

Роль человеческого альбумина в ведении пациентов с циррозом печени

М.В. Маевская✉, ORCID: 0000-0001-8913-140X, e-mail: mvmaevskaya@me.com

М.С. Жаркова, ORCID: 0000-0001-5939-1032, e-mail: zharkovamaria@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1

Резюме

Цель. Показать роль высококонцентрированного человеческого альбумина в патогенезе цирроза печени и принципы его применения при декомпенсации заболевания.

Основное содержание. Альбумин имеет четкое место в клинической практике ведения пациентов с циррозом печени. Структура и функции альбумина могут быть нарушены у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями печени, что коррелирует с тяжестью заболевания и может влиять на его исход. Без внутривенных трансфузий высококонцентрированного (20%-ного) человеческого альбумина добиться ответа на диуретическую терапию не представляется возможным. Трансфузии альбумина – обязательное условие возмещения удаленной асцитической жидкости при выполнении объемного парацентеза пациентам с напряженным асцитом. При спонтанном бактериальном перитоните больные нуждаются в трансфузиях альбумина, который потенцирует действие антибиотиков и предупреждает развитие других осложнений, таких как энцефалопатия, прогрессирующая печеночная недостаточность, нарушение функции почек. Комбинация «терлипрессин/альбумин» служит терапией первой линии у пациентов с гепаторенальным синдромом – острым повреждением почек (гепаторенальный синдром I типа по старой терминологии). Эта же комбинация эффективна в лечении другой формы почечной дисфункции – гепаторенального синдрома II типа по старой классификации, т.е. пациент с гепаторенальным синдромом не соответствует критериям острого повреждения почек. Недавно были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного открытого в параллельных группах исследования Answer (human Albumin for the treatment of ascites in patients With hepatic cirrhosis – Применение человеческого альбумина для лечения асцита у пациентов с циррозом печени), в котором показано, что длительное еженедельное применение человеческого альбумина способствует контролю над асцитом, снижает частоту инфекционных осложнений, эпизодов энцефалопатии у пациентов с декомпенсированным циррозом. Это приводит к уменьшению частоты повторных госпитализаций, летальности, улучшению качества жизни, увеличению периода общей выживаемости.

Заключение. Ведение пациентов с циррозом печени в целом ряде ситуаций требует восполнения дефицита альбумина посредством его внутривенных вливаний, что позитивно влияет на жизненный прогноз пациентов, т.к. модифицирует течение болезни. Особое значение имеет применение высококонцентрированного (20%-ного) альбумина хорошего качества, поскольку при циррозе печени функциональные свойства собственного альбумина нарушены даже при его нормальной концентрации в сыворотке крови.

Ключевые слова: человеческий высококонцентрированный альбумин, цирроз печени, декомпенсация, модификация течения болезни, осложнения цирроза печени

Для цитирования: Маевская М.В., Жаркова М.С. Роль человеческого альбумина в ведении пациентов с циррозом печени. *Медицинский совет.* 2020;(5):62–69. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-62-69.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of human albumin in the management of liver cirrhosis

Marina V. Maevskaya✉, ORCID: 0000-0001-8913-140X, e-mail: mvmaevskaya@me.com

Maria S. Zharkova, ORCID: 0000-0001-5939-1032, e-mail: zharkovamaria@mail.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Aim. To demonstrate the role of concentrated human albumin in cirrhotic patient management.

The main content. Albumin has a clear place in the clinical practice of cirrhotic patients managing. The structure and functions of albumin can be impaired in patients with acute and chronic liver failure, which correlates with the severity of the disease course and can affect its outcome. Intravenous transfusions of highly concentrated (20%) human albumin are necessary to achieve a response to diuretic therapy. Plasma volume expansion should be performed by albumin transfusing after removal of ascitic fluid during a large volume paracentesis in patients with tense ascites.

The administration of albumin is recommended in patients with spontaneous bacterial peritonitis; the aim: to potentiate the action of antibiotics and prevents the development of other complications, such as encephalopathy, progressive liver failure, impaired renal function. The combination of terlipressin with albumin is a first-line therapy in patients with hepatorenal syndrome-acute kidney injury (hepatorenal syndrome of type I according to the old terminology). The same combination is effective in treating another form of renal dysfunction - type II hepatorenal syndrome according to the old classification, i.e. a patient with hepatorenal

syndrome does not meet the criteria for acute kidney injury. Recently, the results of a multicenter randomized parallel-group study, Answer (human Albumin for the treatment of ascites in patients With hepatic cirrhosis) were published, which showed that prolonged weekly use of human albumin contributes to control of ascites, reduces the incidence of infectious complications, episodes of encephalopathy in patients with decompensated cirrhosis. This leads to a decrease in the frequency of repeated hospitalizations, a decrease in mortality, an improvement in the quality of life, and an increase in the overall survival.

