение ОЦК в этих опытах вызывалось путем венесекции и кровопотери в объеме 15% ОЦК. Сразу же после кровопотери добровольцам вводили внутривенно 25%-ный раствор альбумина человека, средняя доза которого составляла 30–35 г. Исследования показали, что введение альбумина достаточно быстро увеличивало объем циркулирующей плазмы, при этом каждый грамм альбумина добавлял к объему циркулирующей плазмы от 14 до 24 см³ воды. J. T. Heyl и C. A. Janeway также сделали вывод, что упаковка, содержащая 25 г альбумина, эквивалентна 450 см³ циркулирующей плазмы или 500 см³ цитратной плазмы. Дальнейшее клиническое изучение раствора альбумина, проведенное L. M. Woodruff и S. T. Gibson [51], показало его безопасность и эффективность при травматическом шоке, геморрагии, а также при оперативных вмешательствах и ожоговой травме. L. R. Newhouser и E. L. Lozner [31] определили стандартную упаковку альбумина для армии и флота США, которая представляла собой 25 г альбумина в 100 мл буферного раствора, гарантирующего стабильность препарата при температуре окружающей среды до 50°C.

Таким образом, в 1942 г. были определены методы получения раствора альбумина человеческого, основными показаниями для его внутривенной инфузии стали шок, кровопотеря и ожоговая травма. С этого момента раствор альбумина начал свою более чем 75-летнюю историю как первое биофармацевтическое лекарственное средство, предназначенное для проведения внутривенной коллоидной замещающей терапии при гиповолемии с целью восстановления ОЦК. Успешное применение раствора альбумина в клинике подтолкнуло к поиску и изготовлению искусственных коллоидов [41]. Раствор альбумина дал начало новому направлению в инфузионной терапии – плазмозамещению, стимулировал поиск и открытие искусственных коллоидных растворов для внутривенного введе-

ния, общее название которых «заменители плазмы и других компонентов крови». В 1943 г. был создан «Макродекс» [41], в 1954 г. сотрудниками Центрального НИИ гематологии и переливания крови Е. Л. Розенфельд и И. С. Лукомской был синтезирован «Полиглюкин», в 60-е годы в практику интенсивной терапии вошли инфузионные растворы на основе желатина (отечественный препарат «Желатиноль», импортный – «Гелофузин»), в 70-е годы прошлого столетия – коллоиды на основе гидроксипропилкрахмалов (ГЭК) [30]. Все эти растворы обходились здравоохранению значительно дешевле раствора альбумина при практически такой же способности служить экспандерами плазмы (от англ. Expand – расширять) [2, 23].

Однако сейчас маятник качнулся назад. Сначала растворы ГЭК практически вытеснили декстраны из арсенала врачей-интенсивистов. В 2016 г. С. Moeller et al. [29] опубликовали систематический обзор и метаанализ, в котором показали, что растворы, содержащие желатин, повышают риск анафилаксии, острого повреждения почек и кровотечения. На этом основании они предостерегли от их применения до проведения высококачественного рандомизированного контролируемого исследования безопасности растворов желатина. 26 января 2018 г. Европейское агентство лекарственных средств издало директиву ЕМА/35795/2018, которой приостановило применение ГЭК из-за высоких рисков развития осложнений [3]. Это привело к тому, что интенсивистам стало не из чего выбирать растворы-экспандеры для коррекции гиповолемии при кровопотере, сепсисе/септическом шоке, травме и ожоговом шоке. Единственным коллоидом/плазменным экспандером на сегодня остался раствор альбумина человека, раствор, история применения которого в интенсивной терапии очень непростая. Получается, что сегодня, в XXI в., при проведении интенсивной инфузионной терапии мы по-прежнему должны применять растворы, рецептура которых была разработана в конце XIX в.

Как известно, гиповолемия в той или иной степени встречается практически у всех пациентов, находящихся в критическом состоянии, включая пациентов с сепсисом и септическим шоком [23, 47]. В отличие от абсолютной гиповолемии при кровопотере, гиповолемия при сепсисе и септическом шоке обусловлена выходом воды и солей из сосудистого русла в ткани в результате увеличения порозности капилляров, уменьшения количества белков в плазме [6] и перераспределения жидкости. Остающегося объема крови недостаточно для поддержания физиологического напряжения сосудистой стенки, среднего системного давления наполнения, венозного возврата, наполнения сердца и сердечного выброса, артериального давления [35].

Септический шок относится к дистрибутивной (распределительной) форме шока и является наиболее распространенной формой шока среди пациен-

тов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [48]. Проведение адекватной инфузионной терапии позволяет увеличить преднагрузку и сердечный выброс, сохранить транспорт кислорода и тканевую перфузию [41] и тем самым предупредить развитие синдрома полиорганной недостаточности как основной причины смерти пациентов в критическом состоянии [23, 24, 48].

