

ВЛИЯНИЕ НА ХИПЕРНАТРИЕМИЯТА ПРИ ОРГАНЕН ДОНОР С МОЗЪЧНА СМЪРТ ВЪРХУ ФУНКЦИЯТА НА ЧЕРНОДРОБНАТА ПРИСАДКА

Боряна Георгиева, Боряна Найденова

*Катедра „Анестезиология, спешна и интензивна медицина“, Факултет по медицина,
Медицински университет – Варна*

IMPACT OF HYPERNATREMIA ON LIVER GRAFT FUNCTION IN BRAIN-DEAD ORGAN DONORS

Boryana Georgieva, Boryana Naydenova

*Department of Anaesthesiology, Emergency, and Intensive Medicine, Faculty of Medicine,
Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Хипернатриемията е често срещано състояние при пациенти с мозъчна смърт, а корекцията ѝ е ключов момент от кондиционирането им за органен донор. Овладеяването ѝ представлява трудност за медицинските специалисти и се смята, че тя влияе върху функцията на чернодробната присадка. Целта на настоящия обзор е обобщение на наличните резултати, описващи връзката между хипернатриемията при органен донор с мозъчна смърт и успеха от чернодробната трансплантация. Смята се, че тя може да доведе до висока честота на отхвърляне на чернодробната присадка. Други изследвания показват, че серумните нива на натрия при донора не повлияват клиничните резултати. Липсват категорични литературни данни, подкрепящи изцяло една от двете тези.

Ключови думи: пациенти с мозъчна смърт, хипернатриемия, чернодробна трансплантация, функция на чернодробна трансплантация

ABSTRACT

Hypernatremia is a common condition in brain-dead patients, and its correction is a key point in their conditioning as organ donors. Controlling it poses a challenge for medical professionals, and it is believed to impact liver graft function. The purpose of this review is to summarize the available results describing the relationship between hypernatremia in brain-dead organ donors and the success of liver transplantation. It is believed that it can lead to a high incidence of liver graft rejection. Other studies have shown that donor serum sodium levels do not affect clinical outcomes. There is a lack of definitive literature data fully supporting one of these two theses.

Keywords: brain-dead patients, hypernatremia, liver transplant graft, liver transplantation, liver transplant graft function

ВЪВЕДЕНИЕ

Хипернатриемията е често срещано състояние при пациенти с неврологични симптоми и е рисков фактор за повишаване на смъртността сред тях (15). Тя играе важна роля в хемодинамичната стабилност на донора и може да компрометира функцията на трансплантираните органи (15,17). Поради липсата на категорични литературни данни, подкрепящи връзката между наличието на хипернатриемия при органен донор с мозъчна смърт и нормалното функциониране на чернодробната присадка, текущото проучване цели изготвянето на обзор на резултатите, получени във връзка с този проблем.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Направен е преглед в база данни на специализираните научни търсачки PubMed, Medscape, Google Scholar и Science Direct с ключови думи brain-dead patients, hypernatremia, liver transplant graft, liver transplantation, liver transplant graft function, от който е изготвен обзор за влияние на хипернатриемията при органен донор с мозъчна смърт върху функцията на чернодробната присадка.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Хипернатриемията е често състояние при пациенти, изпаднали в мозъчна смърт. Тя се дефинира като плазмена концентрация на натриевите катиони, превишаваща 145 mEq/L (3). Причините за появата ѝ могат да бъдат различни.

