

На правах рукописи

**МАВЛОНОВ
ФАЙЗАЛИ БЕГИДЖОНОВИЧ**

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОПАТИЙ
ДО И ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК 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 в Национальном научном центре трансплантации органов и тканей человека Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

Научные руководители: **Достиев Ашур Раджабович** – 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: **Шаршаткин Алексей Вячеславович** - доктор медицинских наук, заведующий отделением по пересадке почки Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России.

Кадыров Даврон Мухамеджанович - доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий отделением хирургии желудка и кишечника Института гастроэнтерологии Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Защита состоится «__» __ 2021 г. в 11-00 часов на заседании диссертационного совета Д 737.005.01 при ГОУ «Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино» (734003, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ «Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино» и на сайте (<https://www.tajmedun.tj>)

Автореферат разослан «__» __ 2021 г.

**Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук**

Назаров Ш. К.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. В настоящее время, по данным многочисленных исследований, отмечается значительный рост частоты заболеваемости хронической болезнью почек пятой стадии (ХБП 5 ст.). Частота распространения ХБП пятой стадии у пациентов в различных странах мира находится в пределах от 110 до 590 случаев на 1 млн. взрослого населения [Weyar R. 2011]. 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 увеличению этой патологии [Абдуллоев С.М.и соавт.,2019; Гулов М.К. и соавт.,2018].

Применяемые в настоящее время методы заместительной почечной терапии (ЗПТ) у больных с ХБП 5 стадии (гемодиализ, перитонеальный диализ) позволяют лишь временно повысить выживаемость этого тяжелого контингента больных [Андрусев А.М. и др.,2015]. Как показывают проведенные исследования [Мурадов А.М. и др.,2020], в Республике Таджикистан существует ряд проблем при проведении больным с ХБП 5 стадии методов программного гемодиализа, связанных с качеством, количеством проводимых процедур, коррекцией анемии и нутритивного статуса, требующие более глубокого изучения и своего решения.

Единственно радикальным и высокоэффективным методом лечения этого контингента больных на сегодняшний день является трансплантация почек [Сушков А.И., 2016]. Качество жизни пациентов до и после трансплантации почек во многом зависит от степени выраженности патологических изменений в различных органах и системах, в частности в пищеварительном тракте [Hillman E.T. и др.,2017]. У больных с ХБП пятой стадии и у пациентов, перенесших аллотрансплантацию почек, заболевания пищеварительного тракта, эрозивно-язвенные поражения пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненные кровотечением, занимают особое место [Gioco R. и др.,2020].

Анализ литературных данных показывает, что у 14,4-62,6% пациентов развиваются гастроинтестинальные осложнения после трансплантации почек [Gioco R. и др.,2020].

Массивное кровоизлияние из-за язвенной болезни или геморрагического гастрита приводит к высокой смертности, которая колеблется от 16,7% до 60% [Masoodi M. и др.,2019]. Частота кровотечений из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) после трансплантации почки, по данным разных авторов, составляет 2,9% – 8,9%. 67% пептических язв, появившихся после трансплантации почек, приводят к кровоизлиянию, что значительно выше, чем в общей популяции (20%), при этом у 21% пациентов с геморрагическими язвами они отмечались в анамнезе [Liang C.и др.,2017].

Смертность от кровотечения из верхнего пищеварительного тракта после трансплантации почки составляет 15,7% [Wasse H. и др., 2003]. Наиболее часто развитие желудочно-кишечного кровотечения происходит в течение 1 месяца после трансплантации [Kumar S.и др.,2001].

Большое значение при формировании язв у пациентов после трансплантации почек имеет иммуносупрессия, а именно использование стероидных гормонов в виде «ударных» доз [Nagum S.и др.,2014]. Необходимо отметить, что до сих пор не до конца изучены и выявлены все патогенетические механизмы возникновения эрозий и язв в верхнем отделе пищеварительного тракта до и после трансплантации почек.

Важными проблемами при ХБП 5 стадии на сегодня являются не только эндогенная интоксикация, анемия, гемодинамические нарушения, но и наличие смешанной эндотелиальной дисфункции (вазомоторная, гемостатическая, адгезивная, ангиогенная), а также проведение профилактики тромбоза или острого кровотечения, методы эмболизации артериальных и венозных сосудов почечного трансплантата, полученного от маргинального живого донора [Тагоев С.Х.и др., 2019].

Из-за постоянного дефицита донорских почек многие центры трансплантации учредили программы для живых доноров с расширенными критериями [Шмарина Н.В. и др., 2018]. Один из вариантов решения проблемы нехватки органов в трансплантации заключается в возможности использования таких доноров для успешного немедленного восстановления

функции и долгосрочной выживаемости трансплантата после трансплантации, при этом сводя к минимуму возможный ущерб для их здоровья [Пиров Б.С. и др., 2019]. Поэтому крайне важно, чтобы состояние каждого будущего трансплантата было оптимизировано до или во время трансплантации, чтобы достичь наилучшей возможной функции после трансплантации и избежать первичной и отсроченной дисфункции трансплантата и отторжения при хронической недостаточности трансплантата [Гулов М.К. и др., 2017].

Все вышесказанное свидетельствует об актуальности изучения проблем состояния верхнего отдела пищеварительного тракта, а также профилактики flar-синдрома при аллотрансплантации почек у больных с ХБП пятой стадии.

Цель исследования

Улучшение результатов аллотрансплантации почек путем профилактики, лечения гастропатий и его осложнений, а также хирургической профилактики flar-синдрома.

Задачи исследования

1. Определить факторы риска, способствующие возникновению эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела пищеварительного тракта до и после трансплантации почек, а также разработать стратификацию риска и балльную оценку развития острого кровотечения.
2. У больных с ХБП 5 стадии, осложненной гастропатиями, исследовать показатели гомеостаза крови (токсичность, кислотно-основное состояние (КОС), газы крови, электролиты, гемостаз и реологию, процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, маркеры эндотелиальной дисфункции) в зависимости от вида предшествующего лечения и после трансплантации почек.
3. Изучить клинические, клинико-морфологические и инструментальные показатели функционального состояния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты) у больных до и после трансплантации почек.
4. Разработать хирургический способ профилактики эмболизации и тромбоза артериального анастомоза, а также эндотелиальной дисфункции при трансплантации почки от маргинального донора.
5. Изучить ближайшие и отдаленные результаты после трансплантации почек.

