

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ  
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТАЦИИ  
ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ЧЕЛОВЕКА»

*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

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

**д.м.н. Исмоилов С.С.**

**д.м.н., профессор Достиев А.Р.**

Душанбе - 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>4</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>6</b>
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>	<b>16</b>
1.1. Этиология, патогенез и диагностика эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных с хронической болезнью почек 5 стадии.....	16
1.2. Факторы риска эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта после трансплантации почки.....	32
1.3. Заместительная почечная терапия и послеоперационные сосудистые осложнения у больных с хронической болезнью почек 5 стадии после трансплантации почки.....	36
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>42</b>
2.1. Клиническая характеристика больных.....	42
2.2. Методы исследования.....	56
2.3. Консервативная терапия больных с хронической болезнью почек 5 стадии, осложненной гастропатиями, проводимая перед трансплантацией почки .....	60
2.4. Статистический анализ данных.....	64
<b>ГЛАВА 3. ПОКАЗАТЕЛИ НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ ГОМЕОСТАЗА И РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ, МОРФОЛОГИЧЕСКИХ, ТОНОМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ПЯТОЙ СТАДИИ ДО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ.....</b>	<b>65</b>

3.1. Показатели электролитов, кислотно-основного состояния, газового состава и кислородно-транспортной функции крови у больных с хронической болезнью почек 5 стадии при поступлении до трансплантации.....	65
3.2. Показатели коагуляции и реологии крови у больных с хронической болезнью почек 5 стадии при поступлении до трансплантации.....	73
3.3. Анализ некоторых показателей токсичности, перекисного окисления липидов крови и эндотелиальной дисфункции у больных с хронической болезнью почек 5 стадии при поступлении до трансплантации.....	79
3.4. Результаты эндоскопического и ультрасонографического исследований, морфологические изменения в слизистой верхнего отдела пищеварительного тракта у больных с хронической болезнью почек 5 стадии при поступлении до трансплантации.....	86
3.5. Анализ результатов желудочной тонометрии у больных с хронической болезнью почек пятой стадии до и после трансплантации.....	95
<b>ГЛАВА 4. ПРОФИЛАКТИКА ЭМБОЛИЗАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ РОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ОТ МАРГИНАЛЬНЫХ ДОНОРОВ.....</b>	<b>99</b>
<b>ГЛАВА 5. БЛИЖАЙШИЕ И СРЕДНЕ-ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК.....</b>	<b>105</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>123</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>142</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>144</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>145</b>

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АК	аскорбиновая кислота
АОЗ	антиоксидантная защита
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВВП	время выживания парameций
ВГД	высокопоточный гемодиализ
ВГДФ	высокообъёмная гемодиафльтрация
ВЛ	вентиляция лёгких
ГД	гемодиализ
ГДФ	гемодиафльтрация
ГУС	гемолитико-уремический синдром
ГФ	гемофльтрация
ЗПТ	заместительная почечная терапия
ИТТ	инфузионно-трансфузионная терапия
КУО <sub>2</sub>	коэффициент утилизации кислорода
МДА	малоновый диальдегид
МОК	минутный объем кровообращения
МСМ	молекулы средней массы
НВГД	низкопоточный высокоэффективный гемодиализ
ОПЛН	острая почечно-легочная недостаточность
ОППечН	острая почечно-печёночная недостаточность
ОПСС	общее периферическое сопротивление сосудов
ОСН	острая сердечная недостаточность
ПА	почечная артерия
ПВ	почечные вены
ПИ	протромбиновый индекс
ПО <sub>2</sub>	потребление кислорода
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПШК	периферическое шунтирование крови

САД	среднее артериальное давление
СДД	среднее диастолическое давление
СДО	систола-диастолическое отношение
СИ	сердечный индекс
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СОД	супероксиддисмутаза
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СПОН	синдром полиорганной недостаточности
СЭИ	синдром эндогенной интоксикации
УО	ударный объем
УФ	ультрафильтрация
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭН	энтеральная недостаточность
FiO <sub>2</sub>	фракционная концентрация кислорода

## ВВЕДЕНИЕ

**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 [38, 81]. 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 [1, 7].

Среди основных этиологических причин, приводящих к ХБП пятой стадии, можно выделить хронический гломерулонефрит, пиелонефрит, артериальную гипертонию (АГ), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), также в последние годы особое место занимает сахарный диабет и его осложнения [7].

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 [26]. Как показывают проведенные исследования [14, 20, 21], 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 [5, 29].

Ежегодно в мире проводится 90306 трансплантаций почек, при этом 36,5% из них - пересадка от живого донора. Ведущей страной по количеству проведенных операций является Испания, в которой проводят 19,8% от всех

зарегистрированных трансплантаций в Евросоюзе и 6% в мире [81]. Испания в 2018 году проводила 114,7 пересадок на миллион населения, США в этом же году - 114,4 на млн. В Российской Федерации в 2018 году выполнена 1361 трансплантация почки, что составляет 6,63 на 1 млн. населения [22]. В Республике Таджикистан ежегодно выполняются свыше 110 трансплантаций от живого родственного донора. При этом, несмотря на внедрение современных диагностических и лечебных технологий, отмечается высокая смертность, достигающая до 0,91% за первый год после трансплантации [6, 24].

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 [107].

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 [68].

Необходимо отметить, что Республика Таджикистан является эндемической зоной хеликобактерной инфекции (*Helicobacter pylori*) (HP), которая имеет специфичность диагностики, клинического течения гастропатий, а также требует особого подхода в лечении, особенно у пациентов с ХБП 5 стадии.

Анализ литературных данных показывает, что у 14,4- 62,6% пациентов развиваются гастроинтестинальные осложнения после трансплантации почек [68]. По данным авторов [64, 52], смертность от гастроинтестинальных осложнений после трансплантации почек составляет от 0,75% до 60% [68].

Массивное кровоизлияние из-за язвенной болезни или геморрагического гастрита приводит к высокой смертности, которая колеблется от 16,7% до 60% [106]. 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 [59]. Смертность от кровотечения из верхнего пищеварительного тракта после трансплантации почки составляет 15,7% [62, 68, 125]. Наиболее часто развитие желудочно-кишечного кровотечения происходит в течение 1 месяца после трансплантации [120].

Большое значение при формировании язв у пациентов после трансплантации почек имеет иммуносупрессия, а именно использование стероидных гормонов в виде «ударных» доз [111].

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. Также далеки от совершенства методы ранней диагностики эрозивно-язвенных поражений и их осложнений в до- и посттрансплантационном периодах, что часто является причиной неблагоприятных исходов. Требуют глубокого и всестороннего совершенствования комплексные схемы лечения и профилактики острых послеоперационных эрозий и язв верхнего отдела пищеварительного тракта.

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 [6, 14].

Из-за постоянного дефицита донорских почек многие центры трансплантации учредили программы для живых доноров с расширенными критериями [28]. 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 [24]. 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 [6].

Наличие некоторых отрицательных факторов ЗПТ, таких как атеросклероз вследствие оксидативного стресса у реципиента на гемодиализе, а также сам трансплантат от донора с расширенными критериями предрасполагают к возникновению ряда осложнений. Одним из таких осложнений является flap-синдром (закупорка) сосудов трансплантата расслоившейся интимой сосудов донорского органа [23], что требует проведения определенных диагностических, профилактических и лечебных мероприятий.

Все вышесказанное свидетельствует об актуальности изучения проблем состояния верхнего отдела пищеварительного тракта, а также профилактики flap-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 flap-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 flap-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%.

- Разработаны рационализаторские предложения:

1. Стратификация риска развития гастропатий, до и послеоперационных кровотечений из желудка и двенадцатиперстной кишки у больных хронической болезнью почек 5 стадии (выдано ГОУ ИПОвСЗ РТ № 3 от 4.05.2021 г.);

2. Хирургический способ профилактики flap-синдрома (выдано ГОУ ИПОвСЗ РТ № 4 от 4.05.2021 г.).

### **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 161 странице, 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 23 таблицами. Список литературы включает 166 источников литературы, из них 29 на русском языке.

# **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Этиология, патогенез и диагностика эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных с хронической болезнью почек 5 стадии**

Хроническая болезнь почек - синдром, отражающий прогрессирующий характер хронических заболеваний почек, в основе которого лежат механизмы формирования нефросклероза [66]. Распространенность ХБП терминальной стадии в различных странах мира составляет от 110 до 590 случаев на 1 млн. взрослого населения, это порядка примерно 12-18% (в США - до 15%, в странах Европы - 12–17%, в Японии - 18,7%; в Китае - 14%) [48]. В Республике Таджикистан более 5000 взрослого населения страдают ХБП, из которых 5 стадия составляет 12-15%, при этом также отмечаются процессы ежегодной тенденции роста этой патологии [7]. Хроническая болезнь почек чаще встречается у мужчин старшего возраста, а также у людей, страдающих сахарным диабетом, артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью.

В число ведущих факторов риска и этиологических причин, приводящих к ХБП пятой стадии, входят: немодифицируемые – наследственные риски, лица мужского пола в возрасте старше 60 лет, исходно малое число нефронов, расовые и этнические особенности; модифицируемые – сахарный диабет, метаболический синдром и ожирение, артериальная гипертензия (АГ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), болезни накопления, связанные с аутоиммунными процессами, системные

воспаления и инфекции, мочекаменная болезнь, лекарственная токсичность и др. [45].

Ежегодно в мире проводится более 90000 трансплантаций почек, из них в Российской Федерации - 1361, в Республике Таджикистан - 108 [29]. При этом, несмотря на внедрение современных диагностических и лечебных технологий, отмечается высокая смертность, достигающая до 0,91% в ближайших сроках после трансплантации, которая имеет тенденцию к увеличению со временем.

Одним из наиболее тяжелых осложнений хронических болезней почек пятой стадии является эрозивно-язвенное поражение верхнего отдела пищеварительного тракта, также нередко приводящее к неблагоприятному исходу [46].

На сегодняшний день предлагается большое количество различных теорий патогенеза острых эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела пищеварительного тракта. Учеными выдвигается множество гипотез о повреждении ЖКТ при ХБП пятой стадии. Однако общепринятой до настоящего времени считается теория окислительного стресса, которая близко связана с воспалительными изменениями при уремии, нарушением кровоснабжения и дисбиотическими проявлениями [69].

Системное воспаление играет важную роль в прогрессировании ХБП и связанных с ней осложнений, таких как ССЗ, анемия, кахексия и др. Так, плазменные концентрации провоспалительных цитокинов и хемокинов последовательно повышаются и активируют циркулирующие лейкоциты, которые продуцируют реакционно-способные виды кислорода [117].

При пятой стадии ХБП системное воспаление обязательно сопровождается окислительным стрессом, эти процессы неразрывно связаны и усиливают друг-друга. Основным триггером является активация фактора транскрипции ФТ (главный регулятор провоспалительных цитокинов и хемокинов). Окислительный стресс способствует появлению окисленных

липопротеинов и продуктов гликозидирования, вызывая воспаление [88] и целую цепь негативных нарушений гомеостаза.

В то же время воспаление также вызывает окислительный стресс вследствие активированных иммунных клеток, продуцирующих реакционно-способный кислород, азот, галогены и др. Системное воспаление у пациентов с ХБП сопровождается выраженным уменьшением концентрации сывороточного альбумина, липопротеинов и холестерина низкой плотности, а также повышением фракции липопротеинов высокой плотности, холестерина трансферрина, триглицеридов, ферритина и др. [87].

Последствия воспаления у пациентов с ХБП проявляются основными клиническими особенностями на фоне эритропоэтин-резистентной анемии, снижения физической работоспособности и предрасполагают к повышенному риску ССЗ и связанной с ними летальности [143].

В проведенных исследованиях представлены основные факторы, способствующие возникновению окислительного стресса и воспаления, патогенетических рисков, связанных с ХБП: уремические токсины и метаболиты; коморбидные заболевания (СД, аутоиммунная патология и др.); активация каликреин-кининовой и ангиотензиновой систем; митохондриальная дисфункция; гиперволемиа и гипертония; инфекции (доступ к крови, катетеры при перитонеальном диализе, гепатит и др.); активация ФТ, который является основным звеном, производящим регуляцию эндогенных антиоксидантных и цитопротекторных молекул; факторы ятрогенного характера, к которым можно отнести взаимодействие мембраны фильтра с форменными элементами крови во время применения гемодиализа, попадание примесей из диализа через мембраны во время применения высокопоточного диализа; бесконтрольное введение в вену препаратов железа с целью лечения анемии; значительные нарушения в составе и функции микробиоты кишечника и расстройства барьерной функции в кишечном эпителии, что в свою очередь ведёт к скоплению в организме патогенов и эндотоксинов [40, 41, 86, 114].

В просвете кишечника содержится большое количество бактерий (микробиомов), не являющихся патогенными для организма человека. Плотность обитающих в пищеварительном тракте микроорганизмов постепенно увеличивается в дистальном направлении. Так, в желудке плотность микроорганизмов составляет  $10^2$ - $10^4$ /мл, в просвете подвздошной кишки этот показатель возрастает до  $10^6$ - $10^8$ /мл, а в просвете толстой кишки плотность бактерий составляет свыше  $10^{12}$  на один миллилитр [107]. Благодаря разработке нового способа молекулярно-генетического секвенирования, производимого путем выделения ДНК микроорганизма и рибосомной РНК 16S, в научном мире появилось более глубокое понимание возможности участия кишечной микрофлоры в развитии заболеваний, включая хронические заболевания почек [93]. У более чем половины здоровых людей в кишечном тракте содержится 75 различных разновидностей микроорганизмов, которые по своему энтеротипу можно разделить на три класса. На сегодняшний день идентифицировано свыше 90% микроорганизмов, обитающих в кишечнике человека, среди них микроорганизмы, относящиеся к роду бактероидов, *Alistipes*, превотеллы, порфиромонады, клостридии, бактерии рода *Dorea*, *Faecalibacterium*, зубактерии, руминококки и лактобациллы [163]. Энтеротипы определяются многисленностью микроорганизмов с преобладанием одного из указанных родов, то есть *Bacteroides*, *Prevotella* или *Ruminococcus*, при этом каждый энтеротип обладает своим определенным биосинтетическим компонентом [59].

В своем нормальном физиологическом состоянии микрофлора защищает хозяина от воздействия различных патогенов [35, 59], участвует в трофике [75] и энергетическом обмене (помогает в усвоении сложных углеводов) [102], участвует в сохранении нормального гомеостаза микронутриентов и состояния азотистого равновесия [37, 77, 144, 153]. Кишечная микрофлора имеет немаловажное значение в формировании иммунной системы, а также в обеспечении иммунного гомеостаза. Ряд

авторов в своих исследованиях, проведенных на мышах, обнаружили, что выраженные иммунные расстройства были обусловлены невозможностью в послеродовом периоде нормального программирования иммунного статуса и кишечной микробиомы [79, 164].

Микрофлора, формируемая в кишечнике человека с момента его рождения, является ведущим звеном в физиологических процессах и функциональной способности лимфоидных тканей за счет обеспечения функционального взаимодействия с различными элементами адаптивной иммунной системы внутри лимфоидной ткани и за её пределами в бляшках Пейера [124].

В связи с этим нормальная микрофлора кишечника оказывает влияние на общее здоровье человека, а в случае возникновения патологических изменений в её составе и нарушения функции повышается риск развития различных патологий, включая воспалительные поражения желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, нарушения обмена липидов, черзмерное увеличение массы тела, кардиоваскулярные, опухолевые, аллергические заболеваний, IgA-нефропатия и др. [32, 39, 60, 76].

Большое влияние на состав кишечной микробиоты и её функцию оказывает окружающая ее биохимическая и биофизическая среда пищеварительного тракта. При хронической болезни почек в пятой стадии происходят значительные изменения со стороны биохимической среды кишечника. В данном случае возникают некоторые неблагоприятные факторы [70].

В первую очередь, это фактор увеличения концентрации мочевины в жидкостных средах организма человека, в результате чего мочевина в значительном количестве начинает попадать в пищеварительный тракт, где с помощью микробной уреазы происходит её гидролиз с образованием аммиака. В свою очередь, аммиак превращается в гидроксид аммония, который повышает рН люминальной жидкости и вызывает энтероколит [44, 159, 160].

Фактор увеличения концентрации мочевой кислоты и оксалатов, которые в большом количестве эпителиоциты начинают выделять в просвет пищеварительного тракта вследствие адаптивной ответной реакции на уменьшение их экскреции почками. Это обуславливает некоторое увеличение концентрации мочевой кислоты в плазме, несмотря на уменьшении её экскреции почками. В случае изменения биохимической среды пищеварительного тракта увеличение концентрации мочевины и мочевой кислоты в просвете ЖКТ служит благоприятным субстратом для кишечной микробиоты, при этом данный субстрат, как правило, используется неусваиваемыми сложными углеводами [42].

Еще один фактор, влияющий на биохимическую среду пищеварительного тракта, - это соблюдение диеты и уменьшение количества употребляемой жидкости у пациентов с хронической болезнью почек с целью профилактики гиперкалиемии и перегрузки организма жидкостью. Прежде всего, при этом неблагоприятным фактором является сниженное потребление фруктов и овощей, в составе которых содержится большое количество калия. Учитывая тот факт, что фрукты и овощи являются важным компонентом для пищевых волокон, уменьшение их употребления неблагоприятно отражается на составе и функциях кишечной микрофлоры и её метаболизме [56, 109].

Помимо выше указанных факторов, отрицательно отражается на микробиоме кишечника употребление фосфатсвязывающих продуктов, таких как анионообменные смолы, железосодержащие продукты, а также продукты с содержанием углекислого кальция, ацетата кальция и гидроксида алюминия, которые, как правило, рекомендуются больным с ХБП в пятой стадии, а также применение антибиотиков для предотвращения развития катетерной инфекции при сосудистого доступе для гемодиализа [119, 136].

Существует гипотеза о том, что, изменяя биохимическую среду кишечника, уремия может изменить состав кишечной микробной флоры [44].

Так, в проведенном исследовании микробная ДНК была выделена из образцов кала у группы пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом, и здоровых людей, идентичных по возрасту, полу и этнической принадлежности. Исследование показало выраженные различия в численности более 200 бактериальных таксономических единиц, принадлежащих к 23 семействам бактерий среди больных с ХБП [139].

Чтобы доказать эффект уремии, влияния сопутствующих заболеваний, диеты, медикаментов на изменения микробиома кишечника, проведено исследование на мышах через 8 недель после нефрэктомии. По сравнению с контрольными мышами, мыши с ХБП показали значительные различия в количестве 175 бактериальных видов, что подтвердило влияние уремии непосредственно на состав микробиома кишечника [158].

Ряд авторов провели исследование 19 микробных семейств, которые преобладали у больных с ХБП, при этом в 12 случаях была обнаружена уреаза, в 5 семействах выявлялась урикойза, в 3 случаях были обнаружены индол и р-крезол, а в 2 случаях - тирозиндезаминаза. Среди 4 микробных семейств, являвшихся сниженными у больных с ХБП, в двух случаях были обнаружены ферменты с наличием короткой цепи жирной кислоты (бутират) [138].

