

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-178-183

ТРАНСЛОКАЦИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ У УМЕРШИХ ОРГАННЫХ ДОНОРОВ

*О.В. Петкевич¹, В.М. Мицура^{1, 2}, В.Н. Мартинков¹, Д.Л. Дугин¹, З.А. Дундаров²*¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Республика Беларусь² УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь

Цель: определить распространенность и факторы риска развития бактериальной транслокации (БТ) у эффективных органных доноров (ЭОД) при органых и тканевых заборах в учреждениях здравоохранения. **Материалы и методы.** В исследование включены 62 ЭОД, 44 мужчины (71%) и 18 женщин (29%) в возрасте от 17 до 64 лет. Забор органов был проведен в учреждениях здравоохранения Гомельской области в 2019–2022 гг. Проводилось бактериологическое исследование биопсийного материала, взятого из разных отделов кишечника, мезентериальных лимфатических узлов (МЛУ) и селезенки. Наличие БТ подтверждалось при получении бактериального роста из гомогенизата МЛУ и(или) селезенки при выделении идентичного штамма из просвета кишечника. Оценивались антропометрические характеристики ЭОД, гематологические, биохимические показатели, время нахождения пациента в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОИТР). **Результаты.** Признаки бактериальной транслокации выявлены у 22 ЭОД (35,5%; 95% ДИ 24,7–48,0). У 21 пациента (95,5%) получен рост в МЛУ, а у 7 (31,8%) – в биоптате селезенки. ЭОД были разбиты на две группы в зависимости от наличия факта БТ, проведено сравнение основных характеристик. С помощью ROC-анализа определены прогностические значения основных показателей. Факторами риска БТ являются уровень сывороточного натрия на момент забора более 144 ммоль/л (AUC = 0,759), вес более 89 кг (AUC = 0,756), ИМТ более 27,5 (AUC = 0,709), снижение уровня гемоглобина менее 126 г/л (AUC = 0,665), нахождение в ОИТР более 2 суток (AUC = 0,656). **Заключение.** Среди эффективных органных доноров бактериальная транслокация определяется с частотой 35,5% и сопровождается проникновением бактерий и дрожжеподобных грибов в МЛУ и селезенку. Наличие бактериальной транслокации ассоциируется с избыточной массой тела, гипернатриемией, длительностью нахождения в условиях ОИТР, а также со снижением уровня гемоглобина на момент эксплантации. Данные факторы необходимо учитывать при медицинском сопровождении органного донора со смертью головного мозга (кондиционировании органных доноров).

Ключевые слова: умерший органный донор, бактериальная транслокация, трансплантация органов, трансплантационная координация.

BACTERIAL TRANSLOCATION IN DECEASED ORGAN DONORS

*O.V. Petkevich¹, V.M. Mitsura^{1, 2}, V.N. Martinkov¹, D.L. Dugin¹, Z.A. Dundarov²*¹ Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus² Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Objective: to ascertain the prevalence and risk factors for bacterial translocation (BT) in brain-dead donors (BDDs) during organ and tissue retrieval in health care facilities. **Materials and methods.** The study included 62 BDDs, featuring 44 males (71%) and 18 females (29%), aged 17 to 64 years. Organ was retrieved in health-care institutions located in Gomel Oblast in 2019–2022. Bacteriological examination of biopsy material taken from different parts of the intestine, mesenteric lymph nodes (MLNs) and spleen was carried out. The presence of BT was validated when bacterial growth was obtained from homogenized MLNs and(or) spleen by isolating an identical strain from the intestinal lumen. The anthropometric characteristics of BDDs, hematologic, biochemical parameters, and the length of stay in the intensive care unit (ICU) were assessed. **Results.** Evidence of bacterial translocation was detected in 22 BDDs (35.5%, 95% CI 24.7–48.0). Growth in MLNs and in spleen biopsies was

Для корреспонденции: Петкевич Олег Владимирович. Адрес: Республика Беларусь, 246040, Гомель, ул. Ильича, 290. Тел.: +375 232 530830 (факс); +375296587154 (моб.). E-mail: tcgomel@gmail.com