Научная новизна

- Впервые в условиях Республики Таджикистан у больных с ХБП 5 стадии изучены факторы, приводящие к гастропатиям, также разработана балльная оценка и стратификация риска развития острого кровотечения и его осложнений.

- Установлено, что образование эрозий и язв у больных с ХБП пятой стадии, а также у реципиентов с пересаженной почкой от доноров с расширенными критериями происходит на фоне хронического «нефротического» и уремического гастрита. Клинические проявления этого осложнения протекают с атипичным местом поражения и клиникой, как правило, с безболевым и диспепсическим развитием.

- Выявлены особенности факторов риска, способствующих возникновению и течению эрозивно-язвенных поражений слизистой верхнего отдела пищеварительного тракта в условиях Республики Таджикистан, связанные с патогенетическими нарушениями вследствие воздействия хеликобактерной инфекции, а также неадекватных проведения гемодиализа, коррекции анемии и нутритивного статуса, требующих специального подхода.

- Установлено, что в патогенезе посттрансплантационных эрозий и язв лежат нарушения микроциркуляции слизистой желудка вследствие эндотелиальной дисфункции, повреждающего воздействия продуктов ПОЛ, снижение антиоксидантной и антисекреторной защиты слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки.

- Для комплексной терапии и профилактики до- и послеоперационных эрозий и язв предложены новые схемы лечения с включением в программу антиоксидантов.

- Разработан хирургический способ профилактики flar-синдрома “эмболизация сосуда расслоившейся интимой артериального анастомоза” при трансплантации почки от

маргинального донора, что способствует стабилизации эндотелиальной функции, являющейся триггером нарушения метаболизма, микроциркуляции, дисбаланса ПОЛ, антиоксидантной и антисекреторной защиты в слизистых желудка и двенадцатиперстной кишки.

Практическая значимость работы

- Для клинической практики предложена и доказана необходимость выявления среди пациентов с ХБП 5 стадии групп риска (по 26 экзогенным и эндогенным факторам) возникновения эрозивно-язвенных поражений слизистой верхнего отдела пищеварительного тракта.

- Разработаны критерии и балльная оценка стратификации риска (низкий - от 0 до 11 баллов, средний - от 12 до 21 балла, высокий - от 22 и более баллов) развития острого кровотечения и его осложнений.

- Совершенствован диагностико-лечебный алгоритм хронических гастропатий у больных ХБП 5 стадии и острых посттрансплантационных эрозий и язв.

- Разработан хирургический способ профилактики эмболизации и тромбоза артериального анастомоза при трансплантации почки от маргинального донора.

- Разработанные тактика диагностики, балльная оценка стратификации риска развития гастропатий и кровотечений, профилактики и лечения больных ХБП 5 стадии позволили улучшить результаты и снизить частоту различных хирургических осложнений в раннем посттрансплантационном периоде до 11,6% и средне-срочном периоде (до 1 года) - до 20,9%.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В Республике Таджикистан у больных с ХБП 5 стадии имеются факторы риска, способствующие особому развитию и течению гастропатий, связанные с патогенетическими нарушениями от воздействия хеликобактерной инфекции - *Helicobacter pylori*, неадекватных проведения гемодиализа (низкое качество и количество часов), коррекции анемии и нутритивного статуса.
2. У больных с ХБП 5 стадии изучение факторов риска, приводящих к гастропатиям, их балльная оценка способствуют объективизации состояния пациента, стратификации риска развития острого кровотечения и осложнений в послеоперационном периоде, а также принятию целенаправленных диагностических и лечебных мероприятий.
3. Факторами риска развития острых эрозий и язв слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки являются: отягощенный «язвенный анамнез», наличие хеликобактерной инфекции, пересадка почек от маргинальных доноров, возраст (старше 35 лет), нефротический и уремический гастриты и эзофагиты, наличие анемии, риск мальнутриции, неадекватная терапия по рекомендациям Маастрих V, некачественный диализ, генетические нарушения системы гемостаза, прием лекарственных средств, негативно воздействующих на слизистую, и др.
4. У больных с ХБП 5 стадии наряду с общими патогенетическими механизмами формирования эрозий, язв желудка и ДПК на фоне хронического «нефротического» и уремического гастрита включаются другие звенья, такие как нарушение кровообращения и микроциркуляции в слизистой вследствие эндотелиальной дисфункции, повреждающего воздействия продуктов ПОЛ, снижения местной, общей антиоксидантной и антисекреторной защиты.
5. Эндоскопическое ультрасонографическое исследование наряду с фиброгастроскопией является методом выбора на этапах до- и посттрансплантационной диагностики нефротического, уремического эзофагита, гастрита, а также эрозий и язв.
6. При применении модифицированной методики наложения анастомоза развивается значительно меньшее количество сосудистых осложнений, по сравнению со стандартным способом, так как нивелируются риски и факторы, ведущие к сосудистым осложнениям, таким как flap-синдром, стеноз артериального и венозного анастомоза.

7. В стандартный комплекс мер по профилактике и лечению посттрансплантационных эрозий и язв целесообразно включение антиоксидантов с целью профилактики реперфузионного синдрома.

Личное участие автора в проведении исследования

Автор лично изучал пациентов с наличием эрозивно-язвенных поражений ЖКТ до и после трансплантации почки, вел медицинскую индивидуальную картотеку обследования, проводил инструментальные и лабораторные обследования. Автор самостоятельно провел анализ литературы по теме работы и лично выполнил 90% пересадок почки, включенных в исследование. Проводил статистическую обработку и анализ результатов, публикацию статей, оформление рационализаторских предложений и докладов на профильные конференции и симпозиумы.