Возникающие вследствие хронической болезни почек нарушения в составе и функции кишечной микробиоты приводят к развитию дисбиоза. Это, в свою очередь, может способствовать образованию и поглощению прооксидантных, провоспалительных и других вредных побочных продуктов, являющихся причиной уремической интоксикации, развития воспалительных заболеваний и сердечно-сосудистой патологии, а также пищевых и других осложнений. Кроме того, изменения в кишечной микрофлоре могут стать причиной различных патогенных нарушений вследствие недостаточного усвоения организмом многих полезных соединений, образуемых при нормальной функции микробиоты [72, 73, 108, 129, 131].

У больных с хронической болезнью почек пятой стадии возникающие нарушения в биохимической среде и микробиоте пищеварительного тракта могут стать причиной формирования и миграции веществ, представляющих потенциальный риск для развития воспалительного процесса в организме, недоедания, уремической интоксикации и др. Подобные сообщения можно встретить и в работах авторов, которые провели исследование сыворотки крови у больных, получающих гемодиализ, и сравнили результаты с группой здоровых лиц [74].

С помощью масс-спектрометрии высокого разрешения ученые смогли обнаружить некоторые известные уремические токсины в просвете толстого кишечника у больных с ХБП, в том числе индоксилсульфат и *p*-серзолсульфат. Кроме того, в плазме крови у данных пациентов были обнаружены и некоторые неопознанные соединения. При проведении масс-спектрокопии было обнаружено свыше 30 особенных соединений в плазме у больных с хронической болезнью почек, которые после проведения колэктомии исчезали полностью либо их концентрация была незначительной. Стоит отметить, что почти все эти соединения обнаруживаются в более значительном количестве в плазме у больных с хронической болезнью почек, по сравнению со здоровыми лицами [50].

Данные исследований о происхождении уремических токсинов в толстой кишке свидетельствуют о значении колониальных бактерий в качестве основного источника многих уремических соединений, которые в большинстве своем остаются до конца не идентифицированными. Такое вещество, как триметиламин-*N*-оксид (ТМАО) является токсичным метаболитом, продуцируемым в кишечнике путем отделения холина от состава фосфатидилхолина и его трансформации в триметиламин при участии кишечной микробиоты. После этого триметиламин абсорбируется и с помощью монооксигеназы в печени трансформируется в триметиламин-*N*-оксид [146]. Большая концентрация ТМАО у животных в эксперименте ассоциировалась с развитием сердечно-сосудистых заболеваний,

формированием пенных клеток и атеросклеротическими поражениями сосудов [34, 116, 132, 146]. Результаты исследования показали, что у больных с хронической болезнью почек 5 стадии концентрация ТМАО в плазме была высокой. Однако наличие связи с уровнем заболеваемости и частотой летального исхода в данной популяции не наблюдалось [149, 154].

Необходимо подчеркнуть, что, в отличие от токсинов, связанных с белком, к которым относятся индоксилсульфат и *n*-крезолсульфат, выведения ТМАО из организма можно успешно добиться при проведении диализа.

Возникающие вследствие уремии изменения в составе кишечной микрофлоры и её функциях, изменения биохимической среды пищеварительного тракта, а также наличие таких факторов, как диета и прием лекарственных средств, могут значительно изменить количественный и качественный состав этих газообразных метаболитов. Одним из достоверных признаков почечной недостаточности является появление запаха аммиака во время дыхания пациента. Результаты проведенных недавно исследований показали, что у больных с ХБП наблюдаются выраженные изменения в выдыхаемом газовом составе. Одним из часто встречаемых уремических газообразных метаболитов является аммиак, считающийся побочным продуктом процессов гидролиза мочевины посредством уреазы [65].

Некоторые авторы [129] отмечают, что у больных с ХБП большое значение в патогенезе нарушения строения и функционального состояния эпителиального барьера кишечника играют аммиак и его гидраты. Возникающие изменения со стороны эпителиального барьера приводят к развитию локального воспалительного процесса, который в свою очередь способствует усугублению деструкции эпителиального барьера, формируя тем самым порочный круг [89, 100].

Структурные элементы микробиоты кишечника были выявлены в крови у пациентов с наличием уремии. Липополисахарид (LPS), относящийся к эндотоксинам, является структурным элементом стенки клеток в

грамотрицательных микроорганизмах. За счет соединения с Toll-подобным рецептором-4 (TLR4) на эндотелиоцитах липополисахарид приводит к окислительному стрессу и развитию воспалительного процесса путем активации NF-κB (фактор транскрипции) и AP-1 [126].

Хроническая болезнь почек 5 стадии, как правило, сопровождается эндотоксемией, выраженность которой зависит от степени тяжести превалирующей системной воспалительной реакции [47]. ДНК микроорганизмов, полученные из кишечника, часто встречается в плазме у пациентов и животных с ХБП, что указывает на их транслокацию из просвета кишечника в системный кровоток [98].

Неблагоприятное воздействие вредных метаболитов нарушенной кишечной микробиоты усугубляется снижением большинства полезных метаболитов нормальной микрофлоры [128].

Таким образом, при сочетании уремии и ограничений в питании повышается риск изменения нормальной кишечной микрофлоры в состояние дисбиоза. В результате этого вырабатывается большое количество бактериальных токсинов, уменьшается выработка необходимых для организма питательных веществ, что способствует развитию локального и генерализованного воспаления. В связи с этим использование тактики, направленной на нормализацию состояния биохимической среды пищеварительного тракта и увеличение объема субстратов, способствующих размножению и увеличению симбиотических бактерий, позволит значительно улучшить результаты трансплантации почки.

Немаловажное значение имеет состояние кишечного эпителия, который играет роль барьера для проникновения бактерий и токсинов во внутреннюю среду организма. Данный барьер состоит из верхушечной мембраны кишечных эпителиоцитов и верхушечного соединительного комплекса, закрывающего щель между рядом смежными эпителиоцитами [157]. Верхушечный переходный комплекс представляет собой плотное соединение. Участки перехода состоят из клеточных белков (рода окклюдина

и клаудина); актин-связывающих цитозольных белков и перифункциональных колец актина и миозина. Трансмембранные белки связывают плазменные мембраны соседних клеток с образованием барьера против диффузии жидкостей и растворенных веществ; актин-связывающие цитозольные белки служат якорем и регулируют организацию комплекса апикальных переходов; перифункциональные кольца актина и миозина модулирует структуру и функцию плотного соединения и регулируют проницаемость [157].

Некоторые авторы отмечают наличие косвенных доказательств функциональных нарушений кишечного барьера у больных с хронической болезнью почек. Таковыми доказательствами, по мнению исследователей, являются: наличие у больных с уремией признаков эндотоксемии на фоне отсутствия клинических проявлений инфекционного процесса [36]; увеличение проницаемости кишечной стенки для проникновения высокомолекулярных полиэтиленгликолей у больных с хронической болезнью почек [97]; обнаружение кишечных микроорганизмов и фрагментов их ДНК-структуры в кишечной стенке и мезентериальных лимфоузлах, а также их определение в крови у пациентов, находящихся на гемодиализе [63], что свидетельствует о проникновении бактериальных продуктов кишечного тракта в общий кровоток при наличии уремии; обнаружение у больных с ХБП гистологических признаков хронического воспалительного поражения на протяжении всего пищеварительного тракта, начиная от эзофагита и заканчивая колитом [36, 162]. Таким образом, у больных с ХБП наблюдаются функциональные нарушения со стороны эпителиального барьера кишечника, что может привести к развитию системного воспаления.

Наблюдаемое увеличение проницаемости кишечника при уремии может быть связано с нарушением комплекса с плотным соединением [67]. Используя иммуногистохимию и анализ вестерн-блоттинга, было обнаружено выраженное истощение белков клауддина-1 и окклюдина в слизистой

оболочке толстой кишки при ХБП в сравнении с здоровыми. Снижение численности измеренных белков сопровождалось их нормальной или повышенной экспрессией мРНК, указывающей на посттранскрипционный или посттрансляционный механизмы. Нарушение аппарата плотного соединения кишечника с кишечной палочкой у животных с ХБП было связано с тяжелой инфильтрацией мононуклеарных лейкоцитов в пробах ламинальной стенки и заметным утолщением стенки толстой кишки.

В последующем исследовании было обнаружено истощение плотных соединительных белков по всему желудочно-кишечному тракту, включая желудок, тощую и подвздошную кишки [85, 156]. Это раскрывает основополагающий механизм, ответственный за ранее продемонстрированное нарушение функции кишечного барьера и эндотоксемию у людей и животных с ХБП.

В попытке выявить механизм индуцированного уремией нарушения кровоснабжения кишечного эпителия исследователи провели серию экспериментов *in vitro* с использованием человеческих колониальных эпителиальных клеток, высеваемых на планшетах Transwell, с образованием непроницаемого поляризованного монослоя, который имитирует состояние *in vivo*. Первое из этих исследований *in vitro* [145] доказало гипотезу о том, что ХБП-индуцированное нарушение кишечного эпителиального плотного соединения обусловлено уремическими токсинами или их метаболитами.

Большой интерес представляет вопрос о возможности поднятия метаболита(ов) путем проведения диализа. Для этого был проведен сравнительный анализ результатов инкубации полностью поляризованных культивируемых колоноцитов человека в различных средах: плазма больных с ХБП перед проведением диализа, плазма больных с ХБП после проведения диализа и плазма, взятая у здоровых лиц. Результаты исследования показали, что в додиализной плазме у больных с ХБП наблюдалось значительное уменьшение трансэпителиального электрического сопротивления, что свидетельствует об увеличении проницаемости

эпителиального монослоя. Степень выраженности разрушения эпителиального барьера и нарушения его функции была наиболее низкой в клетках после диализа, чем перед его применением. Результаты исследования показали роль некоторого количества диализуемого уремически-консервированного продукта(ов) в качестве причины нарушения кишечного эпителиального барьера в ХБП [113].

В последующем ученые исследовали возможность того, что истощение герметизирующего белка в кишечном эпителии и возникающая барьерная дисфункция при ХБП могут быть частично опосредованы тяжелым притоком мочевины в ЖКТ, ее превращением с помощью микробной уреазы в аммиак и образование гидроксида аммония, который представляет собой каустическое соединение, способное растворять белки. Чтобы проверить эту гипотезу, были инкубировали полностью поляризованные культивируемые человеческие колоноциты в культуральной среде, содержащей мочевины, в клинически значимых концентрациях. Чтобы смоделировать присутствие микробной флоры в отдельном эксперименте, клетки обрабатывали мочевиной плюс уреазу в культуральной среде. Наличие уреазы заметно повысило эффекты мочевины, которые способствовали диссипации чресэпителиального электрического сопротивления, с максимальной утратой плотных протеинов связи и отхождение монослоя [140]. В данных исследованиях впервые было установлено, что возникновение дисфункции эпителиального барьера кишечника, как минимум частично, было обусловлено воздействием мочевины, считающейся в нормальных условиях относительно безвредным уремическим соединением. Вследствие нарушения эпителиального барьера кишечника и проникновения эндотоксина и бактериальных компонентов в субэпителиальные ткани возникает локальная воспалительная реакция. Это способствует усугублению деструктивных процессов в эпителиоцитах кишечного барьера вследствие активации (фосфорилирования) легкой цепи киназы миозина, что в свою очередь способствует интрацеллюлярной ретракции и протеасомальному распаду

клауддинов и окклюдина, тем самым и последующей деструкции кишечного барьера.

В проведенных недавно исследованиях была установлена роль местного и генерализованного воспалительного процесса в патогенезе ХБП-ассоциированного разрушения эпителиального барьера, о чем свидетельствовало наличие положительной реакции в ответ на снижение интенсивности воспалительного процесса путем применения индуктора Nrf2 у крыс в эксперименте с моделированием ХБП [123].

Развитие отека в стенке кишечника и наблюдаемые в ней ишемические изменения у больных с некомпенсированной застойной СН, а также у больных с циррозом печени и наличием портальной гипертензии, повышают риск усугубления дисфункции кишечного барьера и развития эндотоксемии и синдрома системного воспалительного ответа [57].

У больных с ХБП 5 стадии наиболее часто возникают такие осложнения, как застойная сердечная недостаточность, избыточная задержка жидкости в организме и развитие генерализованного отека, которые неблагоприятно влияют на функции кишечного барьера. Частое применение диуретиков у больных с хронической болезнью почек, а также агрессивная ультрафильтрация во время проведения у них гемодиализа нередко сопровождаются эпизодами гипотонии, что может стать причиной ишемических расстройств в кишечной стенке [135]. Таким образом, возникшие вследствие уремии нарушения функций эпителиального барьера кишечника и развитие системной воспалительной реакции значительно усугубляются при развитии отека кишечника или ишемических расстройств.

Помимо этого, системная антикоагуляция, применяемая во время каждого курса проводимого гемодиализа, наряду с нарушением у больных с уремией функций тромбоцитов и большой частотой развития ангиодисплазии, негативно отражаются на целостности барьерной структуры кишечника и количественно-качественном составе кишечной микробиоты [84].

При этом у больных с ХБП уровень эндотоксинов в плазме крови был значительно выше, чем в диализном растворе. Таким образом, была опровергнута гипотеза, согласно которой диализный раствор сам по себе является источником увеличения уровня эндотоксинов в плазме крови после проведения диализа, что, скорее всего, связано с вышеупомянутой транзиторной ишемией кишечника [115].

Проведенные исследования показали, что мочевины является основным фактором нарушения структуры и функции эпителиального барьера кишечника, что обусловлено уреимией. Также мочевины может являться возможной причиной изменения кишечной микрофлоры [33, 44]. В связи с этим использование мер по уменьшению концентрации мочевины в плазме крови у больных с ХБП пятой стадии позволит значительно снизить риск развития системной воспалительной реакции [103]. Кроме того, снижение концентрации мочевины в крови может иметь потенциально благоприятное влияние на структуру и функцию микробиома кишечника, на который сильно влияет последняя.

В последнее время широко изучаются вопросы о значимости *Helicobacter pylori* (НР) в развитии заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с хронической болезнью почек 5 стадии. У больных с почечной недостаточностью и ослабленным иммунитетом значительно возрастает риск присоединения инфекции, в том числе *Helicobacter pylori* [90].

Предполагалось, что производство аммиака НР может быть увеличено в условиях повышенной концентрации мочевины в желудке с увеличением воспалительной реакции слизистой при ХБП. Все это заставило некоторых авторов полагать, что уреимический гастрит связан с НР [150].

Одним из грозных осложнений ХБП 5 стадии, осложненной различными гастропатиями, являются острые кровопотери. Массовое кровоизлияние из-за язвенной болезни или геморрагического гастрита приводит к смертности, которая колеблется от 16,7% до 60% [106]. Частота кровотечения в верхнем отделе ЖКТ после трансплантации почки, по

данным разных авторов, составила 2,9% – 8,9%. В 67% случаев при пептических язвах, образовавшихся после пересадки почек, наблюдаются кровоизлияния, тогда как в общей популяции данный показатель составляет 20%, при этом у 21% пациентов с геморрагическими язвами она была в анамнезе [68].

Смертность от кровотечения после трансплантации почки из верхних отделов пищеварительного тракта составляет 15,7% [62, 68, 125].

Наиболее часто развитие желудочно-кишечного кровотечения происходит в течение 1 месяца после трансплантации [120].

Ряд авторов отметили, что реологические нарушения крови и системы свертывания играют важную роль в возникновении желудочно-кишечного кровотечения, в том числе в после пересадки почки [49].

При уремической интоксикации и патологии ЖКТ существует дисбаланс фактора фон Виллебранда, связывающегося с мембраной тромбоцитов и влияющего на гемостаз [78].

Таким образом, при ХБП 5 стадии, а также после трансплантации многие факторы способствуют эрозивно-язвенным поражениям верхней части пищеварительного тракта и риску развития острого кровотечения.

Основным методом диагностики эрозивных и язвенных поражений верхней части пищеварительного тракта является эндоскопический метод. Во время обследования пациентов с ХБП можно более легко обнаружить эрозивный гастродуоденит, который возникает в 34% уремии. В этом случае мембрана отечной слизистой оболочки является эритематозной [99].

Эндоскопическое обследование позволяет проводить биопсию слизистой оболочки верхнего пищеварительного тракта. У большинства пациентов с ХБП обширная атрофия слизистой была выявлена эндоскопическими, морфологическими и гистохимическими данными биопсийных образцов. Общий атрофический гастрит наблюдался у 40-100% пациентов с ХБП, и его частота естественным образом увеличивалась по мере увеличения тяжести почечной дисфункции [80].

Несмотря на значительное улучшение методологии гемодиализа, трансплантации почек и более тщательного отбора пациентов, количество осложнений в верхнем отделе пищеварительного тракта остается высоким.

Высокая частота возникновения эрозивных и язвенных поражений представляет реальную опасность развития угрожающих жизни кровотечений и перфорации. Это является насущной проблемой для изучения патогенетических механизмов и разработки стратификации риска развития осложнений до и после трансплантации почек.

## **1.2. Факторы риска эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта после трансплантации почки**

Анализ литературных данных показывает, что у 14,4-62,6% пациентов развиваются гастроинтестинальные осложнения после трансплантации почек [68]. По данным авторов, смертность от гастроинтестинальных осложнений после трансплантации почек составляет от 0,75% до 60% [52, 64].

В литературе описывается появление «стероидных» язв в результате использования глюкокортикоидов при лечении ряда заболеваний [58, 71]. В связи с этим большое значение при формировании язв у пациентов после трансплантации почек имеет иммуносупрессия, а именно использование стероидных гормонов «в ударных» дозах.

Механизм осуществления ульцерогенного действия кортикостероидов связан с тем, что они вызывают гиперсекрецию гастрин-продурующих клеток слизистой оболочки желудка и, как следствие, увеличение концентрации кислоты, которая изменяет наполнение кровью слизистых оболочек, нарушая механизмы защиты, снижая уровень мукопротеазы и объема защитной слизи, способствует повышению чувствительности основных и париетальных клеток на влияние ацетилхолина и гастрина [82].

Результаты исследования показали, что у больных после пересадки почек отмечается тенденция к повышению частоты развития пептических язв

в случае перорального применения метилпреднизолона в дозах по 2 грамма, по сравнению с внутривенным введением. Хотя имеются сообщения об уменьшении желудочно-кишечных осложнений у пациентов после трансплантации почки после использования более «мягких» иммуносупрессивных режимов, в том числе с применением циклоспорина [111].

В ряде исследований было показано снижение частоты осложнений со стороны ЖКТ у реципиентов почек, полученных от живых доноров, и у реципиентов, идентичных по HLA [96].

Важное значение в развитии поражения пищеварительного тракта имеет хронический стресс у больных с ХБП, получавших лечение гемодиализом [147], однако особое значение придается этому фактору также после трансплантации почки. Обычно это наблюдается в раннем периоде после проведения хирургического лечения на фоне развития различных осложнений и наличия сопутствующих патологий. При этом запускается сложный механизм образования язв вследствие активации гипоталамуса и надпочечников, которые в последующем увеличивают продукцию биологически активных веществ в кровотоке (кортикостероидов, катехоламинов, гистамина и др.), оказывающих негативное влияние на эпителиальный барьер кишечника и способствующих усилению кислотно-пептического фактора.

