

На правах рукописи

**ДОСТИЕВ
УМЕД АШУРОВИЧ**

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У РЕЦИПИЕНТОВ ДО И ПОСЛЕ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ В УСЛОВИЯХ РЕСПУБЛИКИ
ТАДЖИКИСТАН**

14.01.17- хирургия

14.01.24 - трансплантология и искусственные органы

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Душанбе 2021

Работа выполнена на кафедре общей хирургии №1 ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» и в отделении по трансплантации почки и поджелудочной железы Национального научного центра трансплантации органов и тканей человека Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

Научные руководители: **Гулов Махмадшоҳ Курбоналиевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии №1 ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино»

Исмоилов Саймахмуд Саидахмадович - доктор медицинских наук, профессор кафедры инновационной хирургии и трансплантологии ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино»

Официальные оппоненты: **Пинчук Алексей Валерьевич** - доктор медицинских наук, заведующий научным отделением трансплантации почки и поджелудочной железы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Нестеренко Игорь Викторович - доктор медицинских наук, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Буназяна» Федерального медико-биологического агентства

Защита состоится «__» _____ 2021 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 737.005.01 при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» (734003, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино»

Автореферат разослан «__» __ 2021 г.

**Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук**

Назаров Ш. К.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Хронической болезнью почек (ХБП) на сегодня страдает 10% населения мира [Haileamlak A. 2018]. В 2015 г. ХБП заняла 12-е место в мировом списке причин смерти [Готье, С.В. и соавт.,2018]. В Республике Таджикистан более 5000 взрослого населения страдают ХБП в том числе в 5 стадии до 12-15%, при этом отмечаются процессы ежегодной тенденции к их увеличению [Абдуллоев, С.М. и соавт., 2019]. Исследование факторов риска развития острого отторжения при трансплантации почек остается важной проблемой, которая тесно связана с определением подходов к повышению эффективности этого метода [O’Leary, J. G. И др., 2016]. Влияние сенсibilизации у реципиента почечного трансплантата приводит к увеличению времени ожидания трансплантации на гемодиализе, осложнений после переливания крови для коррекции анемии, воздействию неблагоприятных эффектов иммунодепрессантов, и в конечном итоге к отторжению трансплантата [Гулов, М.К. и соавт., 2017]. У женщин беременность остается неизбежным HLA-сенсibilизирующим фактором. Сенсibilизация беременностью оказывает значительное влияние на развитие антител HLA I и II класса. Доказано, что частота выработки антител к HLA-B локусу у пациентов, сенсibilизированных беременностью, была выше по сравнению с сенсibilизацией после переливания компонентов крови [Akbul S. U. И др.,2017]. Исследования показали, что риск значительного увеличения донор специфических антител был наибольшим, когда антитела первоначально стимулировались беременностью, чем трансплантационными антигенами [Wang, D. и др.,2007]. Несомненно, важным фактором иммунологических нарушений до трансплантации почки является предсенсibilизационный фон и факторы риска, которые способствуют его появлению. Одним из таких факторов является количество родов и перенесённых беременностей женщин с ХБП 5 стадии находящимися на гемодиализе [Poppeelaars, F. и др.,2018].

Немаловажной особенностью предоперационной подготовки до трансплантации почки является анализ нутритивного статуса у больных с ХБП 5 стадии на гемодиализе (ГД). Серьезным препятствием, является недоедание, для длительной выживаемости у пациентов, находящихся на поддерживающем гемодиализе [Ekramzadeh, M. и др.,2014]. Это может быть связано с плохим социально-экономическим статусом и связанным с этим последствием, неспособностью позволить себе адекватное питание на гемодиализе. Распространенность данного явления у больных с ХБП 5 стадии варьирует от 30 до 75%, способствуют развитию следующих осложнений: снижению клиренса цитокинов, окислительному стрессу, накоплению конечных продуктов гликирования, инфекционному осложнению и осложнениям непосредственно связанных с гемодиализом: бионесовместимость мембраны фильтров, инфекции сосудистого доступа и воздействие эндотоксина, который стимулирует воспалительный ответ путем активации выработки воспалительных цитокинов [Karahan, G. E. и др.,2016].

До сих пор нет стандартизированных методов оценки и стратификации иммунологического риска [Rees, L. и соавт., 2014]. Крайне важно, чтобы состояние каждого будущего трансплантата было оптимизировано до или во время трансплантации, чтобы достичь наилучшей возможной функции после трансплантации и избежать первичной или отсроченной дисфункции, а также отторжения трансплантата. Ишемия и реперфузионное повреждение неизбежны при трансплантации почки и являются одним из наиболее важных механизмов отсутствия или задержки функции сразу после трансплантации [Ватазин, А.В. и др.,2015]. Этот процесс сопровождается провоспалительным ответом и связан с острым отторжением из-за повышенной иммуногенности, а также благоприятствующей отторжению, опосредованному Т-клетками, антителами. Кроме того, это может привести к прогрессирующему интерстициальному фиброзу вследствие хронической дисфункцией трансплантата из-за интерстициального фиброза и тубулярной атрофии [Lo D. J. и соавт., 2014].

Все вышесказанное свидетельствует об актуальности изучения данной проблемы, а также профилактики ишемического-реперфузионного синдрома при аллотрансплантации почек у больных с ХБП пятой стадии.

Цель исследования: оптимизация иммуносупрессивной терапии у реципиентов до и после аллотрансплантации почки с учётом особенностей иммунного статуса у жителей Республики Таджикистан.

Задачи исследования:

1. Оценить и выявить факторы, приводящие к нарушению иммунной системы у реципиентов почек до и после трансплантации почки.
2. Совершенствовать диагностико-лечебный алгоритм для оптимизации коррекции изменений иммунного статуса больных до и после трансплантации почки.
3. Конкретизировать схемы применения современных способов и средств иммуносупрессивной терапии при родственной трансплантации почки с учетом особенностей иммунного статуса у жителей Республики Таджикистан.
4. Оценить результаты применения оптимизированной диагностики и коррекции нарушений иммунного статуса у больных до и после родственной трансплантации почки.
5. Разработать способ интраоперационной диагностики причин отсроченной функции почечного трансплантата и ишемическо-реперфузионного синдрома.

Научная новизна исследования

Впервые в Республике Таджикистан выявлены факторы риска, влияющие на иммунный статус, изучены особенности иммунологического статуса и нарушения иммунной системы у больных с ХБП 5 стадии до и после операции. Установлено, что уремия, обусловленная ХБП 5 стадии, ассоциируется с состоянием дисфункции иммунной системы, характеризующаяся иммунодепрессией, что способствует высокой распространенности инфекций среди пациентов, а также состоянием иммуноактивации, приводящее к воспалению.

На основании конкретизации причин и факторов, влияющих на показатели иммунного статуса больных, усовершенствован диагностико-лечебный алгоритм, а также индивидуализированы способы и средства коррекции иммунных нарушений у больных до и после трансплантации почки. Определена эффективность применения оптимизированной диагностики и коррекции нарушений иммунного статуса у больных до и после родственной трансплантации почки, а также их влияние на количество послеоперационных осложнений.

Разработана селективная терапия кризов отторжения, которая помогает применить соответствующую терапию при критическом состоянии еще до выявления гистологической картины при биопсии почки, что, в свою очередь, позволяет снизить риск утраты трансплантата и риск смерти пациентов. Разработаны иммунограммы типов острого отторжения, что позволяет применять селективную антикризовую терапию и профилактику острого отторжения почечного трансплантата.