Внедрение результатов исследований

Полученные результаты и разработанные методы внедрены в качестве протоколов лечения и подготовки больных в отделениях трансплантации почки и поджелудочной железы ГУ «Национальный научный центр трансплантации органов и тканей человека» (ННЦТОиТЧ) Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (МЗиСЗН РТ), ГУ «Республиканская клиническая больница района Дангары» (МЗиСЗН РТ), а также в учебный процесс на кафедрах инновационной хирургии, трансплантологии и общей хирургии №1 ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет (ТГМУ) им. Абуали ибн Сино» и кафедры эфферентной медицины и интенсивной терапии ГОУ «Институт последиplomного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» (ИПОВСЗ РТ), в работу ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации» (ГНЦРиД) г. Душанбе.

Апробация работы

Основные положения диссертационного исследования обсуждены и представлены на: 60-й ежегодной научной конференции ТГМУ им. Абуали ибн Сино (Душанбе, 2013); 61-й ежегодной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибн Сино с международным участием (Душанбе, 2014); VII Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2014), Ученом совете ННЦТОиТЧ МЗиСЗН РТ (Душанбе, 2020); проблемно-экспертной комиссии по хирургическим дисциплинам ТГМУ им. Абуали ибн Сино (Душанбе, 2021).

Публикация результатов исследований

Материалы диссертации отражены в 6 опубликованных работах, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикации диссертационного исследования, 2 рационализаторских предложениях.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на 167 страницах, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, а также списка использованной литературы. Иллюстрирована 26 рисунками и 22 таблицами. Список литературы включает 167 источников литературы, из них 29 на русском языке.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинического материала

Настоящая работа основывается на проспективном рандомизированном анализе 86 больных с ХБП 5 стадии и ретроспективном анализе 100 пациентов с этой же патологией. В период с 2014 по 2020 годы в отделении трансплантации почки и поджелудочной железы Национального научного центра трансплантации органов и тканей человека РТ произведено 600 родственных трансплантаций почек. Согласно цели и задачам нашего исследования, из 600 больных с ХБП 5 стадии в исследование включено 86 больных, имеющих в анамнезе гастропатии. Среди 86 больных причиной гастропатий являлись следующие заболевания. Из 86

выбранных больных у 46 (54,0%) выявлялась язва желудка, у 20 (23,0%) – гастриты, у 20 (23,0%) - эрозивные поражения желудка.

В зависимости от предоперационной подготовки к трансплантации почки больные были распределены нами на две группы: 1-ая группа включала 26 (30,0%) пациентов, получавших консервативную терапию до трансплантации почки; 2-ая группа - 60 (70,0%), которые, кроме консервативной, также получали заместительную почечную терапию в виде гемодиализа. Из 30 здоровых лиц в возрасте от 21 до 56 лет была сформирована 3-я группа с целью сравнения. В изучаемых группах больных ХБП пятой стадии, осложненной гастропатиями, пациентки женского пола составили 58,14% (50), мужского 41,86% (36). Необходимо отметить, что больше всего пациентов - 78 (90,7%) - находились в возрастной группе от 18 до 50 лет, т.е. в наиболее трудоспособном возрасте. Причинами ХБП пятой стадии послужили следующие заболевания: в 47 (54,65%) случаях основной причиной развития ХБП был хронический гломерулонефрит; в 23 (26,74%) случаях к развитию ХБП привел хронический пиелонефрит, в 3 (3,49%) причиной ХБП являлся амилоидоз почек; в 6 (6,98%) - поликистоз почек; в 7 (8,14%) - сахарный диабет; в 30 (34,88%) – хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Наиболее часто встречаемая патология - ССЗ, которые являются как факторами риска, так и причинами ХБП, выявлена у 80 (93,02%) пациентов. Одним из негативных факторов, обнаруженных нашим исследованием, является наличие хронических персистирующих вирусных гепатитов В, С, D, которые составили более 40,7%.

Довольно часто встречаются эндокринные заболевания, в основном представленные СД, метаболическим синдромом и патологией щитовидной железы, выявленные у 39 (45,35%) больных, что также является следствием краевых и климатических особенностей Республики Таджикистан. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) осложнила течение ХБП 5 стадии в 17,44% (15) случаях. При этом более чем у половины пациентов с ХБП 5 стадии имелись 2-3 коморбидные патологии, отягощающие друг друга.

Согласно цели и задачам НИР, нами проведен анализ 11 экзогенных, эндогенных факторов и причин для выявления патогенетических звеньев в развитии патологии желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), которые в последующем используются как факторы при разработке стратификации риска развития острых кровотечений, осложнений до и после операции трансплантации почки. Проведенная балльная оценка стратификации риска кровотечений из желудка, ДПК до и после трансплантации почки показала, что высокий риск отмечался у 25 (29,1%) больных, средний - у 21 (24,4%) и низкий - у 40 (46,5%) пациентов, что явилось основой для подготовки и проведения организационных профилактических мероприятий.

Результаты. Согласно цели и задачам исследования, 60 (70,0%) больным ХБП 5 стадии 2 группы, получавшим хронический гемодиализ проведена ретроспективная оценка по качеству гемодиализа, консервативной терапии, нутритивному питанию и коррекции анемии.

Оценка качества ЗПТ по количеству сеансов ГД, показала, что из 60 (100%) больных только 20,0% получали по 3 сеанса программного ГД в неделю, 26,0% – по 2 сеанса, 54,0% – по 1 сеансу.

Оценка качества объема перфузии крови у больных с ХБП 5 стадии за сеанс показала, что из 100% только у 25,0% больных объем перфузии крови за сеанс составлял 70-80 л, у 60% – 60-70 л, у 15% – 50-60 л крови за сеанс.

Оценка нутритивного статуса показала, что благоприятный статус по питанию на гемодиализной терапии имели всего 15% пациентов, средне выраженная недостаточность питания отмечена в 60% случаев, тяжелая недостаточность - у 25% процентов больных.

Анализ коррекции анемии по дозе эритропоэтина показал, что соответствующие нормам дозы принимали только лишь 20,0% больных, в 81,0% случаях доза была недостаточной, при этом из них 52,0% получали 4000 МЕ и 29,0% - 2000 МЕ в неделю.

До трансплантации почек у 26 (65,0%) больных из 40 с язвенными поражениями желудка наблюдались осложнения в виде кровотечений со стороны слизистой верхнего отдела пищеварительного тракта, требующие различных методов комплексного лечения (табл. 1)..