Синтезируемые моноцитами, макрофагами, лимфоцитарными клетками, эндотелиоцитами провоспалительные цитокины (интерлейкин-1, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли  $\alpha$  и др.) являются пусковым звеном для возникновения взаимосвязанных и взаимоотягощающих реакций. Вместе с тем, происходит активация лейкоцитарных клеток, плазменных прокоагулянтов, интерлейкина-8 с образованием тромбина, в результате чего возникает тромбоз микрососудов, ишемические и некротические изменения в эндотелиоцитах [118].

Одним из важных моментов, по мнению авторов, непосредственно запускающих механизм эрозивно-язвенных поражений пищеварительного тракта, является нарушение микроциркуляции в слизистой кишечника, что сопровождается клеточной гипоксией и уменьшением резистентности [166]. В последние годы значительное число исследователей ведущее место в генезе осложнений со стороны пищеварительного тракта после трансплантации почки отводят ишемически-реперфузионному синдрому [91]. При развитии данного синдрома возникают глубокие метаболические нарушения со стороны гомеостаза в результате расстройства микроциркуляции, нарушения процессов диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, активации продуктов деградации фибрина и фибриногена, окислительная деградация липидов, что приводит к трансформации гипоксантина в активные формы кислорода, которые, в свою очередь, являясь мощным окислителем, разрушают мембраны клеток, усиливают выработку эйкозаноидов, медиаторов тромбоксана А и лейкотриена В<sub>4</sub>, а также повышают экспрессию молекул клеточной адгезии [51, 53, 91, 133]. Все это приводит к некрозу эндотелиальных клеток [127].

Патофизиологический механизм возникновения стрессового состояния при заборе органов у донора объясняется тем, что пересаживаемый орган переживает несколько эпизодов тепловой ишемии. В этом случае повышается риск возникновения в нем необратимых процессов с нарушением функциональной способности органов у реципиента, что может быть связано не только с ишемическими расстройствами, но и с реперфузией, возникающей после подключения пересаживаемого органа к кровотоку, в результате чего происходит увеличение количества супероксидантных токсических форм кислорода [92], приводящее в ряде случаев к развитию серьезных осложнений и к летальному исходу.

При отсутствии в данном органе кровотока прекращаются процессы аэробного гликолиза и окисления жирных кислот. Возникающие нарушения приводят к развитию отека и набуханию клеток, происходит истощение

находящегося в клетке калия и магния, а кальций усиливает активность фосфолипазы А, которая участвует в лизисе мембран клеток, в результате чего происходит их дезинтеграция [43]. В результате процессов анаэробного гликолиза происходит увеличение содержания в тканях лактата и других недоокисленных веществ, что способствует уменьшению рН в клетке и разрушению мембран клеток с образованием лизосомальных ферментов. На следующей стадии – реперфузии, происходит выход ионов металлов и калия, выступающих в роли катализаторов в процессах окисления гипоксантина под непосредственным воздействием ксантиноксидазы, что способствует значительному повышению уровня свободных радикалов после реперфузии. Поэтому часто причиной посттрансплантационных осложнений являются морфофункциональные изменения в донорской почке. Вследствие многообразных повреждающих факторов почечного трансплантата иммунной и другой природы происходит прогрессирующий склероз, снижается масса функционирующих нефронов, которые в дальнейшем негативно влияют на функцию пищеварительного тракта.

Клиническое и патофизиологическое значение нарушений функций пищеварительного тракта у пациентов с трансплантированной почкой определяется основным обстоятельством. На всех этапах лечения ХПН и трансплантаций почки вся пищеварительная система, в том числе и толстая кишка, подвергается воздействию патологических факторов, являясь органом-мишенью, поражение которого может индуцировать и поддерживать системный воспалительный ответ [134].

На сегодняшний день ресурсы донорства остаются недостаточными, а, согласно условиям проведения родственной трансплантации, необходимы расширенные критерии для доноров. В то же время органы от данных доноров подвергаются значительным изменениям в процессе жизнедеятельности, что обусловлено естественным процессом апоптоза [38, 81]. Это может являться триггером высокой частоты эрозивных повреждений пищеварительного тракта с развитием тяжелых жизненно опасных

осложнений в виде кровотечений и перфораций, что ставит проблему профилактики и лечения посттрансплантационных осложнений на весьма актуальный уровень, требующей своего решения.

### **1.3. Заместительная почечная терапия и послеоперационные сосудистые осложнения у больных с хронической болезнью почек 5 стадии после трансплантации почки**

Лечение больных ХБП 5 стадии включает: этиотропную терапию, замедление прогрессирования заболевания, профилактику и лечение осложнений хронической почечной дисфункции, подготовку к выбранному пациентом методу ЗПТ, включая трансплантацию почек. Согласно международным рекомендациям, при ХБП 4 стадии рекомендуется подготовка таких больных к проведению ЗПТ (комплекс мер, направленных на ликвидацию либо коррекцию гомеостатических изменений и метаболических расстройств, связанных с ХПН) [30, 104]. При 5 стадии ХБП, согласно рекомендациям Российского диализного общества, DOQI, при снижении скорости КФ менее 15 мл/мин, а также при наличии сопутствующих коморбидных заболеваний рекомендуется проведение адекватной диализной терапии от начала вводного диализа до достижения целевых показателей. Необходимо отметить, что именно за пациентом остается выбор метода ЗПТ, которая разделяется на экстракорпоральную - гемодиализ (ГД), гемофильтрация (ГФ), гемодиафильтрация (ГДФ); на интракорпоральную - перитонеальный диализ (ПД) и непосредственно пересадку почки от живого родственного, маргинального с расширенными показаниями или трупного донора. Исследования [95] показывают, что при лечении больных со СКФ >10 мл/мин увеличивается их выживаемость.

В Республике Таджикистан более 1,1 тыс. больных, находящихся в 5 стадии ХБП, нуждаются в ЗПТ, но, учитывая контингент больных и социально-экономические условия, только 551 из них находятся на ГД. Не

все нуждающиеся пациенты вовремя получают ЗПТ, что негативно влияет на функциональное состояние органов и систем перед операцией трансплантации почки [27].

Гемодиализ, являющийся специализированным полуселективным мембранным методом экстракорпорального диализа, обычно используется у пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии на протяжении всей жизни. При этом из бюджета системы здравоохранения расходуется огромное количество средств. Следует отметить, что по всему миру от 0,5 до 5,3 миллионов больных, которым необходимо применять диализ либо выполнить пересадку органа, к сожалению, не имеют такой возможности, многие из них умирают по причине нехватки средств для проведения диализа [121].

В России в 2015 году заместительная почечная терапия проводилась у 44136 пациентов [26]. В Республике Таджикистан в течение года данную терапию получают около 500-600 больных. При этом данное количество пациентов с каждым годом возрастает: в России на 12,4%, в Республике Таджикистан - на 10-14%. В настоящее время возможность обеспечения больных методами ЗПТ в России в 3,2 – 4,5 раз ниже, чем в европейских государствах, и в 8 раз ниже, чем в США [3, 12]. Ситуация обеспеченности в РТ ниже в 6-8 раз, чем в странах ЕС и РФ, что объясняется несколькими причинами. РТ входит в группу развивающихся стран с низким экономическим потенциалом, доступностью диализной службы на местах, горной местностью и отдаленностью диализных отделений, а также менталитетом местного населения, неудовлетворительной диагностикой ХБП на ранних стадиях, недостаточной информативностью пациентов о состоянии своего здоровья, поступлением больного в стационар на поздних стадиях заболевания, отсутствием достаточной преемственности между нефрологами, семейными врачами и диализными центрами, что в сочетании с высокой стоимостью ЗПТ ведет к позднему началу ГД, вследствие чего ухудшается прогноз и предтрансплантационная подготовка почки [13].

При неэффективности ГД и развитии осложнений в клинической практике рекомендуется применение специального полуселективного мембранного способа - гемодиафильтрации (ГДФ) [110, 130], заключающейся в широкой ультрафильтрации с параллельным замещением сбалансированным раствором, либо заблаговременно приготовленным, либо же изготавливаемым непосредственно аппаратом (on line) из диализирующего раствора повышенной очистки (ультрачистого) во время проведения процедуры [8].

Также при осложнениях ХБП 5 стадии, гиперволемии, отеке легких и мозга, интерстициальных отеках рекомендуется ультрафильтрация крови (УФ), которая позволяет дозированно вывести молекулы воды из крови благодаря формированию трансмембранного давления в экстракорпоральном контуре во время циркуляции раствора со скоростью свыше 200 мл/мин на протяжении до 6 часов, без потока диализата [61, 112].

На сегодняшний день ГД, ГДФ, ПД являются самими распространениями методами ЗПТ и фактически основными в подготовке к трансплантации почки. Преимуществом этих методов является полноценный контроль состояния пациента в диализные дни. Несмотря на их эффективность, существует ряд проблем и осложнений, возникающих в ходе процедуры и определяющих летальность, качество жизни больных, а также обеспечение адекватной диализной программы в полной мере [137, 155].

По мнению большинства исследователей, основным альтернативным методом экстракорпоральных методов при ХБП 5 стадии является трансплантация почки, обеспечивающая лучшие отдаленные результаты выживаемости и качества жизни этого контингента больных [105, 161].

Пациенты избавлены от необходимости посещать диализный центр 3 раза в неделю по 4-6 часов. Благодаря своей физиологии, пересадка почки является наиболее эффективным и единственным радикальным методом замещения пораженной почки. Благодаря пересадке почки, сохраняется и удлиняется жизнь больного, снижается выраженность патологических

изменений, значительно повышается качество его жизни и заметно уменьшается экономическая нагрузка при терапии таких больных [9].

Однако, как показывают многочисленные проведенные исследования, трансплантация почки сопряжена с определенными анестезиологическими и хирургическими рисками, так как при ХБП 5 стадии имеются различные осложнения органов и систем от компенсированных до декомпенсированных вариантов на фоне коморбидной патологии. Важным фактором, являющимся триггером запуска негативных осложнений, является необходимость в длительном проведении иммуносупрессивного лечения после хирургического вмешательства, возникновение побочных эффектов, обусловленных необходимостью подавления у больного иммунитета, развитие заболеваний ЖКТ и др. [31].

Так как все реципиенты при пересадке почки получают препараты, подавляющие иммунную систему, у большинства из них изначально уже наблюдается наличие анемии и уменьшение нутритивного статуса. Заживление послеоперационной раны и поражений органов ЖКТ может быть скомпрометировано различными осложнениями, в том числе инфекционными, тромбозами, обострениями заболеваний ЖКТ и др. [94].

Известно, что потребность в пересадке почки при расчете на 1 млн населения составляет около 40 хирургических вмешательств. По опубликованным в 2012 году данным, в России этот показатель составил 5,5 операций по пересадке почек на 1 млн человек [29], а в Таджикистане, по данным нефрологического центра, этот показатель составил 0,5-1 операция на 1 млн населения, что свидетельствует о значительной потребности в донорских органах. Важным моментом решения проблемы дефицита является оптимальное расширение критериев для использования посмертного донорства и увеличение пула живых доноров. Так как в Таджикистане только в 2020 году был принят закон, разрешающий использование доноров со смертью головного мозга, который не используется де-факто, то остаётся только увеличение пула живых доноров.

Для увеличения пула живых доноров трансплантацию можно проводить от доноров с расширенными возможностями [28] (маргинальные доноры) при наличии следующих критериев: средний (45-59 лет) и пожилой (60-74 лет) возраст; отсутствие прочих факторов риска; при показателях клиренса креатинина 50 мл/мин органы являются пригодными для пересадки; при гломерулосклерозе около 2-20% почки (по данным гистологического исследования); при гломерулосклерозе более 20% тканей почки решение о возможности пересадки органа должно приниматься в каждом случае отдельно, с учетом состояния почечной функции [54].

Одним из частых и грозных осложнений трансплантации почек является стеноз артерии трансплантата почки (RTAS), возникающий в течение первых трех лет (чаще в течение первого года) с частотой 1–12%. Как показали ранее проведенные исследования, негативные процессы, приводящие к стенозу, происходят, в основном, вокруг анастомоза [162, 165]. Анализ литературы и опыт ННЦТОиГЧ РТ показал, что некоторыми факторами, которые могут способствовать этому осложнению, являются: реперфузионные повреждения, техника наложения швов, длительное время ишемии или отторжение, вызывающее воспалительные фиброзные изменения.

Атеросклероз сосудов у донора или реципиента также может играть важную негативную роль в этом процессе [122, 141, 142].

Основным критерием для верификации стеноза артерии трансплантата почки является увеличение показателей максимальной систолической скорости в почечной артерии (RA PSV) более 300 см/с. Дополнительными критериями для установления данного диагноза являются: показатель отношения пиковой систолической скорости (PSV) между почечной артерией пересаженного органа и *a. iliaca externa* (EIA) превышает 2,0; значительное уменьшение индекса резистентности (RI) и наличие аномальных интратенальных волн (время ускорения > 0,1) [55, 151].

В очень редких случаях может наблюдаться тромбоз главной почечной артерии, частота которого, по различным данным, составляет 0,5–2%, и чаще возникает в раннем посттрансплантационном периоде (в течение первых 7 суток). Несколько чаще встречается тромбоз добавочной почечной артерии, которую очень сложно анастомозировать во время проведения хирургического вмешательства. Значительно реже возникает тромбоз ветвей почечной артерии. При проведении цветного доплеровского УЗИ-сканирования не обнаруживаются какие-либо цветовые потоки в почечных участках с наличием инфаркта [101, 148].

Тромбоз почечной вены возникает не так часто, его частота составляет 0,3–3% случаев [83]. Ультразвук не покажет отсутствие венозных доплеровских потоков, в основном, увеличенную и отечную паренхиму почек. Иногда может наблюдаться обратный диастолический поток во внутрипочечных артериях и основной почечной артерии, что может указывать на тромбоз почечной вены, что, однако, неспецифично среди ряда аномалий.

Для обнаружения тромбоза сосудов с помощью ультразвука обычно не требуются другие методы подтверждающей визуализации. В некоторых случаях быстрое восстановление аллотрансплантата возможно с помощью тромбэктомии или тромболизиса/антикоагуляции. К сожалению, в большинстве случаев аллотрансплантат теряется.

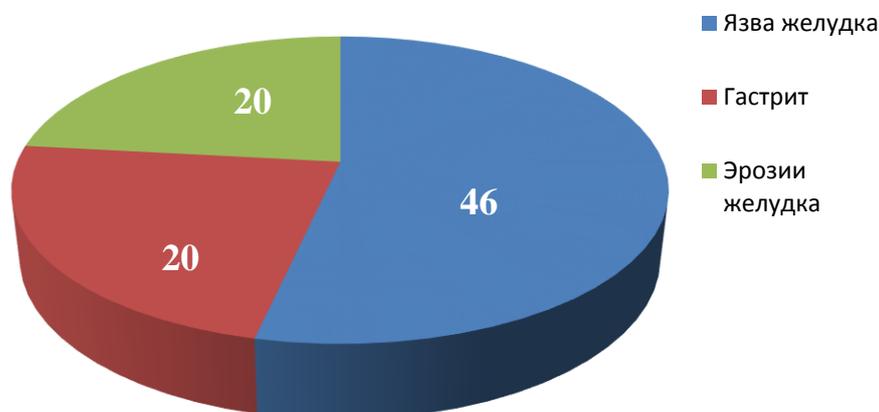
Таким образом, изучение и разработка методов профилактики развития осложнений в после трансплантационном периоде от маргинальных доноров является актуальным и перспективным направлением в трансплантологии, некоторые аспекты будут изучены в данном диссертационном исследовании.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика больных

Настоящая работа основывается на проспективном рандомизированном анализе 86 больных с ХБП 5 стадии и ретроспективном анализе 100 пациентов с этой же патологией.

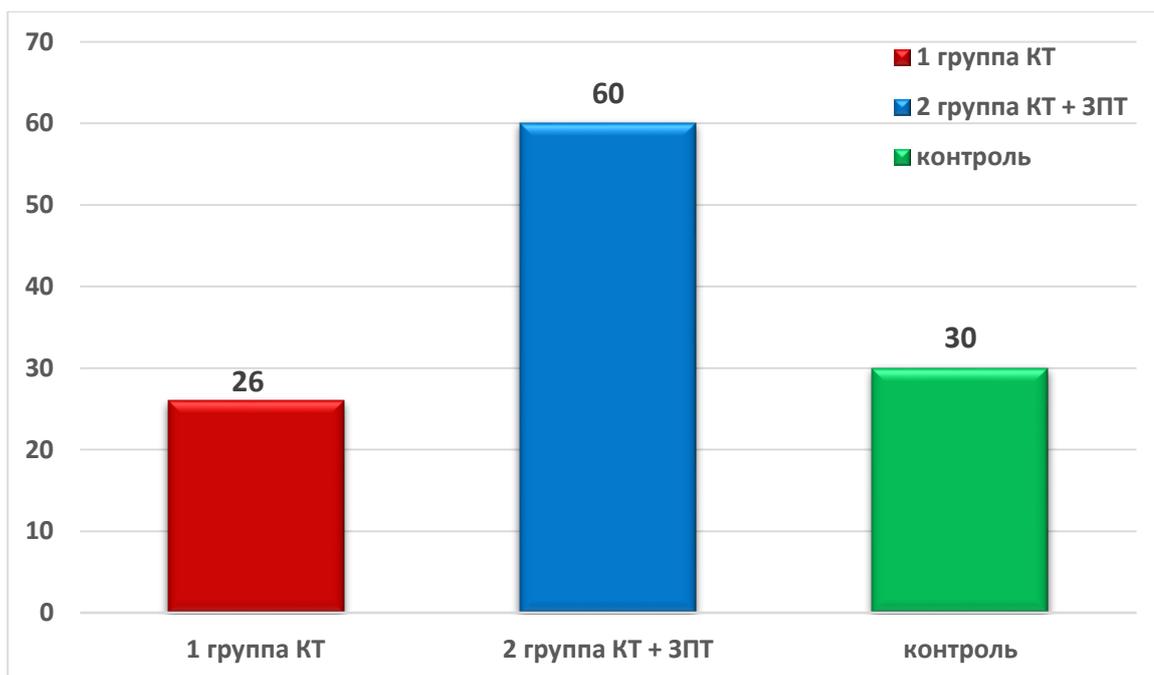
В период с 2014 по 2020 годы в отделении трансплантации почки и поджелудочной железы Национального научного центра трансплантации органов и тканей человека РТ произведено 600 родственных трансплантаций почек. Согласно цели и задачам нашего исследования, из 600 больных с ХБП 5 стадии в исследование включено 86 больных, имеющих в анамнезе гастропатии. Среди 86 больных причиной гастропатий являлись следующие заболевания (рисунок 1).



**Рисунок 1. - Структура гастропатий у рандомизированных больных с ХБП 5 стадии**

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 (рисунок 2).



**Рисунок 2. - Распределение больных с ХБП 5 стадии в зависимости от предоперационной подготовки до трансплантации почки**

Больные с ХБП пятой стадии, которым проводилась аллотрансплантация почки, были различного возраста и пола, данные представлены в таблице 1.

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.