Разработан способ интраоперационной диагностики ишемическо-реперфузионного синдрома, как причины отсроченной функции почечного трансплантата и острого отторжения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Успешное решение поставленной цели и задач позволило оптимизировать и существенно индивидуализировать способы и средства иммуносупрессивной терапии, улучшить целенаправленную профилактику послеоперационных осложнений у больных с ХБП 5 стадии до и после трансплантации почки. На основе выявленных общих сдвигов иммунной системы и факторов риска, определена тактика и направленность коррекции этих последствий.

Доказано, что мониторинг нарушений в иммунной системе позволяет определить схему иммуносупрессии на этапе предоперационной подготовки и оптимизировать профилактику осложнений, в том числе ишемическо-реперфузионного синдрома.

Своевременная диагностика выявленных расстройств, адекватная патогенетически обоснованная коррекция нарушений сокращает продолжительность лечения, частоту осложнений до 20-30%, снижает летальность больных на 15% до и после трансплантации почки.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Нарушение качества и количества ГД, нутритивного статуса на гемодиализной терапии, неправильная коррекция анемии, большое количество беременностей и родов

способствуют нарушению врожденной и адаптивной иммунной системы и коррелируют с увеличением инфекции и осложнений при трансплантации почки с увеличением смертности в изучаемой популяции.

2. ХБП 5 стадии и особенно гемодиализ ассоциируется с Т и В-клеточной лимфопенией. Одной из основных причин этого нарушения является повышенная восприимчивость Т и В-клеток к смерти путем апоптоза при уремии. При этом уровни сывороточных изотипов IgG, IgM, и IgA являются нормальными у пациентов на гемодиализе.

3. Значительная часть иммунных нарушений при ХБП 5 стадии связана с белковой недостаточностью. Это осложнение распространенное при ХБП 5 стадии тесно коррелирует с увеличением заболеваемости и смертности в этой популяции пациентов и связано с лимфоцитопенией и нарушением функции Т-лимфоцитов.

4. У пациентов с высоким и средним риском острого отторжения имеются признаки более выраженного иммунопатологического состояния, которое имеет характерные особенности в зависимости от предшествующей сенсibilизации.

5. Обследование, включающее мониторинг иммунологических параметров крови, повышает эффективность диагностики острого отторжения после трансплантации почек и сокращает время до начала соответствующей терапии.

6. Селективная терапия криза острого отторжения в зависимости от его типа позволяет применять препараты с селективным действием на иммунную систему, что также снижает риск инфекционных осложнений после трансплантации почки.

7. Отсроченная функция трансплантата после трансплантации почки влияет на долгосрочную функцию и выживаемость трансплантата и считается проявлением ишемического реперфузионного повреждения и иммунологических нарушений.

8. Уровень снижения потребления кислорода ишемизированным почечным трансплантатом тесно коррелирует с иммунной активацией при помощи интерлейкина-6, что косвенно влияет на реакцию острого отторжения и дисфункцию трансплантата.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты и разработанные методы внедрены в качестве протоколов лечения и подготовки больных в отделениях трансплантации почки и поджелудочной железы Национального научного центра трансплантации органов и тканей, а также в учебный процесс на кафедре инновационной хирургии и трансплантологии и общей хирургии №1 ГОУ “ТГМУ им. Абуали ибни Сино”.

Публикация результатов исследований

Материалы диссертации изложены в 11 опубликованных работах, в т.ч. 7 статьях журналов, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией Российской Федерации в качестве изданий для публикации результатов диссертационного исследования.

Личное участие автора в получении результатов

Автор лично обследовал больных, заполнял медицинскую документацию и индивидуальные формы документации обследования пациента, а также принимал участие в лечении и разработке протоколов и схем иммуносупрессии. Автором выполнено более 85% операций по пересадке почек, включенных в исследование. Статистическая обработка и анализ результатов проведены автором самостоятельно. Автор самостоятельно осуществлял поиск информации, анализ отечественной и зарубежной литературы, чтобы оценить актуальность выбранной темы, проблемные вопросы и пути их решения.

Степень достоверности, публикаций и апробация диссертации

Степень достоверности обусловлена проведением исследования параметров иммунной системы у 100 реципиентов почек с использованием качественных методов проведения лабораторных анализов и статистической обработкой полученных результатов.

Основные положения были представлены и обсуждены на: 68-й годичной международной научно-практической конференции ТГМУ (Душанбе, 2020); на XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ “ТГМУ им. Абуали ибни Сино” с международным участием (Душанбе, 2020); и межкафедральной

проблемно-экспертной комиссии по хирургическим дисциплинам ГОУ “ТГМУ им. Абуали ибни Сино” (Душанбе, 2021).

Структура и объем диссертации

Диссертация включает: введение, 5 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Диссертация написана на 138 страницах машинного текста. Работа дополнена 15 рисунками и 26 таблицами. Список литературы содержит ссылки на 200 источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинического материала

Объектом исследования являлись 100 больных с ХБП 5 стадии, которые были распределены на 3 группы в зависимости от степени иммунологического риска острого отторжения до трансплантации почки. Степень иммунологического риска оценивалась по совместимости HLA-антигенами, количеству предшествующих антител (PRA). Группа из 30 здоровых лиц в возрасте от 21 до 56 лет была обследована с целью сравнения. Всем больным проводилась заместительная почечная терапия в виде гемодиализа. Среднее время продолжительности гемодиализа составило $4,5 \pm 1,2$ лет. Совместимость по 1 классу HLA-A* локусу составляла 35,0%, а по HLA-B* локусу - 75,0%. Совместимость по 2 классу HLA по DR* локусу процент совместимости составлял 13,0% по DP* локусу 58,0% и по DQ* локусу - 29,0%.

Распределение больных с ХБП 5 стадии по группам риска острого отторжения в зависимости от процента PRA антител показало, что PRA=0-10%-имелось у 35 больных, что составило 35,0%, с PRA>0%-30% составило 33 (33,0%), а с PRA>30%-80% - 32 (32,0%)

При определении совместимости по гаплотипам HLA и предшествующим антителам, мы выделили три группы иммунологического риска по острому отторжению. С низким иммунологическим риском было 35 (35, 0%) больных, средний иммунологический риск составил 33 (33, 0%) и высокий иммунологический риск - 32 (32, 0%).

При анализе этиологической причины, приведшей к ХБП 5 стадии, было выявлено, что главной причиной ХБП 5 стадии явился хронический гломерулонефрит - 60% случаев, далее следовали аномалии развития почек 10% и мочевыводящей системы 10%, поликистоз почек 10%, хронический пиелонефрит 9%, мочекаменная болезнь (МКБ) 9%, системные васкулиты 2%.

Результаты исследования. Нами проведен анализ и оценка некоторых факторов, влияющих непосредственно на иммунный статус у больных с ХБП 5 стадии: ГД (количество, качество, сосудистые доступы, объем перфузии крови за сеанс и фактическая доза ГД и др.); Тяжесть анемии Брайта и ее коррекции (степень тяжести анемии, доза эритропоэтина и количество его приемов, количество доноров по компонентам крови (эритромаcce и плазмы)); количество родов и перенесённых беременностей женщин с ХБП 5 стадии; оценка питания больных с ХБП 5 стадии на диализе.

Анализ по такому критерию, как количество сеансов ГД, показал, что из 100% больных только 25,0% больных получали по 3 сеанса ГД в неделю, 25,0% – по 2 сеанса ГД, а 50,0% – по 1 сеансу в неделю.