Corresponding author: Oleg Petkevich. Address: 290, Ilyicha str., Gomel, 246040, Republic of Belarus. Phone: +375 232 530830 (fax); +375296587154 (mob.). E-mail: tcgomel@gmail.com

noted in 21 (95.5%) and 7 (31.8%) patients, respectively. The BDDs were categorized into two groups depending on the presence of BT, and the main characteristics were compared. ROC analysis was used to determine the prognostic significance of the main parameters. Risk factors for BT were serum sodium level >144 mmol/L (AUC = 0.759) at the time of retrieval, weight >89 kg (AUC = 0.756), BMI >27.5 (AUC = 0.709), decreased hemoglobin <126 g/L (AUC = 0.665), and ICU stay >2 days (AUC = 0.656). **Conclusion.** Bacterial translocation is found in 35.5% of BDD cases, and it is accompanied by penetration of bacteria and yeast-like fungi into the MLNs and spleen. Bacterial translocation is linked to excess body weight, hypernatremia, prolonged ICU stay, and decreased hemoglobin levels at the time of retrieval. These factors should be taken into account in the medical management of brain-dead donors (organ donor conditioning).

Keywords: deceased organ donor, bacterial translocation, organ transplantation, transplantation coordination.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительную эволюцию терапевтических методик, трансплантация органов остается единственным методом радикального лечения терминальных стадий заболеваний внутренних органов и остается единственным выходом тогда, когда ресурсы консервативной терапии исчерпаны [1–3]. В связи с постоянным ростом количества пациентов, состоящих в листе ожидания на трансплантацию органов, сокращением количества эффективных доноров возникает дефицит донорских органов и возрастает потребность в расширении критериев отбора эффективных доноров. В сложившейся ситуации прослеживается тенденция к повышению возраста эффективного органного донора (ЭОД), увеличению длительности нахождения донора в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОИТР), более вольной трактовке нарушений многих гомеокинетических констант, в том числе уровня сывороточного натрия, гипергликемии, сдвига кислотно-основного равновесия, рассмотрение к органному донорству пациентов с санированными инфекционными очагами [4–6].

Смерть головного мозга запускает многочисленные патологические процессы, которые непосредственно влияют как на количество, так и на качество органов, доступных для трансплантации. В случае расширения критериев годности потенциального органного донора для эксплантации, удлинения пребывания пациента в условиях отделений с высокоагрессивным, инвазивным медицинским сопровождением, для полной оптимизации пула донорских органов необходимо более полное понимание основы патофизиологии дисфункций органов, связанных с трансплантацией [5]. При трансплантации почки и печени реципиенты, аллографты для пересадки которым были извлечены у умерших доноров с бьющимся сердцем, имеют значительно более высокий уровень послетрансплантационных осложнений в виде острых реакций отторжения или хронической дисфункции трансплантата по сравнению с реципиентами органов, полученных от живых доноров, что

приводит к худшему результату трансплантации в целом [6]. Ухудшение результативности трансплантологической помощи нельзя относить только лишь на различия в антигенном составе пар «донор–реципиент». Имеются публикации, указывающие на то, что мощность иммунного ответа в большей степени коррелирует с уровнем повреждения донорского органа, а не со степенью различия в HLA антигенах донора и реципиента [7].

Одним из цитотоксических факторов, приводящих к повреждению потенциального донорского органа, является бактериальная эндотоксемия, развивающаяся и прогрессирующая ввиду повышения проницаемости кишечной стенки. Бактериальная транслокация, по данным разных источников, может встречаться до 30–40% у пациентов в критических состояниях, что напрямую коррелирует с увеличением маркеров воспаления наряду со снижением активности факторов свертывания крови. Антигенпрезентирующие Т-лимфоциты реагируют на маркеры воспаления, запуская цитотоксические реакции, приводящие к поражению и дисфункции органа [8–11].

Основываясь на вышесказанном, можно утверждать, что БТ не является редким состоянием у потенциальных органных доноров. Остаются неизвестными точные механизмы и факторы, коррелирующие с риском развития БТ у эффективных органных доноров. Выявление этих факторов, организация работы по их устранению может привести к снижению частоты повреждения донорских органов, и соответственно, повлиять на результаты трансплантаций [6–8].