При 80% от пациентите с мозъчна смърт се наблюдава бързо изчерпване на антидиуретичния хормон (АДХ) и развитие на централен тип инсипиден (безвкусен) диабет (9), в резултат от който нивата на серумния натрий (Na) надвишават 145 mEq/L и серумният осмоларитет има стойности над 300mosM (12). В тези случаи се развива хипернатриемия без хиповолемия, тъй като обемът на екстрацелуларната течност (ЕЦТ) се запазва нормален поради загуба на чиста вода без загуба на натрий (12). Това се дължи на дефицита на АДХ, полипептид, който синтезира в хипоталамуса и се секретира от задния дял на хипофизата, като контролира водната резорбция в дисталните бъбречни тубули (1,9,12). Действието на АДХ се осъществява чрез свързване към рецептори тип 2 в главните клетки на събирателните каналчета, което активира вътреклетъчен цикличен аденозин монофосфат (цАМФ) път, водещ до фосфорилиране на аквапорин-2 (АКП-2). След достигане на водна хомеостаза нивата на

АДХ намаляват и АКП-2 освобождава плазмената мембрана, като я прави отново водонепроницаема (1).

Друга причина за настъпване на хипернатриемия при тези пациенти е прилагането на осмотични диуретици (манитол), използвани за намаляване на вътречерепното налягане по време на първоначалната мозъчна увреда, в резултат от което се наблюдава намален обем на ЕЦТ поради хипотонични водни загуби (3,12,21). Те не променят във висока степен плазменния обем, тъй като загубата на чиста вода повишава колоидно-осмотичното налягане в плазмата и това води до придвижване на интерстициална течност с цел поддържане на плазменния обем. Влиянието на хипотоничната водна загуба върху плазменния обем зависи от степента на натриева загуба - колкото по-голяма е тя, толкова повече намалява плазменният обем, съответно и сърдечният дебит (12). Манитолът е осмотично активен диуретик, който инхибира реабсорбцията на вода в бримката на Хенле и проксималния тубул. Увеличеното отделяне на урина е придружено с увеличено отделяне на разтворени вещества. Освен това манитолът води до преходно увеличаване на осмоларитета и намаляване на налягането на цереброспиналната течност чрез създаването на осмотичен градиент между тъканите и съдовете. Водата се движи към кръвоносните съдове, като по този начин се понижава налягането на цереброспиналната течност и вътречерепното налягане намалява (5). Благодарение на осмотичния си ефект, манитолът се явява антагонист на АДХ в събирателните каналчета. Наличието на нерезорбируемо разтворено вещество, като манитола, предотвратява нормалната водна резорбция и обемът на урината се увеличава. Повишеният поток на урината намалява контактното време между течността и тубулния епител, в резултат от което намаляват Na⁺ и реабсорбираната вода. Получената натриуреза е по-малка от водната диуреза, което води до хипернатриемия (10).

Хипернатриемия, развиваща се на фона на повишен обем на ЕЦТ, е рядко срещана. Тя е резултат от агресивна употреба на хипертонични солеви разтвори за борба с повишеното вътречерепно налягане или коригиране на метаболитна ацидоза с натриев бикарбонат (3). Съществуват данни, че хипертоничните солеви разтвори имат значителен и сходен ефект като този на манитола за лечение на повишено вътречерепно налягане при пациенти с тежка черепно-мозъчна увреда (8). Обикновено използваните концентрации на хипертоничните солеви разтвори варират меж-

ду 3% и 23,4%, като се прилагат в дози от 1,0 до 2,0 мл/кг като болус или продължителна инфузия. Болусите се прилагат на интервали от 4 до 6 часа, а продължителната инфузия от началото до края на лечението. В случаите на интактна кръвно-мозъчна бариера действието им се дължи на осмотична сила, изтегляща водата от интерстициалните пространства на мозъчния паренхим към съдовете, като по този начин намалява вътречерепния обем и понижава вътречерепното налягане (16). Болус дозите обикновено се прилагат след измерване на вътречерепното налягане и могат да се повтарят до достигането му в приемлив диапазон или до покачване на серумните концентрации на Na^+ над нормалните граници ($> 145\text{--}155 \text{ mEq/L}$) (4). Страничните реакции от приложението на хипертоничните солеви разтвори са свързани с продължителни периоди на инфузия, а не с приложението им под формата на болуси. Възможно е развитието на хипернатриемия поради продължително им прилагане (13).