**Таблица 1. - Распределение больных с ХБП пятой стадии по возрасту и половой принадлежности**

Возраст (в годах)	Половая принадлежность		Всего
	мужчины	женщины	
18 – 30	4 (4,65%)	9 (18%)	13 (15,12%)
31 – 40	10 (11,63%)	12 (24%)	22 (25,58%)
41 – 50	15 (17,44%)	28 (56%)	43 (50,0%)
51 – 60	5 (5,81%)	1 (2%)	6 (6,98%)
61 – 70	2 (2,33%)	-	2 (2,33%)
<b>Всего</b>	<b>36 (41,86%)</b>	<b>50 (58,14%)</b>	<b>86 (100 %)</b>

**Примечание:** % больных к общему числу и полу

В настоящее время главной проблемой трансплантологии является острейший дефицит донорских органов. Наблюдается неуклонный рост числа больных в листе ожидания. Для решения этой проблемы во всем мире значительно расширились критерии отбора потенциальных доноров по расширенным критериям. Такие доноры стали называться «маргинальными». В связи с этим в последние годы при трансплантации эффективно используют почки от этого контингента доноров. Известно, что с возрастом происходит снижение функционирующих нефронов из-за прогрессирующего гломерулонефрита и ишемических повреждений. В наших наблюдениях из 86 (100,0%) пересаженных почек от родственных доноров в 36 (43,0%) наблюдениях донорами являлись лица старше 55 лет.

Наличие ХБП пятой стадии у наблюдаемых нами больных устанавливали на основании клинических и лабораторно-инструментальных методов исследований в соответствии с общепринятой классификацией, согласно рекомендациям KDOQI от 2014-2019 гг. и Национальным клиническим рекомендациям Ассоциации нефрологов РФ от 2018 года [2, 3].

Для установления ХБП 5 стадии ориентировались на следующие критерии: степень нарушения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) –

менее 15 мл/мин (при норме 80-190 мл/мин), уровень креатинина выше 280 мкмоль/л, наличие важных признаков почечного повреждения – протеинурия, альбуминурия, анемия. При УЗИ, как правило, размеры почек в значительной степени были уменьшены, по сравнению с нормой.

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) (таблица 2). Необходимо отметить, что в 2/3 случаях встречались 2 и более причины, так как практически у всех больных отмечался низкий индекс здоровья и основной процесс отягощался наличием коморбидных заболеваний, что в последующем сказывалось на результатах трансплантации и появлении осложнений в посттрансплантационном периоде.

**Таблица 2. - Этиологические причины ХБП 5 стадии**

<b>Название заболевания</b>	<b>Количество</b>	<b>%</b>
Хронический гломерулонефрит (ХГ)	47	54,65
Хронический пиелонефрит (ХП)	23	26,74
Амилоидоз почек (АП)	3	3,49
Поликистоз почек (ПП)	6	6,98
Сахарный диабет (СД)	7	8,14
ХСН, в том числе АГ	30	34,88

**Примечание:** % к общему количеству больных

Наряду с основным заболеванием, угрожающим жизни пациентов с ХБП пятой стадии, выявлялась сопутствующая патология, которая способствовала развитию гастропатий и поражению слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта (таблица 3).

**Таблица 3. - Сопутствующая патология у больных с ХБП до пересадки почек**

Название заболевания	Количество	%
Патология органов ЖКТ (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, хронический колит, хронический холецистит и др.)	86	100
ССЗ (АГ, ХСН и др.)	80	93,02
Эндокринная патология (СД, заболевания щитовидной железы и др.)	39	45,35
Хронические персистирующие гепатиты (В, С, D)	35	40,7
Хроническая обструктивная болезнь легких (хронический бронхит, бронхиальная астма и др.)	15	17,44

**Примечание:** % к общему количеству больных

Наиболее часто встречаемая патология - ССЗ, которые являются как факторами риска, так и причинами ХБП, выявлена у 80 (93,02%) пациентов. Необходимо отметить, что одним из негативных факторов, обнаруженных нашим исследованием, является наличие хронических персистирующих вирусных гепатитов В, С, D, которые составили более 40,7% (35). Это факт еще раз показал, что в Республике Таджикистан имеется ряд неблагоприятных условий по распространению хронических вирусных гепатитов, что особенно важно для больных, находящихся на программном гемодиализе.

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 экзогенных, эндогенных факторов и причин для выявления патогенетических звеньев в развитии патологии желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), которые в последующем используются как факторы (перечень факторов риска) при разработке стратификации риска развития острых кровотечений, осложнений до и после операции трансплантации почки.

#### **Частота встречаемости факторов риска «Стратификация риска до- и послеоперационных кровотечений из желудка и ДПК»**

- алиментарные – 75,58%
- инфицирование *H. pylori* - 90,7%
- злоупотребление алкоголем, курение табака/насвая – 45,5%
- длительный прием лекарств, раздражающих слизистую ЖКТ (НПВП, гормоны и др.) – 40,34%
- воздействие на слизистую ЖКТ радиации – 18,56%
- другие бактерии (кроме *H. pylori*) грибы, паразиты - 19,3%
- длительность заболевания ХБП 5 стадии – 45,75%
- неадекватная заместительная почечная терапия (1-2 раза в неделю) - 85,56%
- нарушение нутритивного статуса (риск мальнутриции и мальнутриция) – 80,5%
- неправильное, несвоевременное и не в полном объеме лечение гастропатии - 70,45%
- качественная характеристика донора (маргинальный донор) – 43,50%

- эндогенные причины – 56,67%
- генетические факторы – 30,54%
- аутоиммунные факторы – 54,65%
- дуоденогастральный рефлюкс - 65,5%
- гипоксемия - 45,5%
- эндогенная интоксикация (2-3 степеней) – 65,5%
- хронические инфекционные заболевания – 57,5%
- нарушение процессов метаболизма, гормональные расстройства (гипотиреоз, гиперпаратиреоз, гипертиреоз и др.) – 45,35%
- гиповитаминозы – 48,56%
- рефлекторные реакции со стороны желудка в ответ на неблагоприятное воздействие других пораженных органов – 45,56%
- генетические нарушения системы гемостаза – 35,40%
- коморбидные заболевания – 65,53%

На основании 11 основных выбранных критериев, которые в зависимости от тяжести и прогностических характеристик способны вызвать острое кровотечение, больным с ХБП 5 стадии присвоены «баллы риска», представленные в таблице 4.

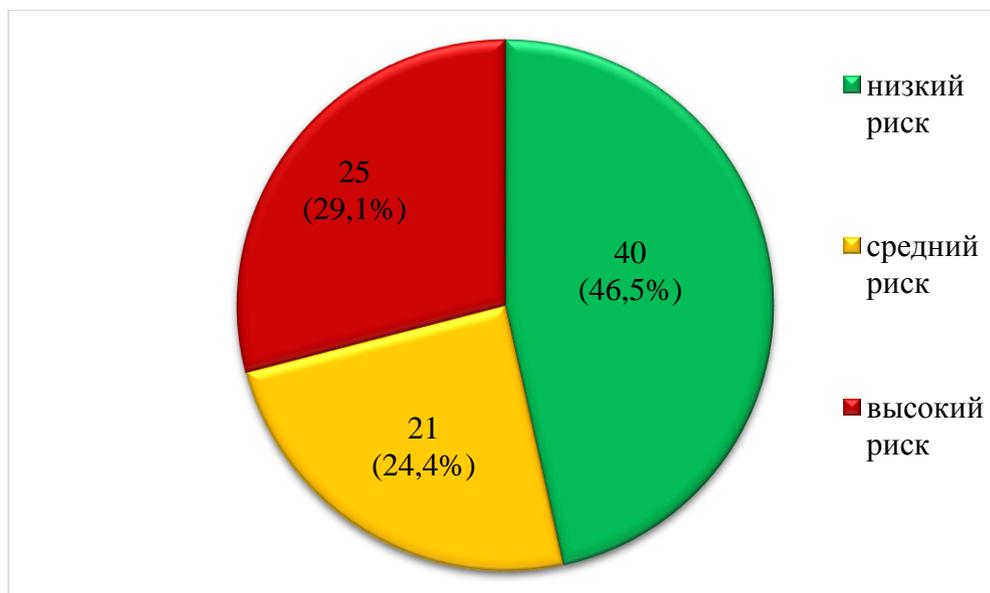
**Таблица 4. - Стратификации риска до- и послеоперационных кровотечений из желудка и ДПК (балльная оценка)**

<b>Факторы и баллы</b>		
<b>Низкий риск от 0 до 11 баллов</b>	<b>Средний риск от 12 до 22 баллов</b>	<b>Высокий риск от 23 до 33 баллов</b>
<b>Анамнез (не отягощённый)  1 балл</b>	<b>Анамнез (отягощенный без кровопотери)  2 балла</b>	<b>Анамнез (отягощенный с кровопотерей)  3 балла</b>
<b>Факторы риска (от 1 – 3) 1 балл</b>	<b>Факторы риска (от 3 -5) 2 балла</b>	<b>Факторы риска (от 5-6) 3 балла</b>
<b>Наличие уремического гастрита 1 балл</b>	<b>Наличие уремической эрозии 2 балла</b>	<b>Наличие уремической язвы 3 балла</b>

Продолжение таблицы 4

<p><b>Helicobacter pylori</b> отсутствие (дыхательный тест 1.3-3.3 промилле)</p> <p><b>1 балл</b></p>	<p><b>Helicobacter pylori</b> бактерия в активной фазе (дыхательный тест 7 до 14 промилле)</p> <p><b>2 балла</b></p>	<p><b>Helicobacter pylori</b> &gt;15 промилле (высокий уровень обсеменения)</p> <p><b>3 балла</b></p>
<p><b>терапия</b> гастропатии в полном объеме по рекомендациям Маастрих V</p> <p><b>1 балл</b></p>	<p><b>терапия</b> гастропатии не в полном объеме по рекомендациям Маастрих V</p> <p><b>2 балла</b></p>	<p><b>терапия</b> гастропатии отсутствует</p> <p><b>3 балла</b></p>
<p><b>Гемодиализ</b> программный (3 раза в неделю + медикаментозное сопровождение: эритропоетин+ препараты железа)</p> <p><b>1 балл</b></p>	<p><b>Гемодиализ</b> до 2-х раз в неделю с частичным или без медикаментозного сопровождения</p> <p><b>2 балла</b></p>	<p><b>Гемодиализ</b> мене 1 раза в неделю с частичным или без медикаментозного сопровождения</p> <p><b>3 балла</b></p>
<p><b>Анемия</b> легкой степени; гемоглобин &gt; 90г/л</p> <p><b>1 балл</b></p>	<p><b>Анемия</b> средней степени тяжести; гемоглобин 70-90 г/л</p> <p><b>2 балла</b></p>	<p><b>Анемия</b> тяжелая; гемоглобин &lt;70 г/л</p> <p><b>3 балла</b></p>
<p><b>Нутритивный статус</b> 12-14 баллов, нормальный нутритивный статус</p> <p><b>1 балл</b></p>	<p><b>Нутритивный статус</b> 8-11 баллов, риск мальнутриции</p> <p><b>2 балла</b></p>	<p><b>Нутритивный статус</b> 0-7 баллов, мальнутриция</p> <p><b>3 балла</b></p>
<p><b>Генетическое нарушение системы гемостаза</b> отсутствие</p> <p><b>1 балл</b></p>	<p><b>Генетическое нарушение системы гемостаза</b> предрасположенность</p> <p><b>2 балла</b></p>	<p><b>Генетическое нарушение системы гемостаза</b> наличие</p> <p><b>3 балла</b></p>
<p><b>Прием лекарственных средств, вызывающих гастропатию</b> отсутствие</p> <p><b>1 балл</b></p>	<p><b>Прием лекарственных средств, вызывающий гастропатию</b> НПВП +др.</p> <p><b>2 балла</b></p>	<p><b>Прием лекарственных средств, вызывающий гастропатию</b> НПВП + гормоны и др.</p> <p><b>3 балла</b></p>
<p><b>Характеристика и совместимость донора</b> полный совместимый донор</p> <p><b>1 балл</b></p>	<p><b>Характеристика и совместимость донора</b> по HLA 2 локуса и по кросс-матч панели до 5%</p> <p><b>2 балла</b></p>	<p><b>Характеристика и совместимость донора</b> по HLA 2 локуса и по кросс-матч панели &gt;10%</p> <p><b>3 балла</b></p>

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 (рисунок 3).



**Рисунок 3. - Прогнозирование риска кровотечения из желудка, ДПК до и после трансплантации у больных с ХБП 5 стадии**

Всем больным ХБП 5 стадии до выполнения трансплантации почек для коррекции гомеостаза в качестве предоперационной подготовки проводилась не только консервативная терапия, но и гемодиализ, согласно разработанным Научным обществом нефрологов России клиническим рекомендациям по терапии больных с ХБП 5 стадии с использованием гемодиализа (гемодиализаффилтрации) [18].

Согласно цели и задачам исследования, 60 (70,0%) больным ХБП 5 стадии 2 группы, получавших хронический гемодиализ проведена ретроспективная оценка по качеству гемодиализа, консервативной терапии, нутритивному питанию и коррекции анемии. Среднее время продолжительности гемодиализа у этой категории больных составило  $4,5 \pm 1,2$  года.

Для оценки качества диализной терапии, выявления особенностей и негативных факторов нами использовались клинические рекомендации Научного общества нефрологов России, Ассоциации нефрологов «Ключевые критерии качества диализной терапии», основанные на Европейских протоколах (EBPG, EBPR), США (K-DOQI, AAMI), международных (KDIGO, ISPD) и РФ 2014 г., Москва [9].

При оценке анемии и её коррекции мы руководствовались «Национальным клиническими рекомендациями» научного диализного сообщества РФ 2016 г., Москва [19].

При анализе нутритивного статуса мы руководствовались клиническими рекомендациями, разработанными научным обществом нефрологов России для оценки и коррекция нутритивного статуса у больных, находящихся на программном гемодиализе (Москва, 2014 г.) [17].

Исследования показали, что Республика Таджикистан находится в особых социально-экономических условиях, и подавляющее количество больных с ХБП 5 стадией не получают необходимый стандартный объем специализированной помощи. Выявленные факторы способствовали развитию и утяжелению имевшихся в анамнезе не только гастропатий, но и других органических и иммунных осложнений.

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.

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 5).

Среди 26 пациентов во время первичного эндоскопического исследования в 19 (73,08%) случаях удалось определить основной источник кровотечения. В остальных 7 (26,92%) случаях не удалось первично определить основной источник кровотечения по причине того, что в желудке в большом количестве содержались пищевые массы и кровь.

**Таблица 5. - Распределение больных ХБП 5 стадии с ОЖК в зависимости от объёма кровопотери**

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

**Примечание:** % - к общему количеству больных

В подобных случаях в желудок устанавливался зонд, через который проводилось его промывание холодной водой с включением 0,25% раствора  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты, 250 мг дицинона, 1 мг адреналина. После промывания желудка повторно проводилось эндоскопическое исследование. Характер кровотечения устанавливали согласно классификации J. Forrest (1987) в зависимости от данных эндоскопического исследования.

Продолжающегося артериального кровотечения (FIA, FIB) у наших больных не наблюдалось. Состоявшееся кровотечение с визуальным определением тромба на дне язвы (FIIA) было выявлено у 4 (38,46%) больных, наличие сгустков крови в язвенном дефекте (FIIB) имелось у 12 (46,15%), отсутствие признаков состоявшегося кровотечения во время проведения исследования и визуальное определение фибрина на дне язвы (FIIC) отмечалось у 10 (38,46%) пациентов (таблица 6).

**Таблица 6. - Распределение больных ХБП 5 стадии с ОЖК согласно эндоскопической классификации**

<b>Критерии</b>	<b>Абс.</b>	<b>%</b>
<b>FIA</b>	-	-
<b>FIB</b>	-	-
<b>FIIA</b>	4	38,46
<b>FIIB</b>	12	46,15
<b>FIIC</b>	10	38,46
<b>Всего</b>	26	100

**Примечание:** % - к общему количеству больных

ФГДС также позволяла выявлять источник кровотечения и его локализацию.

Изучение частоты кровотечения в зависимости от локализации язвы (таблица 7) 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 7. - Распределение больных ХБП 5 стадии с ОЖК по локализации источника**

Локализация	Язвенные кровотечения из желудка (n=26)	
	абс.	%
Антральный отдел	6	23,08
Тело желудка	10	38,46
Кардиальный отдел	4	15,38
Пилорический отдел	6	23,08
<b>Всего</b>	<b>26</b>	<b>100</b>

**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 (таблица 8).

**Таблица 8. - 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
<b>Всего</b>	<b>26</b>	<b>100</b>

**Примечание:** % - к общему количеству больных

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.

## 2.2. Методы исследования

При поступлении в клинику ГУ НЦТОиТЧ МЗиСЗН РТ для подтверждения диагноза ХБП и его стадии, а также оценки остаточной функции почек применялись клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек» Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации» [9].

Для оценки СКФ по показателям клиренса эндогенного креатинина проводилась проба Реберга–Тареева. Для этого в течение суток производился сбор мочи. Далее производилась стандартизация показателя СКФ относительно общей площади поверхности тела больного (Stela):

$$\text{СКФ стандарт.} = \text{СКФ} \times 1,73 / S \text{ тела, мл/мин/1,73 м}^2$$

Показатель S тела определяли по одной из двух формул:

формула Дюбуа:

$$S \text{ тела} = 0,007184 \times \text{масса тела (кг)} 0,423 \times \text{рост тела (см)} 0,725$$

формула Хейкока:

$$S \text{ тела} = 0,02 \times \text{масса тела (кг)} 0,54 \times \text{рост тела (см)} 0,40$$

Одновременно проводилась концентрационная проба Зимницкого.

Для контроля применялись общепринятые формулы, адаптированные к компьютерным программам СКД-ЕРІ, 2009 г. в модификация 2011 г. или MDRD.

Диагностика функционального состояния слизистой, а также желудочных кровотечений проводилась с использованием общеклинических

и лабораторно-инструментальных методов исследования. Фиброгастродуоденоскопическое (ФГДС) исследование проводилось традиционным способом, предложенным В.С. Савельевым, В.М. Буяновым, А.С. Балалыкиным (1977), эндоскопическим оборудованием Olympus-GIF-TYPE-K. С помощью эндоскопического исследования определяли место расположения язвы, её диаметр, определяли тип кровотечения, состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, привратникового отдела желудка, его проходимость, наличие рефлюкс-эзофагита и дуоденогастрального рефлюкса, изучали стадию эпителизации язвенного дефекта и другие критерии.

Для диагностики степени выраженности «уремического» гастрита в 9 наблюдениях эффективно использовали эндоскопическую ультрасонографию (ЭУС) на аппарате Hitachipentax.

При эндоскопическом исследовании по показаниям проводили биопсию из слизистой желудка, пищевода. Далее биопсийный материал подвергался морфологическому исследованию. Для морфологического исследования слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта получали срезы толщиной 5,0 – 12,0 мкм, которые были окрашены по Ван-Гизону гематоксилин эозином, суданом III и черным. Морфологическое исследование проводили в лаборатории ГУ «Институт гастроэнтерологии» и ГУ РНЦО МЗиСЗН РТ.