Цель: определить распространенность и факторы риска развития БТ у ЭОД при органных и тканевых заборах в учреждениях здравоохранения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерием включения ЭОД в данное когортное наблюдательное исследование являлся забор солидного органа у пациента после констатации смерти

головного мозга по установленной законодательством методике. Забор органов был проведен в учреждениях здравоохранения Гомельской области в 2019–2022 гг. Критерием исключения являлась невозможность взятия биопсийного материала ввиду отсутствия доступа к брюшной полости на момент забора (монозабор сердца без лапаротомии, забор легких либо комплекса «сердце–легкие» без лапаротомии, забор сосудистых аллографтов и др.). Проведение исследования одобрено комитетом по этике Гомельского государственного медицинского университета.

В исследование включены 62 ЭОД, 44 мужчины (71%) и 18 женщин (29%) в возрасте от 17 до 64 лет. Причинами смерти головного мозга являлись: поражения мозга травматического характера (открытые и закрытые) – 19 случаев (30,6%) и поражения головного мозга нетравматического характера – 43 случая (69,4%), из них 36 случаев (58,1%) внутричерепных кровоизлияний и 7 случаев (11,3%) атеротромботических нарушений мозгового кровообращения.

Все ЭОД наблюдались в ОИТР, где получали энтеральную поддержку:

- энтеральное питание согласно клиническому протоколу Министерства здравоохранения Республики Беларусь – 16 человек (25,8%);
- стандартизированное энтеральное питание («Энтеролин» 1 ккал/мл из расчета 20 мл/кг/сут, согласно национальным клиническим рекомендациям по интенсивной терапии пациентов с церебральной недостаточностью) – 19 человек (30,6%);
- стандартизированное энтеральное питание «Энтеролин» с непрерывной дотацией энтеральными помпами и лекарственной поддержкой (прокинетики, эубиотики, антациды) в терапевтических дозировках – 27 человек (43,6%).

Оценивались антропометрические характеристики ЭОД, основные гематологические, биохимические показатели, время нахождения пациента в ОИТР.

Характеристика ЭОД на момент проведения трансплантации приведена в табл. 1.

Проводилось бактериологическое исследование биопсийного материала, взятого из разных отделов кишечника, мезентериальных лимфатических узлов (МЛУ) и селезенки. Наличие БТ подтверждалось при получении бактериального роста из гомогенизата МЛУ и(или) селезенки при выделении идентичного штамма из просвета кишечника.

Статистическая обработка и анализ данных были выполнены в программе SPSS Statistics для Microsoft Windows v. 26 (США). Количественные данные в таблицах представлены как $M \pm SD$. Для сравнения количественных показателей в двух независимых

Таблица 1

Характеристика ЭОД на момент трансплантации

Characteristics of BDDs at the time of retrieval

Показатель	$M \pm SD$
Возраст, лет	$46,8 \pm 10,7$
Рост, см	$174,4 \pm 6,7$
Вес, кг	$80,9 \pm 10,9$
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$	$26,6 \pm 3,5$
Нахождение в ОИТР, сут	$3,7 \pm 2,3$
Гемоглобин, г/л	$139,7 \pm 16,1$
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	$4,19 \pm 0,79$
Гематокрит, л/л	$0,42 \pm 0,04$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$274,0 \pm 72,5$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$11,4 \pm 3,5$
Мочевина, ммоль/л	$5,9 \pm 1,3$
Креатинин, мкмоль/л	$76,7 \pm 21,0$
pH	$7,39 \pm 0,03$
Лактат, ммоль/л	$1,28 \pm 0,51$
Na, ммоль/л	$146,0 \pm 8,6$
K, ммоль/л	$4,23 \pm 0,44$

группах использовали U-критерий Манна–Уитни. Прогностическую значимость различных показателей оценивали с помощью модуля ROC-анализа программы MedCalc v. 19.4.1. Оценивалась площадь под кривой (AUC) с ее 95% доверительным интервалом (95% ДИ), чувствительность (Se) и специфичность (Sp) показателей при найденной точке разделения (cut-off). Статистически значимыми различия считались при уровнях значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Признаки бактериальной транслокации выявлены у 22 ЭОД (35,5%; 95% ДИ 24,7–48,0). При этом у 21 пациента (95,5%) выявлены представители кишечной микрофлоры в МЛУ, а у 7 (31,8%) – в биоптате селезенки. Выявлялись в различных сочетаниях *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, клостридии, *Staphylococcus haemolyticus*, а также дрожжевые грибки *Candida albicans* и *Saccharomyces cerevisiae*.