Keywords: human highly concentrated albumin, cirrhosis, decompensation, modification of the disease course, liver cirrhosis complications

For citation: Maevskaya M.V., Zharkova M.S. Role of human albumin in the management of liver cirrhosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(5):62–69. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-62-69.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Альбумины – это простые, растворимые в воде белки, которые при гидролизе распадаются на аминокислоты и денатурируются при нагревании, среди них наиболее известен сывороточный альбумин. Альбумин, который содержится в сыворотке крови человека, называют человеческим сывороточным альбумином, он составляет более 60% от всех белков плазмы крови человека (плазма – это сыворотка, лишенная фибриногена). Альбумин – хорошо растворимый в воде мономерный, глобулярный, в значительной степени α -спиральный белок, содержащий витки и удлиненные петли (рис. 1). Человеческий сывороточный альбумин кодируется геном ALB (альбумин), его предшественник – препоальбумин вырабатывается в печени и подвергается посттрансляционной модификации в аппарате Гольджи. Зрелый белок имеет 585 аминокислот и молекулярную массу 66,5 кДа.

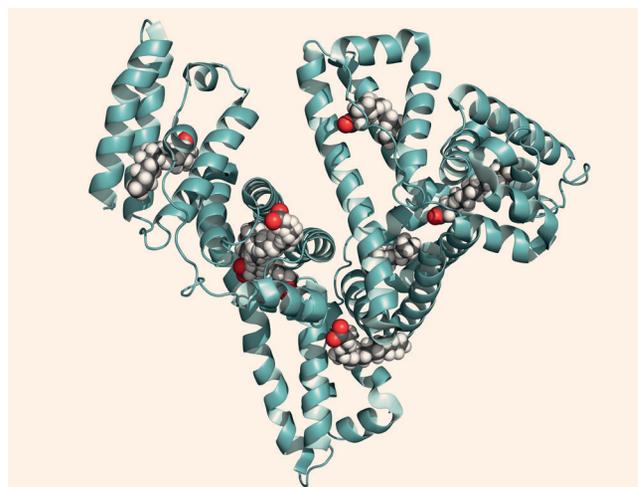
Общая площадь поверхности множества мелких молекул сывороточного альбумина очень велика, поэтому они особенно хорошо подходят для выполнения функции переносчиков многих транспортируемых кровью и плохо растворимых в воде веществ: билирубина (одна молекула альбумина может одновременно связать 25–50 молекул билирубина), уробилина, липидных гормонов, лекарственных соединений и т.д. [1]. Поскольку концентрация альбумина в крови высока (в диапазоне от 30 до 50 г/л), а размеры его молекулы невелики, этот белок на 80% определяет коллоидно-осмотическое давление плазмы. Помимо этого, человеческий сывороточный альбумин поддерживает метаболическую модификацию некоторых лигандов, делает потенциальные токсины безвредными, составляет большую часть антиоксидантного потенциала человеческой плазмы и обладает некоторыми ферментативными свойствами. Даже продукты распада человеческого сывороточного альбумина могут быть полезными, например его пептидные фрагменты, которые недавно были идентифицированы как эндогенный антагонист рецептора 4, связанного с G α -белком CXCR4 (CXCR4 – chemokine receptor type 4 – рецептор хемокинов, опосредует хемотаксис клеток) [1]. Человеческий сывороточный альбумин с успехом используется в лечении целого ряда патологических состояний и заболеваний, это гиповолемия, шок, респи-

раторный дистресс-синдром, острая и хроническая печеночная недостаточность и т.д.

При циррозе печени альбумин, как правило, снижен вследствие печеночной недостаточности, он же служит ее лабораторным маркером. Клинически дефицит альбумина проявляется отечно-асцитическим синдромом, в основе которого лежит портальная гипертензия в сочетании с низким онкотическим давлением крови. Ведение пациентов с циррозом печени в целом ряде ситуаций требует восполнения дефицита альбумина посредством его внутривенных вливаний, что жизненно необходимо, так как модифицирует течение болезни и позитивно влияет на жизненный прогноз пациентов. Без внутривенных трансфузий высококонцентрированного (20%-го) альбумина добиться ответа на диуретическую терапию не представляется возможным. Трансфузии альбумина – обязательное условие возмещения удаленной асцитической жидкости при выполнении объемного парацентеза пациентам с напряженным асцитом. В противном случае у них развиваются гемодинамические нарушения с угрозой для их жизни либо новые осложнения, такие как энцефалопатия, нарушение функции почек и т.д.

Принципиальное значение имеют неонкотические свойства альбумина, в частности его способность модулировать иммунный ответ на воспалительные стимулы.

- **Рисунок 1.** Молекула сывороточного альбумина
- **Figure 1.** Serum Albumin Molecule



Цирроз печени рассматривается в настоящее время как провоспалительное состояние, источником которого служит бактериальная транслокация на фоне избыточного бактериального роста в тонкой кишке и ее повышенной проницаемости в условиях застоя вследствие портальной гипертензии. Альбумин обладает способностью связывать липополисахарид, снижать концентрацию фактора некроза опухоли альфа, модулировать внутриклеточный окислительно-воспалительный потенциал, связывать простагландины [2, 3]. Клиническое значение этих свойств заключается в профилактике и лечении бактериальных инфекций, которым подвержены пациенты с циррозом печени.