Объем потерянной крови определяли по показателям гематокрита, уровню гемоглобина и глобулярного объема. Для этого использовались следующие формулы:

$$\text{Объем кровопотери (л)} = \text{ОЦК долж.} \times \frac{H_{\text{долж}} - H_{\text{факт}}}{H_{\text{долж}}}$$

$$\text{ОЦК долж.} \times \frac{Hb_{\text{долж}} - Hb_{\text{факт}}}{Hb_{\text{долж}}}$$

$$\text{ОЦК долж.} \times \frac{ГО_{\text{долж}} - ГО_{\text{факт}}}{ГО_{\text{долж}}}$$

В клинической лаборатории ННЦТОиТЧ МЗиСЗН РТ, проводили общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением электролитов ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $P^{3+}$ ), холестерина,  $\beta$ -липопротеидов ( $\beta$ -LP), общего белка, функциональных тестов печени.

Выявление хеликобактерной инфекции HP осуществляли согласно рекомендациям Майстрихт V по уреазному тесту.

Методом тонометрии был проведен мониторинг оксигенации слизистой оболочки желудка. С помощью монитора «TONOCAPTE» “Darexe – Engstroni”, Финляндия, снабженного назогастральным желудочным зондом (“TRIP”) изучали состояние регионарного кровообращения, определяли концентрацию ионов водорода в слизистой желудка (pH), регионарную концентрацию углекислого газа ( $PgCO_2$ ), а также вычисляли разницу между уровнем содержания углекислого газа в регионарном кровотоке и в артериальной крови [ $PgaCO_2$  ( $CO_2$  – gap)].

Показатели токсичности определяли: спектрофотометрически - пептиды средних молекулярных масс (МСМ) при  $\lambda = 254$  нм и  $\lambda = 280$  нм по Н.Е. Габриэлян (1981), время выживания парameций LD = 100% (ВВП) – по Г.А. Пафонову и соавт., (1980); мочевины – уреазным методом, креатинин – по Яффе, билирубин, ферменты (АлТ, АсТ, ГГТ, ЩФ), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) и некротические тела (НТ) - общепринятыми способами. Продукты ПОЛ, в частности уровни диенового конъюгата (ДК) и малонового диальдегида (МДА), исследовались по способу Д.М. Стальной, Т.Г. Гаришвили (1977), уровень супероксиддисмутазы (СОД) в сывороточной крови - способом Е.К. Дубинина (1988).

Эндотелиальную дисфункцию определяли по показателям фактора Виллебранда, эндотелина-1 и С-реактивного белка (СРБ).

Кислотно-основное состояние и газы крови изучали в артериальной и смешанной венозной крови микрометодом Аструпа на аппарате pH/ Blood Gas/Electrolytes 1650. Для проведения данного исследования бралась

смешанная венозная кровь путем катетеризации правого желудочка сердца, а также артериальная кровь, для чего пунктировали лучевую артерию.

Для изучения состояния гемостаза исследовали показатели: времени свертывания крови по Ли-Уайту (ВСК); АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время); протромбинового комплекса по Квику (ПК) и международного нормализованного отношения (МНО); уровень фибриногена определяли гравиметрическим способом по Рутбергу в усовершенствованном варианте по Котовщиковой и Федоровой (КФГ); показатель активности антитромбина-III - по Morbetet Wenterstei (АТ-III); фибринолитическую активность цельной крови - по способу Кузника и Котовщикова (ФАК); Д-димер - количественно по тестам ELISA (ИФА).

Для оценки реологического состояния крови определяли: уровень гемоглобина по методу Сали; уровень гематокрита по методу Панченко; определяли количество эритроцитов и тромбоцитов с использованием камеры Горяева; состояние вязкости крови исследовалось с помощью аппарата Вискозиметр ВК-4; СОЭ; общий белок; альбумины; глобулины определяли общепринятыми методами.

Во время госпитализации больного в стационар выполнялось рентгенографическое исследование органов грудной клетки, УЗИ абдоминальных органов и малого таза.

С целью изучения состояния центральной гемодинамики производилась доплерометрия сердца с использованием УЗ-оборудования «Аллока-650-SSD», содержащего конвексивный датчик частотой 3,5 МГц. Основные измерения при этом выполнялись согласно рекомендациям экспертов Американской ассоциации Эхо-КГ.

Состояние центральной гемодинамики оценивалось по основным его показателям: ударный объем вычисляли по формуле:

$$УО=КДО-КСО$$

частота сердечных сокращений (ЧСС) определялась по ЭКГ-интервалам между зубцами R-R; сердечный выброс (СВ) определяли по формуле:

$$\text{СВ} = \text{ЧСС} \times \text{УО}$$

показатель сердечного индекса (СИ) определяли по формуле:

$$\text{СИ} = \text{СВ (л/мин)} / \text{S (м}^2\text{)};$$

показатель общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС):

$$\text{ОПСС} = \text{САД} \times 80 / \text{СВ л/мин}$$

Также, согласно поставленным нами цели и задачам исследования, мы исследовали состояние кислородно-транспортной функция крови с учетом гемодинамических параметров и содержания газов в крови. Для изучения степени насыщения гемоглобина кислородом использовали следующие формулы:

$$\text{StaO}_2 = \text{Hb (г/л)} \times 1,39 \times \text{StaOz}/100 + \text{PaO}_2 \text{ (мм рт. ст.)} \times 0,0031$$

$$\text{StvO}_2 = \text{Hb (г/л)} \times 1,39 \times \text{StvO}_2/100 + \text{PVO}_2 \text{ (мм рт. ст.)} \times 0,0031$$

где:  $\text{StaO}_2$  – степень насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (%);

0,0031 - константа Бунзена, которая отражает уровень растворимости кислорода в плазме в нормальных физиологических условиях;

1,39 - коэффициент Хюфнера – наибольший объем кислорода, который связывается с гемоглобином, %

$\text{StvO}_2$  – степень насыщения гемоглобина венозной крови кислородом.

Кроме того, мы исследовали такие показатели, как доставка кислорода ( $\text{DO}_2$ ), уровень потребления кислорода ( $\text{PO}_2$ ), показатель периферического шунтирования крови (ПШК). Уровень содержания кислорода в артериальной крови определяли по формуле:

$$\text{CaO}_2 = \text{Hb (г\%)} \times 1,39 \times \text{SaO}_2/100 + 0,0031 \times \text{PaO}_2$$

Уровень содержания кислорода в смешанной венозной крови определяли по формуле:

$$CvO_2 = Hb \text{ (г\%)} \times 1,39 \times SvO_2/100 + 0,0031 \times PvO_2$$

Артерио-венозную разницу по кислороду - путем вычитания показателя  $vO_2$  от  $CaO_2$ ; показатель доставки кислорода вычисляли по формуле:

$$DO_2 = CI \times (Ca - vO_2)$$

Уровень потребления кислорода:

$$PO_2 = (Sta - vO_2) \times CB$$

Показатель периферического шунтирования крови:

$$ПШК = ОПСС : PO_2$$

Исследования проводились при поступлении пациентов в ННЦТОиГЧ МЗиСЗН РТ, непосредственно до и после трансплантации почки, при осложнении острым кровотечением осуществлялся динамический мониторинг всех параметров гомеостаза.

### **2.3. Консервативная терапия больных с хронической болезнью почек 5 стадии, осложненной гастропатиями, проводимая перед трансплантацией почки**

Терапию ХБП 5 стадии проводили согласно разработанным экспертами ассоциации нефрологов Российского диализного общества (2012-2019 гг.) [20] клиническим рекомендациям по терапии больных с ХБП 5 стадии с использованием гемодиализа и гемодиализации.

При незначительной выраженности альбуминурии (не более 10 мг/г) у больных с ХБП 5 стадии целевым уровнем для САД является не выше 140 мм рт.ст., а для ДАД - не выше 90 мм рт.ст.; в случае более выраженной альбуминурии либо в случае увеличения показателя белка в моче целевой уровень для САД не выше 130 мм рт.ст., для ДАД - не выше 80 мм рт.ст. Противогипертензивное лечение должно проводиться индивидуально, при этом необходимо не допускать падения уровня систолического артериального давления ниже 120 мм рт.ст. [10].

У больных с ХБП и артериальной гипертензией, которым целесообразно применять фармакологическую коррекцию, для достижения необходимого оптимального уровня АД в качестве основных антигипертензивных препаратов в комплексе комбинированной терапии использовались ингибиторы АПФ либо антагонисты рецепторов ангиотензина II, то есть их блокаторы (БРА), при условии отсутствия противопоказаний к их применению. У больных с ХБП, индексы альбуминурии/протеинурии которых соответствуют А2-А3 и при условии отсутствия АГ, также целесообразным является применение препаратов иАПФ либо БРА для получения противопротеинурического эффекта.

Одним из основных компонентов комплексного лечения пациентов с ХБП 5 стадии на сегодняшний день является коррекция анемии с использованием эритропоэз-стимулирующих агентов и железосодержащих препаратов.

Процедуры гемодиализа (гемодиафильтрации) применялись минимум 3 раза в течение одной недели, при этом общая длительность эффективного диализного времени в течение этой недели должна составлять не менее 12 часов, кроме тех случаев, когда сохранена значительная часть остаточной почечной функции. По мере надобности, например в случае невозможности получения оптимального результата за 4 часа процедуры либо при наличии заметной нестабильности состояния гемодинамики во время проведения гемодиализа, при некорригируемой фосфатемии, при значительных нарушениях нутритивного статуса, общее количество и/или длительность процедуры можно увеличить.

У больных с ХБП 5 стадией, осложненной ХСН, консервативная терапия проводилась согласно разработанным рабочей группой Европейского общества кардиологов (ESC) (2012–2018 гг.) рекомендациям по диагностике и терапии острой и хронической форм сердечной недостаточности, а также в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества (2012 - 2018 гг.) [25].

Консервативную терапию эндокринных нарушений щитовидной железы выполняли на основании клинических рекомендаций Российского общества эндокринологов (2012-2018 гг.). Лечение сахарного диабета проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями, разработанными МЗ РФОО «Российская ассоциация эндокринологов» и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», по оказанию специализированной медицинской помощи пациентам с СД.

Консервативная терапия гастропатий осуществлялась согласно клиническим рекомендациям Российского гастроэнтерологического сообщества (2012 – 2018 гг.). Больным с гастропатиями, ассоциированными с наличием *Helicobacter pylori*, комплексная терапия базировалась на «Рекомендациях американской коллегии гастроэнтерологов, Маастрихт V/Флорентийского и Торонтского консенсусов от 2019 года».

При терапии язвенной болезни, обусловленной наличием *Helicobacter pylori*, придерживались следующих правил.

1. Основным моментом в терапии и профилактике рецидива язвенной болезни, обусловленной *Helicobacter pylori*, является эрадикация данного инфекционного агента (см. схемы эрадикации *Helicobacter pylori* ниже).

2. Для быстрого и оптимального заживления послеязвенного рубца и разрешения локального в области язвы воспалительного процесса применялось пролонгированное лечение с назначением висмута трикалия дицитрата на протяжении 1 месяца и с использованием ребамипида по 100 мг трижды в день также на протяжении 1 месяца.

3. В комплекс противоязвенной терапии включали один из препаратов, относящихся к ингибиторам протонного насоса (омепразол 20-40 мг 2 раза в сутки, лансопразол 30 мг 1–2 раза в сутки, пантопразол 40 мг 1–2 раза в сутки, эзомепразол 20–40 мг 1–2 раза в сутки, рабепразол 20 мг 1–2 раза в сутки) или блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов (фамотидин 20 мг два раза в сутки),

висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки), ребамипид 100 мг 3 раза в сутки, сукральфат по 0,5–1,0 г 4 раза в сутки, антациды в течение 2–3 недель.

Медикоментозное лечение хронического гастрита также проводили согласно Национальным клиническим рекомендациям.

В основе лечения хронического антрального гастрита, обусловленного *Helicobacter pylori* (тип В), лежит эрадикация хеликобактера.

При наличии хронического гастроэзофагеального рефлюкса (химический гастрит типа С) лечение заключалось в назначении висмута трикалия дицитрата (по 120 мг 4 раза в сутки либо по 240 мг дважды в сутки на протяжении 4 недель). Сукральфат (в дозах по 0,5–1,0 г 4 раза в день) способствует эффективному связыванию несвободных желчных кислот при уровне рН=2, а в случае увеличения рН данная эффективность уменьшается, в связи с чем нельзя использовать данный препарат в сочетании с антисекреторными средствами. Также при рефлюкс-эзофагите назначаются препараты урсодезоксихолевой кислоты (в дозах по 10 мг на кг массы тела больного в течение суток) на протяжении 30-45 дней, ребамипид в дозе по 100 мг трижды в день на протяжении 2-х месяцев. С целью восстановления моторной функции ЖКТ применяются антагонисты дофаминовых рецепторов, спазмолитические средства (итоприда гидрохлорид, тримебутин, мебеверин, альверина цитрат, гиосцина бутилбромид).

Лечение заболеваний органов ЖКТ, ассоциированных с *Helicobacter pylori* и НПВП, проводилось в соответствии со следующими рекомендациями. При НПВП-ассоциированных поражениях желудка и ДПК следует прекратить прием НПВП и назначить ингибиторы протонной помпы в стандартных дозах либо блокатор гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов (фамотидин). Возможно комбинированное применение ингибитора протонной помпы с висмутом трикалия дицитратом в течение 28 дней. В случае поражения слизистой желудка и/или тонкой кишки следует назначать ребамипид в дозе по 100 мг 3 раза в день на протяжении до 2-х месяцев. Также можно назначить мизопростол по 200 мкг 4 раза в день во время

приема пищи и перед ночным сном на протяжении 2-4 недель (препарат нельзя назначать беременным женщинам). Если нет возможности прекратить прием НПВП либо ацетилсалициловой кислоты, то следует проводить сопутствующее лечение с использованием ингибиторов протонной помпы в течение всего курса терапии. В случае необходимости продолжения использования НПВП у пациентов с НПВП-ассоциированным гастритом в комплексном лечении следует применять селективные ингибиторы ЦОГ-2. Но следует помнить, что при такой терапии не исключается риск развития осложнений НПВП-гастропатии, а также не следует прекращать прием антисекреторных противоязвенных средств либо гастропротекторов, назначенных по показаниям. Важной необходимостью является выявление *Helicobacter pylori*, при обнаружении которого следует назначать эрадикационное лечение.

#### **2.4. Статистический анализ данных**

Анализ данных проведен программой IBMSPSS Statistics 26. Количественные данные при нормальном распределении оценивали параметрическими методом однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA). На первом этапе сравнения всех групп между собой определяли однородность групп по Levene's test. При однородных дисперсиях оценку осуществляли по F-критерию Фишера, при разнородных дисперсиях - по F-критерию Уэлча. В случае статистически значимых различий проводили post-hoc анализ. При однородных дисперсиях использовали критерий Тьюки, при разнородных дисперсиях - критерий Геймса-Хауэлла. Различия показателей считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **ГЛАВА 3. ПОКАЗАТЕЛИ НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ ГОМЕОСТАЗА И РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ, МОРФОЛОГИЧЕСКИХ, ТОНОМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ПЯТОЙ СТАДИИ ДО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ**

#### **3.1. Показатели электролитов, кислотно-основного состояния, газового состава и кислородно-транспортной функции крови у больных с хронической болезнью почек 5 стадии при поступлении до трансплантации**

Сдвиги показателей КОС и водно-электролитного баланса у больных с ХБП 5 стадии являются одними из основных проявлений нарушения гомеостаза, указывают на тяжесть течения заболевания, критическую дисфункцию фильтрационной и реабсорбционной способности почек, наличие интерстициальных осложнений не только в легких, но и в других органах.

У больных с нарушением фильтрационной функции почек отмечается увеличение содержания натрия, калия в крови и снижение кальция, по сравнению с контрольной здоровой группой, что свидетельствует о начале развития отека, гиперкалиемии, гипернатриемии и гипокальциемии, т.е. фактическом дисбалансе электролитов, нарушении обмена белков в организме, экскреции продуктов обмена мочевины, креатинина, мочевой кислоты и других продуктов метаболизма. Вследствие этого нарушаются физико-химические свойства крови, её осмолярность, коллоидно-онкотическое давление, вязкость, суспензионная стабильность и другие параметры, связанные с нарушениями микро- и макроциркуляции, приводящие к развитию критического круга патологических сдвигов.

Общее количество содержащегося в организме взрослого человека натрия составляет около 70–100 г, при этом содержание данного

микроэлемента в плазме крови составляет в среднем 135–145 ммоль/л, данный уровень позволяет на 50-60% обеспечить поддержку осмолярности в пределах 285-295 мосм/л. В находящихся вне клетки жидкостях содержится до 40-50% от общего количества натрия в организме, в костно-хрящевых структурах - около 50%, а содержание натрия внутри клеток составляет ниже 10%. Уровень свободного натрия составляет около 85%, остальное количество (около 15%) натрия удерживается белками. Полагается, что натрий в организме способствует обеспечению нормального осмотического давления жидкостей, сохранению воды в организме, принимает непосредственное участие во всасывательных процессах кишечника и в обратном всасывании глюкозы и аминокислот в почках, способствует регуляции кислотно-основного состояния организма и принимает участие в активации ряда ферментов. Нарушения обмена натрия приводят к избытку либо недостатку его содержания в крови.

Исследования содержания концентрации  $\text{Na}^+$  в плазме больных ХБП 5 стадии при поступлении в зависимости от получаемого ранее лечения показали, что у больных 1 группы, принимавших только КТ, имеется положительный баланс  $\text{Na}^+$  в виде гипернатриемии, по сравнению с показателям 2 группы, получавших КТ в сочетании с ЗПТ, и его увеличение к контрольной группе на 10,4% ( $p < 0,001$ ) (таблица 9). Анализ концентрации  $\text{Na}^+$  в плазме 2 группы показал, что в зависимости от количества и качества получаемой ЗПТ отмечается его уменьшение, по сравнению с 1 группой, на 6,2% ( $p < 0,001$ ), но по сравнению с контрольной концентрация  $\text{Na}^+$  в плазме крови все еще повышена на 3,6% ( $p < 0,001$ ).

Повышенное количество солей натрия в организме может привести к развитию воспалительных изменений, скоплению воды в организме, а также образованию отеков и слабо поддающейся коррекции гипертонии у пациентов с ХБП 5 стадии.