Таким образом, проведенный анализ по количеству сеансов ГД показал, что большая часть больных (75,0 %) получали по 1-2 сеансов гемодиализа в неделю.

При оценке качества объема перфузии крови у больных с ХБП 5 стадии за сеанс видно, что из 100% только у 21,0% больных объем перфузии крови за сеанс составил 70-80 л, у 61% – 60-70 л, и у 25% – 50-60 л крови за сеанс. Анализ по качеству объема перфузии крови у больных с ХБП 5 стадии показал, что у 86,0% больных объем перфузии несоответствовал критериям нормы, ввиду того что у большей части больных использовался вено-венозный доступ для проведения сеансов гемодиализа. При анализе фактической дозы ГД для оценки качества гемодиализа у больных с ХБП 5 стадии видно, что адекватную дозу ГД из 100%

больных получали только 17,0% больных, а у остальных 81,0% больных сеанс ГД был неадекватным, из них 57% при $spKt/V \geq 1,2$ или $eKt/V \geq 1,0$, и 24,0% с $spKt/V \geq 1,0$ или $eKt/V \geq 0,8$.

При анализе группы больных на степень тяжести анемии Брайта по гемоглобину в крови нами было выявлено, что из 100% больных у 39,0% больных анемия была легкой степени, при этом у 32,0% больных анемия была средней степени и у 29,0% тяжелой степени. При оценке групп риска по дозе эритропоэтина видно, что соответствующие нормы дозы принимали только лишь 19,0% больных, а у остальных 81,0% доза была несоответствующей, из них 53,0% получали 4000 МЕ и 28,0% получали 2000 МЕ. При анализе по количеству доноров по эритромассе и плазме на ГД видно, что более 10 доноров было у 24,0% больных из 100% при этом у 37% было 4-7 доноров и у 64,1% больных было 1-4 доноров по эритромассе и плазме.

Таким образом коррекция анемии на этапе подготовки к трансплантации, также несоответствует критериальным нормам по названным выше причинам.

Несомненно, важным фактором иммунологических нарушений до трансплантации почки является предсенсбилизационный фон и факторы риска, которые способствуют его появлению. Одним из таких факторов является количество родов и перенесённых беременностей женщин с ХБП 5 стадии находящиеся на гемодиализе. Нами были изучены количество родов и перенесённых беременностей у женщин с ХБП 5 стадии. Всего из 100 больных, лица женского пола составляли 44,0%.

При анализе риска больных женщин с ХБП 5 стадии по группам на гемодиализе по количеству родов в анамнезе было установлено, что у 15,9% женщин в трех группах было более 5 родов, при этом у 54,5% в трех группах количество родов составило от 3 до 4 и у 29,5% оно составило 1-2 родов.

При оценке количества перенесённых беременностей из 100% больных у 15,9% больных в анамнезе было более 8 беременностей, у 59,1% больных количество беременностей составило от 4 до 7 и у 27,3% количество беременностей в анамнезе составило 1-3.

Таким образом нами установлено, что большинство женщин из наших групп имели факторы, предрасполагающие к сенсбилизации, которые непосредственно будут сказываться на дальнейших результатах трансплантации почки, а также выборе протокола иммуносупрессии.

Оценка нутритивного статуса у больных с ХБП 5 стадии показала, что благоприятный статус по питанию на гемодиализной терапии в трех группах имели 15% пациентов, средневыраженная недостаточность питания отмечена в 69% случаев, а тяжелая недостаточность – у 16% процентов больных.

Таким образом, у пациентов на ГД терапии средневыраженная недостаточность питания отмечена в 69,0% случаев больных, что непосредственно приводит к синдрому воспалительного состояния, которое тесно связано с недоеданием и анорексией и белковой недостаточностью, которая, в свою очередь, коррелирует с анемией, которая будет корректироваться переливанием компонентов крови, что в дальнейшем будет сказываться на появлении сенсбилизации до трансплантации почки.

Исследование иммунологического статуса у больных с ХБП 5 стадией до трансплантации почки. При анализе по субпопуляциям циркулирующих лимфоцитов у 100% больных с ХБП 5 стадии до трансплантации почки по сравнению со здоровыми в контрольной группе, наблюдается выраженное снижение по всем субпопуляциям циркулирующих лимфоцитов. Так при анализе 1 группы по сравнению со здоровыми по уровню субпопуляций лимфоцитов в крови видно, что уровни $CD_{2x}10^9/л$ снижены на 14,15%, $CD_{3x}10^9/л$ на 12,35%, $CD_{4x}10^9/л$ на 15,30%, $CD_{8x}10^9/л$ на 10,12%, $CD_{19x}10^9/л$ на 10,45%, $CD_{25x}10^9/л$ на 17,2% ($p < 0,001$).

Анализ 2 группы по сравнению с здоровыми по уровню субпопуляций лимфоцитов в крови показал снижение лимфоцитов, таким образом, так $CD_{2x}10^9/л$ были снижены на 32,3%, $CD_{3x}10^9/л$ на 37,8%, $CD_{4x}10^9/л$ на 40,7%, $CD_{8x}10^9/л$ на 38,5%, $CD_{19x}10^9/л$ на 36,5%, $CD_{25x}10^9/л$ на 33,6% ($p < 0,001$).

При анализе состава субпопуляций циркулирующих лейкоцитов у пациентов 2-группы в сравнении с пациентами 1-группы разница между группами составляла по $CD_{2x}10^9/л$ на 33,3%, $CD_{3x}10^9/л$ на 28,5%, $CD_{4x}10^9/л$ на 28,3%, $CD_{8x}10^9/л$ на 13,3%, $CD_{19x}10^9/л$ на 35,4%, $CD_{25x}10^9/л$ на 50,0% ($p < 0,001$). Анализ 3 группы в сравнение с здоровыми по уровню субпопуляций лимфоцитов в крови показал выраженное снижение лимфоцитов, так $CD_{2x}10^9/л$ были снижены на 52,7%, $CD_{3x}10^9/л$ - 65,2%, $CD_{4x}10^9/л$ - 60,2%, $CD_{8x}10^9/л$ - 65,8%, $CD_{19x}10^9/л$ - 60,8%, $CD_{25x}10^9/л$ - 63,6% ($p < 0,001$).

При сравнении разницы 3-группы со 2 и 1 группой по уровню субпопуляций циркулирующих лейкоцитов у пациентов в сравнении с пациентами 1-группы разница между группами составляла по $CD_{2x}10^9/л$ - 33,3%, $CD_{3x}10^9/л$ - 28,5%, $CD_{4x}10^9/л$ - 28,3%, $CD_{8x}10^9/л$ - 13,3%, $CD_{19x}10^9/л$ - 35,4%, $CD_{25x}10^9/л$ - 50,0% ($p < 0,001$).