Однако необходимо учитывать тот факт, что структура и функции альбумина могут быть нарушены у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями печени, что коррелирует с тяжестью заболевания и может влиять на его исход. Этот аспект изучался в работах Baldassarre M. и соавт. Было показано, что, помимо уровня сывороточного альбумина (обычно снижен при циррозе печени), большое значение имеет пропорция альбумина с сохранными свойствами молекулы, он был назван нативным альбумином. Функциональные свойства этих двух форм альбумина (способность к связыванию различных субстанций и детоксицирующие качества) изучались у 319 больных с декомпенсированным циррозом печени и феноменом острой печеночной недостаточности на фоне хронической. Сравнение выполнялось с 18 амбулаторными пациентами с компенсированным циррозом печени. В результате исследования было показано, что нативный альбумин снижается при более тяжелом повреждении печени вне зависимости от динамики концентрации сывороточного альбумина ($p < 0,001$), а его функциональные качества (связывание различных субстанций и детоксикация) коррелируют со значением шкалы MELD ($p < 0,001$). Более того, регрессионный анализ Кокса показал, что именно нативный альбумин, а не сывороточный (обычно рутинно измеряемый у пациентов с циррозом печени в клинической практике) был независимым предиктором развития острой печеночной недостаточности на фоне хронической и смертности в течение ближайших 90 дней (HR: 0,465; 95% CI 0,236–0,915; $p = 0,027$) [4]. В настоящее время исследования в этой области продолжаются, изучаются окисленные формы альбумина, которые могут потенцировать воспалительный ответ и эндотелиальную дисфункцию. Активность молекулы альбумина определяется количеством свободных тиоловых групп, которые определяют ее антиоксидантную и связывающую активность. Некоторые производители альбумина располагают данными о высоком содержании свободных тиоловых групп в препаратах альбумина (например, альбумин человеческий, произведенный компанией «Октафарма»)¹.

Клиническое значение терапии высококонцентрированным альбумином иллюстрирует работа Fernandez J. и

соавт., в которой оценивался эффект длительного (12 недель) лечения 20%-ным раствором альбумина в низкой (1 г/кг массы тела) и высокой дозе (1,5 г/кг массы тела) на гипоальбуминемии, сердечно-сосудистую дисфункцию, портальную гипертензию и системное воспаление у пациентов с декомпенсированным циррозом печени с/без бактериальных инфекций. Пациенты с бактериальными инфекциями (78 человек), помимо указанных доз альбумина, получали антибиотики и сравнивались с теми, кому лечение инфекций проводилось только антибиотиками без трансфузий альбумина. Длительное введение высокодозного альбумина (1,5 г/кг массы тела) ассоциировалось с нормализацией сывороточного альбумина, стабилизацией показателей системной циркуляции и функции левого желудочка, уменьшением значений провоспалительных цитокинов в плазме, таких как интерлейкин-6, гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор, антагонист рецептора интерлейкина-1 и сосудистого эндотелиального фактора роста. Изменений в градиенте портального давления отмечено не было. В результате выполненного исследования авторы делают заключение о том, что лечение высокими дозами альбумина пациентов с декомпенсированным циррозом печени уменьшает системное воспаление и сердечно-сосудистую дисфункцию [3].

Таким образом, молекула альбумина, помимо онкотических свойств, выполняет большое количество биологических функций, актуальных при декомпенсированном циррозе печени: позитивно влияет на эндотелий, сократимость миокарда, уменьшает системное воспаление, стимулирует иммунный ответ.

Альбумин имеет четкое место в клинической практике ведения пациентов с циррозом печени.

Асцит – одна из наиболее частых причин декомпенсации цирроза печени. В его основе лежит задержка натрия почками вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы, а также уменьшение эффективного объема циркулирующей крови, что вторично по отношению к артериальной вазодилатации; свой вклад в патогенез асцита вносит нарушение функции почек вследствие системного воспаления и портальная гипертензия за счет увеличения объема внеклеточной жидкости. Появление асцита служит плохим фактором жизненного прогноза при циррозе печени с показателем смертности 40 и 50% в течение 1 и 2 лет соответственно [5, 6]. Отдельным показанием для назначения внутривенных трансфузий высококонцентрированного альбумина служит профилактика острого уменьшения эффективного объема циркулирующей крови, что развивается у пациентов после парацентеза как метода лечения напряженного асцита (или асцита III ст. по критериям ICA – Международной группы по изучению асцита). Это состояние называется циркуляторной дисфункцией вследствие объемного парацентеза, что клинически проявляется почечной недостаточностью, гипонатриемией, энцефалопатией с угрозой для жизни пациента. В метаанализе 17 исследований с общим числом 1 225 пациентов Bernardi M. и соавт. [7]

¹ Сертификат анализа – Альбумин человеческий, «Октафарма». Режим доступа: <https://yandex.ru/search/?text=5.+Сертификат+анализа+Альбумин+человеческий+Октафарма&lr=213>.