От написаното по-горе следва, че наличието на хипернатриемия ($>155 \text{ mEq/L}$) при органен донор може да се дължи на различни причини, като най-често е в резултат от хиперосмоларната терапия, провеждана във връзка с първоначалното мозъчно увреждане, или се дължи на лош контрол на инсипидния диабет (17). Провеждани са множество проучвания през годините, проследяващи наличието на връзка между високите стойности на серумния натрий при донора и успешното функциониране на чернодробната присадка. Според редица от тях хипернатриемията е директно свързана с последваща чернодробна дисфункция при трансплантираните пациенти (6,7,14,19,20,22).

Според González et al. повишените серумни нива на натрия при донора преди експлантацията са свързани с ранната чернодробна дисфункция в организма на реципиента. Въпреки че няма ясно обяснение на тази връзка, те смятат, че хипернатриемията е свързана с небрежно управление на донора, довело до лошо качество на присадката и от там до нейната ранна дисфункция. Алтернативна причина може да се търси във факта, че при хипернатриемия се наблюдава покачване на клетъчния осмоларитет с цел минимизиране на клетъчната увреда на фона на извънклетъчното хипертонично състояние. Това се случва чрез повишаване на натриевия инфлукс и натрупване на редица идиогенни осмоли (аминокиселини, метиламини, полиоли) в цитоплазмата. Тези промени са обратими при адекватна корекция на хипернатриемията. Въпреки това,

докато вътреклетъчните концентрации на натрия се нормализират бързо, то за тази на цитоплазменото осмолно съдържание са необходими няколко дни. Ето защо твърде бързата корекция на хипертоничното състояние предизвиква акумулация на вода в клетката поради запазване на клетъчния осмоларитет, което води до клетъчна увреда. Въпреки че не са изследвани чернодробни клетки в различно осмоларно състояние, е възможно те също да участват в гореспоменатите адаптивни механизми при хипернатриемия. При такива условия чернодробната присадка, получена от хипернатриемичен донор, е възможно да се увреди при попадане в нормотоничната среда в тялото на реципиента в резултат от повишеното ѝ вътреклетъчно водно съдържание, получено на фона на персистиращото натрупване на идиогенни осмоли в цитоплазмата, и вероятно от компрометирания натриев ефлукс, получен като последица от нарушени енергиен метаболизъм по време на исхемията (7). Сходна хипотеза изказват и Totsuka et al., според които увреждането на чернодробната присадка се случва при експлантирането, съхраняването или реперфузията ѝ. Това се подкрепя от изследването им, в което те не откриват статистически значима разлика между функцията на черен дроб, получен от донор с нормални нива на натрий и донор с хипернатриемия. Въпреки че не изследват серумния осмоларитет на донора, според тях периодът на хипернатриемия при донора, чиято присадка след това е отхвърлена, е по-продължителен от този при донорите, където не се наблюдава отхвърляне. Така правят заключение, че продължителната хипернатриемия (стойности на серумния натрий $>155 \text{ mEq/L}$) води до постоянно висок вътреклетъчен осмоларитет, причиняващ смърт на хепатоцитите и дисфункция на присадката (19). Освен наличие на високи натриеви нива при донора, от значение е и времето, за което чернодробната присадка се намира в такава среда. Zhou et al. разделят чернодробните присадки в своето изследване на две групи - такива, изложени на хипернатриемия до реперфузията за по-малко от 36 часа (подгрупа А), и такива за повече от 36 часа (подгрупа Б). Така откриват, че в подгрупа Б броят на отхвърлените присадки в рамките на една година е значително по-висок от този в подгрупа А. Оттук те заключават, че критичен момент в трансплантационния процес е минимизирането на периода, в който чернодробната присадка е подложена на хипернатриемия (22). В друго проучване на Totsuka et al., направено няколко години по-късно от предходно-