У больных во всех трех группах иммунологического риска в крови отмечается повышение цитотоксических иммунных комплексов (ЦИК) по отношению к контрольной группе. Анализ по ЦИК 4% показал достоверное увеличение его во всех трех группах соответственно на 44,8%, 74,5%, 94,3% ($p < 0,001$). При анализе по показателю ЦИК 6%, также наблюдается повышение данных антител во всех группах иммунологического риска соответственно на 54,3%, 70,5%, 82,3 ($p < 0,001$). Анализ на фагоцитарное число оставался без существенных изменений во всех трех группах. При оценке по НСТ тесту отмечается его выраженное увеличение во всех трех группах соответственно на 59,3% ($p < 0,001$) в 1-ой группе, 70,0% ($p < 0,001$) во 2-ой, и 92,8% ($p < 0,001$) в 3-й группе. При анализе по НСТ-тесту стимулированному (фагоцитарный резерв), характерно его увеличение в зависимости от группы риска так в 1-ой группе он был повышен на 55,9% ($p < 0,001$) 2-ой - 65,9% ($p < 0,001$) и в 3-й - 73,6% ($p < 0,001$). Анализ по уровню иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, у больных с ХБП 5 стадии, выявил также характерные особенности, так во всех трех группах происходило снижение Ig M соответственно на 38,9%, 48,5%, 65,9% ($p < 0,001$), что говорит об его связыванием цитотоксическими комплексами, при этом наблюдалась легкая тенденция к снижению IgA, IgG без статистически значимых изменений.

Анализ цитокинов до трансплантации почки у больных с ХБП 5 стадии по группам выявил следующие изменения, у больных 1-ой группы иммунологического риска отмечается повышение провоспалительного цитокина IL-1a - 34,5% ($P < 0,001$), по сравнению к показателю контрольной группы, повышением TNF-a - 35,6% ($P < 0,001$), увеличением IL-12 - 26,8% ($P < 0,001$) по отношению к контрольной группе и увеличением провоспалительного IL-2 - 41,5% ($P < 0,001$), с уменьшением уровня противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-4 соответственно на 46,2% ($P < 0,001$) и 24,2% ($P < 0,001$). Анализ во 2-ой группе больных иммунологического риска отмечает также выраженные сдвиги иммунного статуса с увеличением провоспалительных цитокинов IL-1a - 58,3%, IL-2 - 48,5%, IL-12 - 72,5%, TNF-a - 59,5% ($P < 0,001$), но также отмечается снижением уровнем противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-4 соответственно на 53,5% ($P < 0,001$) и 39,5% ($P < 0,001$) по сравнению с показателя контрольной группы.

В 3-й группе больных иммунологического риска отмечается более выраженные сдвиги иммунного статуса с увеличением провоспалительных цитокинов IL-1a - 74,3%, IL-2 - 67,3%, IL-12 - 87,3%, TNF-a - 76,7% ($P < 0,001$), с выраженным снижением уровня противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-4 соответственно на 70,7% ($P < 0,001$) и 57,7% ($P < 0,001$) по сравнению с показателями в контрольной группе.

При этом межгрупповое сравнение этих показателей у больных ХБП 5 стадии до трансплантации почки в зависимости от групп иммунологического риска, показывает, что в 3 группе более выражены процессы угнетения противовоспалительных цитокинов таких как IL-10 - 46,1% ($P < 0,001$), по отношению к первой группе и 37,2% ($P < 0,001$), по отношению ко второй с преобладанием выраженного увеличения провоспалительных цитокинов, что указывает на несоответствие проведения ЗПТ виде гемодиализа у этой категории больных в предоперационной подготовке.

Исследование иммунологического статуса после трансплантации почки и влияние оптимизированных протоколов иммуносупрессии на результаты трансплантации почки.

С целью проведения сравнения мы разделили 1-ю группу реципиентов почек на две подгруппы 1a и 1b в зависимости от протокола иммуносупрессии, так, 1a подгруппа принимала стандартный протокол иммуносупрессии состоящий из индукции Тимоглобулином и трех базовых иммунодепрессантов: Такролимус (Prograf) 0,15-0,3 мг/кг/день с последующим регулированием дозы для достижения целевой концентрации C0:10-15нг/мл; микофенолатмофетил (ММФ) (2г/день) интраоперационно метилпреднизолон 500-1000 мг, за 30 минут до того, как почка была включена в кровоток: далее с режимом в 1-й день-500 мг, в\в; 2-й день-250мг в\в; 3-й день метилпреднизолон 0,5 мг/кг перорально с постепенным снижением дозы до 8-12 мг в конце недели от 4 до 6 мг и через 6 месяцев по 4 мг. В подгруппе 1b индукцию проводили внутривенно с помощью метилпреднизолона 500 мг за 30 минут до того, как почка была включена в кровоток; затем 1-й день - 125-250 мг; Циклоспорин (Неорал) 6-10 мг/кг/день с микофенолат мофетиллом (ММФ) (1000-720мг).

При анализе иммунного статуса было выявлено, что наблюдается значительные изменения в субпопуляции циркулирующих лейкоцитов в зависимости от протокола иммуносупрессии. У больных 1b подгруппы наблюдается повышение следующих субпопуляций лейкоцитов, таких как CD₂x10⁹/л - 50,0%, CD₃x10⁹/л - 25,0%, CD₄x10⁹/л - 25,0%, CD₈ x10⁹/л -60,0%, CD₁₉x10⁹/л-24,5%, и CD₂₅ x10⁹/л -10%, по сравнению с подгруппой 1a (p<0,001), что говорит об чрезмерности иммуносупрессии приводящей к депрессии Т и В клеточного звена (таблица 1).

Таблица 1. - Субпопуляции циркулирующих лейкоцитов у больных с ХБП 5 стадии после трансплантации почки (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Подгруппа 1a (n=13)	Подгруппа 1b (n=12)	p
CD ₂ x10 ⁹ /л	3,02±0,241	1,26±0,07***	1,89±0,11***	<0,001
CD ₃ x10 ⁹ /л	1,80±0,25	1,13±0,07*	1,41±0,14	>0,05
CD ₄ x10 ⁹ /л	1,12±0,14	0,71±0,04*	0,89±0,09	>0,05
CD ₈ x10 ⁹ /л	0,80±0,10	0,51±0,03*	0,8±0,06	<0,001
CD ₁₉ x10 ⁹ /л	0,45±0,06	0,33±0,03	0,41±0,04	>0,05
CD ₂₅ x10 ⁹ /л	0,20±0,03	0,15±0,01	0,16±0,05	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами больных (по U-критерию Манна-Уитни); *p<0,05, ***p<0,001 - при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

При межгрупповом анализе фагоцитарного звена иммунитета и иммуноглобулинов у больных 1a и 1b подгрупп не наблюдаются статистически значимые изменения по уровню ЦИК 4% - 0,64%, ЦИК 6% - 0,7% (P>0,001). Анализ по показателям фагоцитоза, фагоцитарному числу и НСТ-тесту и, НСТ стим %, в подгруппе 1b по сравнению с подгруппой 1a также не выявил статистически значимых изменений, при этом имелось незначительное снижение уровней иммуноглобулинов IgA-2,76%, IgG-7,47% IgM-2,5%, - в подгруппе 1b по отношению к подгруппе 1a (p>0,001).

При этом у обеих подгрупп имелись статистические значимые изменения по отношению к контрольной в сторону как депрессии, так и увелечения по ряду показателей.

При анализе подгрупп по уровню цитокинов между подгруппами 1a и 1b, статистически значимых изменений также не было выявлено. В посттрансплантационном периоде после трансплантации почки в обеих подгруппах с одинаковой частотой встречалась отсроченная функция трансплантата, так в 1a подгруппе частота составила 1(7,69%) и в 1b 1(8,33%) (p>0,05). Развитие криза острого отторжения также встречалось с одинаковой частотой 1 (7,69%) в подгруппе 1a и 1(8,33%) в подгруппе 1b.