было показано, что трансфузии альбумина уменьшают частоту развития циркуляторной дисфункции и смертность пациентов после объемного парацентеза в сравнении с альтернативным лечением (вазоконстрикторы и искусственные коллоидные растворы, такие как декстран, гидроксипропилкрахмал, гипертонический раствор) [6]. Частота развития гипонатриемии также была достоверно ниже у пациентов, получавших альбумин (OR: 0,58; 95% CI, 0,39–0,87).

Согласно современным клиническим рекомендациям [5, 6], пациентам с циррозом печени после выполнения объемного парацентеза (более 5 л асцитической жидкости) показано внутривенное введение 20%-го альбумина из расчета 8 г на каждый литр удаленной асцитической жидкости [5]. При удалении менее 5 л асцитической жидкости риск развития циркуляторной дисфункции ниже, однако профилактическое введение 20%-го альбумина также приветствуется. Объемный парацентез выполняется пациентам с циррозом печени по поводу напряженно-го, а также рефрактерного асцита [5, 6, 8].

У пациентов с отеками и асцитом имеет место гиперволемиа, которая нередко сопровождается снижением сывороточного натрия. При его значениях 130 ммоль/л и ниже, как правило, требуется ограничение поступления в организм жидкости (1000 мл/сут) для формирования негативного водного баланса. Эта мера редко бывает достаточно эффективной. Введение альбумина может быть полезно таким пациентам, тем не менее требуются дополнительные исследования, поскольку уровень доказательности этой рекомендации низкий.

При неосложненном асците (т. е. при отсутствии инфицирования асцитической жидкости, без гепаторенального синдрома, без признаков рефрактерного асцита) альбумин применяется для лечения такого нежелательного явления диуретической терапии, как мышечные судороги. Внутривенные еженедельные трансфузии альбумина клинически значимо в сравнении с плацебо уменьшают судороги [9, 10].

Пациенты с циррозом печени подвержены бактериальным инфекциям вследствие нарушения функции печени, портальной гипертензии с синдромом избыточного бактериального роста, повышенной проницаемости кишечной стенки и бактериальной транслокации, иммунной дисфункции, а также генетических иммунных дефектов.

К типичным бактериальным инфекциям при циррозе печени относят спонтанный бактериальный перитонит (бактериальное инфицирование асцитической жидкости без интраабдоминального очага инфекции вследствие хирургического вмешательства). Распространенность этого осложнения составляет приблизительно 10% у внутригоспитальных пациентов и 1,5–3% у амбулаторных пациентов [5, 6, 11, 12]. Данная категория больных нуждается в трансфузиях альбумина, который потенцирует действие антибиотиков и предупреждает развитие других осложнений, таких как энцефалопатия, прогрессирующая печеночная недостаточность, нарушение функции почек. Альбумин вводится пациентам в следую-

щих дозах: 1,5 г/кг массы тела в течение первых трех дней с момента установления диагноза, далее по 1 г/кг массы тела [5, 6].

Другие бактериальные осложнения (неспонтанный бактериальный перитонит) включают инфекции мочевого тракта, пневмонию, инфекции кожи и мягких тканей, бактериемию; они развиваются в 20–30% случаев у внутригоспитальных пациентов, летальность в течение 30 дней составляет 30%, в течение 12 месяцев – 63% [6, 13]. Этим пациентам проводится соответствующая антибиотикотерапия [14]. Раствор альбумина таким пациентам рутинно не назначается.

В целом как спонтанный бактериальный перитонит, так и другие бактериальные инфекции служат провоцирующим фактором для развития острой печеночной недостаточности на фоне хронической.

При циррозе печени часто наблюдается дисфункция почек. Согласно современной терминологии выделяется ее основная форма – острое повреждение почек, которая, как правило, имеет преренальную природу. Для дифференциального диагноза острого повреждения почек с острым тубулярным некрозом предлагается использовать биологический маркер NGAL (нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин). Как только установлен диагноз острого повреждения почек, необходимо устранить все возможные провоцирующие факторы (применение вазодилаторов, диуретиков и бета-блокаторов, нестероидных противовоспалительных препаратов, нефротоксичных веществ). В случае выявленной причины острого повреждения почек, в частности связанной с развитием инфекционных осложнений, пациентам вводится раствор 20%-го альбумина в дозе 1 г/кг массы тела (максимум 100 г альбумина в день) в течение 2 последовательных дней. Если острое повреждение почек развивается у пациентов с напряженным асцитом, то им необходимо выполнить объемный парацентез с внутривенным введением альбумина вне зависимости от количества удаленной асцитической жидкости [6]. Превышение рекомендованного уровня алюминия в препаратах альбумина может привести к повышению риска возникновения нарушений гемопоза, анемии и других состояний, связанных с токсичностью алюминия. В соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи к препаратам альбумина, концентрация алюминия в растворе должна быть ≤ 200 мкг/л². Некоторые производители альбумина заявляют о следующем содержании алюминия в растворах альбумина. Например, альбумин человеческий, произведенный компанией «Октафарма», содержит следовые количества алюминия (< 15 мкг/мл), что особенно важно при нарушении функции почек³ [15].

