

А. Л. Липницкий¹, А. В. Марочков²

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У ДОНОРОВ СО СМЕРТЬЮ МОЗГА

УЗ «Могилёвская областная клиническая больница»,¹
УО «Витебский государственный медицинский университет»²

Кондиционирование функциональных систем и правильное медицинское сопровождение потенциального донора должно обязательно включать своевременную оценку, быстрое распознавание и устранение органной дисфункции и недостаточности функциональных систем.

Целью исследования было изучить динамику показателей органной дисфункции и С-реактивного белка (СРБ) у доноров со смертью мозга.

Материалы и методы. В проспективное исследование было включено 106 доноров органов и/или тканей со смертью мозга, которым проводилась интенсивная терапия в отделениях анестезиологии и реанимации Могилевской области с 1.01.2020 по 1.11.2023 гг.

Результаты. У умерших доноров с 1 по 4 сутки интенсивной терапии происходило статистически значимое увеличение СРБ: в 1с – 13,3 (3,86; 29,1) мг/л, 2с – 85 (45,4; 140,6) мг/л ($p < 0,0001$ vs 1с), 3с – 135,3 (73,6; 238,2) мг/л ($p < 0,0001$ vs 2с), 4с – 219,7 (112,7; 326,4) мг/л ($p < 0,0001$ vs 3с). На 5с–7с уровень СРБ статистически достоверно не изменялся. Выявлена умеренная корреляция уровня СРБ с уровнем креатинина ($R = 0,37$), мочевины ($R = 0,34$), общего белка ($R = -0,32$), холестерина ($R = -0,27$). С 1 по 4 сутки у потенциальных доноров происходило статистически значимое снижение концентрации общего белка и холестерина. Также во 2–6-е сутки происходило нарастание уровня креатинина и мочевины по сравнению с исходным уровнем.

Заключение. СРБ у доноров органов и тканей может использоваться как количественный кумулятивный показатель наличия системного воспалительного ответа и полиорганной дисфункции.

Ключевые слова: С-реактивный белок, органная дисфункция, полиорганная недостаточность, трансплантация, смерть мозга, потенциальный донор, донор органов.

A. L. Lipnitski, A. V. Marochkov

DYNAMICS OF INDICATORS OF ORGAN DYSFUNCTION AND C-REACTIVE PROTEIN IN DONORS WITH BRAIN DEATH

Conditioning of functional systems and proper medical support of a potential donor must necessarily include timely assessment, rapid recognition and elimination of organ dysfunction and functional system failure.

The aim of the study was to investigate the dynamics of organ dysfunction indicators and C-reactive protein (CRP) in brain-dead donors.

Materials and methods. The prospective study included 106 brain-dead organ and/or tissue donors who underwent intensive care in the anesthesiology and resuscitation departments of the Mogilev region from 01.01.2020 to 1.11.2023.

Results. In deceased donors statistically significant increase in CRP was observed from day 1 to day 4 of intensive care: in day 1d – 13.3 (3.86; 29.1) mg/l, 2d – 85 (45.4; 140.6) mg/l ($p < 0.0001$ vs 1d), 3d – 135.3 (73.6; 238.2) mg/l ($p < 0.0001$ vs 2d), 4d – 219.7 (112.7; 326.4) mg/l ($p < 0.0001$ vs 3d). On days 5–7, CRP level did not change statistically significantly. A moderate correlation was found between the CRP level and the level of creatinine ($R = 0.37$), urea ($R = 0.34$), total protein ($R = -0.32$), cholesterol ($R = -0.27$). From day 1 to day 4, potential donors showed a statistically significant decrease in the concentration of total protein and cholesterol. Also, on days 2 to 6, there was an increase in the level of creatinine and urea compared to the initial level.

Conclusion. CRP in organ and tissue donors can be used as a quantitative cumulative indicator of the presence of a systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction.

Key words: C-reactive protein, organ dysfunction, multiple organ failure, transplantation, brain death, potential donor, organ donor.

