

## ФЕНОМЕН ТРАНСЛОКАЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У УМЕРШИХ ОРГАНЫХ ДОНОРОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1</sup>ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

<sup>2</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

В связи с увеличением числа пациентов, состоящих в листе ожидания на трансплантацию органов, сокращением количества пригодных доноров, возрастает потребность в расширении критериев забора органов у доноров. Упрощение подхода к критериям забора, с одной стороны позволяет увеличить количество трансплантаций и снизить смертность в листе ожидания, но, с другой стороны, получить негативное влияние на выживаемость пациентов и срок функциональной активности трансплантатов. Вопросы определения стандартных органных доноров с констатированной смертью головного мозга и параметров допуска доноров с расширенными критериями, использования пула таких доноров, допустимых границ расширения отдельных критериев, посттрансплантационных исходов разработаны и изучены недостаточно и продолжают оставаться предметом многочисленных исследований, результаты которых неоднозначны. В сложившейся ситуации прослеживается вектор на повышение возраста эффективного органного донора, увеличение длительности нахождения донора в отделении интенсивной терапии, более вольной трактовки нарушений многих гомеокинетических констант, в том числе уровня сывороточного натрия, гипергликемии, сдвига кислотно-основного равновесия, рассмотрение к органному донорству пациентов с санированными инфекционными очагами. В этом контексте недостаточно изучены процессы, протекающие в кишечнике потенциального органного донора, особенно в свете увеличения времени их пребывания в отделениях интенсивной терапии.

В данном обзоре литературы представлены последние сведения о транслокации кишечной микрофлоры у умерших органных доноров. Проанализированы современные литературные данные, описывающие этот феномен, и его влияние на посттрансплантационные осложнения у реципиентов паренхиматозных органов.

**Ключевые слова:** умерший органноый донор, транслокация, кишечная микробиота, трансплантация органов, посттрансплантационные осложнения

Трансплантация полностью зависит от наличия жизнеспособных донорских органов, что отражается в хорошо известном тезисе «нет органа – нет трансплантации». Существует высокий дисбаланс между количеством доступных донорских органов и потенциальных реципиентов [1, 2]. Развитие трансплантационных технологий за последние годы продемонстрировало выдающиеся результаты благодаря достижениям и открытиям в своевременной локализации, прекондиционировании, кондиционировании органных доноров, консервации органов, хирургической технике,

анестезиологии и интенсивной терапии, клинической иммуносупрессии и долгосрочном ведении реципиентов. С целью сокращения дистанции между постоянно растущим листом ожидания пациентов на трансплантацию органов и количеством доступных умерших органных доноров, трансплантационное сообщество во всем мире активно прибегает к использованию субоптимальных (маргинальных) доноров, или так называемых доноров с расширенными критериями. Упрощение подхода к критериям забора, с одной стороны, позволяет увеличить количество трансплан-

таций и снизить смертность в листе ожидания, но, с другой стороны, получить негативное влияние на выживаемость пациентов и срок функциональной активности трансплантатов [3, 4].

Повышение риска дисфункции трансплантата, развивающейся в ранний посттрансплантационный период – одно из последствий расширения донорского пула. Кроме того, современная аллокация органов в эпоху компьютеризации с формированием баз данных и алгоритмическим, программным подбором оптимальных пар «донор-реципиент», приводит к тому, что доступные трансплантаты в первую очередь пересаживают наиболее тяжелым пациентам, продолжительное время состоящим в листе ожидания. Последние более подвержены риску возникновения ранних посттрансплантационных осложнений, что также не может не повлиять отрицательно на выживаемость реципиентов, трансплантированных аллогraftов. Вопросы определения стандартных органных доноров с констатированной смертью головного мозга и параметров допуска доноров с расширенными критериями, использования пула таких доноров, допустимых границ расширения отдельных критериев, посттрансплантационных исходов разработаны и изучены недостаточно и продолжают оставаться предметом многочисленных исследований, результаты которых неоднозначны. В сложившейся ситуации прослеживается вектор на повышение возраста эффективного органоного донора, увеличение длительности нахождения донора в отделении интенсивной терапии, более вольной трактовки нарушений многих гомеокинетических констант, в том числе уровня сывороточного натрия, гипергликемии, сдвигу кислотно-основного равновесия, рассмотрению к органному донорству пациентов с санированными инфекционными очагами [5, 6].