На сегодня все имеющиеся клинические руководства по терапии пациентов с сепсисом и септическим шоком в качестве первой линии интенсивной терапии рекомендуют увеличение ОЦК путем проведения инфузионной терапии [39]. Однако выбор раствора для ее проведения, доказательства эффективности применяемых растворов, объем самой инфузионной терапии до настоящего времени остаются предметом споров [25], а доказательная база большинства существующих рекомендаций по проведению инфузионной терапии – весьма ограниченной. Примером тому могут служить клинические рекомендации Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2016 г., где девять специфических рекомендаций по проведению инфузионной терапии основаны на доказательствах низкого или даже очень низкого качества (англ. low or very low quality of evidence) [35, 39, 52].

Дебаты по поводу «идеальной» жидкости для проведения инфузионной терапии, ведущиеся с 1902 г., продолжают [20, 25]. Все это вызывает затруднения у практического врача, принимающего решение о проведении инфузионной терапии конкретному пациенту. Наиболее ярко это проявляется при необходимости сделать выбор между раствором альбумина, коллоидами и кристаллоидами [11, 44].

С самого начала применения альбумина основными пунктами для критики являлись его безопасность, доступность, стоимость и эффективность. Первые две причины сейчас уже не актуальны, так как за все время применения альбумина не описано каких-либо значительных осложнений. Производство тоже сегодня способно закрыть все клинические потребности [28]. Дебаты продолжают в отношении стоимости и эффективности.

При оценке эффективности растворов альбумина нужно непременно учитывать качество их изготовления. Например, более высокое содержание свободных тиоловых групп свидетельствует о более высоком качестве молекул альбумина, а низкое содержание прекалликреина обеспечивает лучшую переносимость пациентами инфузии альбумина за счет меньшего числа гемодинамических нарушений [28].

Клинические исследования с целью разработки показаний к использованию раствора альбумина были инициированы еще в 70-х годах прошлого столетия [16, 46]. Первая такая попытка предпринята J. L. Tullis в 1977 г., что нашло отражение в его клиническом руководстве по надлежащему применению раствора альбумина [45]. Основными показаниями определены следующие.

1. Шок, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста; осложненное течение после хирургических вмешательств и пациенты с бактеремией (сепсис), почечной недостаточностью, печеночной комой и острой сердечно-сосудистой недостаточностью, когда гипоальбуминемия может служить отягощающим фактором. В этом случае рекомендовано введение 5%-ного раствора альбумина; 20%-ный раствор альбумина рекомендовано вводить вместе с растворами кристаллоидов при снижении онкотического давления.

2. Ожоговый шок. В первые 24 ч инфузионная терапия проводится кристаллоидами, альбумин вводится в целях восполнения белкового компонента объема плазмы. При этом целевое значение уровня альбумина сыворотки составляет 25 г/л.

Следующая попытка сравнения эффективности применения альбумина с менее дорогостоящими растворами кристаллоидов путем анализа имеющихся исследований предпринята В. L. Erstad et al. [16] в 1991 г., т. е. почти через 20 лет после выхода клинического руководства J. L. Tullis. Авторы пришли к выводу, что альбумин, применяемый для достижения его целевой концентрации или коллоидно-осмотического давления плазмы, не обеспечивает преимуществ, превышающих те, что получены при применении только кристаллоидных растворов для увеличения внутрисосудистого объема. Однако авторы отметили, что альбумин может быть полезен у пожилых пациентов, которые, как правило, плохо переносят введение больших объемов кристаллоидов, но что для окончательного решения этого вопроса необходимы дополнительные исследования.

Следующие семь лет дискуссия о преимуществах или их отсутствии при использовании коллоидов и кристаллоидов напоминала тлеющий костер до того момента, пока в этот костер «не было добавлено масло» [11]. Им явилась публикация в 1998 г. систематического обзора рандомизированных исследований, подготовленного кохрейновской группой экспертов по изучению альбумина (Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers) [38]. Основной причиной, побудившей группу на такое исследование, послужили высокая стоимость и ограниченная доступность раствора человеческого альбумина, что диктовало необходимость взвешенного подхода к его использованию и только по тем показаниям, при которых существовали бы доказательства его эффективности. В исследование включено 1 419 пациентов с гиповолемией, ожогами, гипоальбуминемией. Вывод исследователей был весьма неожиданным и заключался в том, что авторы «не обнаружили доказательств того, что альбумин снижает летальность, и высказали предположение, что применение альбумина может увеличить риск смерти у пациентов с гиповолемией, ожогами или гипопротейнемией. В целом, риск смерти у пациентов, получавших альбумин, был на 6% (95% доверительный интервал) выше, чем у пациентов, не получавших альбумин». Один из участников данного систематического об-

зора, M. Offringa [33], назвал возможные причины, по которым альбумин может вызывать увеличение летальности. Среди них: 1) декомпенсация сердечной деятельности в результате *быстрого замещения ОЦК 20%-ным раствором альбумина (!)*; 2) увеличение степени отека легких, вызванного альбумином, у пациентов с синдромом капиллярной утечки, что может приводить к снижению тканевой перфузии и развитию полиорганной недостаточности; 3) снижение уровня тромбоцитов после введения раствора альбумина может увеличивать риск кровотечений у хирургических пациентов и у пациентов с травмой и 4) введение альбумина в острой фазе интенсивной терапии септического шока может нарушать обмен воды и электролитов и тем самым вызывать острое почечное повреждение.

