

Позиційна заява щодо застосування альбуміну при цирозі печінки

Альбумін – молекула, яка зазнає структурних і функціональних змін у міру прогресування ураження печінки, що впливає на її антиоксидантні, імуномодулюючі, онкологічні та ендотеліальні стабілізуючі властивості. Знання про властивості альбуміну відкривають перед нами молекулу з багатьма варіантами лікування пацієнтів з цирозом печінки – від компенсованої фази до фази декомпенсації та поліорганної недостатності.

Цироз печінки (ЦП) – відносно незворотне захворювання, що характеризується тривалим періодом запалення, яке призводить до ремоделювання позаклітинного матриксу та накопичення колагену (фіброзу) в тканині органа. У міру розвитку ЦП спостерігається зниження рівня альбуміну в сироватці крові, що асоціюється з підвищеним ризиком смерті у пацієнтів з цирозом та інфекціями. У такій ситуації неонкотичні властивості молекули альбуміну, такі як антиоксидантні, протизапальні та імуномодулюючі, відіграють фундаментальну роль [1].

Патофізіологія ЦП і властивості альбуміну

Історія застосування альбуміну

У 2016 році у США від ускладнень ЦП померло понад 40 000 осіб, а у світі ця патологія щорічно стає причиною 800 000 смертей [2]. ЦП є однією з провідних причин смерті у світі, посідає дванадцяте місце у США та п'яте в Мексиці [2, 3], прогнозують зростання захворюваності в найближчі роки через пандемію жирової хвороби печінки. За оцінками лише третина пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки знають про свій діагноз, спостерігається зростання їх поширеності серед афроамериканців та мексиканців [4].

Ускладнення ЦП пов'язані з підвищенням тиску у ворітній вені [5] (нормальний тиск <5 мм рт. ст.). Незначна портальна гіпертензія визнається у разі тиску 6–9 мм рт. ст., тоді як ускладнення ЦП виникають при клінічно значущому підвищенні (≥10 мм рт. ст.) [4]. Стадія захворювання, що передре появу ускладнень, відома як компенсований ЦП. Декомпенсований стан настає, коли розвиваються такі ускладнення, як асцит, кровотеча з варикозно розширених вен, печінкова енцефалопатія, коагулопатія, жовтяниця, бактеріальні інфекції та гостре ураження нирок. У пацієнтів з компенсованим ЦП прогноз кращий, ніж з декомпенсованим ЦП, із середньою тривалістю життя 12 і 2 роки відповідно [6]. Прогресування ураження печінки від компенсованого до декомпенсованого відбувається у 5–7% пацієнтів на рік [6], як правило, за наявності клінічно значущої портальної гіпертензії [7].

Вплив зниження рівня альбуміну в сироватці крові пацієнтів з ЦП

Зниження рівня альбуміну в сироватці крові характерне для прогресування ЦП. Воно асоціюється зі зростанням смертності: при рівні альбуміну <4 г/дл п'ятирічна виживаність значно нижча [3]. У пацієнтів з низьким рівнем альбуміну, які перенесли спровоковану подію (таку як надмірне

живання алкоголю, прийом лікарських препаратів, інфекції та кровотечі), як відомо, розвивається гостра печінкова недостатність на тлі хронічної (ГПНХ). Це клінічний синдром, що характеризується гострою декомпенсацією функції печінки на тлі хронічного захворювання органа і асоціюється з поліорганною недостатністю та високою смертністю протягом 28 днів [5, 8].

Периферична артеріальна вазодилатація

Дисфункція артеріального кровообігу при ЦП вторинна щодо зниження загального периферичного опору судин через вазодилатацію, в першу чергу спланхнічного артеріального русла. Вазодилатація є результатом підвищення продукції глюкагону, оксиду азоту, ендогенних канабіноїдів та оксиду вуглецю, асоційована з патологічною бактеріальною транслокацією з кишечника вторинно щодо портальної гіпертензії, а також дисфункціональними контрактильними шляхами. При декомпенсованому ЦП периферична артеріальна вазодилатація підсилюється, артеріальний тиск підтримується за рахунок компенсаторної активації системних вазоконстрикторних систем, таких як ренін-ангіотензин-альдостеронова система, симпатична нервова система, а на пізніших стадіях – неосмотичної секреції антидіуретичного гормону [9, 10].

Патофізіологічні основи декомпенсованого ЦП

Багато ускладнень декомпенсованого ЦП зумовлені зниженням ефективного об'єму циркулюючої крові внаслідок вазодилатації периферичних артерій. Також відомо, що при декомпенсованому ЦП спостерігається прозапальний і прооксидантний стан, який відіграє основну роль у розвитку ускладнень. Пацієнт з декомпенсованим станом має більшу схильність до розвитку інфекцій, що є наслідком системного поширення бактерій або бактеріальних токсинів через аномальну транслокацію з кишечника, а також молекулярних патернів, пов'язаних з ушкодженням, спричиненим дисфункцією кишечника, печінки, які викликають вивільнення прозапальних медіаторів (фактор некрозу пухлин альфа – TNF-α, інтерлейкіни, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор та судинний ендотеліальний фактор росту) шляхом активації клітин імунної системи [4].