В этом контексте недостаточно изучены процессы, протекающие в кишечнике потенциального органоного донора, особенно в свете увеличения времени их пребывания в отделениях интенсивной терапии.

В настоящее время рядом авторов ведется активная расшифровка генома кишечной микрофлоры и переосмысливается патогенез многих заболеваний, на первый взгляд напрямую не связанных с процессами, протекающими в кишечнике. Изучение кишечной микробиоты сопровождается рядом трудноразрешимых задач. Так, более 60% видов микроорганизмов, заселяющих просвет кишечника, не поддаются микробиологическому культивированию и не могут быть выделены в чистой культуре на искусственных питательных средах и, соответственно, не могут быть идентифицированы. Однако развитие технологий совершило прорыв от банального определения вида бактерий до понимания всей сложности их функций и взаимодействий внутри макроорганизма, что дало возможность проанализировать всю совокупность процессов, происходящих в клетке или в локации, где клетка осуществляет свою жизнедеятельность.

Как известно, кишечная микрофлора – сложно организованная, разнообразная и метаболически активная система, которая оказывает многофакторное влияние на макроорганизм. Микробиом неповторим для каждого человека и мало зависит от влияния многих факторов, таких как среда обитания, образ жизни, погрешности диеты и прием лекарственных препаратов. В похожих условиях, несмотря на относительную вариабельность состава между видами микроорганизмов, функции микробиома сохраняются. В кишечной микрофлоре человека наиболее распространены 4 типа бактерий (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*), при этом в геноме самих микроорганизмов, несмотря на схожесть видового состава с бактериями, проживающими в окружающей среде, содержится большее количество уникальных генов, что приводит к высокой степени функциональной избыточности. В микрофлоре кишечника преобладают два типа – *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, активно участвующих в регуляции метаболизма жиров, желчных кислот и поддерживаю-

ших гомеостаз энергетического обмена. В течении всей жизни человека бактерии, живущие в его кишечнике, взаимодействуют с эпителиальными и иммунными структурами кишечной стенки, активируя и поддерживая иммунную систему макроорганизма в целом [7].

Радикальные изменения качественного и количественного состава микроорганизмов у пациентов в критическом состоянии обусловлены многими факторами. Это, прежде всего, гипоксия, гиперкапния, использование лекарственных средств, угнетающих секрецию желудка, вазопрессоров, седатиков и анальгетиков, нарушающих моторику ЖКТ, дефицит нутриентов в кишечнике вследствие парентерального и энтерального питания с недостаточным для микробиоты составом, например, неперевариваемыми углеводами, и, конечно, применение антибактериальных препаратов [7]. Сдавление и ишемия ствола головного мозга, его последующая гибель, вызывают ещё больше системных изменений. На начальном этапе ишемия вазомоторных зон в стволе мозга вызывает системную гипертензию, направленную на восстановление перфузии головного мозга. Повышение системного артериального давления приводит к стимуляции барорецепторов продолговатого мозга, что приводит к брадикардии. Данный процесс может перерасти в неконтролируемый каскад реакций и сопровождается разнообразными нарушениями ритма сердца и изменениями на ЭКГ, обусловленными аномальной симпатической стимуляцией, производимой стволом мозга и гипотензией, связанной с системной вазодилатацией. Ишемизация гипоталамуса и гипофиза ведет к снижению синтеза и секреции тиреоидного гормона, что вносит свой вклад в сердечно-сосудистые нарушения, в то время как недостаток выработки антидиуретического гормона ведет к несахарному диабету. Могут также наблюдаться центральные нарушения терморегуляции, обычно выражающиеся в гипотермии. Реже встречается рефрактерная к терапии

центральная гипертермия, особенно быстро приводящая к выраженным метаболическим нарушениям [8].