Потеря трансплантата, вследствие криза отторжения в обеих подгруппах не было. Однако при анализе в подгруппах 1a и 1b по количеству инфекционных осложнений, в 1a подгруппе оно составляло 30% против 10% в 1b. Что говорит нам о том, что примененная

оптимизированная схема иммуносупрессии позволила снизить количество инфекционных осложнений на 20%.

При анализе кумулятивной доли выживаемости реципиентов в подгруппах 1a и 1b было выявлено, что в 1 год после трансплантации почки выживаемость в 1a подгруппе пациентов составила 90,2% против 96,0% ($p < 0,05$). 3-летняя кумулятивная выживаемость в группе 1a составила 84%, а в группе 1b - 91%. 5-летняя кумулятивная выживаемость в подгруппе 1a составила 69%, а в подгруппе 1b - 91% ($p < 0,05$) (рисунок 1).

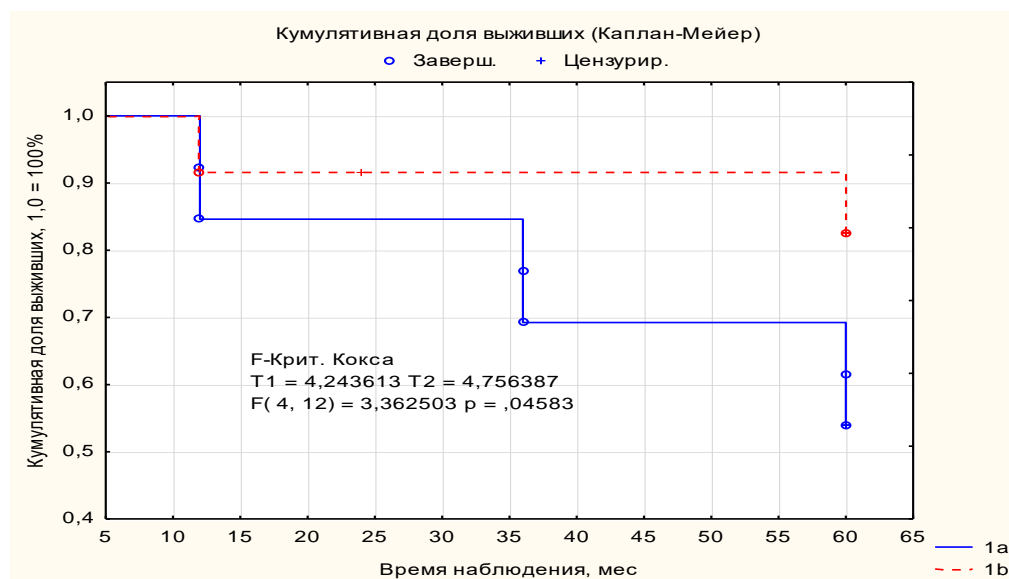


Рисунок 1. - Сравнение выживаемости реципиентов после трансплантации почки в подгруппах 1a и 1b

Далее нами была изучена особенность иммунного статуса в 2-ой группе после трансплантации почки мы также, ее разделили на две подгруппы 2a и 2b. В подгруппе 2a применялась стандартная четырех компонентная иммуносупрессия состоящая из индукции Тимоглобулином и трех базовых иммунодепрессантов: Такролимус (Prograf) 0,15-0,3 мг/кг/день с последующим регулированием дозы для достижения целевой концентрации C0:10-15нг/мл; микофенолат мофетил MMF (2г/день) интраоперационно метилпреднизолон 500-1000 мг в\в, за 30 минут до того, как почка будет включена в кровоток: 1-й день-500мг в\в; 2-й день -250мг в\в; 3 день-метилпреднизолон 0,5 мг/кг перорально с постепенным снижением дозы до 8-12 мг в конце недели 4-6 и 4 мг через 6 месяцев.

В подгруппе 2b режим иммуносупрессии включал индукцию с Симулектом + Метилпреднизолон интраоперационно 500 мг в течение 30 минут до ведения почки в кровоток; 1-й день 125-250 мг в\в; Такролимус (Prograf) 0,1-0,2 мг/кг/день с микофенолатмофетилом (1000-720мг).

При межгрупповом анализе по разнице по субпопуляциям циркулирующих лейкоцитов у больных 2a и 2b подгруппах, имелись статистически значимые изменения по субпопуляциям лейкоцитов: $CD_2 \times 10^9/л$ были увеличены на 33,3%, $CD_3 \times 10^9/л$ - 28,5%, $CD_4 \times 10^9/л$ -28,3%, $CD_8 \times 10^9/л$ - 13,3%, $CD_{19} \times 10^9/л$ - 35,4%, $CD_{25} \times 10^9/л$ - 35% по сравнению с подгруппой 2a ($p < 0,001$), что говорит о присутствии чрезмерной иммуносупрессии в подгруппе 2a по сравнению с подгруппой 2b, что в последующем будет сказываться на появлении инфекции и связанных с ней осложнений в виду чрезмерного снижения иммунитета (таблица 2).

Таблица 2. - Субпопуляции циркулирующих лейкоцитов у больных с ХБП 5 стадии после трансплантации почки

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Подгруппа 2a (n=15)	Подгруппа 2b (n=17)	p
$CD_2 \times 10^9/л$	3,02±0,24	1,76±0,13***	1,14±0,07***	<0,01

CD ₃ x10 ⁹ /л	1,80±0,25	0,75±0,07***	1,05±0,06*	<0,01
CD ₄ x10 ⁹ /л	1,12±0,14	0,48±0,09***	0,67±0,1*	>0,05
CD ₈ x10 ⁹ /л	0,80±0,10	0,39±0,09**	0,45±0,12*	>0,05
CD ₁₉ x10 ⁹ /л	0,45±0,06	0,20±0,04**	0,31±0,06	>0,05
CD ₂₅ x10 ⁹ /л	0,20±0,03	0,08±0,02**	0,11±0,01*	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами больных (по U-критерию Манна-Уитни); *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

При межгрупповом анализе фагоцитарного звена иммунитета и иммуноглобулинов у больных в 2a и 2b подгруппах не наблюдаются статистически значимых изменений по уровню ЦИК 4%, ЦИК 6%, Фагоцитозу,%, Фаг.числу,шт, НСТ, %, НСТ стим.,%, при этом были несколько повышены уровни иммуноглобулина IgA-20,5% (3,1±0,16 против 2,5±0,06 в подгруппе 2a), IgG-12% (8,9±3,5 против 8,0±3,2в подгруппе 2a), Ig M- 15% (2,1±2,5 против 1,9±2,4 в подгруппе 2a) (табл. 4.10).

Анализ цитокинов в подгруппах 2a и 2b выявил значимые различия по уровню IL -1 - 18,5% (254,4±7,3 против 300,1±9,3 (p<0,001)), IL -2 -20,3 % (80,7±16,2 против 97,08±17,4 p<0,01) IL - 4 - 32,6% (0,95±0,09 против 1,26±0,12 p<0,001) в сторону увеличения последних в подгруппе 2b и со снижением TNFa- 33,1% по сравнению с подгруппой 2a

Инфекционные осложнения наблюдались в подгруппе 2a в 32,0% и в подгруппе 2b в 12,0% случаев, таким образом, оптимизированная иммуносупрессивная терапия позволила снизить инфекционные осложнения на 20,0%.