Объем и тяжесть кровопотери определяли согласно рекомендациям Американской ассоциации хирургов (ASA) по шкале Advanced Trauma Life Support (ATLS, 2012). С кровопотерей 1 класса выявлено 5 (19,23%) пациентов с ХБП 5 стадии, ко 2 классу были отнесены 10 (38,46%), с 3 классом выявлено 11 пациентов (42,31%) у которых отмечалась острая массивная кровопотеря. IV класс кровопотери среди исследуемых нами больных ХБП 5 стадии не был выявлен (таблица 1).

Таблица 1. - Распределение больных ХБП 5 стадии с ОЖК в зависимости от объема кровопотери

Объем кровопотери	Количество больных	Объем кровопотери, л	Частота, %
I класс (до 15% ОЦК)	5	0,95±0,1	19,23
II класс (до 25% ОЦК)	10	1,25±0,3	38,46
III класс (30-40%ОЦК)	11	1,75±0,5	42,31
IV класс (более 40%ОЦК)	-	-	-
Всего	26		100

Примечание: % - к общему количеству больных

Продолжающегося артериального кровотечения (FIA, FIB) у наших больных не наблюдалось. Состоявшееся кровотечение с визуальным определением тромба на дне язвы (FPA) было выявлено у 4 (38,46%) больных, наличие сгустков крови в язвенном дефекте (FIB) имелось у 12 (46,15%), отсутствие признаков состоявшегося кровотечения во время проведения исследования и визуальное определение фибрина на дне язвы (FPC) отмечалось у 10 (38,46%) пациентов (таблица 2).

Таблица 2. - Распределение больных ХБП 5 стадии с ОЖК согласно эндоскопической классификации

Критерии	Абс.	%
FIA	-	-
FIB	-	-
FPA	4	38,46
FIB	12	46,15
FPC	10	38,46
Всего	26	100

Примечание: % - к общему количеству больных

Изучение частоты кровотечения в зависимости от локализации язвы (таблица 3) показало, что из антрального отдела желудка кровотечение имело место у 6 (23,08%) больных, кровотечение из тела желудка наблюдалось у 10 (38,46%) пациентов, из кардиального отдела желудка - в 4 (15,38%) случаях, в 6 (23,08%) случаях - из пилорического отдела желудка.

Таблица 3. - Распределение больных с ХБП 5 стадии ОЖК в зависимости от размера язвы

Размер	Язвенные кровотечения из желудка (n=26)	
	абс.	%
до 5 мм	15	57,69
от 5 до 10 мм	5	19,23
от 10 до 15 мм	4	15,38
более 15 мм	2	7,69
Всего	26	100

Примечание: % - к общему количеству больных

Кровоточащие язвы размерами до 5 мм были обнаружены у 15 (57,69%), язвы размерами 5–10 мм - у 5 (19,23%), 10 – 15 мм - у 4 (15,38%) больных, свыше 15 мм - у 2 (7,69%) пациентов (табл. 3). У всех 26 пациентов ХБП 5 стадии с ОЖКК удалось остановить кровотечение проведенными консервативными мероприятиями. Ни в одном случае не возникло необходимости в оперативном вмешательстве для остановки имеющегося кровотечения.

Таким образом, больные ХБП 5 стадии с наличием гастропатий относятся к особой категории тяжелых пациентов, требующих специального персонализированного подхода в диагностике и подготовке к трансплантации почки.

При поступлении в клинику у больных ХБП 5 стадии изучались и сравнивались параметры гомеостаза и эндотелиальной дисфункции (электролиты, КОС, ПОЛ, токсичность, гемостаз и реология, КТФ и др.), а также результаты эндоскопических, морфологических, тонометрических исследований слизистой желудка в зависимости от получаемого лечения, с целью выявления патогенетических механизмов развития осложнений и адекватной пред-, интра и послеоперационной коррекции.

Исследование показателя концентрации Na^+ в плазме у больных 1-ой группы, принимавших только консервативную терапию, показало наличие гипернатриемии, по сравнению с показателями 2 группы, дополнительно получавших ЗПТ, но, по сравнению с контрольной группой, концентрация Na^+ в плазме все еще оставалась повышена на 3,6% ($p < 0,001$).

Анализ содержания K^+ плазмы крови выявил умеренную гиперкалиемию в 1-ой группе, у больных 2-ой группы, находящихся на диализе, отмечается нормокалиемия, что связано с проведением ЗПТ, при этом его концентрации на 23,2% ($p < 0,001$) меньше, чем у больных 1 группы, получавших только консервативную терапию.

В 1-ой группе отмечается выраженное снижение Ca^{2+} и повышение P^{3+} по сравнению с показателями контрольной группы и 2-ой группы, т.е. фактически наблюдается более выраженный дисбаланс фосфорно-кальциевого обмена в 1 группе больных ХБП 5 стадии получавших консервативную терапию.

У всех больных 1-ой выявлены значимые нарушения КОС в виде метаболического ацидоза, а также значительного уменьшения метаболических компонентов ВЕ и HCO_3^- . Во 2-ой группе больных отмечаются не столь выраженные сдвиги КОС, но также имеется снижение рН, ВЕ и HCO_3^- , но они находятся на уровне нижней границы нормативных значений за счет постоянной проводимой коррекции во время гемодиализа, имеющего бикарбонатную буферную систему. Полученные данные указывают на необходимость подключения в 1-ой группе больных к консервативной терапии также методов ЗПТ в предоперационной подготовке.

Для оценки кислородного баланса организма, степени выраженности гипоксии, нарушения микроциркуляции и метаболизма нами были изучены показатели DO_2 , PO_2 , ПШК, сатурация кислорода и газы в смешанной венозной и артериальной крови. Изученные показатели КТФ крови у больных с ХБП 5 стадии при поступлении показали, что нарушения параметров гемодинамики, газового состава крови, доставки, потребления и утилизации кислорода, а также усиление периферического шунтирования микроциркуляции являются звеньями в цепи развития патогенеза часто встречаемых осложнений (ДВС-синдрома, острой декомпенсации ХСН, острого легочного повреждения, энцефалопатии, гипоксии смешанного генеза и др.), приводящих к полиорганной недостаточности у этой категории больных. Как показали проведенные исследования, у больных с ХБП 5 стадии нарушаются практически все адаптационные механизмы регуляции КТФ, что в конечном итоге приводит к гипоксии, ишемическим страданиям органов и тканей, эти процессы наиболее выражены в 1-ой группе больных, получавших только консервативную терапию.