Персистуюче системне запалення та прооксидантний стан призводять до структурних і функціональних змін молекули альбуміну, що впливають на його антиоксидантні, імуномодулюючі властивості, капілярну проникність, підтримання онкотичного тиску та захисні властивості ендотелію [5]. Зниження рівня альбуміну у пацієнтів з декомпенсованим станом є наслідком хронічного запалення, що спричиняє зміни циркулюючого альбуміну, які призводять до збільшення кількості випадків інфекцій, ниркової дисфункції, рефрактерного асциту, госпіталізації та вищої смертності [11].

Фактори, які слід враховувати при розвитку ГПНХ

Повторні епізоди гострої декомпенсації характеризують клінічний перебіг декомпенсованого ЦП, вони можуть бути або не бути асоційовані з ГПНХ. У дослідженні PREDICT показано, що існують три різновиди клінічного перебігу в патофізіології та прогнозі пацієнтів з ЦП, госпіталізованих з приводу загострення. Всі три типи збігаються зі специфічними змінами ступеня системного запалення: 1) передгостра печінкова недостатність на тлі хронічної, тобто ГПНХ розвивається протягом перших 90 днів після гострого ураження; 2) нестабільна декомпенсація, що зумовила принаймні одну повторну госпіталізацію без ГПНХ протягом 90 днів після гострого ураження; 3) стабільний стан з декомпенсацією без ГПНХ або повторних госпіталізацій протягом 90 днів [12].

Альбумін людини

Альбумін людини – білок, який становить 50% білків плазми крові у здорових осіб. Він синтезується в печінці зі швидкістю 10–15 г/добу

і має концентрацію 35–50 г/л [17]. Період напіввиведення альбуміну у здорових осіб становить 20 днів, але у пацієнтів з ЦП він може бути довшим. Це свідчить про те, що гіпоальбумінемія у цих пацієнтів опосередковується багатьма факторами [19].

Нещодавно отримані докази продемонстрували, що періодичне введення альбуміну при асциті сприяло зниженню частоти інфекцій, спонтанного бактеріального перитоніту, печінкової енцефалопатії, гепаторенального синдрому, гіпонатріємії, госпіталізацій, рефрактерного асциту, необхідності парацентезу, а також зниженню витрат, пов'язаних з ускладненнями, в першу чергу при досягненні концентрацій вище 4 г/л [22].

Найвідоміша функція альбуміну – підтримання онкотичного тиску плазми крові [5, 23–25], але він справляє й інші ефекти, такі як полегшення метаболізму, транспортування та розчинення молекул; антиоксидантний та імуномодулюючий ефекти; стабілізація судинної проникності та судинного ендотелію; а також інші функції, що сприяють гомеостазу (табл.) [19, 21, 24, 26–33].

Таблиця. Функції альбуміну та їх біологічна складова

Функція	Біологічна складова
Онкотичний тиск	Негативний заряд Висока внутрішньосудинна концентрація Внутрішньосудинний розподіл
Проникність капілярів	Негативний заряд Внутрішньосудинний розподіл
Гемостатична дія	Cys-34 Висока внутрішньосудинна концентрація
Стабілізація ендотелію	Зв'язування-інактивація ендотоксину Підвищення рівня внутрішньоклітинного глутатіону Зниження активації NF-κB, спричиненої TNF-індукованим NF-κB Внутрішньоклітинний розподіл
Імуномодулююча дія	Ендотоксин Підвищення рівня внутрішньоклітинного глутатіону Зниження TNF-індукованої активації NK-κB
Антиоксидантна дія	Cys-34 N-закінчення Зв'язування металів і білірубину
Проти-запальна дія	Зв'язування-інактивація прозапальних промоторів
Розчинення, транспорт, метаболізм	Негативний заряд: електростатичне зв'язування Специфічні та неспецифічні сайти зв'язування Cys-34

NF-κB – ядерний фактор κB.

Вплив зниженого рівня сироваткового альбуміну

Гіпоальбумінемія є характерною ознакою ЦП. Рівень альбуміну може знижуватися до 60–80% за рахунок гемоділіції, затримки води та натрію, а також секвестрації альбуміну в позаклітинному просторі та асцитичній рідині [9].

Ефекти альбуміну при циркуляторній дисфункції

Постійне системне запалення викликає пошкодження тканин і клітин, що підвищує рівень циркулюючих прозапальних цитокінів. Циркуляторна дисфункція та запалення викликають одночасно у пацієнта з декомпенсацією та поліорганною недостатністю. У цій ситуації крім збільшення об'єму плазми, підвищення переднавантаження та серцевого викиду альбумін підвищує опір периферичних судин і знижує запалення у пацієнта з ЦП завдяки своїм антиоксидантним та імуномодулюючим властивостям [21, 28–32].

Про клінічно доведену ефективність альбуміну при ЦП читайте в наступному номері.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд Castro-Narro G., Motezuma-Velazquez C., Male-Velazquez R. et al. Position statement on the use of albumin in liver cirrhosis. Ann Hepatol. 2022 Jul-Aug; 27(4): 100708. DOI: 10.1016/j.aohp.2022.100708.

Підготувала Анна Хиць