Кумулятивная доля выживаемости реципиентов на фоне оптимизированного протокола иммуносупрессии в подгруппах 2a и 2b в 1 год после трансплантации почки составила 89,2% против 95,0%, p=0,210

После 3 лет трансплантации почки кумулятивная выживаемость в подгруппе 2a составила 80%, а в подгруппе 2b - 94% (p<0,05) После 5лет трансплантации почки кумулятивная выживаемость реципиентов 2a составила 67%, а в группе 2b - 88% (p<0,05) (рисунок 2).

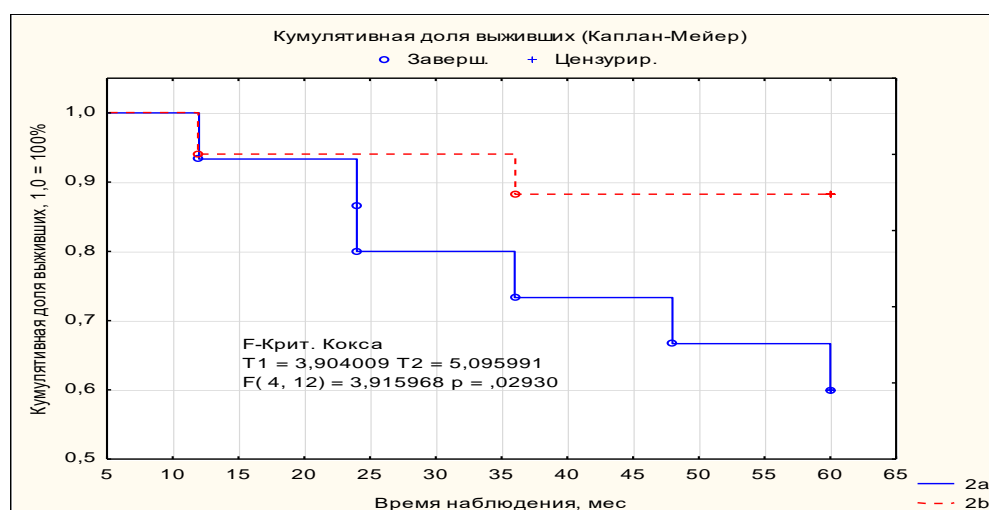


Рисунок 2. - Сравнение выживаемости реципиентов после трансплантации почки в подгруппах 2a и 2b

Со стороны осложнений в виде отсроченной функции трансплантата 2a подгруппе наблюдалась в 2 (13.33%), а 2b 1(5.88%) P>0,001, криз острого отторжения в 2a происходил в 2 (13.33%), а в подгруппе 2b в 2 (11.76%) P>0,001. Потери трансплантата также небыло

Режим иммуносупрессии в группе 3 включал индукцию тимоглобулином + Такролимус (Prograf) 0,10 мг/кг/день с последующим регулированием дозы для достижения C0:10-15нг/мл; микофенолат мофетил ММФ (2г/день) интраоперационно метилпреднизолон 500-1000 мг, за 30 минут до включения почечного трансплантата в кровоток далее в 1-й день - 500мг в\в; 2-й день-

250мг в\в, 3-й день - метилпреднизолон 0,5мг/кг перорально с постепенным снижением дозы до 8-12мг в конце недели 4-6 и 4 мг-через 6 месяцев. Сравнение в этом случае выполнялись с результатами, полученными в подгруппах 1а и 2а.

При анализе осложнений как видно из представленной таблицы в подгруппах 1а, 2а наблюдалась отсроченная функция трансплантата в 5 (17,86%) случаев, против 1 (3,03%) в 3 группе, при этом криз острого отторжения происходил в 3 (7,4%) случаев, в 1а и 2а подгруппе против 1 (3,03%) в 3 группе ($P < 0,001$).

Кумулятивная доля выживаемости реципиентов на фоне оптимизированного протокола иммуносупрессии в подгруппах 1а и 2а с 3 группой в 1 год после трансплантации почки составила 89,2% против 95,0% ($p < 0,01$). При этом, 3-летняя кумулятивная выживаемость в подгруппе 1а составила 84%, в подгруппе 2а - 80%, а в 3 группе - 97%, 5-летняя кумулятивная выживаемость в подгруппе 1а составила 69%, в подгруппе 2а - 67%, а в 3 группе- 93% ($p < 0,01$) (рисунок 3).

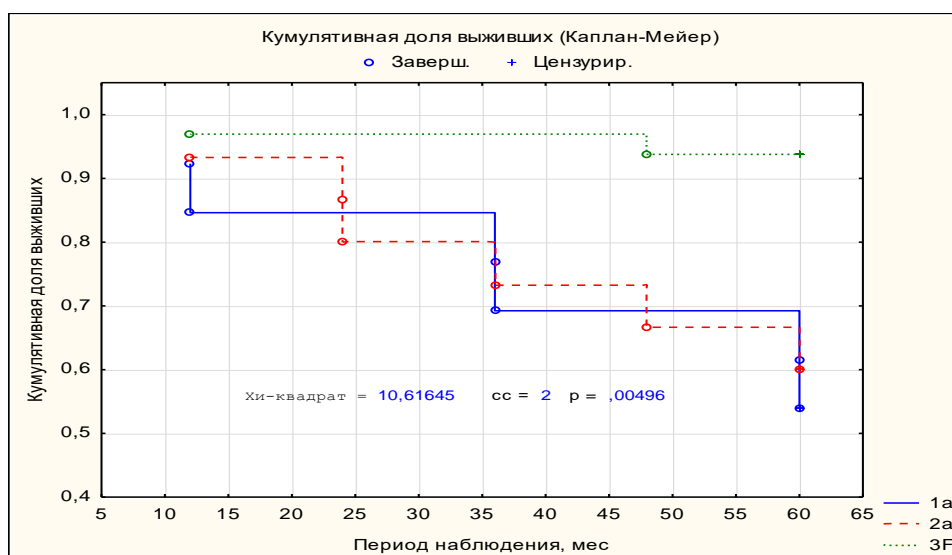


Рисунок 3. - Сравнение выживаемости реципиентов после трансплантации почки в подгруппах 1а и 2а с 3 группой

Таким образом, чрезмерная иммуносупрессия приводит к подавлению всех субпопуляций иммунитета, фагоцитоза, что в свою очередь влияет на развитие инфекционных осложнений, которые приводят к повреждению трансплантата и его последующей утрате.

При исследовании реципиентов почек на фоне различных протоколов иммуносупрессии, частота встречаемости кризов острого отторжения и отсроченной функции почечного трансплантата встречалась с разной частотой во всех исследуемых группах. При исследовании типа острого отторжения было выявлено, что смешанный тип острого отторжения встречался в 8 (47,0%) случаях, гуморальный тип острого отторжения встречался в 4 (23,5%) случаев, а клеточный тип острого отторжения встречался в 5 (29,4%)

На основании выявленных особенностей в иммунном статусе проведена селективная терапия кризов острого отторжения в зависимости от выявленного типа на иммунограмме. В качестве сравнения нами сравнивалась группа, в которой в независимости от типа отторжения применялась терапия Тимоглобулином.

Примененная селективная антикризовая терапия показала следующие результаты, утраты трансплантата, вследствие криза отторжения не наблюдалось не в одной из групп. Хотя спектр осложнений, а именно инфекционных преобладал в группе Тимоглобулина 69,0% против 13,3% Ритуксимаб и 2,0% Симулект. Смерти реципиентов от инфекционных осложнений преобладали в группе Тимоглобулина, что составляло 20,0%.