Привычному практикующему врачу определение гепаторенального синдрома претерпело изменения, поскольку изменилась сама теория патогенеза цирроза печени, а именно: цирроз считается провоспалитель-

² European Pharmacopoeia. Monograph 0255. Human Albumin Solution. Режим доступа: <http://www.uspbpep.com/ep60/human%20albumin%20solution%200255e.pdf>.

³ Там же.

ным состоянием, что, помимо гемодинамических нарушений, делает вклад в природу его осложнений. Теперь вместо ранее использовавшегося термина «гепаторенальный синдром I типа» (в его основе предполагались только гемодинамические нарушения) применяется термин «гепаторенальный синдром» – острое повреждение почек. Для его лечения используется комбинация вазоконстрикторов (преимущественно агониста вазопрессина терлипрессина) с 20%-ным альбумином. Согласно последним данным, комбинация «терлипрессин/альбумин» не только позитивно влияет на функцию почек, но и улучшает краткосрочный прогноз пациентов с декомпенсированным циррозом печени за счет антиоксидантных и противовоспалительных свойств альбумина и его способности повышать эффективную волемию и эффективный сердечный выброс. В свою очередь, вазоконстрикторы уменьшают периферическое сопротивление и улучшают перфузию почек [6, 16]. Таким образом, комбинация «терлипрессин/альбумин» служит терапией первой линии у пациентов с гепаторенальным синдромом – острым повреждением почек (гепаторенальный синдром I типа по старой терминологии). Терлипрессин вводится внутривенно как болюсно (начальная доза 1 мг каждые 4–6 часов), так и внутривенно капельно (начальная доза 2 мг/сут). Для профилактики побочных действий и уменьшения суточной дозы предпочтительна внутривенная капельная инфузия. При отсутствии эффекта (снижение уровня сывороточного креатинина менее 25% от его пикового значения в течение первых двух дней лечения) доза терлипрессина повышается ступенчато до максимального значения 12 мг/сут. 20%-ный раствор альбумина используется в средней суточной дозе 20–40 г. Помимо контроля над функцией почек, рекомендуется оценивать центральное венозное давление для профилактики перегрузки системной циркуляции объемом. Максимальный период лечения 14 дней в случае частичного ответа, что означает снижение уровня сывороточного креатинина > 50%, но его абсолютное значение персистирует на цифрах более 1,5 мг/дл. При достижении эффекта от применения данной комбинации и ее отмене возможны рецидивы. В такой ситуации данная схема применяется повторно [6, 17].

Эта же комбинация эффективна в лечении другой формы почечной дисфункции – гепаторенального синдрома II типа по старой классификации, т. е. пациент с гепаторенальным синдромом не соответствует критериям острого повреждения почек [6]. После успешного решения проблемы также возможен рецидив. Но в отличие от терапии гепаторенального синдрома – острого повреждения почек в данной ситуации повторное применение комбинации не рекомендуется из-за неопределенного влияния на долгосрочную выживаемость, а пациент, в свою очередь, рассматривается в качестве кандидата на пересадку печени [18, 19].

Профилактика всех типов почечной дисфункции основана на применении высококонцентрированного раствора альбумина всем пациентам, у кого развился

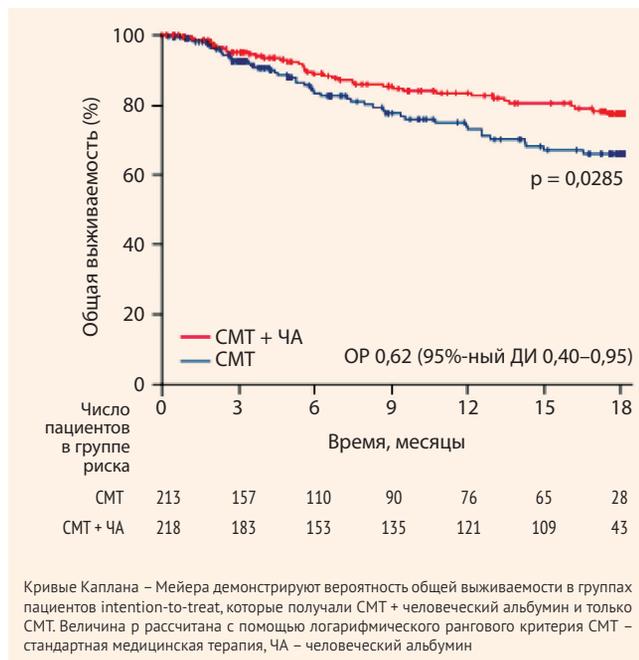
спонтанный бактериальный перитонит. Здесь также уместно говорить о профилактике спонтанного бактериального перитонита с применением, согласно показаниям, норфлоксацина. 20%-ный раствор альбумина вводится в дозе 1,5 г/кг массы тела в момент установления диагноза спонтанного бактериального перитонита, далее по 1 г/кг массы тела с третьего дня для предотвращения острого повреждения почек. Норфлоксацин назначается в дозе 400 мг/сут перорально для профилактики спонтанного бактериального перитонита в целях предотвращения острого повреждения почек [6].