Таким образом, у обследованных больных ХБП 5 стадии при поступлении в зависимости от получаемой терапии имеются нарушения водно-электролитного баланса, адаптационных механизмов по регуляции КОС, а также практически всех звеньев регуляции КТФ, что зависит

от многих факторов, требует практического динамического контроля и персонализированной предоперационной подготовки с обязательным включением в программу ЗПТ.

Исследования, проведенные у больных с ХБП 5 стадии с патологией ЖКТ, при поступлении в клинику показали важность определения показателей реологии и гемостаза, так как многофакторность в патогенезе, наличие эндотелиальной дисфункции на фоне эндогенной интоксикации, анемии, нарушений макро- и микроциркуляции, водно-электролитного дисбаланса, метаболического ацидоза напрямую влияют на все звенья гемостаза свертывания, антисвертывания и фибринолиза, а также непосредственно на реологию крови.

Эти процессы имеют взаимозависимый и взаимно отягощающий характер, с дисбалансом всех звеньев гемостаза в виде повышения гемостатического потенциала в сторону гиперкоагуляции, развития ДВС-синдрома на фоне истощения антисвертывающей и фибринолитической активности крови в 1-ой группе и гипокоагуляции - во 2-ой группе. Эти нарушения протекали более выражено у больных 1-ой группы, получавших только консервативную терапию, что, бесспорно, связано с недостаточной коррекцией уремического эндотоксикоза, приводящего к этим критическим изменениям, а также более корректной терапии больных 2-ой группы, получавших ЗПТ в виде гемодиализа.

Исследования маркеров почечной недостаточности, низкомолекулярной гидрофильной фракции с молекулярной массой до 500 Дальтон, мочевины и креатинина, у больных 1 и 2 групп показали, что, несмотря на проводимую терапию, эти компоненты фактически превышают норму на 400,0% ($p < 0,001$) и 983,3% ($p < 0,001$), а также на 150,0% ($p < 0,001$) и 483,3% ($p < 0,001$), соответственно, относительно показателей контрольной группы.

Анализ фракции МСМ с молекулярной массой от 500 до 5000 Да показал, что в обеих группах больных, также несмотря на проводимую терапию, эти компоненты оказались достоверно значительно повышены, особенно у больных 1-ой группы. Во 2-ой группе, даже на фоне проводимой ЗПТ, величина оптической плотности при $\lambda = 254$ нм и $\lambda = 280$ нм остается незначительно повышенной вследствие неэффективности консервативной терапии и ГД (экскретируются токсические компоненты до 1500 Да), что является негативным фактором токсичности, влияющим как на клеточном, органном, так и на системном уровнях.

Анализ фракции олигопептидов с высокой молекулярной массой более 5000 Да, в которую входят ЦИК и НТ, показал, что в обеих группах больных, также несмотря на проводимую консервативную и ЗПТ, эти компоненты оказались статистически достоверно увеличены. Они являются триггерами нарушений иммунной системы, которые, фиксируясь на стенке сосудов, инициируют воспаление и провоцируют эндотелиальную дисфункцию, приводя к дисбалансу гемостаза и другим метаболическим нарушениям.

Как показали наши исследования, в основе патогенеза многих заболеваний, в том числе ХБП 5 стадии, осложненной эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ, лежат микроциркуляторные расстройства, нарушения обменных процессов, кислотно-основного состояния организма и электролитного баланса. Данные нарушения приводят к активации ПОЛ и «оксидантному стрессу», а также нарушению антиоксидантной защиты организма, что непосредственно связано с эндотелиальной дисфункцией, протекающей вторично или первично.

Проанализированные маркеры ПОЛ (МДА и ДК) при поступлении в клинику в зависимости от полученного ранее лечения, показали, что, по сравнению с контрольными показателями, эти токсические компоненты оказались значительно повышенными в 1-ой и во 2-ой группах. Более выраженный дисбаланс между ПОЛ, ферментативным окислением и эндогенной антиоксидантной системой наблюдается в 1 группе пациентов. Как показали исследования, в основе патогенеза ХБП 5 стадии и развившихся гастропатий лежит развитие эндотелиальной дисфункции, возникающей вследствие нарушения баланса между выработкой вазодилатирующих, ангиопротективных, противопролиферативных факторов с одной стороны и выработкой вазоактивных, протромботических, пролиферативных факторов – с другой.

В проведенных нами исследованиях кроме достоверного выявленных нарушений в системе гемостаза, гемодинамики и микроциркуляции обнаруживается повышение маркеров эндотелиальной дисфункции - фактора Виллебранда, эндотелина-1 и СРБ у всех пациентов, более выраженных в 1-ой группе.

Таким образом в обеих исследуемых группах больных ХБП 5 стадии отмечается синдром эндогенной интоксикации, более выраженный в 1-ой группе больных, по сравнению со 2-ой, что подтверждалось биологическим тестом по снижению времени выживания парameций.

При поступлении в клинику всем больным проведено ЭГДС исследование, в результате которого установлено, что из гастритов отмечались хронический поверхностный гастрит - у 12 (13,95%), хронический атрофический гастрит - у 6 (6,98%), смешанный гастрит с эзофагитом - у 2 (2,33%) пациентов; из 20 эрозивных поражений желудка у 13 (15, 12%) наблюдалось неполное поражение, у 7 (8, 14%) - полное; из 46 пациентов у 39 (45,35) имелась язвенная болезнь желудка, в сочетании с язвенным поражением ДПК - у 7 (8, 14%). По данным ЭГДС, гастропатии при ХБП 5 стадии практически всегда сопровождалась смешанными поражениями выше и ниже расположенных частей ЖКТ: слизистой пищевода - эзофагит, зияние кардии, бульбит, дуоденит и др. Более чем у 48 (55,81%) выявлен различной степени дуодено-гастральный рефлюкс.