**Таблица 9. - Показатели электролитов, КОС, газового состава и кислородно-транспортной функции крови у больных с ХБП 5- стадии при поступлении до трансплантации (M±m)**

Показатели	1 группа n=26	2 группа n=60	Контр-я группа n=30	Kruskal- Wallis
<b>Электролиты</b>				
<b>Na<sup>+</sup> плазмы, ммоль/л</b>	154,7±0,27	145,1±0,34	140,1±0,26	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		
<b>K<sup>+</sup> плазмы, ммоль/л</b>	5,6±0,24	4,3±0,20	4,7±0,19	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> =0,032*	p <sub>2</sub> =0,463		
<b>Ca<sup>2+</sup> плазмы, ммоль/л</b>	1,85±0,09	1,92±0,06	2,1±0,11	p=0,184
<b>P<sup>3+</sup> плазмы ммоль/л</b>	1,10±0,01	0,97±0,01	0,81±0,01	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		
<b>КОС</b>				
<b>pH</b>	7,25±0,26	7,32±0,17	7,42±0,24	p=0,848
<b>BE, ммоль/л</b>	4,5±0,22	2,5±0,10	1,3±0,10	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		
<b>HCO<sup>3-</sup>, ммоль/л</b>	17,5±0,18	20,1±0,24	23,3±0,23	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		
<b>КТФ крови и ее газовый состав</b>				
<b>StO<sub>2</sub>%</b>	90,0%±0,67	93,0%±0,37	96,0%±0,30	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		
<b>раO<sub>2</sub>, мм рт.ст.</b>	65,1±0,32	80,6±0,26	90,6±0,36	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		
<b>раCO<sub>2</sub>, мм рт.ст.</b>	47,2±0,26	46,2±0,16	45,5±1,12	p<0,001*
	p <sub>1</sub> =0,002*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> =0,019*		
<b>ДО<sub>2</sub>, мл/мин</b>	372,1±0,28	480,0±0,19	750,1±0,21	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		

## Продолжение таблицы 9

<b>ПО<sub>2</sub>, мл/мин</b>	140,1±0,22	152,0±0,23	168,2±0,27	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		
<b>ПШК, мл/мин</b>	3,7±0,91	7,8±0,99	9,3±0,15	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		

**Примечание:** \* - различия показателей статистически значимы (p<0,05), p<sub>1</sub> – значимость различий между 1 и 2 группами, p<sub>2</sub> – значимость различий к контрольной группе

Другим важным внутриклеточным катионом является калий, который участвует в ряде жизненно важных физиологических процессов (генерирует электрохимический потенциал мембран клеток, усиливает активацию некоторых ферментов, принимает участие в регуляции кислотно-основного состояния организма, играет большое значение в деятельности сердца, сосудов, мышц, нервной системы, в функционировании желудочно-кишечного тракта, выделительной функции почек и др.). В норме содержание калия в плазме крови составляет 3,5–5,0 ммоль/л.

Многие исследователи отмечают негативные эффекты тяжелой гиперкалиемии (более 7 ммоль/л) у больных ХБП 5 стадии, которая приводит к брадикардии, снижению активности сердечной деятельности, аритмии, ацидозу, и даже может стать причиной внезапной остановки сердца в диастолическом периоде.

Анализ содержания K<sup>+</sup> плазмы в крови у исследуемых нами больных выявил умеренную гиперкалиемию в 1 группе, а именно по отношению к здоровым контрольной группы содержание этого элемента оказалось достоверно повышенным на 19,1% (p<0,001), а по сравнению с показателями 2 группы - увеличенным на 23,2% (p<0,001). У больных 2 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.

Изученные показатели фосфорно-кальциевого обмена больных с ХБП терминальной стадии при поступлении показали, что увеличение уровня фосфатов в крови у данных пациентов связано с замедленной экскрецией фосфатов с мочой. Низкий уровень кальция в крови обусловлен низким его всасыванием в кишечном тракте из-за слабого образования в склерозированных почечных клубочках активной дигидроксилированной формы витамина D<sub>3</sub>. Несмотря на проведенную коррекцию содержания Ca<sup>2+</sup> и P<sup>3+</sup> при КТ и ЗПТ+КТ, все равно отмечаются выраженные сдвиги этих электролитов. В 1 группе происходит снижение концентрации ионов Ca<sup>2+</sup> и повышение P<sup>3+</sup>, по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы пациентов, на 11,9% (p<0,001) и на 35,8% (p<0,001), соответственно, а также по сравнению с их содержанием во 2 группе больных - на 8,6% (p<0,001) и на 19,8% (p<0,001) соответственно. При межгрупповом сравнении этих электролитов в зависимости от использованного метода терапии (согласно рекомендациям KDOQI целевой уровень кальция в крови составляет 2,1±0,1 ммоль/л, целевой уровень фосфора - 0,81±0,04 ммоль/л) выявлено, что содержание Ca<sup>2+</sup> в 1 группе снижено на 3,8% (p<0,001), а P<sup>3+</sup> повышено на 11,8% (p<0,001). Т.е., фактически отмечается более выраженный дисбаланс фосфорно-кальциевого обмена в 1 группе больных ХБП 5 стадии, получавших только консервативную терапию (табл. 9).

Результаты анализа основных электролитов свидетельствуют о наличии сложных и разнообразных нарушений в процессах обмена минералов у пациентов с ХБП 5 стадии, а также указывают на целесообразность соблюдения персонафицированного подхода при подготовке пациента к трансплантации почки и при коррекции их до целевых значений.

Нарушения кислотно-выделительной функции почек при ХБП 5 стадии, когда возникает массивная гиперкарбонатурия, являются существенным фактором, ведущим к метаболическому ацидозу. Проведенный анализ показателей КОС у больных с ХБП 5 стадии при

поступлении выявил наличие выраженных нарушений всех механизмов, регулирующих процессы КОС крови, т.е. буферной системы крови (гемоглобиновый - связанный с анемией, снижение активности белкового буфера, ассоциированный с выраженной гипопроотеинемией, снижение активности бикарбонатного и фосфатного буферов), а также выделительных функций легких и почек.

У всех больных 1-ой и 2-ой групп имеются нарушения КОС, несмотря на проводимую терапию, при этом более выраженные сдвиги отмечаются у больных 1-ой группы, получающих только консервативную терапию (табл. 9).

У больных 1-ой группы присутствует метаболический ацидоз, проявляющийся снижением рН на 2,7%, по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы, а также выраженное снижение метаболических компонентов - ВЕ и  $\text{HCO}_3^-$  - соответственно на 246,2% ( $p < 0,001$ ) и на 24,9% ( $p < 0,001$ ). Во 2-ой группе больных, получающих ЗПТ, отмечаются не столь выраженные сдвиги КОС, но также наблюдается уменьшение рН на 1,6%, и снижение ВЕ и  $\text{HCO}_3^-$  на 92,3% ( $p < 0,001$ ) и на 13,7% ( $p < 0,001$ ) соответственно, по отношению к этим же показателям у пациентов контрольной группы, но они находятся на уровне нижней границы нормативных значений за счет постоянно проводимой коррекции диализной буферной системой, а также консервативными мероприятиями (табл. 9). При этом межгрупповое сравнение этих показателей у больных ХБП 5 стадии в зависимости от проведенного лечения показало, что в 1 группе рН снижена на 1,1%, ВЕ и  $\text{HCO}_3^-$  - соответственно на 44,4% ( $p < 0,001$ ) и на 14,9% ( $p < 0,001$ ), что указывает на необходимость подключения методов ЗПТ этой категории больных в программу предоперационной подготовки до трансплантации почки.

Необходимым условием стабильного качественного функционирования организма является адекватное кровообращение, благодаря которому осуществляется регуляция процессов доставки и усвояемости кислорода.

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 формирования патогенеза часто встречаемых осложнений (ДВС-синдрома, острой декомпенсации ХСН, острого легочного повреждения, энцефалопатии, гипоксии смешанного генеза и др.), приводящих к полисистемной или 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, ишемическому поражению органов и тканей.

У больных с ХБП терминальной стадии развиваются многофазные нарушения: во-первых, возникают нарушения гемодинамики, обусловленные повышением тонуса сосудов, увеличением систолического и диастолического АД, общего периферического сопротивления, снижением сердечного выброса, сердечного индекса и ударного объема; во-вторых, наличием анемии различной степени тяжести; в-третьих, возникновением расстройств в процессах доставки, потребления, утилизации кислорода; в-четвертых, наличием коморбидных заболеваний и др.

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.

Исследования показали, что в зависимости от проведенной терапии у больных ХБП 5 стадии в обеих группах имеются нарушения КТФ и ее показателей. Анализ показателя  $StO_2$  крови у исследуемых выявил умеренную гипоксию в 1 группе. Так, по отношению к здоровым контрольной группы этот показатель оказался достоверно сниженным на 6,3% ( $p < 0,001$ ), а по сравнению с показателями 2 группы - на 3,3% ( $p < 0,001$ );

у больных 2 группы - соответственно на 3,1%, по сравнению с нормативными значениями (табл. 9).

При этом анализ показателей  $paO_2$  и  $paCO_2$  в 1-ой и 2-ой группах больных показал достоверное их снижение на 28,1% ( $p<0,001$ ) и на 11,0% ( $p<0,001$ ), а также тенденцию увеличения на 3,7% и 1,5% соответственно. Эти значения указывают на уменьшение  $paO_2$  в 1 группе на 23,8% ( $p<0,001$ ) и тенденцию повышения  $paCO_2$  на 2,1%, по сравнению со 2 группой пациентов, которые получали ЗПТ, что положительно влияло на уровень газов крови.

Однако, в процессе исследования у больных 1-ой группы показатели  $DO_2$  и  $PO_2$ , по сравнению с контролем, оказались статистически значимо ниже на 50,45% ( $p<0,001$ ) и на 16,7% ( $p<0,001$ ), а во 2-ой группе эти показатели были ниже контрольных значений на 36,0% ( $p<0,001$ ) и на 9,6% ( $p<0,001$ ) соответственно. При сравнении обеих основных групп между собой были установлены более высокие показатели  $DO_2$  и  $PO_2$  во 2 группе больных, соответственно на 29,0% ( $p<0,001$ ) и на 8,5% ( $p<0,001$ ) (табл. 9), что также свидетельствовало об эффективности применения комбинированной терапии с включением в программу ЗПТ.

Необходимо отметить, что, несмотря на проводимую терапию, в обеих группах больных ХБП 5 стадии происходят процессы нарушения микроциркуляции и периферического шунтирования крови, как адаптационного механизма, вследствие чего стимулируются негативные процессы тромбообразования, гипоксии и глубоких сдвигов метаболизма. Это характеризуются повышенным сосудистым сопротивлением в системе микроциркуляции и выявляется повышение показателя ОПСС, что в свою очередь влияет на механизмы периферического шунтирования, на доставку, выведение кислорода тканями, утилизацию и переход к анаэробному метаболизму.

Полученные данные ПШК у больных с ХБП 5 стадии при поступлении показали, что у больных в 1 группе, по отношению к контрольной, этот

показатель оказался достоверно сниженным на 60,2% ( $p < 0,001$ ), а по сравнению с данными 2 группы - на 110,8% ( $p < 0,001$ ). У больных 2 группы ПШК соответственно было снижено на 16,1%, по сравнению с нормативными значениями (таблица 9).

Таким образом, у обследованных больных с ХБП 5 стадии при поступлении в зависимости от получаемой терапии выявляются нарушения водно-электролитного баланса, адаптационных механизмов по регуляции КОС, а также почти всех звеньев процессов регуляции КТФ, что зависит от различных факторов и требует постоянного динамического контроля и персонализированной предоперационной подготовки с включением в программу обязательной ЗПТ.

### **3.2. Показатели коагуляции и реологии крови у больных с хронической болезнью почек 5 стадии при поступлении до трансплантации**

Исследования, проведенные у больных с ХБП 5 стадии с патологией ЖКТ, при поступлении в клинику доказали важность определения показателей реологии и гемостаза, так как многофакторность патогенеза, наличие эндотелиальной дисфункции на фоне эндогенной интоксикации, анемии, нарушений макро- и микрогемодинамики, водно-электролитного дисбаланса, метаболического ацидоза напрямую влияют на все звенья гемостаза - свертывания, антисвертывания и фибринолиза, а также непосредственно на реологию крови (таблица 10).

У всех больных 1-ой и 2-ой групп выявлена анемия разной степени выраженности, несмотря на регулярно проводимую терапию, но более выражена она у больных 1-ой группы. У этой категории больных отмечается анемия тяжелой степени, так как уровни Hb и Ht снижены на 47,2% ( $p < 0,001$ ) и на 47,1% ( $p < 0,001$ ), по сравнению с показателя контрольной группы, а также отмечается выраженное снижение концентрации эритроцитов на 54,8% ( $p < 0,001$ ). Во 2-ой группе больных также присутствует умеренная анемия:

концентрации Hb и Ht снижены на 32,5% ( $p < 0,001$ ) и на 32,6% ( $p < 0,001$ ), количество эритроцитов - на 47,6% ( $p < 0,001$ ), по сравнению с нормативными показателями контрольной группы (таблица 10).

**Таблица 10. - Показатели коагуляции и реологии крови у больных с ХБП 5- стадии при поступлении до трансплантации ( $M \pm m$ )**

Показатели	1 группа n=26	2 группа n=60	Контр-я группа n=30	Kruskal- Wallis
<b>Показатели реологии крови</b>				
Гемоглобин, г/л	65,0±0,58	83±0,74	123,0±0,37	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		
Гематокрит, %	21,46±0,20	27,37±0,24	40,6±0,36	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		
Эритроциты ×10 <sup>12</sup> /л	1,9×10 <sup>12</sup> ±0,02	2,2×10 <sup>12</sup> ±0,02	4,2×10 <sup>12</sup> ±0,26	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		
Вязкость крови, мПа/с	5,7±0,14	4,7±0,12	4,9±0,14	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> =0,001*	p <sub>2</sub> =0,792		
СОЭ мм/час	25,1±0,24	15,2±0,30	8,5±0,13	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		
Общий белок, г/л	50,3±0,34	55,3±0,22	65,8±0,31	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		
Альбумин, г/л	30,8±0,31	34,1±0,21	38,8±0,27	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		
Глобулины, г/л	31,1±0,31	26,4±0,15	20,1±0,30	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		
<b>Показатели гемостаза</b>				
ВСК по Ли- Уайту, мин,	4,55±0,03	7,40±0,14	5,8±0,22	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> =0,020*	p <sub>2</sub> <0,001*		

Продолжение таблицы 10

<b>АЧТВ, сек</b>	26,3±0,34	37,2±0,27	32,0±0,23	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		
<b>МНО</b>	0,72±0,005	1,1±0,008	0,9±0,005	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> =0,975		
<b>Фибриноген, г/л</b>	5,2±0,19	3,85±0,09	2,7±0,13	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		
<b>АТ-III, %</b>	67,3±0,26	75,3±0,15	82,5±0,31	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		
<b>ФАК, %</b>	13,0±0,32	15,0±0,19	17±0,27	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		
<b>Д-димер, нг/мл</b>	450,0±0,25	366,3±0,28	210,0±0,24	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		
<b>Тромбоциты ×10<sup>9</sup>/л</b>	200,5±2,25	225,6±4,25	238,0±0,88	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		

**Примечание:** \* - различия показателей статистически значимы (p<0,05), p<sub>1</sub> – значимость различий между 1 и 2 группами, p<sub>2</sub> – значимость различий к контрольной группе.

При этом межгрупповое сравнение этих же показателей у больных ХБП 5 стадии в зависимости от проведенного лечения показало, что в 1 группе, по сравнению со 2 группой, уровень Hb снижен на 27,7% (p<0,001), Ht - на 27,5% (p<0,001), эритроцитов - на 15,8% (p<0,001), что указывает на недостаточную коррекцию анемии и неадекватное восполнение компонентов крови после перенесенного ОЖК. Выявленные сдвиги параметров Hb, Ht и количества эритроцитов указывают на необходимость дополнительной целенаправленной их коррекции во время предоперационной подготовки для обеих категорий больных.

В обеих группах больных на фоне анемии разной степени отмечается повышение вязкости крови, что обусловлено снижением содержания общего белка, фракции альбумина, увеличением количества глобулинов и повышением суспензионной стабильности эритроцитов, более выраженных у больных 1-ой группы. В этой группе пациентов отмечается повышение вязкости на 16,3% ( $p < 0,001$ ), СОЭ - на 195,3% ( $p < 0,001$ ), фракции глобулинов - на 54,7% ( $p < 0,001$ ), а также снижение показателей общего белка на 23,6% ( $p < 0,001$ ) и фракции альбуминов на 20,6%, по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). В 2-ой группе больных эти сдвиги менее выражены, так как они получали ЗПТ гемодиализом, но все таки отмечается тенденция к снижению вязкости на 4,1%, повышение СОЭ и фракции глобулинов на 78,8% ( $p < 0,001$ ) и на 31,3% ( $p < 0,001$ ), на фоне снижения общего белка на 16,0% ( $p < 0,001$ ) и фракции альбуминов на 12,1%, по сравнению с таковыми показателями в контрольной группе (табл. 10). Межгрупповое сравнение этих показателей в зависимости от проведенного лечения показало, что в 1 группе, по сравнению со 2 группой, имеется повышение вязкости на 17,5% ( $p < 0,001$ ), СОЭ на 39,4% ( $p < 0,001$ ), фракции глобулинов на 15,1% ( $p < 0,001$ ), а также снижение показателей общего белка на 9,9% ( $p < 0,001$ ) и количества альбумина на 10,7% ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у больных 1 группы, получавших консервативную терапию, наблюдаются более выраженные нарушения реологии и повышение вязкости крови, связанные с недостаточной коррекцией уремического эндотоксикоза. При этом во 2 группе больных, находящихся на сочетанной консервативной и ЗПТ в виде гемодиализа, также имеются характерные сдвиги в сторону нарушения реологии крови, по сравнению с контрольной группой, но они менее выражены, чем в 1 группе больных ХБП 5 стадии.

Нами также проанализированы некоторые показатели гемостаза у больных с ХБП 5 стадии при поступлении до трансплантации. Анализ показателя ВСК по Ли-Уайту выявил его снижение в 1 группе, получавших консервативную терапию, на 21,6% ( $4,55 \pm 0,03$ ), во 2 группе на фоне ЗПТ

отмечается его увеличение на 27,6% ( $7,40 \pm 0,14$ ), по сравнению с данными контрольной группы ( $5,8 \pm 0,22$ ), что, вероятно, связано с применением гепарина при проведении сеансов гемодиализа и базисных антиагрегационных препаратов.

При анализе показателей АЧТВ и МНО в 1 группе также обнаруживается их снижение, по сравнению с данными контрольной группы, на 17,8% ( $p < 0,001$ ) и на 20,0% ( $p < 0,001$ ), во 2 группе - достоверное повышение АЧТВ на 16,3% ( $p < 0,001$ ) и выраженная тенденция на 22,2% ( $p < 0,001$ ) по МНО (табл. 10), что также указывает на возникшую тенденцию к гиперкоагуляции в 1 группе, получающей консервативное лечение, и дальнейшую ишемизацию органов ЖКТ.

У больных 1 группы повышается содержание фибриногена, по сравнению с контрольной группой, на 92,6% ( $p < 0,001$ ) ( $5,2 \pm 0,19$ ), в то же время во 2 группе он увеличен всего на 42,6% ( $p < 0,001$ ) ( $3,85 \pm 0,09$ ), при межгрупповом сравнении он оказался на 26,0% меньше у пациентов, получавших гемодиализ, что является следствием контактной активации и преципитации фибриногена.

Изучение показателей противосвертывающей системы выявило, что у больных, получающих консервативную терапию, содержание АТ-III снижено на 18,4% ( $p < 0,001$ ) ( $67,3 \pm 0,26$ ), а у пациентов, получающих ЗПТ, оно уменьшено всего на 8,7% ( $p < 0,001$ ) ( $75,3 \pm 0,15$ ), по сравнению с контрольными данными. Однако нарушения антисвертывающего звена более выражены в 1 группе, где АТ III уменьшен более чем на 11,0% ( $p < 0,001$ ), по сравнению со 2 группой, так как эта категория принимала только антиагреганты, в то время как во 2 группе больные систематически получали гепарин на гемодиализе и антиагреганты после процедуры.