Дефицит донорских органов для трансплантации является самой главной проблемой трансплантологии [1–2]. У пациентов с необратимым повреждением головного мозга возникает множество различных нарушений гомеостаза, недостаточная коррекция которых, может привести к невозможности использования в случае наступления смерти мозга (СМ) органов для трансплантации [3].

Кондиционирование функциональных систем и правильное медицинское сопровождение потенциального донора должно обязательно включать своевременную оценку, быстрое распознавание и устранение органной дисфункции и недостаточности функциональных систем [4]. Все это должно привести к увеличению как количества, так и качества донорских органов, пригодных для трансплантации [5].

С целью оценки функции органов, наличия дисфункции или недостаточности у потенциального донора проводят обязательные биохимические лабораторные исследования (определение креатинина и мочевины, активности печеночных ферментов и др.). Также, у потенциального донора обязательно проводится исследование маркеров наличия системного воспалительного ответа (белки острой фазы воспаления, С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин и др.) [4]. Данные показатели, совместно с инструментальной оценкой конкретного органа, применяются для принятия решения о возможности проведения эксплантации у умершего донора.

СРБ является самым простым и недорогим для лабораторного определения белком острой фазы воспаления. Важная особенность

С-реактивного белка – это его значительное повышение, не только при инфекционной природе системного воспалительного ответа, но и при различных процессах, сопровождающихся неинфекционным воспалением и разрушением тканей (травмы, ожоги, операции), в том числе, и при тяжелых повреждениях головного мозга [6].

На данное время отсутствуют работы, в которых бы оценивалась динамика лабораторных показателей воспалительного ответа и органной дисфункции/недостаточности у потенциальных доноров со смертью мозга во время проведения им интенсивной терапии в отделениях анестезиологии и реанимации (ОАиР).

В связи с этим, целью исследования было изучить динамику показателей органной дисфункции и С-реактивного белка у доноров со смертью мозга.

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование было включено 106 доноров органов и/или тканей со смертью мозга, которым проводилась интенсивная терапия и последующее медицинское сопровождение в отделениях анестезиологии и реанимации Могилевской области с 1.01.2020 по 1.11.2023 гг. Исследование было проведено в рамках гранта Президента Республики Беларусь в здравоохранении (Распоряжение Президента Республики Беларусь от 19.01.2018 г. № 32рп). На проведение данного исследования было получено согласие Комитета по этике УЗ «Могилевская областная клиническая больница».

Возраст донора был равен 51 (44; 57) год (минимальный возраст – 29 л., максимальный –

66 л.). Масса тела была равна 80 (70; 90) кг, рост – 170 (165; 178) см, индекс массы тела – 26,8 (24,2; 29,4) кг/м². Доноров мужского пола было 56 (52,8 %), женского – 50 (47,2 %).

Основными диагнозами, которые приводили к смерти головного мозга, были: нетравматические внутримозговые кровоизлияния (внутричерепное или субарахноидальное кровоизлияние), $n = 74$ (69,8 %); ишемические повреждения головного мозга (инфаркт головного мозга, постгипоксическая энцефалопатия), $n = 15$ (14,2 %); черепно-мозговые травмы, $n = 17$ (16 %).

В процессе интенсивной терапии пациентам устанавливалось состояние смерти мозга врачебным консилиумом с проведением двух неврологических обследований с интервалом не менее 6 часов в соответствии с общепризнанными международными критериями и действующими нормативно-правовыми актами Республики Беларусь [7]. Время от начала интенсивной терапии в ОАиР до констатации смерти мозга было равно 102 (77; 140,3) ч.

Во время проведения интенсивной терапии и медицинского сопровождения состояние потенциального донора ежедневно оценивалось с применением лабораторных (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, электролитный и кислотно-основной состав артериальной крови) и обязательных инструментальных методов обследования (рентгенография легких (при поступлении и при констатации СМ), УЗИ органов брюшной полости и почек, сердца). Всем донорам также проводили определение уровня СРБ (референтные значения в сыворотке крови 0–5 мг/л). Указанные лабораторные обследования проводили донорам при поступлении в ОАиР (1 сутки (1с)) и каждые последующие сутки до проведения операции по забору органов (со вторых по седьмые сутки включительно (2с–7с)).