Таким образом, примененная селективная нами терапия кризов отторжения помогает выявить тип острого отторжения и применить соответствующую терапию криза острого отторжения еще до выявления гистологической картины при биопсии почки, что в свою очередь позволяет снизить риск утраты трансплантата и риск смерти пациентов.

Интраоперационный способ диагностики ишемического реперфузионного повреждения почечного трансплантата на этапе имплантации к реципиенту Нами разработан способ оценки донорской почки на этапе имплантации к реципиенту. Техника способа включает следующие этапы при эксплантации почки от живого родственного донора.

При эксплантации на этапе донорской нефрэктомии от живого родственного донора мы сохраняли гонадную вену для оценки постреперфузионных изменений и иммунологических изменений в донорском органе. Далее на этапе имплантации донорской почки после включения её в кровотоки и после реперфузии органа мы забирали из гонадной вены 10 мл венозной крови для её оценки (рисунок 4).

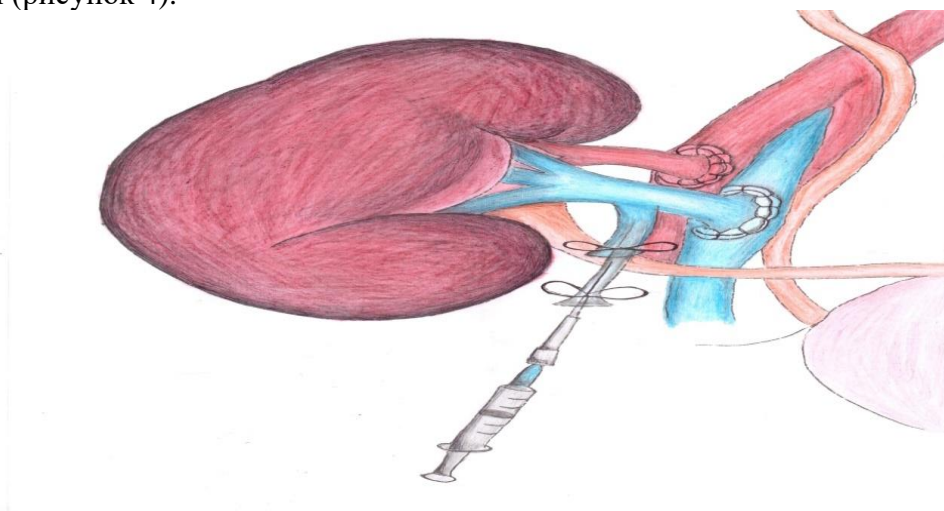


Рисунок 4. - Этап имплантации донорской почки реципиенту с канюлированной гонадной веной для забора венозной крови после реперфузии трансплантата

Донорам выполнялась открытая нефрэктомия. Средний период холодовой ишемии составил в среднем $20 \pm 5,6$ мин. После имплантации трансплантата в сохраненную гонадную вену был введен катетер размером 5 Fr. Кровь забирали через 30 сек, 1, 3, 5, 10, 20 и 30 минуте после реперфузии. Парные образцы артериальной крови получали через 30 сек, 3, 5, 10, 20 и 30 минуте после реперфузии почки из артерии для сравнения. Для выявления артерио-венозной разницы проб крови проводили анализ газов крови артериальной и венозной аппаратом КЩС ABL 80, Radiometer (Дания).

Нами изучены артериальные и венозные почечные концентрации IL-6 в плазме крови после реперфузии трансплантата (таблица 3).

Анализ концентрации IL-6 по ОАК и почечной вене реперфузированного трансплантата с отсроченной функцией показал, что с увеличением времени после реперфузии растет концентрации IL-6 в крови от почечной вены трансплантата и концу 30 минуты после реперфузии достигает концентрации $41,2 \pm 0,5$ нг\л. При этом артерио-венозная разница сокращается и составляет 128 % ($p < 0,001$), что было значимо статистически.

Таблица 3.-Концентрации IL-6 нг\л в ОАК и почечной вене реперфузированной почки в течение первых 30 минут ($M \pm m$)

Время после реперфузии	A\кровь	B\кровь из гонадной вены трансплантата	A-B разница%	p
30 сек	$2,02 \pm 0,1$	$15,4 \pm 2,8$	$\uparrow 600$	$< 0,001$
1 мин	$3,5 \pm 0,1$	$19,6 \pm 0,3$	$\uparrow 400$	$< 0,001$
3 мин	$4,2 \pm 0,11$	$18,2 \pm 0,3$	$\uparrow 335$	$< 0,001$

5 мин	6,1±0,12	18,9±0,3	↑350	<0,001
10 мин	7,5±0,15	27,5±0,4	↑265	<0,001
20 мин	10,0±0,2	35,0±0,45	↑250	<0,001
30 мин	18,1±0,3	41,2±0,5	↑128	<0,001

Примечание: р – статистическая значимость различий между показателями артериальной и венозной кровью у больных с ИРП после трансплантации почек (по U-критерию Манна-Уитни)

Так, исследование по концентрации IL-6 на 30 секунде после реперфузии в А\крови составляла 2,02±0,1 нг\л, а венозной - 15,4±0,4 нг\л при разнице А-В 600% (р<0,001). Исследование по концентрации IL-6 на 1 минуте после реперфузии показало, что концентрация в А\крови составляла 3,5±0,1 нг\л, а венозной - 19,6±0,3 нг\л, при этом А\В разница составила 400% (р<0,001). На 3 минуте концентрация в А\кровь составляла 4,2±0,11нг\л, а венозной - 18,2±0,3 нг\л, при этом А\В разница составила 335 % (р<0,001). На 5 минуте концентрация А\ крови составляла 6,1±0,12 нг\л, а венозной - 18,9±0,3 нг\л, при этом А\В разница составила 350% (р<0,001). На 10 минуте концентрация А\крови составляла 7,5±0,15нг\л, а венозной - 27,5±0,4нг\л, при этом А\В разница составила 265% (р<0,001). На 20 минуте концентрация А\крови составляла 10,0±0,2 нг\л, а венозной - 35,0±0,45 нг\л, при этом А\В разница составила 250% (р<0,001).

Таким образом, важным маркером отсроченной функции почечного трансплантата в результате острого криза отторжения для ранней интраоперационной диагностики можно считать концентрацию IL-6 в венозной крови, из гонадной вены почечного трансплантата.

Далее в своём исследовании мы выявили ещё один маркер, влияющий на отсроченную функцию почечного трансплантата при ишемически-реперфузионном синдроме. Этим маркером оказалось потребление кислорода почечным трансплантатом (таблица 4.).

Таблица 4.-Потребление кислорода почечной тканью реперфузированной почки в течение первых 30 минут (M±m)

Время реперфузии	А\кровь	В\кровь из гонадной вены трансплантата	Р
1 мин	33,9±16,1	31,9±15,1	>0,05
5 мин	33,9±16,1	30,9±14,8	>0,05
20 мин	33,9±16,1	32,1±15,9	>0,05
30 мин	33,9±16,1	31,1±17,2	>0,05

Примечание: р – статистическая значимость различий между показателями артериальной и венозной крови у больных с ИРП после трансплантации почек (по U-критерию Манна-Уитни)

Для выяснения этого мы использовали анализатор газов крови и КЩС для анализа РСО₂, РО₂, рН, избытка основания и НСО₃⁻ для расчета кислотно-основного гомеостаза. Потребление кислорода почечной тканью рассчитывали по формуле (РО₂ (артериальный) - РО₂ (венозной из гонадной вены трансплантата)×А\В разницы/г.