Научный редактор «ВМЖ» Abi Berger [7] попытался объяснить вышеприведенные причины тем, что из-за повышенной проницаемости сосудов у пациентов, находящихся в критическом состоянии, раствор альбумина становится менее эффективным для поддержания объема плазмы, чем у здоровых людей, имеющих нормальную проницаемость сосудов, а его введение может приводить к развитию и/или усилению степени отека легких. Предположения Abi Berger подтверждены в 2006 г. [4]. В работе, целью которой служило исследование закономерностей нарушения транспорта O_2 у пациентов, находящихся в критическом состоянии, для косвенной оценки состояния альвеолокапиллярной мембраны использовали альбуминовый тест. Ключевым показателем, косвенно характеризующим диффузионную способность легких, выбран p_aO_2 . Суть его в том, что при уменьшении коэффициента отражения белка (что свидетельствует о повреждении стенки капилляра) происходит утечка альбумина в интерстициальное пространство, сопровождающаяся усилением фильтрации жидкости. Это приводит к утолщению альвеолокапиллярной мембраны и ухудшению условий диффузии кислорода со снижением показателя p_aO_2 . В случае же неповрежденного эндотелия сосудов показатель p_aO_2 либо не изменяется, либо увеличивается. Проведение альбуминового теста выявило три типа реакции: реакция «А» – с повышением коллоидно-онкотического давления (КОД) и коллоидно-гидростатического градиента (КГГ), что приводило к увеличению p_aO_2 ; реакция «Б» – без существенных изменений показателей образующих КГГ, без изменения уровня p_aO_2 , который оставался умеренно сниженным (около 90 мм Hg); реакция «В» – с усугублением артериальной гипоксемии, что сопровождалось снижением КОД и КГГ.

Таким образом, альбуминовый тест позволяет выявить пациентов, у которых применение препаратов альбумина в программе инфузионной терапии может ухудшить оксигенирующую функцию легких. В тех же случаях, когда при его проведении негативных изменений не происходит, раствор альбумина вполне может быть применен, поскольку полностью

исключить благоприятный эффект от его введения на сегодня нет оснований [30].

Интересно, что сами эксперты Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers признавали, что их исследование было основано на относительно небольших данных, с небольшим числом смертельных исходов и что сами результаты должны интерпретироваться с осторожностью. В заключение авторы призвали к проведению строго контролируемого исследования, которое подтвердило бы или опровергло их выводы [38].

В 2001 г. метаанализ, проведенный M. M. Wilkes, R. J. Navickis [50], в который включено уже 3 504 пациента, не показал никакого значительного увеличения риска летальности в группе пациентов, лечение которых проводилось с использованием альбумина, по сравнению с общей популяцией.

Прямо противоположные результаты приведенных метаанализов оставили клиницистов в абсолютной неуверенности о влиянии раствора альбумина на выживаемость пациентов, находящихся в критическом состоянии. Для устранения возникшего противоречия проведено двойное слепое рандомизированное клиническое исследование Saline versus Fluid Evaluation (SAFE) [19]. В 16 отделениях интенсивной терапии в Австралии и в Новой Зеландии тестировали гипотезу о том, что при применении 4%-ного раствора альбумина по сравнению с 0,9%-ным раствором хлорида натрия (физиологический раствор) при проведении инфузионной терапии в острой фазе с целью восполнения ОЦК не наблюдается разницы в 28-дневной летальности от любой причины. Всего в исследование включено 6 997 пациентов. Одни из них получали 4%-ный раствор альбумина (3 497), другие – 0,9%-ный раствор NaCl. Исследуемые растворы поставлялись в ОРИТ в абсолютно идентичных флаконах объемом 500 мл, закрытых картонными масками. Выводы исследователей следующие: в гетерогенной популяции пациентов ОРИТ при проведении интенсивной терапии в острой фазе применение альбумина по сравнению с солевым раствором не приводит к увеличению 28-дневной летальности. Не найдено никакой разницы между группами в продолжительности искусственной вентиляции легких, количестве случаев проведения почечно-заместительной терапии, длительности госпитализации в ОРИТ и количестве летальных исходов в 28-дневный период. Конечно, нельзя считать солевой раствор и раствор альбумина равносильными плазменными экспандерами, но исследование SAFE было первым, в котором проведено такое сравнение.

Сняло ли исследование SAFE все вопросы по безопасности применения альбумина у пациентов, находящихся в критическом состоянии? Сами авторы ответили так: «Наши исследования должны учитывать опасения по поводу безопасности альбумина. Необходимы дальнейшие, хорошо продуманные, адекватно приводимые в действие, ослепленные рандомизированные исследования для разрешения

сохраняющейся неопределенности в отношении эффективности альбумина *в определенных клинических ситуациях и группах пациентов»* [19]. И хотя даже такое крупное исследование не смогло ни подтвердить, ни опровергнуть наличие преимущества или вреда от раствора альбумина, но оно дало некоторую уверенность в том, что любая опасность от альбумина (если таковая и имеется) вряд ли будет такой же высокой, как это было предположено кохрейновской группой экспертов по изучению альбумина в 1998 г. [34].