Статистический анализ полученных результатов был проведен с применением программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Проверка полученных данных на нормальность распределения была проведена с применением теста Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk Test). В случае нормального распределения полученные данные представлялись средним значением и стандартным отклонением ($M \pm SD$), а в случае рас-

пределения, отличного от нормального, данные представлялись в виде медианы и квартилей (Me (LQ; UQ)). С целью оценки значимости различий между зависимыми группами использовали тест Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test). Оценка наличия корреляции проводилась с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Spearman rank, R). Отличия считались достоверными при $p < 0,05$. При проведении множественных сравнений проводилась корректировка значений p с использованием поправки Бонферрони (Bonferonni).

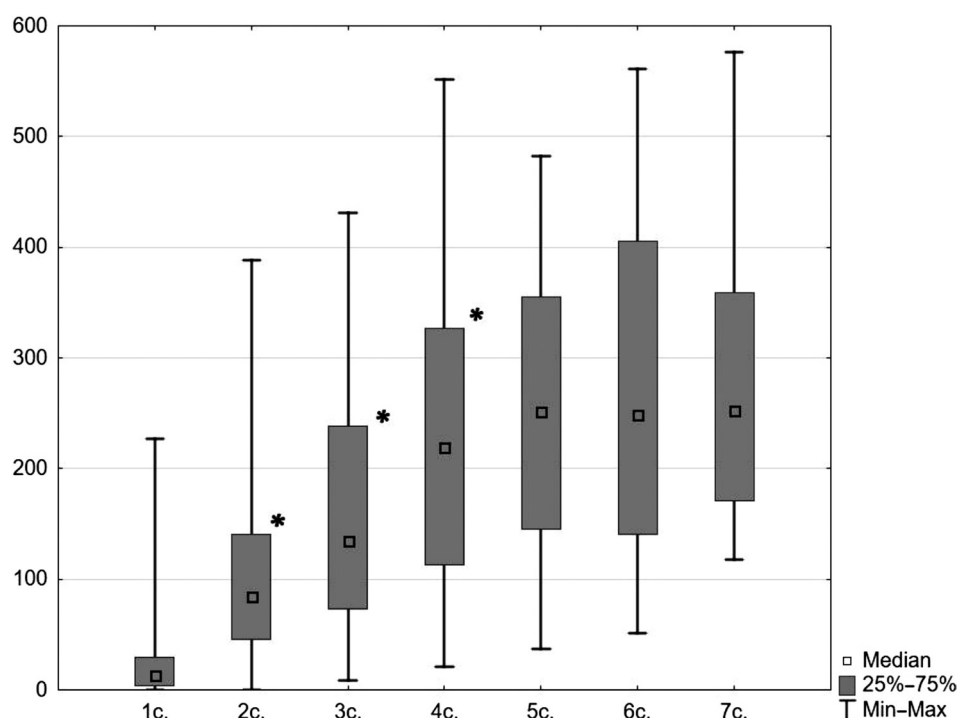
Результаты и обсуждение

Полученные результаты динамики С-реактивного белка у потенциальных доноров с 1 по 7 сутки интенсивной терапии представлены на рисунке 1.

Было выявлено статистически достоверное увеличение С-реактивного белка с 1 по 4 сутки. Уровень СРБ при поступлении в ОАиР был равен 13,3 (3,86; 29,1) мг/л (максимальное значение – 227 мг/л). При этом в пределах референтных границ СРБ был у 14 (13,2 %) пациентов. На вторые сутки СРБ статистически значимо увеличился до 85 (45,4; 140,6) мг/л (максимальное значение – 388,5 мг/л), $p < 0,0001$ vs 1с. В пределах референтных границ СРБ был только у 2 (1,9 %) пациентов. На 3 сутки происходило дальнейшее увеличение СРБ до 135,3 (73,6; 238,2) мг/л (максимальное значение – 430,7 мг/л), $p < 0,0001$ vs 2с. На 4с уровень СРБ увеличился до 219,7 (112,7; 326,4) мг/л (максимальное значение – 551,4 мг/л), $p < 0,0001$ vs 3с. На последующие сутки наблюдения уровень СРБ статистически значимо не менялся (рисунок 1).