Данные таблицы показывают, что потребление кислорода почечной тканью реперфузированной почки при ишемически-реперфузионном синдроме начиная с 1 минуты реперфузии до 30 минут менялись незначительно и составляли в среднем по артерио-венозной разнице - 5,23%, что говорит нам об отсутствие или замедление функции трансплантата вследствие ишемическо-реперфузионного синдрома.

ВЫВОДЫ

1. Факторами и особенностями нарушения иммунного статуса у жителей Республики Таджикистан, страдающих ХБП 5 стадии, являются качество и количество гемодиализа, неправильная коррекция анемии на гемодиализной терапии, нарушенный нутритивный статус, большое количество родов и беременностей в анамнезе.

2. У пациентов с ХБП 5 стадии с нарушенной иммунорегуляцией при уремии приводит к активации воспаления при помощи врожденного иммунитета, синтеза цитокинов и снижению поддержания уровня гомеостатических механизмов лимфоцитов и цитокинов в крови, снижение уровней Т и В лимфоцитов, что, в свою очередь, меняет фагоцитарную активность.
3. Усовершенствованный диагностико-лечебный алгоритм для оптимизации коррекции ИСТ на основании изменений иммунного статуса больных до- и после трансплантации почки позволил сократить частоту осложнений и летальность после трансплантации почки.
4. Примененная нами селективная терапия кризов отторжения помогает выявить тип острого отторжения и применить соответствующую терапию криза острого отторжения еще до выявления гистологической картины при биопсии почки, что, в свою очередь, позволяет снизить риск утраты трансплантата и риск смерти пациентов. Селективная терапия криза острого отторжения в зависимости от его типа позволяет применять препараты с селективным действием на иммунную систему, что также снижает риск инфекционных осложнений после трансплантации почки от 20-30% .
5. Разработанный хирургический способ оценки почечного трансплантата на этапе имплантации реципиенту от живого донора, позволяет выявить причину замедленной и отсроченной функции почечного трансплантата и прибегнуть к немедленной терапии и корректировки протокола иммуносупрессии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. К факторам риска развития осложнений после трансплантации почки, таким, как инфекционные осложнения, криз острого отторжения трансплантата необходимо отнести женщин, имеющих в анамнезе от 3-4 и более беременностей и родов, качество и количество гемодиализа, переливание компонентов крови, нутритивный статус, которых необходимо рассматривать как группы среднего и высокого иммунологического риска.
2. Для стратификации риска острого отторжения мы рекомендуем использовать усовершенствованный нами диагностико-лечебный алгоритм, который должен быть включен в протокол обязательного обследования для выявления групп, подверженных острому отторжению до и после трансплантации почек с целью применения селективной иммуносупрессивной терапии.
3. Снижение фагоцитарной активности иммунитета необходимо рассматривать как фактор, который предрасполагает к инфекционным осложнениям после трансплантации почки.
4. Пациенты с низким иммунологическим риском должны получать двухкомпонентную основную иммуносупрессивную терапию вместо трех или четырех компонентной терапии.
5. Для предотвращения острого отторжения у пациентов в группе среднего и высокого риска целесообразно проводить десенсибилизирующее лечение с учетом параметров иммунограмм.
6. При кризе острого отторжения в зависимости от его типа на иммунограммах необходимо применять препараты с селективным действием на иммунную систему, что снижает риск инфекционных осложнений после трансплантации почки.
7. При отсроченной и замедленной функции почечного трансплантата для ранней интраоперационной диагностики ИРП можно считать потребление кислорода определенной на аппарате анализатора газов крови и КЩС по венозной крови, полученной из гонадной вены почечного трансплантата и уровень интерлейкина 6.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Достиев, У.А Дисфункция иммунной системы у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности / Достиев У.А., Гулов М.К., Пиров Б.С. // *Здравоохранение Таджикистана.*- 2014.- № 3 (322). -С. 65-70.

2. Достиев, У.А Роль иммунологического мониторинга в трансплантации почки / У.А. Достиев, М.К. Гулов, Ф.А. Ганиев // *Здравоохранение Таджикистана*. -2014. -№ 2 (321). -С. 73-77.
3. Достиев, У.А. Оценка иммунологического статуса у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности / У.А. Достиев, М.К. Гулов, А.Р. Достиев. [и др.] // *Здравоохранение Таджикистана*.- 2014. -№ 2, (321).- С. 32-35.
4. Достиев, У.А. Характеристика иммунных нарушений у пациентов при терминальной стадии хронической почечной недостаточности / У.А. Достиев, А.Р. Достиев, А.М. Каримов // *Трансплантология*. - 2016. -№ 4. - С. 58-62.
5. Достиев, У.А. Иммунный статус больных после родственной трансплантации почки на фоне раневой инфекции и сепсиса / П.Х. Назаров, У.А. Достиев // *Здравоохранение Таджикистана* . - 2018. - №1. - С. 30-34.
6. Достиев, У.А. Оценка критериев эффективности диализной терапии и коррекции анемии у больных с терминальной стадией хронической болезни почек на этапе предоперационной подготовки при трансплантации / У.А. Достиев, А.М. Мурадов, А.Р. Достиев [и др.] // *Вестник АМН МЗ*. — 2020. — № 1. — С.30-35.
7. Достиев, У.А. Некоторые факторы иммунологического риска у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на гемодиализной терапии, на этапе предоперационной подготовки к родственной трансплантации почек/ У.А. Достиев, А.М. Мурадов, А.Р. Достиев [и др.] // *Вестник АМН МЗ*. — 2020. — № 3. — С. 286-292.
8. Достиев, У.А. Анализ количества родов и перенесённых беременностей у женщин с ТСХБП, находящихся на гемодиализной терапии, как фактора сенсibilизации / М.К. Гулов, У.А. Достиев // *Материалы XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)»*.- 2020.- г. Душанбе.- С. 139.
9. Достиев, У.А. Оценка критериев эффективности диализной терапии и коррекции анемии у больных с терминальной стадией хронической болезни почек на этапе предоперационной подготовки при трансплантации почки // М.К. Гулов, У.А. Достиев // *Материалы XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)»*.- 2020.- г. Душанбе.- С. 139.
10. Достиев, У.А. Плазмаферез у пациентов с высоким иммунологическим риском при трансплантации почки / У.А. Достиев [и др.] // *Материалы XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)»*.- 2020.- г. Душанбе.- С. 140
11. Достиев, У.А. Хирургический способ диагностики ишемически - реперфузионного повреждения почечного трансплантата / М.К. Гулов, Достиев, У.А. М.А. Каримов // *Материалы международной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино (68-ая годовщина) «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)»*. - 2020.- г. Душанбе. - С. 63.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ИРП	ишемически реперфузионное повреждение
ИСТ	иммуносупрессивная терапия
КЩС	кислотно
НСТ	нитросиний тетразолий
ХБП	хроническая болезнь почек
ЦИК	цитотоксические иммунные комплексы
CD	кластеры дифференциации лейкоцитов

HLA	антигены лейкоцитов человека
Ig	иммуноглобулин
IL	интерлейкин
PCO ₂	парциальное напряжения CO ₂ в крови
pH	водородный показатель
PO ₂	парциальное давление кислорода в крови
PRA	предшествующие антитела
spKt/V	показатель, однокамерной модели с изменяемым объемом
TNF-α	фактор некроза альфа

Подписано в печать 24.09.2021 г. Формат 60x84 1/16.

Бумага офсетная. Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии «Сифат»

г. Душанбе, ул. Айни 45