Необходимо отметить, что в исследовании SAFE было несколько существенных моментов, способных оказать влияние на принятие решения клиницистами. Один из них заключается в том, что достижение конечных точек интенсивной терапии в острой фазе при применении альбумина может быть получено гораздо меньшим общим объемом переливаемой жидкости по сравнению с кристаллоидами [19]. Это может иметь большое значение для отдельных групп пациентов с сепсисом/септическим шоком, а именно тем, у которых введение большого объема кристаллоидов может быть губительным [27]. Другой – именно в исследовании SAFE авторами впервые обращено внимание на то, что в подгруппе пациентов с сепсисом/септическим шоком применение 4%-ного раствора альбумина в острой фазе интенсивной терапии приводило к снижению летальности по сравнению с пациентами, у которых применялись только кристаллоиды [19]. Мы же хотим обратить внимание на то, что в исследовании SAFE применялся раствор альбумина с 4%-ной, а не большей концентрацией.

В клиническом руководстве Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2012 г. введена рекомендация, где предлагается применять альбумин в острой фазе интенсивной терапии тяжелого сепсиса/септического шока в том случае, когда пациенты нуждаются в значительном количестве кристаллоидов (класс 2C) [14]. Эта же рекомендация сохранена в клиническом руководстве SSC 2016 г. [39].

В 2014 г. опубликованы результаты крупномасштабного исследования ALBIOS, которые свидетельствовали об эффективности и безопасности использования альбумина человека при тяжелом сепсисе [9]. Основные положения данного исследования были следующими: 1) введение альбумина вызывает небольшие, но значимые положительные гемодинамические эффекты; 2) применение альбумина при тяжелом сепсисе не несет какой-либо опасности для пациента; 3) последовательный одномомерный и многомерный анализ данных 1 121 пациента с септическим шоком показал значительно более низкую 90-дневную летальность в группе альбумина, чем в группе кристаллоидов.

Итак, альбумин реабилитирован? Не совсем, ведь далее исследователи сделали следующий вывод: «...использование альбумина в дополнение к кристаллоидам с целью коррекции гипоальбуминемии по сравнению с использованием только кристалло-

идов у пациентов с тяжелым сепсисом во время их пребывания в ОРИТ *не обеспечивало выживания* в течение 28 или 90 дней, несмотря на улучшение гемодинамических параметров. Клиническая польза от альбумина, которая была выявлена в последующем анализе подгруппы пациентов с септическим шоком, требует дальнейшего подтверждения». На этом основании мы имеем точный ответ на вопрос «безопасен ли альбумин?» – да, он безопасен. Но мы опять не имеем ответа на вопрос о его клинической эффективности у пациентов различных групп.

Суммируя все изложенное, можно определить те условные подгруппы пациентов, находящихся в критическом состоянии, у которых применение раствора альбумина может быть эффективным: пожилые пациенты, которым введение больших объемов кристаллоидов может нести угрозу [16]; пациенты с септическим шоком, когда применение 5%-ного раствора альбумина позволяет достичь целевых параметров гемодинамики при снижении общего объема введенной жидкости [9, 19]; пациенты с ожогами, исключая 1-е сут после травмы.

Тем не менее остается необходимость в более точной стратификации пациентов на тех, у кого введение раствора альбумина может быть жизненноспасающей процедурой, и на тех, кому введение раствора альбумина может быть противопоказано [8, 17, 40]. Это отвечает современной концепции «4 D» [25], когда инфузионный раствор оценивается именно как лекарственное средство (drug), у которого есть режим дозирования (dosing), есть время и/или длительность применения (duration) и режим снижения дозы (de-escalation).

Фактически сегодня медицинское сообщество стало осознавать, что очень важно изучать растворы для инфузии вне пределов их роли в качестве либо замещающей терапии, либо терапии поддержания, и начать относиться к ним как к лекарственным препаратам, имеющим свои показания, противопоказания и ограничения к применению [26]. Это в полной мере относится и к раствору альбумина. Кроме того, немаловажный фактор – качество самого препарата. Еще в работе М. Offringa [33] отмечено, что от этого зависит безопасность применения альбумина. Однако далеко не все производимые его растворы соответствуют современным критериям качества для использования у пациентов в критических состояниях.

Следует признать, что на сегодня нет идеального инфузионного раствора [25] для проведения инфузионной терапии в острой фазе [26, 48], но становится все более очевидным, что тип и доза средства для инфузии, выбранного для спасения жизни пациента, могут влиять на результаты лечения.