Анализом фибринолитической активности крови выявлено, что в 1 группе она снижена на 23,5% ( $p < 0,001$ ) ( $13,0 \pm 0,32$ ), в группе пациентов, получающих заместительную почечную терапию (2 группа), этот показатель оказался на 11,8% ( $p < 0,001$ ) ( $15,4 \pm 0,19$ ) ниже, чем в контрольной группе. При

межгрупповом сравнении данного показателя отмечаются более низкие его значения в группе пациентов, у которых применялось лишь консервативное лечение - на 15,4% ( $p < 0,001$ ), что говорит о более выраженном течении синдрома ДВС у этой категории больных.

Эти данные подтверждают процесс активации и последующее истощение антисвертывающего, фибринолитического звеньев гемостаза у больных ХБП 5 стадии, что привело к повышению показателя Д-димера, являющегося маркером микротромбообразования, в 1-ой группе на 114,3% ( $p < 0,001$ ) ( $450,0 \pm 12,0$ ), во 2-ой группе - на 74,4% ( $p < 0,001$ ) ( $366,3 \pm 0,28$ ), по сравнению с нормативными данными. При этом межгрупповым сравнением выявлено, что во 2 группе больных, получавших ЗПТ, его статистически достоверно меньше, чем в 1 группе, на 18,6% ( $p < 0,001$ ).

Анализ количества тромбоцитов, как фактора свертывания, у больных 1 группы показал его снижение на 15,8% ( $p < 0,001$ ), во 2 группе - на 5,2% ( $p < 0,001$ ), по сравнению с контрольной, а также уменьшение его количества в 1 группе больных на 12,5% ( $p < 0,001$ ), по сравнению с показателями 2 группы, что также свидетельствует о более выраженных нарушениях сосудисто-тромбоцитарного звена у больных, принимавших только консервативное лечение.

Таким образом, у больных ХБП 5 стадии при поступлении выявлены характерные сдвиги показателей реологии и гемостаза, которые характеризовались нарушениями суспензионной стабильности, текучести, повышением вязкости крови на фоне анемии разной степени выраженности. 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 ансвертывающей и фибринолитической активности крови. Эти нарушения протекали более выражено у больных 1 группы, получающих только консервативную терапию, что явно связано с недостаточной коррекцией уремического эндотоксикоза, приводящего к описанным

критическим изменениям, а также более корректной терапии у больных, получавших ЗПТ в виде гемодиализа.

В связи с полученными данными о функциональном состоянии реологии и гемостаза у больных с ХБП 5 стадии на этапах пред-, интра- и послеоперационного ведения рекомендуется проведение персонализированной коррекции нарушений этого звена гомеостаза.

### **3.3. Анализ некоторых показателей токсичности, перекисного окисления липидов крови и эндотелиальной дисфункции у больных с хронической болезнью почек 5 стадии при поступлении до трансплантации**

Исследования, проведенные у наших больных с хронической болезнью почек терминальной стадии, показали наличие патогенетических особенностей развития гастропатий на фоне течения синдрома эндогенной интоксикации, эндотелиальной дисфункции, процессов ПОЛ и «оксидантного стресса», изменений биохимизма крови и тканей организма.

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 токсические компоненты фактически повышены 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. При этом необходимо отметить, что при сравнении этих показателей в зависимости от получаемой терапии у больных 1-ой группы, по сравнению с показателями 2-ой группы, отмечается их значительное статистически достоверное увеличение на 50,0% ( $p < 0,001$ ) и 46,2% ( $p < 0,001$ ) соответственно (табл. 11), что указывает на более высокий уровень этой фракции, являющейся неблагоприятным фактором влияния на функциональное состояние ЖКТ и общий уровень эндогенной интоксикации.

В связи с этим, из 26 пациентов с ХБП 5 стадии 1 группы у 18 (69,2%) отмечались кровотечения различной степени выраженности.

Анализ одного из основных маркеров синдрома эндогенной интоксикации - фракции МСМ с молекулярной массой от 500 до 5000 Дальтон, в состав которой входят конечные и промежуточные продукты обмена в высоких концентрациях, а также патологические метаболиты, определяемые спектрофотометрическим методом при длине волн  $\lambda=254$  нм и  $\lambda=280$  нм, показал, что в обеих группах больных, также несмотря на проводимую терапию, эти компоненты оказались достоверно значительно повышены: в 1-ой группе величина оптической плотности при  $\lambda=254$  нм на 261,1% ( $p<0,001$ ) и при  $\lambda=280$  нм на 200,0% ( $p<0,001$ ); во 2-ой группе - на 66,7% ( $p<0,001$ ) и 81,8% ( $p<0,001$ ) соответственно относительно показателей контрольной группы. Полученные данные указывают, что у больных 1-ой группы, по сравнению с показателями 2-ой группы, отмечается значительное статистически достоверное увеличение величины оптической плотности при  $\lambda=254$  нм на 53,8% ( $p<0,001$ ) и при  $\lambda=280$  нм на 39,4% (таблица 11) вследствие неэффективности воздействия консервативной терапии на фракцию МСМ, являющихся основным негативным пулом токсичности, влияющим как на клеточном, органном, так и на системном уровнях.

**Таблица 11. - Показатели токсичности, ПОЛ и эндотелиальной дисфункции крови у больных с ХБП 5 стадии при поступлении до трансплантации ( $M\pm m$ )**

Показатели	1 группа n=26	2 группа n=60	Контрольная группа n=30	Kruskal- Wallis
<b>Показатели токсичности</b>				
Мочевина, ммоль/л	28,0±0,34	14±0,27	5,6±0,21	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		
Креатинин, ммоль/л	650,0±0,53	350,0±0,35	60,0±0,36	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		
$\lambda=254$ нм МСМ $\lambda=280$ нм	0,65±0,01	0,30±0,01	0,18±0,01	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*		

Продолжение таблицы 11

$\lambda=254$ нм МСМ	0,66±0,01	0,40±0,01	0,22±0,01	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
$\lambda=280$ нм	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*	4,7±0,17	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
ЦИК, ед.	36,4±0,45	30,2±0,21	4,3±0,16	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
НТ, ед.	20,6±0,33	15,6±0,27	28,1±0,33	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
Время выживания парameций, мин	17,1±0,44	20,3±0,26	32,0±0,21	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
АЛТ, Ед/л	56,0±0,49	44,0±0,25	28,2±0,22	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
АСТ, Ед/л	53,0±0,49	42,0±0,27	156,0±0,58	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
ЩФ, Ед/л	320,0±1,88	305,0±1,33	41,8±0,06	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
ГГТ, МЕ/л	62,6±0,31	51,5±0,19	15,0±0,17	p<0,001*
	p <sub>1</sub> =0,742			
Билирубин общ., мкмоль/л	p <sub>2</sub> =0,384	p <sub>2</sub> =0,05*	5,0±0,15	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
Прямой билирубин, мкмоль/л	18,0±0,30	16,0±0,21	0,556±0,04	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
Показатели ПОЛ, антиоксидантной защиты и ЭД	5,0±0,17	4,0±0,06	2,3±0,13	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
МДА, м/мол/мл	p <sub>2</sub> =0,995	p <sub>2</sub> <0,001*	17,9±1,81	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
ДК, Е 232/мл	1,13±0,02	0,84±0,01	117,7±0,31	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
СОД, усл. ед.	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*	1,43±0,07	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
Фактор Виллебранда	12,4±0,88	14,7±1,28	0,85±0,08	p<0,001*
	p <sub>1</sub> =0,414			
Эндотелин -1, флмоль/мл	141,1±0,38	134,3±0,35	0,85±0,08	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
СРБ, мг/мл	4,51±0,06	3,3±0,03	0,85±0,08	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
СРБ, мг/мл	9,02±0,21	6,03±0,10	0,85±0,08	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			
СРБ, мг/мл	p <sub>2</sub> <0,001*	p <sub>2</sub> <0,001*	0,85±0,08	p<0,001*
	p <sub>1</sub> <0,001*			

**Примечание:** \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ),  $p_1$  – значимость различий между 1 и 2 группами,  $p_2$  – значимость различий к контрольной группе.

Исследования других основных маркеров эндогенной интоксикации - фракции олигопептидов с высокой молекулярной массой, более 5000 Дальтон, в которую входят ЦИК и НТ (иммунологические, воспалительно-некротические изменения в организме увеличивают количество НТ и ЦИК), показали, что в обеих группах больных, также несмотря на проводимую консервативную и ЗПТ, эти компоненты оказались статистически достоверно увеличены, по сравнению с показателями контрольной группы: в 1-ой группе ЦИК и НТ на 674,5% ( $p < 0,001$ ) и на 338,3% ( $p < 0,001$ ); во 2-ой группе ЦИК на 542,6% ( $p < 0,001$ ) и НТ на 223,4% ( $p < 0,001$ ). Межгрупповое сравнение показало, что у больных 1-ой группы, по сравнению с показателями 2-ой группы, отмечается значительное увеличение ЦИК на 17,0% ( $p < 0,001$ ) и НТ на 26,2%, что указывает на неэффективность влияния как консервативной, так и ЗПТ на фракцию олигопептидов высокой массы, являющихся триггерами нарушений иммунной системы, которые, фиксируясь на стенке сосудов, инициируют воспаление и провоцируют эндотелиальную дисфункцию, приводя к дисбалансу гемостаза и другим метаболическим нарушениям (таблица 11).

У больных с ХБП 5 стадии, как адаптивно-компенсаторный механизм, в патологический процесс вовлекается одна из ведущих детоксицирующих систем организма - монооксидная система печени, частично берущая на себя функции пораженных почек. В связи с этим у этой категории больных часто развивается гепато-ренальный синдром, и в крови можно также определить аномальное повышение продуктов метаболизма, АлТ, АсТ, ЩФ, ГГТ, общего и прямой билирубина и др., а также снижение концентрации альбумина - основного белка, вырабатываемого печенью.

У больных с ХБП 5 стадии возможно повышение уровня билирубина. Установлено, что билирубин, взаимодействуя с оксидом азота, поглощает его реактивные виды, он также связан со снижением концентрации С-

реактивного белка, фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина- $1\beta$ , являясь потенциальным нефропротектором, антиоксидантом и противовоспалителем.

При исследовании показателей билирубина, АлТ и АсТ и сравнении с аналогичными показателями контрольной группы было установлено их увеличение в 1 группе пациентов на 20,0% ( $p < 0,001$ ), 75,0% ( $p < 0,001$ ) и 87,9% ( $p < 0,001$ ) соответственно. Во второй группе пациентов исследуемые показатели были выше контрольных значений на 6,7% ( $p < 0,001$ ), на 37,5% ( $p < 0,001$ ), на 48,9% ( $p < 0,001$ ) соответственно. Также выявляется их повышенное количество в 1-ой группе, по сравнению со 2-ой группой, на 11,1% ( $p < 0,001$ ), 21,4% ( $p < 0,001$ ) и 20,8% ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Благодаря гамма-глутаминтранспептидазе (ГГТП), аминокислоты могут свободно проникать через клеточные мембраны. Уровень данного фермента нередко изменяется еще до появления изменений в показателях АлТ и АсТ, что делает его прогностически важным для раннего определения патологических изменений в деятельности печени и почки.

Анализом показателей ЩФ и ГГТ выявлено их увеличение, по отношению к контрольной, у больных 1-ой группы на 105,1% ( $p < 0,001$ ) и на 49,8 %; во 2-ой группе - на 95,5% ( $p < 0,001$ ) и на 23,2% соответственно. В то же время выявляется их повышенное количество в 1-ой группе, по сравнению со 2-ой группой, по содержанию ЩФ на 4,7% ( $p < 0,001$ ) и по ГГТ на 17,7%.

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 провоцируют активацию ПОЛ и «оксидантный стресс», а также нарушают антиоксидантную защиту организма, что непосредственно связано с эндотелиальной дисфункцией, протекающей вторично или первично.

Основным субстратом ПОЛ является арахидоновая кислота, являющаяся маркером эндотоксикоза, токсический эффект которой проявляется в образовании предшественников простагландинов, негативно влияющих на адгезивность и агрегацию тромбоцитов, лейкоцитов, а также способствуем появлению продуктов «окислительного стресса» - МДА, ДК, пентан, гидроперекиси и др., которые оказывают выраженный повреждающий и токсический эффекты на клетки, а также ткани организма, и в клинической практике определяются как «маркеры эндотоксемии».

Нами проанализированы маркеры ПОЛ (МДА и ДК) при поступлении в клинику в зависимости от полученной ранее терапии. Результаты показали, что, по сравнению с контрольными значениями, эти токсические компоненты оказались повышенными в 1-ой группе на 103,2% ( $p < 0,001$ ) ( $1,13 \pm 0,02$ ) и на 60,9% ( $p < 0,001$ ) ( $3,7 \pm 0,03$ ), во 2-ой группе - на 51,1% ( $p < 0,001$ ) ( $0,84 \pm 0,01$ ) и на 21,7% ( $p < 0,001$ ) ( $2,8 \pm 0,08$ ) соответственно. При межгрупповом сравнении выявлено, что 1-ой группе больных, получавших консервативную терапию, исследованные показатели значительно выше, чем во 2-ой группе: по МДА на 25,7% ( $p < 0,001$ ), по ДК на 24,3% ( $p < 0,001$ ).

Так как баланс между ПОЛ и ферментативным окислением обеспечивается эндогенной антиоксидантной системой, которая, по полученным нами данным, функционально истощена, то у больных ХБП 5 стадии отмечается срыв этого защитного механизма, что способствовало повышению и аномальному накоплению этих высокотоксичных продуктов (альдегидов, кетонов, жирных кислот и др.). Проведенный анализ показателя СОД выявил его снижение в обеих группах, по сравнению с контрольной, на 39,7% ( $p < 0,001$ ) и на 17,9% ( $p < 0,001$ ) соответственно в 1-ой и 2-ой группах. Отмечается более низкий их уровень у больных, получавших консервативную терапию, - на 18,5% ( $p < 0,001$ ), по сравнению с больными на гемодиализе (табл. 11).

Как показали проведенные исследования, в основе многофакторности патогенеза ХБП 5 стадии и возникновения гастропатий лежит развитие

эндотелиальной дисфункции, возникающей вследствие нарушения баланса между выработкой вазодилатирующих, ангиопротективных и противопролиферативных факторов с одной стороны и выработкой вазоактивных, протромбических, пролиферативных факторов – с другой. По этой причине выделяют следующие варианты эндотелиальной дисфункции: вазомоторная, гемостатическая, адгезивная и ангиогенная формы, которые в смешанном варианте все присутствуют у больных с ХБП 5 стадии.

В проведенных нами исследованиях, кроме достоверно обнаруженных нарушений в системе гемостаза, гемодинамики и микроциркуляции, отмечается повышение маркеров эндотелиальной дисфункции - фактора Виллебранда, эндотелина-1 и СРБ в обеих группах: в 1-ой группе на 19,9% ( $p < 0,001$ ), на 214,7% ( $p < 0,001$ ) и на 961,2% ( $p < 0,001$ ); во 2-ой на 14,1% ( $p < 0,001$ ), на 130,8% ( $p < 0,001$ ) и на 609,4% ( $p < 0,001$ ) соответственно. Также обнаружено, что при ХБП 5 стадии у 1-ой группы больных, получавших только консервативную терапию, содержание фактора Виллебранда, эндотелина-1 и СРБ выше, чем во 2-ой группе, на 4,8% ( $p < 0,001$ ), на 26,7% ( $p < 0,001$ ) и на 33,1% ( $p < 0,001$ ) соответственно, что указывает на более выраженные процессы дисбаланса функции эндотелия, неэффективную элиминацию всего пула токсических соединений, выраженный оксидативный стресс, нарушения системы гемостаза, а также необходимость сбалансированной их коррекции в обеих группах.

Для оценки общей токсичности нами также был использован биологический тест времени выживания парамеции, основанный на высокой чувствительности одноклеточных организмов к токсическим средам.

В обеих исследуемых группах больных ХБП 5 стадии имеется синдром эндогенной интоксикации, более выраженный в 1-ой группе, по сравнению со 2ой, Время выживания парамеций в первой группе выше на 18,7% ( $p < 0,001$ ), на фоне того, что, по сравнению с показателями контрольной группы, оно снижено в 1-ой группе на 39,1% ( $p < 0,001$ ), у больных 2-ой группы - на 27,8% ( $p < 0,001$ ) (табл. 11).

Таким образом, при поступлении у больных ХБП 5 стадии, осложненной гастропатиями, в зависимости от проводимой терапии до трансплантации почки отмечаются выраженные нарушения всех основных параметров гомеостаза (гемостаза, электролитов, токсичности, КОС и газов крови, ПОЛ, антиоксидантной защиты и др.), гемодинамики, микроциркуляции, кислородно-транспортной функции крови на фоне синдрома эндогенной интоксикации 2-3 степеней и эндотелиальной дисфункции, вызывающих ДВС-синдром, что является факторами риска развития органных осложнений и, в том числе, острых желудочно-кишечных кровотечений, требующих персонализированного пред-, интра- и послеоперационного мониторинга и лечения.

#### **3.4. Результаты эндоскопического и ультрасонографического исследований, морфологические изменения в слизистой верхнего отдела пищеварительного тракта у больных с хронической болезнью почек 5 стадии при поступлении до трансплантации**

Эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) провели всем 86 больным с ХБП пятой стадии. Эндоскопическим исследованием установлено, что у 20 (23,0%) больных наблюдался гастрит, у 20 (23,0%) - эрозивные поражения желудка и у 46 (54,0%) - язвенные изменения слизистой оболочки желудка и ДПК (таблица 12).

По данным ЭГДС, у пациентов с ХБП 5 стадии из гастритов наиболее часто встречался вариант хронического поверхностного гастрита - 12 (13,95%) случаев, далее хронический атрофический гастрит - 4 (5,65%), диффузный эрозивно-геморрагический гастрит тела желудка - 2 (2,33%), смешанный гастрит с эзофагитом - 2 (2,33%). Из 20 случаев эрозивных поражений желудка в 10 (11,6%) наблюдалось неполное поражение, множественные острые эрозии желудка имелись в 3,4% и в 7 (8,14%) – полное поражение.