Известно, что микроорганизмы, находясь в естественных ареалах обитания в окружающем нас мире ведут активную борьбу за выживание. При критических состояниях макроорганизма деятельность всего микробиома кишечника в организме пациента может быть перенаправлена на выживаемость самого себя, в том числе, за счет макроорганизма [9]. Показано, что у пациентов в критическом состоянии нарушение состава микробиоты в проксимальных отделах кишечника служит предиктором внутрибольничных инфекций, в этиологии которых преобладают микроорганизмы кишечной группы. При этом терапевтическое воздействие на кишечник способно существенно снизить частоту инфекционных осложнений и летальность [10]. При ухудшении условий жизнедеятельности первыми подвергаются деструкции микробные биопленки симбионтов, например, бифидобактерии и лактобактерии прекращают свою жизнедеятельность или исчезают совсем, а другие, например, энтеробактерии, стафилококки — вместо обычных колоний формируют биоматрикс в верхних отделах пищеварительного тракта, что проявляется повышением проницаемости кишечного барьера и системными реактивными проявлениями. Потеряв участок биообитания, выжившие бактерии во взвешенной форме попадают в системный кровоток, подыскивая более благоприятные условия для своей жизнедеятельности. Устойчивые к факторам защиты и нечувствительные ко многим антибактериальным лекарственным средствам микроорганизмы адгезируются на микротромбах, в экссудате, поврежденном эпителии или эндотелии сосудов, формируя гнойно-воспалительные очаги во внутренней среде организма человека [7].

По мнению ряда авторов, один из механизмов формирования эндотоксемии при критических состояниях различной этиологии заключается в увеличении по-



тока токсичных веществ из кишечника за счет повышения проницаемости кишечного барьера и усиления вирулентности и инвазивности условно-патогенной кишечной флоры. С транслокацией во внутреннюю среду кишечных микробных токсинов, в том числе липополисахаридов, запускающих системную воспалительную реакцию, связывают развитие гнойно-септических осложнений и полиорганной недостаточности. Однако в литературе отсутствуют сведения о решении проблемы лечебного воздействия на патологическую кишечную транслокацию эндотоксикантов во внутреннюю среду организма [7].

Современными исследователями эндотоксин, или липополисахарид грамотрицательных бактерий, являющийся одним из самых древних антигенов биологической природы, рассматривается как важнейшее иницирующее звено поддержания гомеостатического равновесия и стимуляции иммунных реакций. Липополисахарид, высвобождаясь при гибели грамотрицательной флоры кишечника, проникает через слизистую кишечника, воротную вену в печень и далее в общую циркуляцию, где активизирует ряд биологических систем: систему коагуляции, комплемента, клетки крови – моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, а также эндотелиоциты с иницированием выхода множества медиаторов.

Массивная неконтролируемая транслокация эндотоксина приводит к резкому нарушению баланса провоспалительных и противовоспалительных реакций с активацией цитокиновых каскадов, клинически проявляющихся тяжелой системной воспалительной реакцией, что в дальнейшем может перерасти в полиорганную недостаточность [11].

Длительная системная липополисахаридемия может приводить и к связыванию липополисахарида со специфическими антителами с образованием нерастворимых циркулирующих иммунных комплексов, способных вызывать острую местную воспалительную реакцию и развитие аутоаллергических процессов в органах-ми-

шенях, в том числе и в стенке кишечника. Захваченные макрофагами нерастворимые циркулирующие иммунные комплексы не могут метаболизироваться за короткое время и поэтому остаются источником постоянного активирующего стимула, который вызывает высвобождение цитокинов, интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли альфа, что еще более усиливает повреждение тканей. Постоянно усиливающееся влияние иммунной системы в кишечнике приводит к активации патогенной микрофлоры, что способствует дальнейшему нарастанию транслокации через кишечный барьер. В настоящее время общепризнано, что успех лечения заболеваний с доказанной эндотоксиновой агрессией зависит от поддержания кишечного барьера и функции макрофагов печени [11].

В последние годы являются объектами углубленного изучения взаимосвязь транслокационных процессов и функциональной активности специализированных макрофагов печени, являющихся частью ретикулоэндотелиальной системы, при различных тяжелых поражениях печени. Например, при оперативном лечении пациентов с механической желтухой на фоне резких перепадов давления в желчевыводящих путях последовательно развиваются функциональные и морфологические изменения печени с прогрессированием острой печеночной недостаточности. В этих условиях создаются дополнительные предпосылки для роста концентрации бактериального липополисахарида в крови и декомпенсации детоксицирующей функции печени [12, 13].