При проведении эндоскопического исследования верхних участков желудочно-кишечного тракта было обнаружено, что у пациентов с ХБП 5 стадии по мере нарастания выраженности функциональных нарушений со стороны почки заметно усиливались эрозивные поражения пищевода, желудка, а также двенадцатиперстной кишки. Полученные данные указывают на необходимость и целесообразность проведения комплексных лечебно-профилактических мероприятий в до- и посттрансплантационном периодах.

У пациентов с ХБП 5 стадией в 34 наблюдениях на завершающем этапе эндоскопического исследования производили биопсию слизистой желудка для более глубокого изучения степени её морфологических изменений. Формирование эрозий в эзофагогастродуоденальной зоне, как правило, происходит на фоне хронического «нефрогенного», или «уремического» гастрита, нарушений микроциркуляции и глубоких сбоев гомеостаза. Патогистологическое исследование биоптатов слизистой желудка показало, что в нем наиболее часто отмечаются более выраженные эрозивные и эрозивно-язвенные поражения слизистой.

В результате интерпретации данных полученных биопсийных материалов выявлены основные гистологические признаки поверхностного гастрита, которые по степени распространенности дистрофических изменений среди нормальных клеток поверхностного слоя эпителия нами разделены на 3 стадии; по уровню проникновения воспалительной инфильтрации вглубь собственной пластинки слизистой оболочки также подразделены на 3 стадии.

Для объективной оценки состояния локального кровообращения в стенке желудка до и после трансплантации почки было исследовано состояние кровообращения у 25 пациентов до и после операции. С помощью тонометрии проведен мониторинг оксигенации слизистой оболочки желудка и функционального состояния регионарного кровообращения по оценке содержания ионов водорода в слизистой желудка (pHi), по определяемой разнице между показателями уровня содержания CO₂ в регионарном и артериальном кровотоке [PgaCO₂ (CO₂ – gap)] и регионарной концентрации углекислого газа (PgcCO₂).

Результаты желудочной тонометрии показывают, что у пациентов с ХБП пятой стадии, по сравнению со здоровыми, в слизистой оболочке желудка статистически достоверно снижена концентрация ионов водорода. Так, показатель pHi составил $7,2 \pm 0,04$ и уменьшился по отношению к контрольной группе на 2,4%. При этом одновременно отмечалось повышение разницы между регионарной и артериальной концентрацией углекислого газа [PgaCO₂ (CO₂-gap)] до $16,7 \pm 2,1$, что оказалось в 3,1 раза выше. Это говорит о наличии интрамурального ацидоза и гипоксических изменений в слизистой желудка.

Необходимо отметить, что после операции возникают значимые негативные последствия, в основном, при трансплантации почки от маргинальных доноров. Как выяснилось, эти процессы тесно взаимосвязаны со значительным повышением содержания продуктов ПОЛ и метаболитов из зоны донорской почки, обусловленные ее ишемией до и во время трансплантации, а также в последующем из-за развившегося реперфузионного повреждения, негативно влияющих на все органы и системы, в том числе слизистую оболочку ЖКТ.

После непосредственной трансплантации почек в течение 1-3 суток выявлено статистически достоверное снижение pH_i , увеличение $P_{ga}CO_2$ (CO_2 -gap) более чем в 3,2 раза и (P_gCO_2) в 1,5 раза, по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало о фактическом нарастании интрамурального ацидоза, гипоксии слизистой желудка и нарушениях, связанных с последствиями реперфузионного синдрома от пересаженной донорской почки на фоне имевшихся гастропатий.

Поскольку на механические свойства артериальных сосудов влияют много факторов и, в том числе, возраст, сопутствующие заболевания, эндотелиальная дисфункция и др., то нами для профилактики flap-синдрома разработан хирургический способ.

Хирургическая техника модифицированного шва при наложении сосудистого анастомоза при имплантации почечного трансплантата от маргинальных доноров основана на принципе наложения сосудистого шва изнутри кнаружи таким образом, чтобы, захватывая интиму изнутри и фиксируя снаружи, исключить её расслоение (рисунок 1).

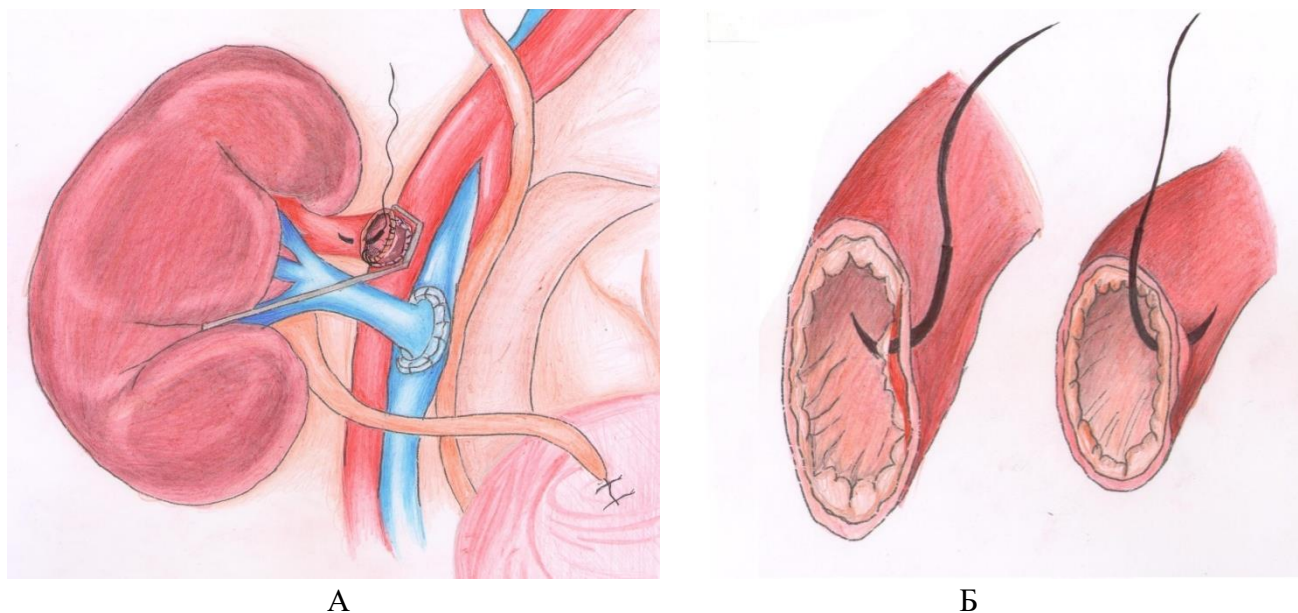


Рисунок 1. - Схема наложения модифицированного шва и особенности хирургической техники при анастомозе донорской артерии маргинального донора. А. Интима; Б. Расслоение интимы