ЭОД были разбиты на две группы в зависимости от наличия факта БТ, проведено сравнение основных характеристик в данных группах (табл. 2).

Для определения прогностической ценности показателей, для которых установлены уровни значимости различий $p < 0,1$ в группах, и установления их граничных значений использован ROC-анализ. Результаты в порядке убывания AUC представлены в табл. 3 и на рис. 1 и 2.

Таблица 2

Сравнение характеристик ЭОД в зависимости от наличия бактериальной транслокации
Comparison of the characteristics of BDDs by the presence of bacterial translocation

Показатель	Группа 1 (БТ), n = 22	Группа 2 (без БТ), n = 40	p
Возраст, лет	48,0 ± 10,1	46,4 ± 11,2	0,802
Рост, см	175,0 ± 6,4	173,7 ± 6,9	0,338
Вес, кг	87,5 ± 10,8	77,0 ± 6,9	0,0007
Индекс массы тела, кг/м ²	27,8 ± 3,6	26,1 ± 3,2	0,071
Нахождение в ОИТР, сут	4,0 ± 2,7	2,5 ± 1,9	0,044
Гемоглобин, г/л	130,5 ± 16,4	142,0 ± 15,3	0,033
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,51 ± 0,80	4,05 ± 0,78	0,216
Гематокрит, л/л	0,41 ± 0,04	0,42 ± 0,05	0,844
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	250,0 ± 74,9	278,5 ± 71,2	0,353
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	12,0 ± 3,5	11,0 ± 3,5	0,269
Мочевина, ммоль/л	5,8 ± 4,3	5,7 ± 1,3	0,901
Креатинин, мкмоль/л	82,5 ± 21,8	72,0 ± 20,8	0,594
pH	7,38 ± 0,03	7,39 ± 0,03	0,901
Лактат, ммоль/л	1,25 ± 0,54	1,15 ± 0,48	0,765
Na, ммоль/л	152,5 ± 7,4	143,0 ± 8,1	0,0006
K, ммоль/л	4,20 ± 0,46	4,20 ± 0,42	0,594

Таблица 3

Прогностическая значимость лабораторных и клинических показателей (в порядке убывания AUC)
Prognostic significance of laboratory and clinical parameters (in descending order of AUC)

Показатель	AUC; 95% ДИ	Cut-off	Se, %	Sp, %
Na, ммоль/л	0,759; 0,633–0,858	>148	81,8	75,0
Вес, кг	0,756; 0,631–0,856	>89	50,0	87,5
Индекс массы тела, кг/м ²	0,709; 0,579–0,817	>27,5	68,2	72,5
Hb, г/л	0,665; 0,534–0,780	≤126	45,5	87,5
Нахождение в ОИТР, сут	0,656; 0,524–0,772	>2	72,7	50,0

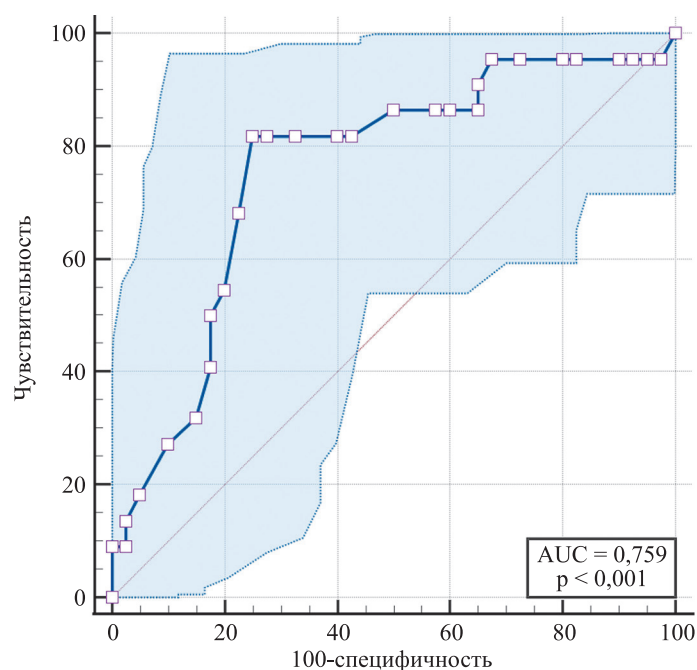


Рис. 1. Прогностическое значение уровня натрия сыворотки крови на момент забора органов для наличия БТ у ЭОД