При циррозе печени в среднем в 30% случаев наблюдается одно из наиболее тяжелых и жизнеугрожающих осложнений, которое носит название феномена «острая печеночная недостаточность на фоне хронической», что сопровождается 50%-ной смертностью. Это состояние разделяют с феноменом декомпенсации цирроза. Острая печеночная недостаточность на фоне хронической предполагает полиорганную недостаточность на фоне активации системного воспаления. Какого-либо специального лечения этого феномена не существует, ведение пациентов основано на терапии его проявлений и осложнений. К специфическим мерам можно условно отнести экстракорпоральную поддержку, в частности, альбуминовый диализ на системы MARS и фракционирование и адсорбцию плазмы на системе Prometheus. Обе эти системы элиминируют связанные с альбумином, а также другие субстанции, которые накапливаются при данном патологическом состоянии и вносят свой вклад в полиорганную недостаточность. Ни MARS, ни Prometheus не продемонстрировали определенного вклада в долгосрочную выживаемость пациентов и требуют дальнейших исследований [6].

Очень важен амбулаторный этап ведения пациента, именно от него зависит частота осложнений цирроза печени, риск его быстрой декомпенсации и повторных госпитализаций. Альбумин играет принципиальную роль в этом процессе. Недавно были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного открытого в параллельных группах исследования Answer (human Albumin for the treatment of ascites in patients With hepatic cirrhosis – Применение человеческого альбумина для лечения асцита у пациентов с циррозом печени), организованного в Италии в условиях реальной клинической практики. Это первое исследование с достаточной мощностью для оценки эффектов длительного применения человеческого альбумина у пациентов с циррозом печени и неосложненным асцитом.

Пациенты, получавшие терапию антагонистами альдостерона (≥ 200 мг/сут) и фуросемидом (≥ 25 мг/сут), были рандомизированы в две группы: те, кто получал стандартную медикаментозную терапию (СМТ) и СМТ в комбинации с раствором человеческого альбумина в дозе 40 г 2 раза в неделю в течение 2 недель, затем 40 г 1 раз в неделю продолжительностью в общей сложности до 18 месяцев. Исследование зарегистрировано на EudraCT, регистрационный номер 2008–00625–19, и на ClinicalTrials.gov, регистрационный номер NCT01288794,

● **Рисунок 2.** Общая выживаемость
● **Figure 2.** Overall survival



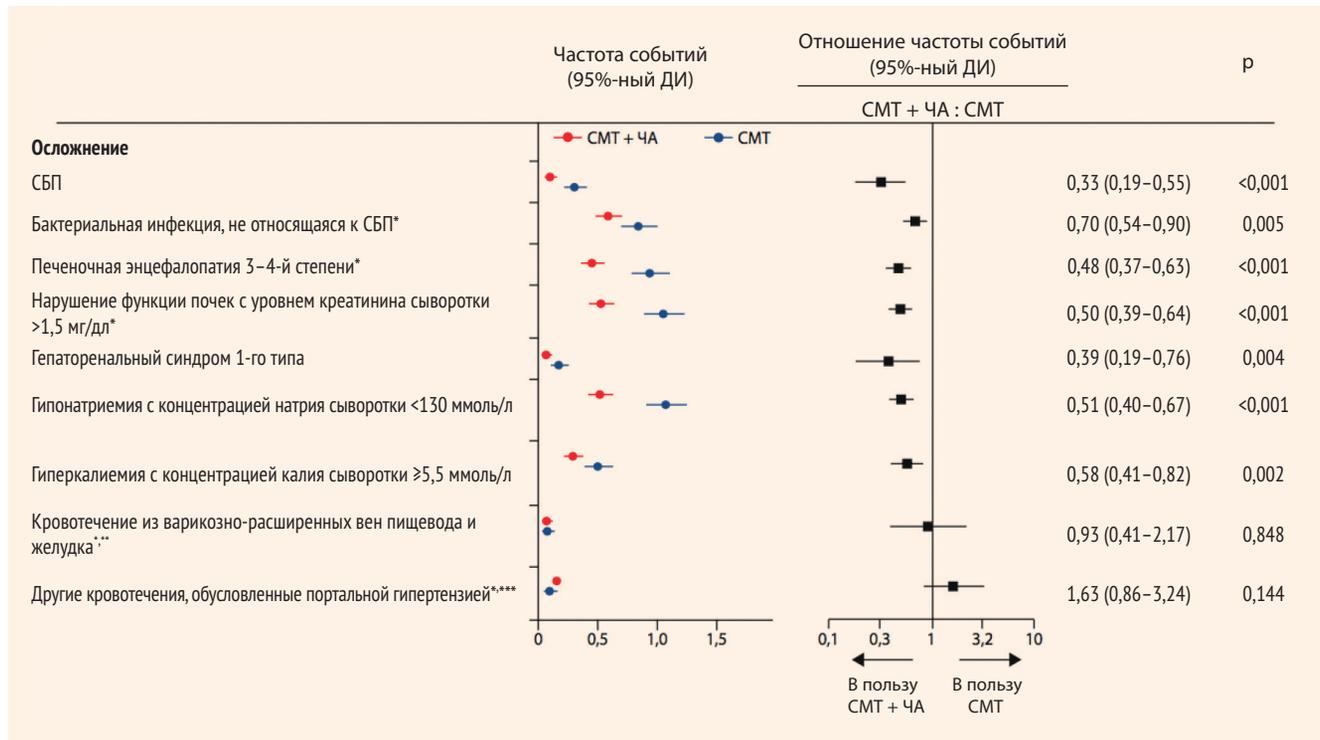
в него включено 440 пациентов. Основной критерий эффективности – летальность через 18 месяцев. В группе «CMT + человеческий альбумин» умерло 38 из 218 паци-