то, е открита връзка, между по-дългия престой на донора в интензивна клиника и лошият резултат от трансплантацията в подгрупата на реципиенти от хипернатриемични донори (20). Според McDonald et al. за успеха на трансплантацията говори и продължителността на болничния престой след провеждането ѝ. В проучването си, включващо 54 311 пациенти с трансплантиран черен дроб, те откриват, че наличието на хипернатриемия преди трансплантацията значително влияе върху успеха на процеса. Според тях тя повишава коригираната смъртност, а справянето с нея я подобрява. Леката и умерената хипернатриемия преди трансплантацията водят също до увеличаване на коригираната продължителност на болничния престой (14).

Въпреки редицата изследвания, доказващи влиянието на хипернатриемията при донора на чернодробната присадка върху успеха на трансплантацията, съществуват други, сочещи противното. Testor et al. не открива повишен риск от загуба на чернодробната присадка при 72 донора с пиково ниво на серумния натрий 170 mEq/L или по-високи (18). В своето ретроспективно проучване Cywinski et al. също не намират влияние на високите серумни нива на натрия при донора върху функцията на присадката в постоперативния период или преживяемостта на реципиента. Те не са сигурни дали това разминаване с предходни изследвания се дължи на подобреното периоперативно управление на реципиента, или на техниките за осигуряване и запазване на органите (2). Две години по-късно Mangus et al. потвърждават това становище, проследявайки 1013 чернодробни трансплантации от трупни донори, при които 375 реципиенти са получили черен дроб от донор с пиково ниво на серумния натрий 160 mEq/L или по-високо. Те описват 24 присадки (6%) отхвърлени в рамките на 30 дни след трансплантацията, което обаче не приемат за неуспех, сравнено със 7% за останалата кохорта загубени присадки, получени от донори с пикови и крайни нива на серумния натрий под 160 mEq/L. Така правят заключение, че чернодробните присадки от трупни донори, които са били изложени на тежка пикова и терминална хипернатриемия, могат да бъдат трансплантирани рутинно без негативни последици, свързани с нея (11).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Липсват категорични литературни данни, доказващи негативния ефект на хипернатриемията при органен донор с мозъчна смърт върху функ-

цията на чернодробната присадка. Редица автори застават зад тезата, че високите нива на серумния натрий по време експлантирането, съхраняването или реперфузията на чернодробната присадка са свързани с последващото ѝ отхвърляне от организма на реципиента. Като основна причина за това те приемат смъртта на хепатоцитите и дисфункция на присадката в резултат от повишения втърклетъчен осмоларитет. Това мнение обаче не се споделя от всички автори, като част от тях не откриват връзка между серумните нива на натрия и успеха на чернодробната трансплантация. Необходими са допълнителни изследвания за доказване на клиничните резултати на хипернатриемията при органен донор с мозъчна смърт върху успеха на чернодробната трансплантация.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cuzzo B, Padala SA, Lappin SL. Physiology, Vasopressin. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023. Accessed August 31, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526069/>
2. Cywinski JB, Mascha E, Miller C, et al. Association between donor-recipient serum sodium differences and orthotopic liver transplant graft function. *Liver Transpl.* 2008;14(1):59-65. doi:10.1002/lt.21305
3. Dictus C, Vienenkoetter B, Esmaeilzadeh M, Unterberg A, Ahmadi R. Critical care management of potential organ donors: our current standard. *Clin Transplant.* 2009;23 Suppl 21:2-9. doi:10.1111/j.1399-0012.2009.01102.x
4. Ennis KM, Brophy GM. Management of intracranial hypertension: focus on pharmacologic strategies. *AACN Adv Crit Care.* 2011;22(3):177-182; quiz 183-184. doi:10.1097/NCI.0b013e318214564b
5. Everson GW. MANNITOL. In: Olson KR, Anderson IB, Benowitz NL, et al., eds. *Poisoning & Drug Overdose.* 7th ed. McGraw-Hill Education; 2018. Accessed August 31, 2023. accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1174607485
6. Figueras J, Busquets J, Grande L, et al. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation.* 1996;61(3):410-413. doi:10.1097/00007890-199602150-00016
7. González FX, Rimola A, Grande L, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology.* 1994;20(3):565-573. doi:10.1002/hep.1840200304
8. Huang X, Yang L, Ye J, He S, Wang B. Equimolar doses of hypertonic agents (saline or mannitol)