Гипоальбуминемия была и остается независимым фактором риска развития осложнений и летальности у пациентов, находящихся в критическом состоянии [42, 49]. Альбумин – разумная альтернатива другим растворам для проведения инфузионной терапии. С целью получения максимально возможного эффекта при применении раствора альбумина следует тщательно оценивать адекватность его выбора фенотипу пациента, максимально точно определять дозу и длительность его введения по отношению к текущей клинической ситуации, аналогично тому, как мы применяем другие лекарственные средства для внутривенного применения [30]. Необходимо признать тот факт, что сохраняющийся интерес к альбумину [41] обусловлен еще и тем, что он, помимо выполнения роли основного белка плазмы крови, ответственного за поддержание коллоидно-осмотического давления, обладает и другими свойствами, которые могут иметь значение в клинической практике: транспорт экзогенных и эндогенных субстанций [43], антиоксидантная и противовоспалительная активность, удаление свободных радикалов [36, 44], поддержание кислотно-основного равновесия [37]. Все это может быть важным для пациентов, находящихся в критическом состоянии [17, 18]. Применение 5%-ного раствора альбумина необходимо и с успехом применяется при селективной плазмосепарации или плазмаферезе в целях замещения потерь альбумина в ходе процедуры [5]. Показаниями к использованию 5%-ного раствора альбумина служат также состояния, требующие восстановления и/или поддержания циркулирующей крови при гипоальбуминемии, к которым мы относим ожоговую травму > 10% поверхности тела (начиная со 2-х сут), септический шок при отсутствии синдрома повышенной проницаемости капилляров. Существующая доказательная база позволяет однозначно рекомендовать включение 20%-ного альбумина в программу терапии пациентов с циррозом печени. Однако в целом изучение аспектов применения растворов альбумина пациентам в критическом состоянии должно быть продолжено.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутров А. В., Борисов А. Ю., Галенко С. В. Рациональная инфузионная терапия у больных в критических состояниях // Трудный пациент. – 2006. – Т. 4, №. 10. – С. 19–23.
2. Гольдина О. А., Горбачевский Ю. В. Преимущество современных препаратов гидроксипропилированного крахмала в ряду плазмозамещающих

REFERENCES

1. Butrov A.V., Borisov A.Yu., Galenko S.V. Rational infusion therapy in critically ill patients. *Trudny Patsient*, 2006, vol. 4, no. 10, pp. 19-23. (In Russ.)
2. Goldina O.A., Gorbachevskiy Yu.V. Advantage of modern hydroxyethylated starch agents among other plasma-substituting infusion solutions. *Vestnik Sluzhby Krovi Rossii*, 1998, no. 3, pp. 41-45. (In Russ.)