Для наложения швов использовали нить Prolene® 6-0 для артериального анастомоза. Размер игл с коническим острием, округлой формы 3/8 круга и длиной 11-13 мм для лучшей производительности. Для более мелких артерий - 7-0 или 8-0, использовали 1/2 круга иглы 7-9,3 мм.

Артериальный анастомоз начинали с помощью двух угловых швов на каждой стороне сосуда, как впервые описал Каррел в 1902 году, внимательно следя за тем, чтобы все слои артериальной стенки в каждом проходе иглы оставались равными, а адвентиция оставалась снаружи. Для этой цели мы выполняли адвентицэктомию артерии толщиной 1 мм острым скальпелем, при этом использовали лупу с 4,5–6-кратным увеличением или хирургические увеличительные очки с независимым освещением для лучшей визуализации хирургического

поля. Очень важно, чтобы в первую очередь изнутри производили ушивание заднего слоя артериального анастомоза. Игла должна перемещаться изнутри наружу, чтобы связать интиму артерии и предотвратить создание внутреннего интимного лоскута, который будет хорошей триггерной точкой для будущего тромбоза (рис. 24, 25). Верхний шов завязывали, а нижний оставляли несвязанным до конца анастомоза. Сначала ушивают задний слой, а затем начинают анастомоз заднего внутреннего слоя с обоих углов. Для оценки полученных результатов больных ХБП 5 стадии в зависимости от проведенной методики оперативного вмешательства мы разделили на две группы: 1 группа - 40 (46,5%) реципиентов, донорами для которых были маргинальные, по расширенным показаниям (1а подгруппа - 20 (50,0%), которым проведена оптимизированная тактика трансплантации и 1б подгруппа - 20 (50,0%) – стандартная методика); 2 группа - 46 (54,5%) реципиентов - группа сравнения, оперированная по стандартной методике. После завершения сосудистых анастомозов противоположные угловые фиксирующие швы оставались развязанными до реперфузии. До момента перфузии выше 1,5-2 см анастомоза накладывали зажим типа «сатинский» или «бульдог». Далее производили реперфузию трансплантата, при этом контролировали зажимом возможное возникновение флар-синдрома и тромбоз.

Во всех случаях трансплантации почки проводилась открытая хирургическая техника, основным положением трансплантата в 38 случаях являлась правая и в 2 - левая подвздошные ямки.

Реципиентам группы сравнения - 46 (53,5%) - трансплантация почки проведена по стандартной методике, принятой в ГУ ННЦТОиГЧ МЗиСЗН РТ, основанной на стандартах РФ.

Нами проведено изучение ближайших и средне-отдаленных результатов у больных с ХБП 5 стадии после трансплантации почек.

При анализе сосудистых осложнениях от общего количества прооперированных 86 больных ХБП 5 стадии в течение года выявлено 2 (2,3%) осложнения в виде артериального стеноза, 2 (2,3%) случая артериального тромбоза, а также по 1 (1,2%) варианту венозного стеноза и тромбоза. В течение года сосудистые осложнения возникли у 6 (6,9%) пациентов из 86, при этом необходимо отметить отсутствие подобных осложнений в раннем послетрансплантационном периоде, в основном, они развиваются через 12 недель и до 1 года.

При анализе сосудистых осложнений по группам выявлено, что во 2-ой группе при использовании стандартной методики трансплантации почки в течении года отмечалось 2 случая и варианта, что составило 4,3% от 46 оперированных пациентов группы и 2,3% - от общего количества 86 больных, которые развились через 12 недель (венозный тромбоз) и 1 год (артериальный стеноз) после трансплантации, при этом ранних сосудистых осложнений в этой группе не отмечалось.

В 1-ой группе от маргинальных доноров при проведении оптимизированной методики трансплантации почки в течение года выявлено 4 случая и 3 варианта осложнений, что составило 10,0% от 40 оперированных пациентов группы и 4,6% - от общего количества 86 больных. 2 осложнения возникли через 12 недель (артериальный тромбоз и стеноз) и еще 2 - через 1 год (артериальный тромбоз и венозный стеноз), при этом ранних сосудистых осложнений в этой группе также не отмечалось.

Таким образом, при маргинальной трансплантации при наложении модифицированного анастомоза наблюдается меньшее количество сосудистых осложнений, по сравнению со стандартной методикой, разработанный способ нивелирует негативные риски и факторы, ведущие к осложнениям, таким как флар-синдром и стеноз артериального анастомоза.

ВЫВОДЫ

1. Дотрансплантационными факторами риска развития эрозивно-язвенных поражений пищеварительного тракта у больных с ХБП 5 стадии являются: наличие двух и более экзогенных и эндогенных факторов, включая язвенный анамнез, дуоденогастральный рефлюкс, наличие «нефрогенного» и «уремического» эзофагита и гастрита, инфекции, тяжелой

сопутствующей патологии, пожилой возраст, а также некачественно проводимые гемодиализ, коррекция анемии, нутриционного статуса и др.

2. Факторами риска посттрансплантационных язвенных осложнений являются наличие предшествующей и неэффективной терапии гастропатии, пересадка почек от маргинальных доноров, реперфузионный синдром, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, медикаментозного иммуносупрессивного и гормонального сопровождения, а также осложненное течение послеоперационного периода, которые обуславливают патогенетические нарушения микроциркуляции, метаболизма, гипоксию в слизистой оболочке желудка.