ентов, в группе только CMT – 46 из 213 человек. Через 18 месяцев общая выживаемость с использованием кривых Каплана – Мейера в группе «CMT + человеческий альбумин» статистически значимо превышала аналогичный показатель группы CMT (77% versus 66%; $p = 0,028$), что сопровождалось снижением отношения риска летальности на 38% (0,62 [95%-ный ДИ 0,40–0,95]) (рис. 2). Нежелательные явления 3–4-й степени тяжести, не связанные с заболеванием печени, были зарегистрированы у 46 (22%) пациентов группы CMT и у 49 (22%) участников группы «CMT + человеческий альбумин».

Длительное применение человеческого альбумина способствовало лучшему контролю над асцитом и предотвращало многие другие осложнения цирроза. Совокупная частота спонтанного бактериального перитонита, других бактериальных инфекций, нарушения функции почек, печеночной энцефалопатии 3-й или 4-й степени тяжести и потенциальных побочных эффектов применения диуретиков, таких как гипонатриемия и гиперкалиемия, уменьшилась на 30–67,5% у пациентов, получающих CMT + ЧА (рис. 3).

Длительное применение человеческого альбумина в целом характеризовалось хорошей переносимостью; в ходе исследования были зарегистрированы только три легкие аллергические реакции и два случая тяжелых побочных эффектов (сепсис), что привело к прекращению лечения в трех случаях. Анализ партий человеческого

● **Рисунок 3.** Осложнения цирроза печени
● **Figure 3.** Complications of liver cirrhosis



альбумина в случаях сепсиса не выявил контаминации, что свидетельствовало об отсутствии взаимосвязи побочных эффектов с трансфузией альбумина. Более того, у одного пациента в развитии сепсиса играла роль ранее не диагностированная пневмония.

Таким образом, длительное еженедельное применение человеческого альбумина способствует контролю над асцитом, снижает частоту инфекционных осложнений, эпизодов энцефалопатии у пациентов с декомпенсированным циррозом. Это приводит к уменьшению частоты повторных госпитализаций, уменьшению летальности, улучшению качества жизни, увеличению периода общей выживаемости. Данный вид терапии является экономически оправданным [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение пациентов с циррозом печени в целом ряде ситуаций требует восполнения дефицита альбумина посредством его внутривенных вливаний, что позитивно влияет на жизненный прогноз пациентов, т. к. модифици-

рует течение болезни. Особое значение имеет применение высококонцентрированного (20%-го) альбумина хорошего качества, поскольку при циррозе печени функциональные свойства собственного альбумина нарушены даже при его нормальной концентрации в сыворотке крови. Молекула альбумина, помимо онкотических свойств, выполняет большое количество биологических функций, актуальных при циррозе печени: позитивно влияет на эндотелий, сократимость миокарда, уменьшает системное воспаление, стимулирует иммунный ответ. Международными рекомендациями определено четкое место трансфузий 20%-го человеческого альбумина в лечении асцита, нарушения функции почек, спонтанного бактериального перитонита. Согласно последним данным, длительное применение альбумина у пациентов с циррозом печени на амбулаторном этапе приводит к уменьшению летальности, улучшению качества жизни и увеличению общей выживаемости.