- инфузионных растворов // Вестник службы крови России. – 1998. – № 3. – С. 41–45.
3. Европейское агентство лекарственных средств. EMA/35795/2018. 26 января 2018 г. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/01/WC500242423.pdf
 4. Кулабухов В. В. Система транспорта кислорода у больных в критических состояниях (предпосылки к прогнозированию исхода болезни): Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 287 с.
 5. Селективная плазмофильтрация фракционаторами плазмы Evaclio™ у пациентов с синдромом механической желтухи: Практик. рук-во / под ред. В. В. Кулабухова. – М.: НПФ «ПОКАРД», 2016. – 27 с.: ил.
 6. Яхно Т. А. Агрегатное состояние и кооперативные реакции компонентов цельной крови в норме и патологии: Дис. ... д-ра мед. наук. – Нижний Новгород, 2011. – 317 с.
 7. Berger A. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers why albumin may not work // *Brit. Med. J.* – 1998. – Vol. 317, № 7153. – P. 235-240.
 8. Caironi P, Langer T, Gattinoni L. Albumin in critically ill patients: the ideal colloid? // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 302-308.
 9. Caironi P. et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock // *New Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370, № 15. – P. 1412-1421.
 10. Cohn E. J. The properties and functions of the plasma proteins, with a consideration of the methods for their separation and purification // *Chemic. Reviews.* – 1941. – Vol. 28, № 2. – P. 395-417.
 11. Cook D. et al. Is albumin safe? // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, № 22. – P. 2294-2296.
 12. Cope O., Rhinelander F. W. Symposium on the Management of the Cocoonut Grove Burns at the Massachusetts General Hospital: The Problem of Burn Shock Complicated by Pulmonary Damage // *Ann. Surgery.* – 1943. – Vol. 117, № 6. – P. 915.
 13. Cosnett J. E. Origins of intravenous fluid therapy // *Lancet.* – 1989. – Vol. 1, № 8641. – P. 768-771.
 14. Dellinger R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 // *Intens. Care Med.* – 2013. – Vol. 39, № 2. – P. 165-228.
 15. Ebert R. V., Stead E. A., Gibson J. G. Response of normal subjects to acute blood loss: with special reference to the mechanism of restoration of blood volume // *Arch. Intern. Med.* – 1941. – Vol. 68, № 3. – P. 578-590.
 16. Erstad B. L., Gales B. J., Rappaport W. D. The use of albumin in clinical practice // *Arch. Internal Med.* – 1991. – Vol. 151, № 5. – P. 901-911.
 17. Farrugia A., Robert P. Plasma protein therapies: current and future perspectives // *Best Pract. Research Clin. Haematol.* – 2006. – Vol. 19, № 1. – P. 243-258.
 18. Ferrer R. et al. Non-oncotic properties of albumin. A multidisciplinary vision about the implications for critically ill patients // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 11, № 2. – P. 125-137.
 19. Finfer S. et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, № 22. – P. 2247-2256.
 20. Foëx B. A. How the cholera epidemic of 1831 resulted in a new technique for fluid resuscitation // *Emerg. Med. J.* – 2003. – Vol. 20, № 4. – P. 316-318.
 21. Goltz F. Über den Tonus der Gefäße und seine Bedeutung für die Blutbewegung. – 1864.
 22. Heyl J. T., Janeway C. A. The use of human albumin in military medicine. I. The theoretical and experimental basis for its use // *US Navy Med. Bulletin.* – 1942. – Vol. 40. – P. 785-791.
 23. Holler J. G. et al. Shock in the emergency department; a 12 year population based cohort study // *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* – 2016. – Vol. 24, № 1. – P. 87.
 24. Lobo S. M. et al. Early determinants of death due to multiple organ failure after noncardiac surgery in high-risk patients // *Anesthesia & Analgesia.* – 2011. – Vol. 112, № 4. – P. 877-883.
 25. MacDonald N., Pearse R. M. Are we close to the ideal intravenous fluid? // *Brit. J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 119. – P. i63-i71.
 26. Malbrain M. L. N. G., Van Regenmortel N., Owczuk R. It is time to consider the four D's of fluid management // *Anesthesiology Intensive Therapy.* – 2015. – Vol. 47. – P. 1-5.
 27. Marik P. E., Malbrain M. L. N. G. The SEP-1 quality mandate may be harmful: How to drown a patient with 30 mL per kg fluid! // *Anaesth. Intens. Therapy.* – 2014.
 28. Matejtschuk P., Dash C. H., Gascoigne E. W. Production of human albumin solution: a continually developing colloid // *Brit. J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 85, № 6. – P. 887-895.