Таким образом, в первые четверо суток после необратимого поражения головного мозга наблюдается статистически значимое увеличение СРБ в 50 и более раз от референтных значений. Уровень СРБ при этом отражает степень неинфекционного воспалительного ответа в результате повреждения клеток и тканей головного мозга, происходящее при его необратимом повреждении.

Была проанализирована динамика отдельных биохимических показателей, характеризующих наличие органной дисфункции/недостаточности, у потенциальных доноров органов (таблица 1). С 1 по 4 сутки у потенциальных



* $p < 0,0001$, сравнение 1с vs 2с, 2с vs 3с, 3с vs 4с, Wilcoxon Matched Pairs Test

Рисунок 1. Динамика С-реактивного белка у потенциальных доноров 1–7 сутки

доноров происходило статистически значимое снижение концентрации общего белка и холестерина. Также во 2–6 сутки происходило нарастание уровня креатинина и мочевины по сравнению с исходным уровнем (таблица 1).

Корреляционный анализ между уровнем СРБ и биохимическими показателями с 1 по 7 сутки выявил наличие умеренной положительной корреляции с уровнем креатинина ($R = 0,37$, $p < 0,00001$) и мочевины ($R = 0,34$, $p < 0,00001$). И умеренную отрицательную

корреляцию СРБ с концентрацией общего белка ($R = -0,32$, $p < 0,00001$) и холестерина ($R = -0,27$, $p < 0,00001$). Корреляции СРБ с уровнем печеночных ферментов выявлено не было.

В данном исследовании был проведен анализ динамики СРБ и показателей органной дисфункции/недостаточности у потенциальных доноров органов и/или тканей с 1 по 7 сутки интенсивной терапии в ОАиР. Исследований для сравнения, где бы совместно анализиро-

Таблица 1. Показатели органной дисфункции/недостаточности на 1–7 сутки*

	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки	6 сутки	7 сутки
Общий белок, г/л	70,3 (61,1; 76,6) ¹	63,7 (59,9; 69,8)	61,6 (54,9; 67)	56,9 (51,5; 61,5)	58,5 (51,9; 63,4)	53,9 (50,3; 62,7)	52,8 (49,3; 58)
Общий билирубин, мкмоль/л	12,3 (8,1; 15,7)	11,3 (9,4; 17,2)	10,7 (8,1; 16,3)	9,4 (7,3; 12,5)	11 (7,8; 13,2)	10,6 (6,9; 15)	9,5 (6,2; 13,9)
Креатинин, мкмоль/л	91 (75; 107,9) ²	109,6 (86; 142,7)	122,3 (92; 159,9)	126,3 (95,8; 169,6)	130,9 (87,1; 189,8)	117,9 (66,5; 170)	95,7 (73,9; 109)
Мочевина, ммоль/л	5,3 (4; 6,9) ²	6,7 (4,9; 9)	7,4 (5,4; 9,4)	6,8 (5,3; 9,9)	7,7 (5,1; 12,6)	7,9 (4,8; 10,7)	7 (6,1; 8,7)
АЛТ, ед/л	26,8 (17,6; 55,8)	22 (16,3; 44,2)	31 (18,7; 55,8)	34,8 (20,3; 64,7)	39,4 (17,2; 61,7)	41,3 (17,7; 61,9)	35,9 (16,7; 63,1)
АСТ, ед/л	36,8 (36,6; 37,8)	40,6 (25,8; 68,7)	52,8 (31; 102,2)	56,8 (33,5; 115,5)	57,3 (29,3; 120,4)	48,3 (31,2; 86,6)	54,4 (25,9; 126,1)
Холестерин, ммоль/л	5,5 (4,6; 6,6) ¹	4,7 (3,9; 5,8)	4,5 (3,7; 5,2)	4,1 (3,3; 4,9)	4 (3,6; 4,8)	3,8 (3,4; 4,3)	4,1 (3; 5,2)

* сравнение показателей на разные сутки (Wilcoxon Matched Pairs Test): ¹ – 1с vs 2с, 2с vs 3с, 3с vs 4с ($p < 0,001$); ² – 1с vs 2, 3, 4, 5, 6с ($p < 0,01$).