При трансплантации почки и печени реципиенты, аллографты для пересадки которым были извлечены у умершего донора с бьющимся сердцем, имеют значительно более высокий уровень после-трансплантационных 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 [14]. Ухудшение результативности трансплантологической помощи нельзя объяснить только лишь различием в антигенном составе пары «донор-реципиент». Имеется ряд источников, подтверждающих, что мощность иммунного ответа в более тесной взаимосвязи с уровнем повреждения донорского органа, а не со степенью различия в антигенах донора и реципиента [15]. Лимфоциты реагируют на триггеры воспаления, которые выделяются из поврежденных в результате воздействия патогенов, цитокинов и механических повреждений клеток, и запускают цитотоксические реакции, приводящие к поражению и дисфункции органа. Понимание того, что уровень травматизации (в том числе и эндотоксинами) донорского аллографта приводит к более фатальным последствиям, нежели антигенная несовместимость, требует углубленного всестороннего изучения данной проблематики [16].

В последнее время участилось использование высокоинвазивных диагностических методик для обследования потенциальных органных доноров. В частности, рутинно применяется диагностическая лапароскопия. Однако по данным некоторых авторов, даже кратковременное повышение внутрибрюшного давления при проведении данного вида обследования приводит к повышению риска кишечной транслокации [17].

Сложные механизмы взаимодействия в системе кишечник – внутренние органы у потенциального органный донора вызывают интерес многих авторов, особенно на фоне повышенного внимания трансплантологов Республики Беларусь к необходимости начала проведения трансплантации тонкого кишечника [16]. Данный вид трансплантации рассматривается на сегодняшний день как единственный метод лечения, способный длительно обеспечить удовлетворительное качество жизни пациентам с энтеральной недостаточностью, которые также в ряде случаев имеют осложнения, связанные с длительным использованием парентерального питания. За последние 10

лет в мировой трансплантологии отмечается рост числа трансплантаций тонкой кишки и улучшение результатов данной операции, что связано с совершенствованием методов подготовки трансплантируемого органа, хирургической техники, иммуносупрессивной терапии и послеоперационного ведения [18].

При массивной транслокации кишечной микробиоты, сопровождающей различные, хорошо изученные патологические состояния, бактериемия и эндотоксемия приводят к выраженному поражению целевых органов, с развитием клиники полиорганной недостаточности. Данный процесс доказан, скрупулезно изучен и подробно освещен в клинических руководствах и рекомендациях [9, 13-18]. Однако из года в год трансплантологическая служба продолжает терять органы, изначально пригодные для трансплантации, как ввиду сложности и затратности курации данной категории пациентов, так и ввиду высокой требовательности хирургов-трансплантологов к аллографтам, полученным у этих пациентов. Процесс транслокации кишечной микробиоты у пациента в отделении интенсивной терапии, протекающий либо без выраженной органный дисфункции, либо вообще без клинически значимого вовлечения органов-мишеней, в значительной мере не влияет на лечение, тактику и прогноз у этой категории пациентов.

Ситуация меняется в случае, когда бессимптомная транслокация кишечной микробиоты имеет место у потенциальных доноров. Внутренние органы умершего донора вначале подвергаются запредельному стрессу ввиду системных нарушений при гибели головного мозга, затем вынуждены будут функционировать в условиях не всегда сбалансированной интенсивной терапии при кондиционировании, затем последует хирургическая агрессия, тепловая и холодовая ишемии, транспортировка, трансплантация, включение в кровоток и массивная системная иммуносупрессия.

Как отреагирует орган после данных воздействий, если он подвергался дли-

тельному контакту с агрессивными микробными агентами и продуктами их жизнедеятельности в организме донора, как вовремя диагностировать транслокацию, предотвратить её при кондиционировании органов доноров в будущем? Вопрос остается открытым и требует дополнительного изучения.