 3. European Medicine Agency. EMA/35795/2018. January 26, 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/01/WC500242423.pdf
 4. Kulabukhov V.V. *Sistema transporta kisloroda u bolnykh v kriticheskikh sostoyaniyakh (predposylki k prognozirovaniyu iskhoda bolezni)*. Diss. kand. med. nauk. [Oxygen transportation system in critically ill patients (factors for disease outcome prognosis). Cand. Diss.]. Moscow, 2006, 287 p.
 5. *Selektivnaya plazmofiltratsiya fraktsionatorami plazmy Evaclio™ u patsientov s sindromom mekhanicheskoy zheltukhi. Prakt. ruk-vo*. [Selective plasma filtration by the plasma fractionator of Evaclio™ in the patients with obstructive jaundice. Manual]. V.V. Kulabukhov, eds., Moscow, NPF POKARD Publ., 2016, 27 p.
 6. Yakhno T.A. *Agregatnoe sostoyanie i kooperativnye reaktsii komponentov tselnoy krovi v norme i patologii*. Diss. dokt. med. nauk. [Aggregate state and cooperative reactions of the whole blood components in health and disease. Doct. Diss.]. N. Novgorod, 2011, 317 p.
 7. Berger A. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers why albumin may not work. *Brit. Med. J.*, 1998, vol. 317, no. 7153, pp. 235-240.
 8. Caironi P, Langer T, Gattinoni L. Albumin in critically ill patients: the ideal colloid? *Curr. Opin. Crit. Care*, 2015, vol. 21, no. 4, pp. 302-308.
 9. Caironi P. et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *New Engl. J. Med.*, 2014, vol. 370, no. 15, pp. 1412-1421.
 10. Cohn E.J. The properties and functions of the plasma proteins, with a consideration of the methods for their separation and purification. *Chemic. Reviews*, 1941, vol. 28, no. 2, pp. 395-417.
 11. Cook D. et al. Is albumin safe? *New Engl. J. Med.*, 2004, vol. 350, no. 22, pp. 2294-2296.
 12. Cope O., Rhinelander F.W. Symposium on the Management of the Cocoonut Grove Burns at the Massachusetts General Hospital: The Problem of Burn Shock Complicated by Pulmonary Damage. *Ann. Surgery*, 1943, vol. 117, no. 6, pp. 915.
 13. Cosnett J.E. Origins of intravenous fluid therapy. *Lancet*, 1989, vol. 1, no. 8641, pp. 768-771.
 14. Dellinger R.P. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intens. Care Med.*, 2013, vol. 39, no. 2, pp. 165-228.
 15. Ebert R.V., Stead E.A., Gibson J.G. Response of normal subjects to acute blood loss: with special reference to the mechanism of restoration of blood volume. *Arch. Intern. Med.*, 1941, vol. 68, no. 3, pp. 578-590.
 16. Erstad B.L., Gales B.J., Rappaport W.D. The use of albumin in clinical practice. *Arch. Internal Med.*, 1991, vol. 151, no. 5, pp. 901-911.
 17. Farrugia A., Robert P. Plasma protein therapies: current and future perspectives. *Best Pract. Research Clin. Haematol.*, 2006, vol. 19, no. 1, pp. 243-258.
 18. Ferrer R. et al. Non-oncotic properties of albumin. A multidisciplinary vision about the implications for critically ill patients. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 2018, vol. 11, no. 2, pp. 125-137.
 19. Finfer S. et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New Engl. J. Med.*, 2004, vol. 350, no. 22, pp. 2247-2256.
 20. Foëx B.A. How the cholera epidemic of 1831 resulted in a new technique for fluid resuscitation. *Emerg. Med. J.*, 2003, vol. 20, no. 4, pp. 316-318.
 21. Goltz F. Über den Tonus der Gefäße und seine Bedeutung für die Blutbewegung. 1864.
 22. Heyl J.T., Janeway C.A. The use of human albumin in military medicine. I. The theoretical and experimental basis for its use. *US Navy Med. Bulletin*, 1942, vol. 40, pp. 785-791.
 23. Holler J.G. et al. Shock in the emergency department; a 12 year population based cohort study. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.*, 2016, vol. 24, no. 1, pp. 87.
 24. Lobo S.M. et al. Early determinants of death due to multiple organ failure after noncardiac surgery in high-risk patients. *Anesthesia & Analgesia*, 2011, vol. 112, no. 4, pp. 877-883.
 25. MacDonald N., Pearse R.M. Are we close to the ideal intravenous fluid? *Brit. J. Anaesth.*, 2017, vol. 119, pp. i63-i71.
 26. Malbrain M.L.N.G., Van Regenmortel N., Owczuk R. It is time to consider the four D's of fluid management. *Anesthesiology Intensive Therapy*, 2015, vol. 47, pp. 1-5.
 27. Marik P.E., Malbrain M.L.N.G. The SEP-1 quality mandate may be harmful: How to drown a patient with 30 mL per kg fluid! *Anaesth. Intens. Therapy*, 2014.
 28. Matejtschuk P., Dash C.H., Gascoigne E.W. Production of human albumin solution: a continually developing colloid. *Brit. J. Anaesth.*, 2000, vol. 85, no. 6, pp. 887-895.