Fig. 1. Prognostic significance of serum sodium levels at the time of retrieval for the presence of BT in BDDs

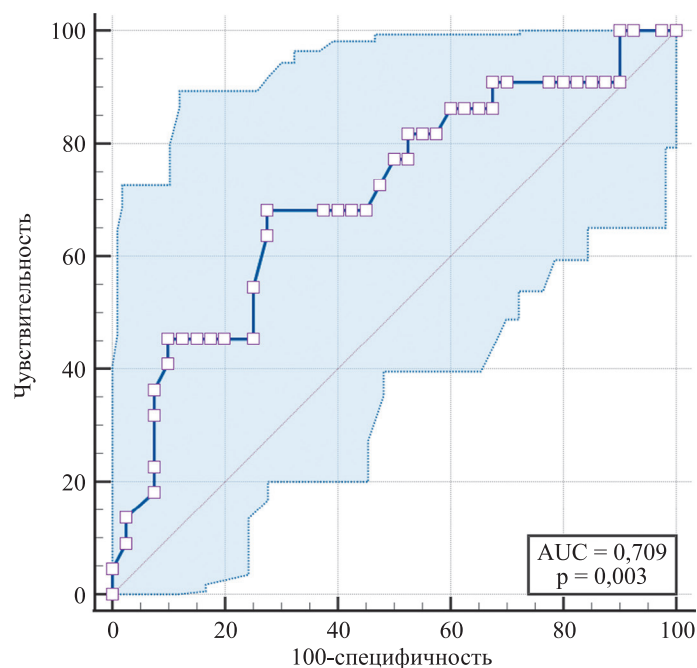


Рис. 2. Прогностическое значение индекса массы тела на момент забора органов для наличия БТ у ЭОД

Fig. 2. Prognostic significance of serum sodium levels at the time of organ retrieval for the presence of BT in BDDs

ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что наиболее значимым фактором в развитии транслокации кишечной микрофлоры у ЭОД являлся уровень натрия в сыворотке крови на момент эксплантации выше 148 ммоль/л и вес ЭОД выше 89 кг (ИМТ >27,5). Кроме того, факторами риска БТ можно считать уровень гемоглобина 126 г/л и ниже, нахождение в ОИТР более 2 суток. Учитывая, что вес и индекс массы тела обладают примерно одинаковой прогностической значимостью, мы считаем, что лучше использовать ИМТ как более объективный показатель, так как он учитывает и рост пациентов.

Наши данные совпадают с данными литературы, где гипернатриемия и избыточная масса тела у ЭОД указывались в качестве факторов, повышающих проницаемость кишечной стенки [8, 9]. Полученные данные следует учитывать при медицинском сопровождении потенциальных органных доноров перед забором органов, так как БТ может сопровождаться эндотоксинемией и приводить к поражению донорских аллографтов, соответственно ухудшая прогноз их нормального функционирования после проведенной трансплантации [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди эффективных органных доноров бактериальная транслокация определяется с частотой 35,5% и сопровождается проникновением бактерий и дрожжеподобных грибов в мезентериальные лимфатические узлы и селезенку. Наличие бактериальной

транслокации ассоциируется с избыточной массой тела, гипернатриемией, длительностью нахождения в условиях ОИТР, а также со снижением уровня гемоглобина на момент эксплантации. Полученные данные необходимо учитывать при медицинском сопровождении потенциальных органных доноров перед эксплантацией, так как БТ может способствовать нарушению функции аллографтов и влиять на результаты пересадок органов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Резник ОН, Резник АО. Социальные основы диалога о посмертном донорстве органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (4): 174–180. Reznik ON, Reznik AO. Social bases for the dialogue on deceased organ donation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (4): 174–180. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-4-174-180>.
2. Салимов УР, Щерба АЕ, Руммо ОО. Бактериальные осложнения после трансплантации печени. Перспективы дальнейших исследований. *Трансплантология*. 2023; 15 (2): 238–250. Salimov UR, Shcherba AE, Rummo OO. Bacterial complications after liver transplantation. Promising directions for further research. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplan-*