3. У больных с ХБП 5 стадии, осложненной гастропатиями, в зависимости от проводимой предоперационной подготовки (КТ или КТ+ЗПТ) выявляются разной степени выраженности сдвиги гомеостаза крови (СЭИ 2-3 степеней, метаболический ацидоз, гипоксия смешанного генеза, нарушения КТФ, электролитный дисбаланс, ДВС 1-2 стадий с повышением вязкости и нарушением суспензионной стабильности, активация процессов ПОЛ на фоне истощения антиоксидантной защиты, эндотелиальная дисфункция), что влияет на тяжесть течения гастропатий и развитие осложнений в послетрансплантационном периоде, что требует персонализированного подхода в их коррекции.

4. Клиническое, клинико-морфологическое и функциональное состояние слизистой желудка у больных ХБП 5 стадии на этапах до и после трансплантации почек имеет прямую корреляционную зависимость от тяжести нарушения микроциркуляции, анемии, степени ишемии, уровней окислительного стресса и антиоксидантной защиты, эндотелиальной дисфункции, имеющих взаимозависимый и взаимно отягощающий характер.

5. При маргинальной трансплантации наложение модифицированного артериального анастомоза нивелирует риск и факторы, ведущие к сосудистым осложнениям (flap-синдром, стеноз артериального анастомоза), а также является профилактикой дальнейшей активации эндотелиальной дисфункции у этой категории больных, что в конечном итоге способствует снижению количества осложнений, по сравнению со стандартной методикой.

6. Разработанная тактика диагностики, балльная оценка стратификации риска развития гастропатий и кровотечений, профилактика и лечение больных ХБП 5 стадии позволили улучшить результаты и снизить различные хирургических осложнения в раннем посттрансплантационном периоде до 11,6%, в средне-срочном периоде (до 1 года) - до 20,9%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для раннего выявления пациентов «группы риска» по возникновению эрозивно-язвенных поражений пищеварительного тракта и развития острого кровотечения при ХПН 5 стадии рекомендуется применение разработанной балльной оценки «Стратификация риска до и послеоперационных кровотечениях из желудка и ДПК» (рационализаторское предложение

2. При использовании донорской маргинальной почки с целью профилактики flap-синдрома, стеноза артериального анастомоза и эндотелиальной дисфункции рекомендуется при формировании сосудистого анастомоза наложение шва внутри кнаружи.

3. В дооперационном и посттрансплантационном периодах (в течение первых месяцев до 1 года) необходимо пациентам определять группу риска с целью проведения им регулярного клинического обследования с контролем наличия *Helicobacter pylori* и динамической фиброгастроуденоскопии, а также профилактики гастродуоденальных осложнений с применением антисекреторных, антиоксидантных препаратов. Больным с гастропатиями, ассоциированными с наличием *Helicobacter pylori*, комплексную терапию проводить по «Рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологов, Маастрихт V/Флорентийского и Торонтского консенсусов от 2019 года».

4. Для объективизации и прогнозирования риска развития гастропатий на этапах до- и посттрансплантации наряду с фиброгастроуденоскопией рекомендуется применение эндоскопической тонометрии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мавлонов, Ф.Б. Клинико-морфологическая картина поражений верхнего отдела пищеварительного тракта у больных с хронической болезнью почек до трансплантации органа / Ф.Б. Мавлонов, С.С. Исмоилзода, А.Р. Достиев, У.А. Достиев, М.А.Каримов // Пробл. ГАЭЛ, 2020. — № 2. — С. 28-36.

2. Мавлонов, Ф.Б. Профилактика эмболизации артериального анастомоза при родственной трансплантации почки от маргинальных доноров / Мавлонов, Ф.Б. [и др.] // Вестник АМН МЗ. — 2020. — № 3. — С. 253-258.

3. Мавлонов, Ф.Б. Ближайшие и средне-отдаленные результаты у больных после трансплантации почек от маргинальных и стандартных доноров / Ф.Б. Мавлонов, С.С. Исмоилзода, М.А. Каримов // Вестник АМН МЗ. — 2020. — № 4. — С. 357-365.

4. Мавлонов, Ф.Б. Способ профилактики эмболизации и стеноза артериального и венозного анастомоза при родственной трансплантации почки, полученной от маргинальных доноров / Ф.Б. Мавлонов, С.С. Исмоилзода, У.А. Достиев, 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 ремёсел (2019-2021)». - 2020.- г. Душанбе.- С. 107.

5. Мавлонов, Ф.Б. Профилактика сосудистых осложнений по типу Flap-синдром во время родственной трансплантации почки, полученной от маргинального донора / Ф.Б. Мавлонов, С.С. Исмоилзода, Ф.Б. Мавлонов, А.Р. Достиев // Материалы XVI научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решений», посвященная «30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021) ». - 2020.- г. Душанбе.- С. 67.

Рационализаторские предложения и патенты:

1. Мавлонов, Ф.Б. "Стратификация риска развития гастропатий, до и послеоперационных кровотечений из желудка и двенадцатиперстной кишки у больных хронической болезнью почек 5 стадии". С.С. Исмоилзода, Ф.Б. Мавлонов, М.А. Каримов, У.А. Достиев. Удостоверение на рационализаторское предложение № 3 выдано ГОУ "ИПОВСЗ РТ" от 4.05.2021 г.

2. Мавлонов, Ф.Б. "Хирургический способ профилактики flap-синдрома". Ф.Б. Мавлонов, А.М. Муродов, М.А. Каримов. Удостоверение на рационализаторское предложение № 4 выдано ГОУ "ИПОВСЗ РТ" от 4.05.2021 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДПК	двенадцатиперстная кишка
ЗПТ	заместительная почечная терапия
КОС	кислотно-основное состояние
КТФ	кислородтранспортная функция
МСМ	молекулы средней массы
ОЖКК	острые желудочно-кишечные кровотечения
ПО ₂ ,	потребление кислорода
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПШК	среднее артериальное давление
СРБ	с-реактивный белок
ХБП	хроническая болезнь почек
ЦИК	цитотоксические иммунные комплексы
НСО ₃ -	концентрация аниона бикарбоната

pH
BE

водородный показатель
основания крови

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