29. Moeller C. et al. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin // *J. Crit. Care.* – 2016. – Vol. 35. – P. 75-83.
30. Myburgh J. A., Mythen M. G. Resuscitation fluids // *New Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, № 13. – P. 1243-1251.
31. Newhouse L. R., Lozner E. L. The use of human albumin in military medicine // Part III. The standard Army-Navy package of serum albumin human (concentrated) // *US Navy Med. Bulletin.* – 1942. – Vol. 40. – P. 796.
32. Nicholson J. P., Wolmarans M. R., Park G. R. The role of albumin in critical illness // *Brit. J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 85, № 4. – P. 599-610.
33. Offringa M. Excess mortality after human albumin administration in critically ill patients: clinical and pathophysiological evidence suggests albumin is harmful // *Brit. Med. J.* – 1998. – Vol. 317, № 7153. – P. 223.
34. Perel P., Roberts I., Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients // *The Cochrane Library.* – 2013.
35. Perner A. et al. Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis // *Intens. Care Med.* – 2018. – P. 1-8.
36. Quinlan G. J. et al. Administration of albumin to patients with sepsis syndrome: a possible beneficial role in plasma thiol repletion // *Clin. Sci.* – 1998. – Vol. 95, № 4. – P. 459-465.
37. Reeves R. B. Temperature-induced changes in blood acid-base status: Donnan rCl and red cell volume // *J. Applied Physiol.* – 1976. – Vol. 40, № 5. – P. 762-767.
38. Reviewers C. I. G. A. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials // *Brit. Med. J.* – 1998. – P. 235-240.
39. Rhodes A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Intens. Care Med.* – 2017. – Vol. 43, № 3. – P. 304-377.
40. Rochwerf B. et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 161, № 5. – P. 347-355.
41. Rosenqvist H., Thorsen H. G. R. Macrodex in the treatment of extensive burns // *AMA archives of surgery.* – 1951. – Vol. 62, № 4. – P. 524-531.
42. Shao M., Wang S., Parameswaran P. K. Hypoalbuminemia: a risk factor for acute kidney injury development and progression to chronic kidney disease in critically ill patients // *Intern. Urology Nephrol.* – 2017. – Vol. 49, № 2. – P. 295-302.
43. Sudlow G., Birkett D. J., Wade D. N. Further characterization of specific drug binding sites on human serum albumin // *Mol. Pharm.* – 1976. – Vol. 12, № 6. – P. 1052-1061.
44. Taverna M. et al. Specific antioxidant properties of human serum albumin // *Ann. Intens. Care.* – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 4.
45. Tullis J. L. Albumin: 2. Guidelines for clinical use // *Jama.* – 1977. – Vol. 237, № 5. – P. 460-463.
46. Vermeulen L. C. et al. A paradigm for consensus: the University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions // *Arch. Internal Med.* – 1995. – Vol. 155, № 4. – P. 373-379.
47. Vincent J. L. et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit // *Lancet Respir. Med.* – 2014. – Vol. 2, № 5. – P. 380-386.
48. Vincent J. L., De Backer D. Circulatory shock // *New Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, № 18. – P. 1726-1734.
49. Wiedermann C. J., Wiedermann W., Joannidis M. Causal relationship between hypoalbuminemia and acute kidney injury // *World J. Nephrol.* – 2017. – Vol. 6, № 4. – P. 176.
50. Wilkes M. M., Navickis R. J. Patient survival after human albumin administration: a meta-analysis of randomized, controlled trials // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 135, № 3. – P. 149-164.
51. Woodruff L. M., and Gibson, S. T.: The clinical evaluation of human albumin // *U. S. Navy Medical Bulletin.* – 1942. – Vol. 40. – P. 791.
52. Zhang Z., Hong Y., Liu N. Scientific evidence underlying the recommendations of critical care clinical practice guidelines: a lack of high level evidence // *Intens. Care Med.* – 2018. – P. 1-3.
29. Moeller C. et al. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J. Crit. Care.* 2016, vol. 35, pp. 75-83.
30. Myburgh J.A., Mythen M.G. Resuscitation fluids. *New Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, no. 13, pp. 1243-1251.
31. Newhouse L.R., Lozner E.L. The use of human albumin in military medicine. Part III. The standard Army-Navy package of serum albumin human (concentrated). *US Navy Med. Bulletin*, 1942, vol. 40, pp. 796,
32. Nicholson J.P., Wolmarans M.R., Park G.R. The role of albumin in critical illness. *Brit. J. Anaesth.*, 2000, vol. 85, no. 4, pp. 599-610.
33. Offringa M. Excess mortality after human albumin administration in critically ill patients: clinical and pathophysiological evidence suggests albumin is harmful. *Brit. Med. J.*, 1998, vol. 317, no. 7153, pp. 223,
34. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *The Cochrane Library*, 2013.
35. Perner A. et al. Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis. *Intens. Care Med.*, 2018, pp. 1-8.
36. Quinlan G.J., et al. Administration of albumin to patients with sepsis syndrome: a possible beneficial role in plasma thiol repletion. *Clin. Sci.*, 1998, vol. 95, no. 4, pp. 459-465.
37. Reeves R.B. Temperature-induced changes in blood acid-base status: Donnan rCl and red cell volume. *J. Applied Physiol.*, 1976, vol. 40, no. 5, pp. 762-767.
38. Reviewers C.I.G.A. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *Brit. Med. J.*, 1998, pp. 235-240.
39. Rhodes A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016, *Intens. Care Med.*, 2017, vol. 43, no. 3, pp. 304-377.
40. Rochwerf B. et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, 2014, vol. 161, no. 5, pp. 347-355.
41. Rosenqvist H., Thorsen H.G.R. Macrodex in the treatment of extensive burns. *AMA Archives of Surgery*, 1951, vol. 62, no. 4, pp. 524-531.
42. Shao M., Wang S., Parameswaran P.K. Hypoalbuminemia: a risk factor for acute kidney injury development and progression to chronic kidney disease in critically ill patients. *Intern. Urology Nephrol.*, 2017, vol. 49, no. 2, pp. 295-302.
43. Sudlow G., Birkett D.J., Wade D.N. Further characterization of specific drug binding sites on human serum albumin. *Mol. Pharm.*, 1976, vol. 12, no. 6, pp. 1052-1061.
44. Taverna M. et al. Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Ann. Intens. Care*, 2013, vol. 3, no. 1, pp. 4.
45. Tullis J.L. Albumin: 2. Guidelines for clinical use. *Jama*, 1977, vol. 237, no. 5, pp. 460-463.
46. Vermeulen L.C. et al. A paradigm for consensus: the University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. *Arch. Internal Med.*, 1995, vol. 155, no. 4, pp. 373-379.
47. Vincent J.L. et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir. Med.*, 2014, vol. 2, no. 5, pp. 380-386.
48. Vincent J.L., De Backer D. Circulatory shock. *New Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, no. 18, pp. 1726-1734.
49. Wiedermann C.J., Wiedermann W., Joannidis M. Causal relationship between hypoalbuminemia and acute kidney injury. *World J. Nephrol.*, 2017, vol. 6, no. 4, pp. 176,
50. Wilkes M.M., Navickis R.J. Patient survival after human albumin administration: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.*, 2001, vol. 135, no. 3, pp. 149-164.
51. Woodruff L.M., Gibson S.T.: The clinical evaluation of human albumin. *U. S. Navy Medical Bulletin*, 1942, vol. 40, pp. 791,
52. Zhang Z., Hong Y., Liu N. Scientific evidence underlying the recommendations of critical care clinical practice guidelines: a lack of high level evidence. *Intens. Care Med.*, 2018, pp. 1-3.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Кулабухов Владимир Витальевич

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ»,
кандидат медицинских наук, доцент,
ведущий научный сотрудник.
E-mail: vkulabukhov@gmail.com

Конкин Андрей Анатольевич

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В. П. Демикова»
Департамента здравоохранения г. Москвы,
врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации
и интенсивной терапии № 2.
E-mail: andreykonkin@icloud.com

Утев Максим Дмитриевич

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4»
Департамента здравоохранения г. Москвы,
врач анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: maksim.utev.91@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Vladimir V. Kulabukhov

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
Moscow Health Department,
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Leading
Researcher.
Email: vkulabukhov@gmail.com

Andrey A. Konkin

City Clinical Hospital named after V.P. Demikhov, Moscow
Health Department,
Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department no. 2.
Email: andreykonkin@icloud.com

Maksim D. Utev

City Clinical Hospital no. 4,
Moscow Health Department,
Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: maksim.utev.91@mail.ru