- in the treatment of intracranial hypertension after severe traumatic brain injury. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(38):e22004. doi:10.1097/MD.00000000000022004
9. Issac E, Venugopalan S. Pathophysiology of brain stem death. *Amrita Journal of Medicine*. 2020;16(2):50. doi:10.4103/AMJM.AMJM_32_20
 10. Katzung BG, Vanderah TW. *Basic & Clinical Pharmacology*. McGraw Hill's AccessScience. Published 2021. Accessed August 31, 2023. <https://www.accessscience.com/content/book/9781260452310>
 11. Mangus RS, Fridell JA, Vianna RM, et al. Severe hypernatremia in deceased liver donors does not impact early transplant outcome. *Transplantation*. 2010;90(4):438-443. doi:10.1097/TP.0b013e3181e764c0
 12. Marino PL. *Marino's the ICU Book*. Fourth edition. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014. Accessed August 31, 2023. <http://solution.lww.com/access>
 13. Mason A, Malik A, Ginglen JG. *Hypertonic Fluids*. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023. Accessed August 31, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542194/>
 14. McDonald MF, Barrett SC, Malik TH, et al. Elevated serum sodium in recipients of liver transplantation has a substantial impact on outcomes. *Transpl Int*. 2021;34(10):1971-1983. doi:10.1111/tri.13968
 15. Noda M, Hiyama TY. Sodium sensing in the brain. *Pflugers Arch*. 2015;467(3):465-474. doi:10.1007/s00424-014-1662-4
 16. *Optimal Dose and Concentration of Hypertonic Saline in Traumatic Brain Injury: A Systematic Review - PubMed*. Accessed August 31, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35735001/>
 17. Shemie SD, Dhanani S. *The Physiology of Brain Death and Organ Donor Management*. *Pediatric Critical Care Medicine*. Published online January 28, 2014:497-518. doi:10.1007/978-1-4471-6362-6_38
 18. Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, et al. Use of Extended Criteria Livers Decreases Wait Time for Liver Transplantation Without Adversely Impacting Posttransplant Survival. *Ann Surg*. 2006;244(3):439-450. doi:10.1097/01.sla.0000234896.18207.fa
 19. Totsuka E, Dodson F, Urakami A, et al. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia. *Liver Transpl Surg*. 1999;5(5):421-428. doi:10.1002/lt.500050510
 20. Totsuka E, Fung U, Hakamada K, et al. Analysis of clinical variables of donors and recipients with respect to short-term graft outcome in human liver transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36(8):2215-2218. doi:10.1016/j.transproceed.2004.08.052
 21. Yoshikawa MH, Rabelo NN, Welling LC, Telles JPM, Figueiredo EG. Brain death and management of the potential donor. *Neurol Sci*. 2021;42(9):3541-3552. doi:10.1007/s10072-021-05360-6
 22. Zhou ZJ, Chen GS, Si ZZ, et al. Prognostic factors influencing outcome in adult liver transplantation using hypernatremic organ donation after brain death. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2020;19(4):371-377. doi:10.1016/j.hbpd.2020.06.003

Адрес за кореспонденция:

Боряна Георгиева
 Катедра „Анестезиология,
 спешна и интензивна медицина“
 ул. „Марин Дринов“ 55
 Варна, 9002
 e-mail: boryanaivg@abv.bg