Поступила / Received: 25.02.2020
Поступила после рецензирования / Revised: 11.03.2020
Принята в печать / Accepted: 12.03.2020

Список литературы / References

- Quinlan G.J., Martin G.S., Evans T.W. Albumin: Biochemical Properties and Therapeutic Potential. *Hepatology*. 2005;41(6):1211–1219. doi: 10.1002/hep.20720.
- Bernardi M., Moreau R., Angeli P., Schnabl B., Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015;63(5):1272–1284. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.004.
- Fernández J., Clària J., Amorós A., Aguilar F., Castro M., Casulleras M. et al. Effects of Albumin Treatment on Systemic and Portal Hemodynamics and Systemic Inflammation in Patients With Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;157(1):149–162. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.021.
- Baldassarre M., Naldi M., Bartoletti M. et al. The residual native albumin predict albumin dysfunction and outcomes in hospitalized cirrhotic patients with acute decompensation and acute-on-chronic liver failure; *Digestive and Liver Disease*. 2019;51(1):e41. doi: 10.1016/j.dld.2018.11.114.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71–102. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/73>.
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Fedosyina Y.A., Bessonova Y.N., Pirogova I.Y., Garbuzenko D.V. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71–102. (In Russ.). Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/73>.
- The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.
- Bernardi M., Caraceni P., Navickis R.J., Wilkes M.M. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology*. 2012;55(4):1172–1181. doi: 10.1002/hep.24786.
- Arroyo V., Gines P., Gerbes A.L., Dudley F.J., Gentilini P., Laffy G., Reynolds T.B., Ring-Larsen H., Sholmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23(1):164–176. doi: 10.1002/hep.510230122.
- Angeli P., Albino G., Carraro P., Pria M.D., Mercel C., Caregato R., De Bei E., Bortoluzzi A., Piebani M., Gatta A. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a casual relationship. *Hepatology*. 1966;23(2):264–273. doi: 10.1002/hep.510230211.
- Vidot H., Carey S., Allman-Farinelli M., Shackel N. Systematic review: the treatment of muscle cramps in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(3):221–232. doi: 10.1111/apt.12827.
- Ribeiro T.C., Chebli J.M., Kondo M., Gaburri P.D., Chebli L.A., Feldner A.C. Spontaneous bacterial peritonitis: How to deal with this life-threatening cirrhosis complication? *Theor Clin Risk Manag*. 2008;4(5):919–925. doi: 10.2147/tcrm.s2688.
- Căruntu F.A., Benea L. Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, treatment. *J Gastrointest Liver Dis*. 2006;15(1):51–56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16680233>.
- Fasolato S., Angeli P., Dallagnese L., Maresio G. et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: Epidemiology and clinical features. *Hepatology*. 2007;45(1):223–229. doi: 10.1002/hep.21443.
- Fernandez J., Tandon P., Mensa J., Garcia-Tsao G. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. *Hepatology*. 2016;63(6):2019–2031. doi: 10.1002/hep.28330.
- Шугалей И.В., Гарабаджи А.В., Илюшин М.А., Судариков А.М. Некоторые аспекты влияния алюминия и его соединений на живые организмы. *Экологическая химия*. 2012;21(3):172–186. Режим доступа: https://chemjournals.thesa.ru/eco/a/ecol_172.pdf.
- Shugalei I.V., Garabadzhiu A.V., Ilyushin M.A., Sudarikov A.M. Some Aspects of Effect of Aluminium and Its Compounds on Living Organisms. *Ehkologicheskaya khimiya = Ecological Chemistry*. 2012;21(3):172–186. (In Russ.). Available at: https://chemjournals.thesa.ru/eco/a/ecol_172.pdf.
- Glud L.L., Christensen K., Christensen E., Krag A. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(9):CD005162. doi: 10.1002/14651858.CD005162.pub3.
- Facciorusso A., Chandar A.K., Murad M.H., Prokop L.J., Muscatiello N., Kamath P.S., Singh S. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(2):94–102. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30157-1.
- Restuccia T., Ortega R., Guevara M., Gines P., Alessandria C., Ozdogan O. et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol*. 2004;40(1):140–146. doi: 10.1016/j.jhep.2003.09.019.
- Rodriguez E., Henrique Pereira G., Solà E., Elia C., Barreto R., Pose E. et al. Treatment of type 2 hepatorenal syndrome in patients awaiting transplantation: Effects on kidney function and transplantation outcomes. *Liver Transpl*. 2015;21(11):1347–1354. doi: 10.1002/lt.24210.
- Caraceni P., Riggio O., Angeli P., Alessandria C., Neri S., Foschi F.G. et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *The Lancet*. 2018;391(10138):2417–2429. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30840-7.

Информация об авторах:

Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1; e-mail: mvmaevskaya@me.com

Жаркова Мария Сергеевна, к.м.н., заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1; e-mail: zharkovamaria@mail.ru

Information about the authors:

Marina V. Maevskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: mvmaevskaya@me.com

Maria S. Zharkova, Cand. of Sci. (Med.), Head of Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: zharkovamaria@mail.ru