валась динамика биохимических показателей полиорганной дисфункции и СРБ у доноров со смертью мозга с момента их поступления в стационар нами обнаружено не было.

Было установлено, что уровень С-реактивного белка увеличивается у потенциальных доноров с 1 по 4 сутки. Статистически значимого увеличения или снижения уровня СРБ в дальнейшие дни наблюдения (5–7 сутки) также не происходит. Такое длительное нарастание уровня СРБ, с учетом его более быстрого достижения максимума при других патологических процессах [8], по-видимому, связано с наложением на тяжелое повреждение головного мозга патологических процессов начала смерти мозга (катехоламинергический шторм с высвобождением множества провоспалительных цитокинов) [9]. При этом, в некоторых исследованиях у пациентов с тяжелым поражением ГМ было показано, что уровень С-реактивного белка связан не только с летальностью, но и с тяжестью неврологических исходов [10].

При анализе биохимических показателей было установлено, что уровень общего белка и холестерина у потенциальных доноров достоверно снижается с 1 по 4 сутки интенсивной терапии. По-видимому, ключевым в повреждении органов и систем у пациентов с произошедшей смертью мозга вследствие его необратимого поражения является снижение гемодинамики в результате нарушения работы гипоталамо-гипофизарной системы и утраты сосудистого тонуса [4]. По мере прогрессирования гипотензии, трудно корригирующейся введением вазопрессорных лекарственных средств, происходит переход полиорганной дисфункции в недостаточность. Выявленная в данном исследовании корреляция уровня СРБ с уровнем креатинина, мочевины и общим белком может демонстрировать, что большой вклад в развитие полиорганной дисфункции у пациентов со смертью мозга вносит и уровень выделяемых катехоламинов и других биологически активных медиаторов воспаления. При этом, появление полиорганной недостаточности вследствие развития сепсиса или септического шока у доноров, включенных в исследование, было исключено (абсолютное противопоказание к забору органов и/или тканей).

Таким образом, увеличение СРБ у потенциальных доноров в большом диапазоне, в отличие от других показателей воспалительного

ответа, дает возможность использования данного показателя как количественного критерия неинфекционного воспаления и повреждения органов у доноров со смертью мозга.

Ограничением нашего исследования является отсутствие изучения влияния динамики показателей СРБ и полиорганной дисфункции/недостаточности во время интенсивной терапии и кондиционирования на эффективность трансплантаций органов от умерших доноров. В связи с этим, необходимы дальнейшие исследования по изучению возможности использования определения уровня СРБ как маркера системного воспаления и органного повреждения у доноров со смертью мозга.

Выводы

1. Было выявлено статистически достоверное увеличение уровня СРБ у доноров со смертью мозга с 1 по 4 сутки интенсивной терапии.
2. У доноров со СМ имеется умеренная корреляция уровня СРБ с уровнем креатинина ($R = 0,37$), мочевины ($R = 0,34$), общего белка ($R = -0,32$), холестерина ($R = -0,27$).
3. С-реактивный белок у доноров органов и тканей можно использовать как количественный кумулятивный показатель наличия системного воспалительного ответа и полиорганной дисфункции.

Литература

1. Руммо, О. О. Семь лет трансплантации печени в Республике Беларусь. Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 100–104. – doi: 10.15825/1995-1191-2015-2-100-104.
2. Становление и развитие трансплантации органов в Республике Беларусь / И. И. Пикиреня, Б. С. Пиров, С. В. Коротков [и др.] // Хирургия. Восточная Европа. – 2016. – № 2(18). – С. 258–266.
3. Щастный, А. Т. Достижения и проблемы трансплантологии на современном этапе / А. Т. Щастный, Е. В. Михневич // Вестник ВГМУ. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 7–16. – doi: 10.22263/2312-4156.2018.5.7.
4. Медицинское сопровождение умершего донора со смертью головного мозга / В. В. Хмара, С. В. Головинский, А. Е. Щерба [и др.] // Здравоохранение (Минск). – 2021. – № 3(888). – С. 35–43.
5. Калачик, О. В. Донорзависимые факторы риска развития ранней дисфункции аллографта при трупной трансплантации почки / О. В. Калачик // Медицинские новости. – 2018. – № 4(283). – С. 37–41.
6. Вельков, В. В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. – 2015. – 117 с.