- tation. 2023; 15 (2): 238–250. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-2-238-250>.
3. Шабунин АВ, Лоран ОБ, Пушкарь ДЮ, Велиев ЕИ, Минина МГ, Дроздов ПА и др. Комплексный подход к профилактике развития отсроченной функции почечного трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (2): 8–14. *Shabunin AV, Loran OB, Pushkar DY, Veliev EI, Minina MG, Drozdov PA et al.* Integrated strategy for preventing delayed renal graft function. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (2): 8–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-2-8-14>.
4. Кузьмин ДО, Мануковский ВА, Багненко СФ, Резник ОН, Ананьев АН, Воробьева ОА и др. Применение поликлональных антител у доноров со смертью мозга при пересадке почек. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (4): 124–134. *Kuzmin DO, Manukovsky VA, Bagnenko SF, Reznik ON, Ananiev AN, Vorobyeva OA et al.* Use of polyclonal antibodies in brain-dead donors in kidney transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (4): 124–134. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-4-124-134>.
5. Bera KD, Shah A, English MR, Harvey D, Ploeg RJ. Optimisation of the organ donor and effects on transplanted organs: a narrative review on current practice and future directions. *Anaesthesia*. 2020 Sep; 75 (9): 1191–1204. <https://doi.org/10.1111/anae.15037>.
6. Тюрин ЕО, Якубцевич РЭ. Современный взгляд на кондиционирование доноров со смертью головного мозга. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2022; 20 (5): 485–493. *Tsiuryn YO, Yakubtsevich RE.* Modern view on the donor management of brain-dead donors. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2022; 20 (5): 485–493. (In Russ.). <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-5-485-493>.
7. Zirpe K, Gurav S. Brain Death and Management of Potential Organ Donor: An Indian Perspective. *Indian J Crit Care Med*. 2019 Jun; 23 (Suppl 2): S151–S156. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23194. PMID: 31485125; PMCID: PMC6707496.
8. Kane TD, Johnson SR, Alexander JW, Craycraft TK. Bacterial translocation in organ donors: clinical observations and potential risk factors. *Clin Transplant*. 1997; 11 (4): 271–274.
9. Uçar Bİ, Uçar GI. Intestinal Barrier Dysfunction, Bacterial Translocation and Inflammation: Deathly Triad in Sepsis. *Infections and Sepsis Development*. 2021 Oct 27; 303–328. doi: 10.5772/intechopen.99554.
10. Mohareem HA, Fetouh FA, Darwish HM, Ghaith D, Elayashy M, Hussein A et al. Effects of bacterial translocation on hemodynamic and coagulation parameters during living-donor liver transplant. *BMC Anesthesiol*. 2018 Apr 25; 18 (1): 46. doi: 10.1186/s12871-018-0507-7. PMID: 29699477; PMCID: PMC5921288.
11. Rodríguez-Laiz GP, Zapater P, Melgar P, Alcázar C, Franco M, Giménez P et al. Liver Transplantation Group. Bacterial DNA translocation contributes to systemic inflammation and to minor changes in the clinical outcome of liver transplantation. *Sci Rep*. 2019 Jan 29; 9 (1): 835. doi: 10.1038/s41598-018-36904-0. PMID: 30696924; PMCID: PMC6351615.
12. Carron C, Pais de Barros JP, Gaiffe E, Deckert V, Adad-Rezig H, Roubiou C et al. End-Stage Renal Disease-Associated Gut Bacterial Translocation: Evolution and Impact on Chronic Inflammation and Acute Rejection After Renal Transplantation. *Front Immunol*. 2019 Aug 16; 10: 1630. doi: 10.3389/fimmu.2019.01630.

Статья поступила в редакцию 04.04.2024 г.
The article was submitted to the journal on 04.04.2024