### *Библиографический список*

1. Виноградов, В.Л. Ведение потенциального донора со смертью мозга (часть 1) / В.Л. Виноградов // Трансплантология. – 2014. – №3. – С. 23-31.
2. Виноградов, В.Л. Ведение потенциального донора со смертью мозга (часть 2) / В.Л. Виноградов // Трансплантология. – 2015. – №1. – С. 41-47.
3. Merion, R.M. Current status and future of liver transplantation / R.M. Merion // Semin. Liver Dis. – 2010. – Vol. 30, N. 4. – P. 411-421.
4. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году. VII сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, Я.Г. Мойсюк, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – № 2. – С. 7-22.
5. The difficulty in defining extended donor criteria for liver grafts: The Eurotransplant experience / G.R. Silberhumer [et al.] // Transpl. Int. – 2013. – Vol. 26(10). – P. 990-998.
6. Pinna, A.D. Bridge Too Far: We Have Overstepped the Line for Extended Deceased Donors / A.D. Pinna, F. Neri, M.A. Ravaioli // Liver Transplantation. – 2014. – Vol. 20 (2). – P. 6-8.
7. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор) / Е.А. Черневская [и др.]. // Общая реаниматология. – 2018. – № 14 (5). – С. 96-119.
8. Brain death induces inflammation in the donor intestine / L.G. Koudstaal [et al.] // Transplantation. – 2008. – Vol. 86. – P. 148-154.
9. Naak, B.W. Microbiota-targeted therapies on the intensive care unit / B.W. Naak, M. Levi, W.J. Wiersinga // Current Opinion in Critical Care. – 2017 – Vol. 23 (2) – P. 167-174.
10. Шлык, И.В. Инфекционные осложнения после колопроктологических операций: эпидемиология, патогенез и профилактика / И.В. Шлык [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – №12(6). – С. 86-93.
11. Яковлев, А.Ю. Влияние инфузионных антигипоксантов на циркуляцию микробного эндотоксина у больных с механической желтухой / А.Ю. Яковлев, Н.В. Заречнова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – № 2(76) – С. 28-31
12. The microbiome and critical illness / R.P. Dickson [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine. – 2016. – Vol. 4 (1). – P. 59-72.
13. Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients / G. Lapichino [et al.] // Journal of Medical Microbiology. – 2008. – Vol. 57. – P. 1007-1014.
14. Характеристика посмертных органов доноров в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского и донорских стационарах ФМБА России (2008-2017 гг.) / В.Л. Виноградов [и др.] // Трансплантология. – 2018. – №3(10). – С. 185-196.
15. Современный взгляд на посмертное донорство органов. Опыт ФГБУ «ФНЦТИО имени академика В.И. Шумакова» / С.С. Мещерин [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2017. – №7(1). – С. 25-33.
16. Применение трупных венозных аллографтов в резекционной хирургии печени и поджелудочной железы / А.Е. Щерба [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – №21(2). – С. 32-38.
17. Роль кишечной транслокации в генезе эндотоксемии при острых отравлениях и детоксикационный эффект кишечного лаважа / В.А. Маткевич [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2015. – № 4. – С. 16-21.
18. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году. XI сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – №21(3). – С. 7-32.



O.V. Petkevich, Z.A. Dundarov

## THE PHENOMENON OF INTESTINAL MICROBIOTA TRANSLOCATION OF DECEASED ORGAN DONORS (REVIEW OF LITERATURE)

Due with the increase of the number of patients on the waiting list for organ transplantation, the reduction of the number of suitable donors, increasing the need to expand the criteria for collection organs from donors. Simplification of criteria allows increasing the number of transplants and reducing mortality in the waiting list, but receive a negative impact on the survival of patients and time of functional activity of transplants. The identification of donors with reported brain death has not been sufficiently studied and continues to be the subject of numerous studies. There is an increase in the age of an effective donor and an increase of donor's hospitalization in the intensive care unit. In this situation, the processes in the donor's gut are not sufficiently studied, especially in light of the increase of their time in intensive care units. With dysfunction of a transplant the additional efforts directed to prevention and fight against infectious complications are often necessary. It leads to growth of terms of hospitalization and serious rise in price of treatment in this category of patients. In this case, transfer of infections from the donor of organs to the recipient represents serious potential risk of receiving infectious complications and death, which needs to be compared with risk of death of the patient without transplantation. Nevertheless, the increasing gap between the number of donors and the number of the persons expecting organ transplantation forces to consider each potential donor, irrespective of the status of an infection as it is a compulsory measure for minimization of mortality in the waiting list. The last data on a translocation of intestinal microflora at the died organ donors are presented in this review of literature. Modern literary data the describing this phenomenon, and its influence on post-transplant complications at recipients of parenchymal organs are described and analyzed.

**Key words:** *deceased organ donor, translocation, intestinal microbiota, organ transplantation, post-transplant complications*

Поступила 21.02.2019