7. Констатация смерти головного мозга: учеб.-метод. пособие / В. В. Хмара [и др.]. – Минск: Альфа-книга, 2022. – 80 с.

8. Динамика содержания С-реактивного белка в сыроворотке крови при анестезиологическом обеспечении хирургических вмешательств / В. А. Дудко [и др.] // Вестник ВГМУ. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 59–65. – doi: 10.22263/2312-4156.2020.1.59.

9. *The proinflammatory environment in potential heart and lung donors: prevalence and impact of donor management and hormonal therapy* / R. V. Venkateswaran [et al.] // Transplantation. – 2009. – Vol. 88, № 4. – P. 582–8. – doi: 10.1097/TP.0b013e3181b11e5d.

10. *Serum procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis and outcome in patients with neurotrauma and subarachnoid haemorrhage* / E. Oconnor [et al.] // Anaesth Intensive Care. – 2004. – Vol. 32, № 4. – P. 465–70. – doi: 10.1177/0310057X0403200402.

References

1. Rummo, O. O. Sem' let transplantacii pecheni v Respublike Belarus'. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 100–104. – doi: 10.15825/1995-1191-2015-2-100-104.

2. Stanovlenie i razvitie transplantacii organov v Respublike Belarus' / I. I. Pikirenya, B. S. Pirov, S. V. Korotkov [et al.] // Hirurgiya. Vostochnaya Evropa. – 2016. – № 2(18). – С. 258–266.

3. Shchastnyj, A. T. Dostizheniya i problemy transplantologii na sovremennom etape / A. T. Shchastnyj,

E. V. Mihnevich // Vestnik VGMU. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 7–16. – doi: 10.22263/2312-4156.2018.5.7.

4. *Medicinskoe soprovozhdenie umershego donora so smert'yu golovnogogo mozga* / V. V. Hmara, S. V. Golovinskij, A. E. Shcherba [et al.] // Zdravoohranenie (Minsk). – 2021. – № 3(888). – С. 35–43.

5. Kalachik, O. V. Donorzavisimye faktory riska razvitiya rannej disfunkcii allograftapri trupnoj transplantacii pochki / O. V. Kalachik // Medicinskie novosti. – 2018. – № 4(283). – С. 37–41.

6. Vel'kov, V. V. Kompleksnaya laboratornaya diagnostika sistemnyh infekcij i sepsisa: S-reaktivnyj belok, prokal'citonin, presepsin. – 2015. – 117 s.

7. Konstatatsiya smerti golovnogogo mozga: ucheb.-metod. posobie / V. V. Hmara [et al.] – Minsk: Al'fa-kniga, 2022. – 80 s.

8. *Dinamika soderzhaniya S-reaktivnogo belka v syvotke krvi pri anesteziologicheskom obespechenii hirurgicheskikh vmeshatel'stv* / V. A. Dudko [et al.] // Vestnik VGMU. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 59–65. – doi: 10.22263/2312-4156.2020.1.59.

9. *The proinflammatory environment in potential heart and lung donors: prevalence and impact of donor management and hormonal therapy* / R. V. Venkateswaran [et al.] // Transplantation. – 2009. – Vol. 88, № 4. – P. 582–8. – doi: 10.1097/TP.0b013e3181b11e5d.

10. *Serum procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis and outcome in patients with neurotrauma and subarachnoid haemorrhage* / E. Oconnor [et al.] // Anaesth Intensive Care. – 2004. – Vol. 32, № 4. – P. 465–70. – doi: 10.1177/0310057X0403200402.

Поступила 24.03.2025 г.