**Таблица 12. - Характер поражения верхнего отдела пищеварительного тракта у больных с ХБП 5 стадии**

<b>Локализация поражения верхнего отдела пищеварительного тракта</b>	<b>Количество (n=86)</b>	<b>%</b>
Хронический поверхностный гастрит	12	13,95
Хронический атрофический гастрит	4	5,65
Диффузный эрозивно-геморрагический гастрит тела желудка	2	2,33
Смешанный гастрит + эзофагит	2	2,33
Эрозивное поражение желудка неполное	10	11,6
Множественные острые эрозии желудка	3	3,4
Эрозивное поражение желудка полное	7	8,14
Язвенная болезнь желудка	39	45,35
Язвенная болезнь желудка и ДПК	7	8,14

**Примечание:** % - к общему количеству больных

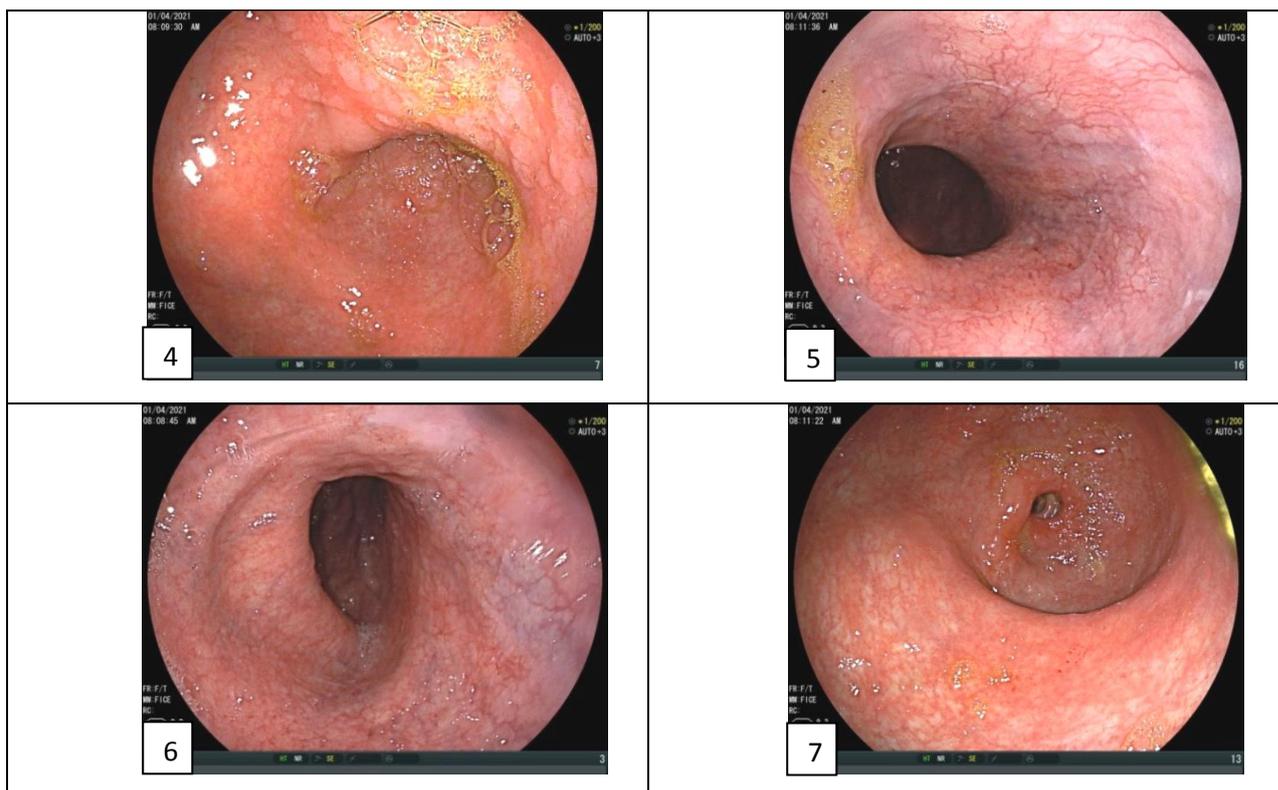
В то же время из 46 случаев язвенная болезнь желудка встречалась в 39 (45,35%), в сочетании с язвенными поражением ДПК - у 7 (8,14%) больных. По данным ЭГДС, гастропатии при ХБП 5 стадии практически всегда сопровождалась смешанными поражениями выше и ниже расположенных частей ЖКТ: слизистой пищевода - эзофагит, зияние кардии, бульбит, дуоденит и др.

При эндоскопическом исследовании более чем у 48 (55,81%) пациентов ХБП 5 стадии выявлен различной степени дуодено-гастральный рефлюкс, провоцирующий гастриты.

Данные литературы и наши собственные наблюдения подтверждают, что повышенный уровень желчных кислот наряду с азотемией, нарушениями общего кровотока и микроциркуляции, эндогенной интоксикацией и глубокими сдвигами параметров гомеостаза повышают проницаемость клеточных мембран и капилляров, нарушая осмотический гомеостаз, и

ухудшают энергетический метаболизм клеток слизистой желудка и пищевода. Кроме этого, желчные кислоты увеличивают диффузию водородных ионов, стимулируя высвобождение в желудке гистамина, который усиливает воспалительную реакцию.

На рисунках 4-7 представлена картина атрофического гастрита у больного ХБП 5 стадии.



**Рисунки 4, 5, 6, 7. - Больной Х., 1975 г.р. ХБП 5 стадии. Анемия Брайта.  
Атрофический гастрит**

На рисунках 8, 9 представлена картина диффузного эрозивно-геморрагического гастрита у больного ХБП 5 стадии.



8



9

**Рисунки 8, 9. Больной Х., 1968 г.р. ХБП 5 стадии. Диффузный эрозивно-геморрагический гастрит тела желудка. Стадия состоявшегося кровотечения F (IIa) с сохранением риска рецидива.**

На рисунках 10, 11 представлена картина эрозивно-геморрагической гастропатии и эрозивного эзофагита у больных ХБП 5 стадии.



**Рисунок 10. - Больной М., 65 г.р.  
ХБП 5 стадии. Эрозивно-геморрагическая гастропатия**



**Рисунок 11. - Больной Ш., 1982 г.р.  
ХБП 5 стадии. Эрозивный эзофагит  
2 ст**

Особенностями эндоскопических признаков поражения слизистой оболочки желудка у больных с ХБП пятой стадии являлись: наличие дефектов (эрозий) округлой формы различного калибра, отечность, истончение и гиперемия слизистой оболочки желудка (рисунок 12).



**Рисунок 12. - Больной Б., 1989 г.р. ХБП 5 стадии. Хроническая «полная» эрозия антрального отдела желудка, с вероятными признаками состоявшегося кровотечения F(IIb)**

На рисунках 13, 14 представлены множественные острые эрозии желудка, осложнившиеся кровотечением, у больного ХБП 5 стадии.



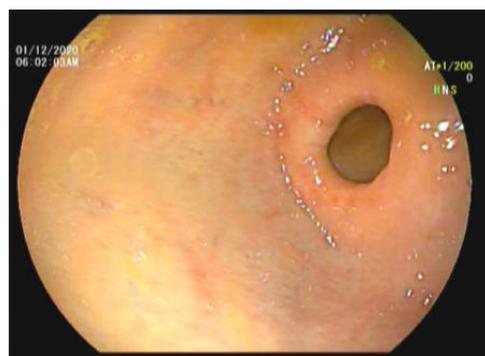
**Рисунки 13, 14. - Больной К., 1977 г.р. ХБП 5 стадии. Множественные острые эрозии желудка, осложнившиеся кровотечением. Стадия состоявшегося кровотечения F(IIb)**

На рисунках 15, 16 представлены язва антрального отдела желудка в стадии белого тромба Forest (C), а также множественные острые эрозии привратника у больного ХБП 5 стадии.

На рисунках 17, 18 представлен острый надрыв-язва кардиоэзофагеального перехода, осложнившийся кровотечением (синдром Меллори-Вейса), у больного ХБП 5 стадии.



**Рисунок 15. - Больной В. 1985 г.р.  
ХБП 5 ст. Язва антрального отдела  
желудка в стадии белого тромба  
Forest (C)**



**Рисунок 16. - Больной В. 1985 г.р.  
ХБП 5 ст. Множественные острые  
эрозии привратника**

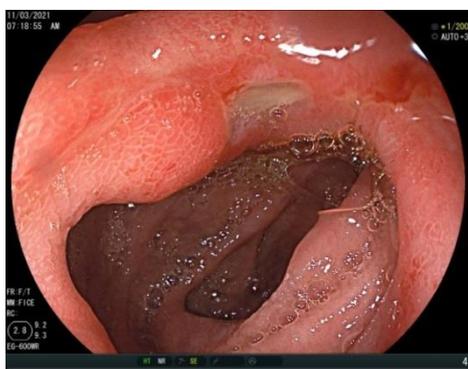


**Рисунок 17. - Больной У. 1979 г.р.  
ХБП 5 ст. Острый надрыв-язва  
кардиоэзофагеального перехода,  
осложнившийся кровотечением  
(синдром Меллори-Вейса)**



**Рисунок 18. - Больной У. 1979 г.р.  
ХБП 5 ст. Стадия состоявшегося  
кровотечения F(IIb). Эрозивный  
гастрит**

На рисунках 19, 20 представлена хроническая язва луковицы двенадцатиперстной кишки в стадии обострения у больного ХБП 5 стадии.



**Рисунки 19, 20. - Больной А. 1985 г.р. ХБП 5 ст. Хроническая язва  
луковицы двенадцатиперстной кишки в стадии обострения**

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 усугублялись эрозивные поражения пищевода, желудка, а также двенадцатиперстной кишки. Полученные данные указывают на необходимость и целесообразность проведения, комплексных лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с ХБП 5 стадии в до- и посттрансплантационном периодах.

У пациентов с ХБП 5 стадии в 34 наблюдениях на завершающем этапе эндоскопического исследования производили биопсию слизистой желудка для более глубокого изучения степени морфологических изменений.

Формирование эрозий в эзофагогастродуоденальной зоне у больных с ХБП пятой стадии, как правило, происходит на фоне хронического «нефрогенного» или «уремического» гастрита, нарушений микроциркуляции и глубоких нарушений гомеостаза.

Патогистологическое исследование биоптатов слизистой желудка у больных с ХБП в терминальной стадии показало, что в желудке наиболее часто отмечаются более выраженные эрозивные и эрозивно-язвенные поражения слизистой.

Для унификации гистологического заключения биопсийный материал во время фиброгастроскопии брали из 5 участков: один из области дна желудка, два образца биопсийного материала - из антрального отдела желудка и два - из фундальной части желудка. В результате интерпретации полученных данных выявлены основные гистологические признаки поверхностного воспалительного поражения желудка, степень выраженности которого классифицировалась следующим образом:

**а) по степени распространенности** – наличие участков дистрофии на фоне нормальных клеток поверхностного эпителиального слоя, в зависимости от чего выделяют 3 стадии:

1 стадия – при наличии незначительной воспалительной активности;

2 стадия – при наличии средне выраженной воспалительной активности;

3 стадия – при наличии значительно выраженной воспалительной активности;

**б) по глубине проникновения воспалительного процесса относительно собственной пластинки слизистой желудка:**

1 стадия - незначительно выраженная, воспалительный процесс находится на уровне желудочных ямок;

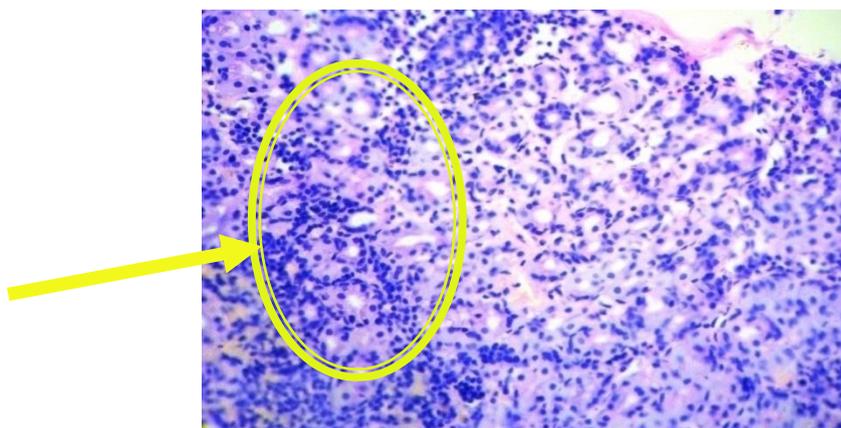
2 стадия – средне выраженная, воспалительный процесс доходит до уровня верхних и средних отделов желёз;

3 стадия – значительно выраженная, воспалительный процесс доходит до мышечной пластинки.

Ведущими признаками атрофического гастрита, по данным гистологического исследования, у пациентов с наличием уремии являлись:

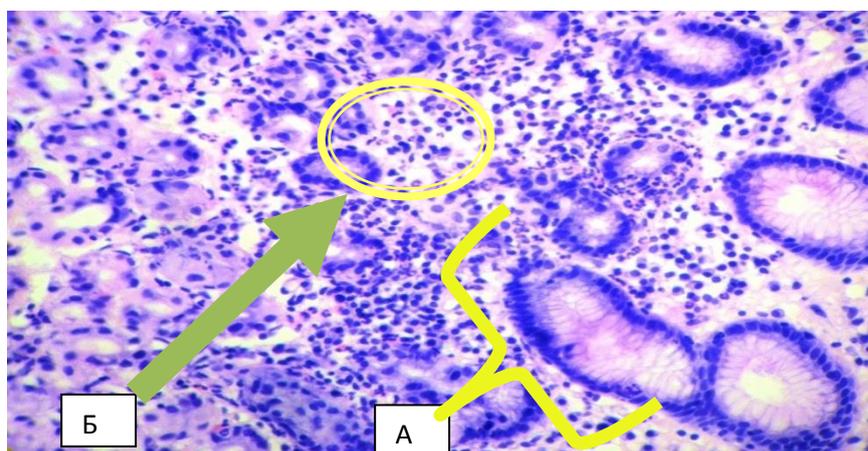
- дистрофические и дисрегенераторные нарушения в клеточной структуре поверхностно расположенного эпителия;
- значительная воспалительная инфильтрация в области слизистой желудка;
- заметное снижение общего количества (атрофия) нормальных желез.

Полученные результаты гистологического исследования, при которых были обнаружены изменения в собственной пластинке слизистой желудка у больных с ХБП в терминальной стадии позволяют предположить, что при эрозивно-язвенных поражениях наблюдались выраженные изменения в виде ее инфильтрации, отека и нарушений микроциркуляции (рисунок 21). После окраски микропрепарата пикрофуксином и его исследования при 600-кратном увеличении наблюдается значительный отек и полнокровие слизистой, значительная инфильтрация собственной пластинки лимфоцитарными клетками, эозинофилами и плазматическими клетками, кроме того, отмечается расширение полей и дистрофия эпителия желез.



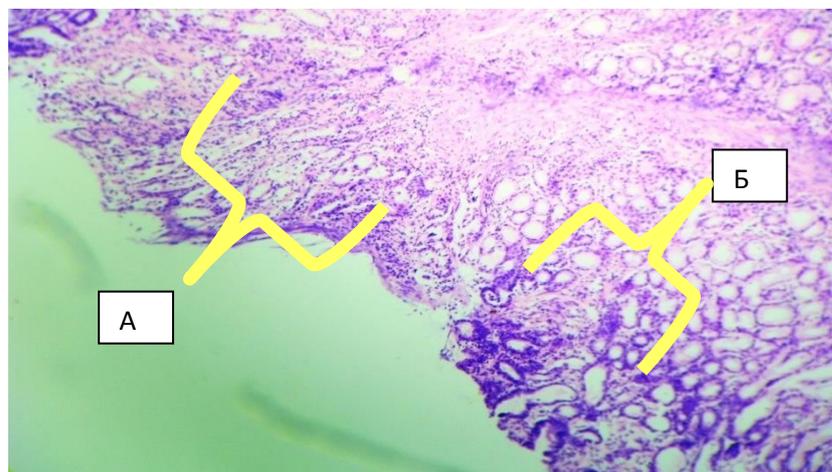
**Рисунок 21. - Больной Г., 1990 г.р. ХБП 5 стадии Макропрепарат слизистой оболочки антрального отдела желудка (Микроскоп PrimoStarZEISS, увеличение  $40\times 0,65$ ). Окраска гематоксилином-эозином. Хронический гастрит в стадии обострения). Стрелка указывает на обильную воспалительную инфильтрацию**

Анализ морфологических материалов при различных степенях выраженности «нефрогенного» и «уремического» гастрита показал, что ведущую роль в возникновении осложнений со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки, являются межэпителиальные лимфоциты и плазмоциты (рисунок 22).



**Рисунок 22. - Больной Г., 1985 г.р. ХБП 5 стадии. Макропрепарат слизистой оболочки пилорического отдела желудка (Микроскоп PrimoStarZEISS, увеличение в 40 раз). Окраска гематоксилином-эозином. Хронический гастрит в стадии обострения. Стрелка А указывает гиперплазию желез, расположенную по типу «спина к спине», Б - на обильную воспалительную инфильтрацию**

При окраске микропрепарата гематоксилином-эозином и исследовании его под 40-кратным увеличением наблюдаются следующие изменения: атрофия желез, фиброзные изменения в области собственной пластинки, инфильтрация лимфоцитарными клетками, плазмоцитами и эозинофилами; дистрофические изменения в железистом эпителии (рисунок 23).



**Рисунок 23. - Больной Г., 1976 г.р. ХБП 5 стадии. Макропрепарат слизистой оболочки пилорического отдела желудка (Микроскоп PrimoStarZEISS, увеличение в 10 раз). Окраска гематоксилином-эозином. Хроническая язва желудка в стадии обострения. Стрелка А указывает на язву, Б - на пролиферацию эпителия краев язвы.**

Таким образом, результаты клинико-лабораторных методов исследования показывают, что при ХБП 5 стадии наблюдаются различной степени выраженности морфологические изменения в слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, нередко оказывающие в дальнейшем негативное влияние на течение посттрансплантационного периода. Это диктует необходимость изучения патогенетических механизмов возникновения эрозивно-язвенных поражений пищеварительного тракта и разработки комплексных мер их профилактики и лечения.

### **3.5. Анализ результатов желудочной тонометрии у больных с хронической болезнью почек пятой стадии до и после трансплантации**

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 (табл. 13). С помощью тонометрии был проведен мониторинг оксигенации слизистой оболочки желудка и функционального состояния регионарного кровообращения по оценке содержания ионов водорода в слизистой желудка (рН), по определяемой разнице между показателями уровня содержания  $\text{CO}_2$  в регионарном и артериальном кровотоке [ $\text{PgaCO}_2$  ( $\text{CO}_2\text{-gap}$ )] и регионарной концентрации углекислого газа ( $\text{PgCO}_2$ ). Процедуру осуществляли с помощью монитора «TONOCAPTE» “Darexe – Engstromi”, Финляндия, снабженного назогастральным желудочным зондом (“TRIP”).

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 рН<sub>i</sub> 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 [ $\text{PgaCO}_2$  ( $\text{CO}_2\text{-gap}$ )] 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 (таблица 13).

**Таблица 13. - Показатели желудочной тонометрии слизистой оболочки желудка у больных с ХБП пятой стадии**

Показатели	Контрольная группа (n=10)	До и после трансплантации почек	
		до (n=25)	после (n=25)
рН <sub>i</sub>	$7,4 \pm 0,03$	$7,2 \pm 0,04^*$	$7,14 \pm 0,03^*$
$\text{PgaCO}_2$ ( $\text{CO}_2\text{-gap}$ )	$5,3 \pm 1,2$	$16,7 \pm 2,1^{**}$	$17,1 \pm 2,3^{**}$
$\text{PgCO}_2$	$38,2 \pm 1,2$	$51,3 \pm 2,4^{**}$	$56,3 \pm 2,2^{**}$

**Примечание:** \* -  $p < 0,01$ , \*\* -  $p < 0,001$  – значимость различий между показателями у больных с ХБП и после трансплантации почек, по сравнению со здоровыми

Также выявлялось статистически достоверное повышение регионарной концентрации углекислого газа ( $PgCO_2$ ) до  $51,3 \pm 2,4$ , фактически более чем в 1,3 раза.

Необходимо отметить, что проведенный мониторинг оксигенации слизистой оболочки желудка и функционального состояния регионарного кровообращения после трансплантации показал наличие негативных последствий трансплантации почки от маргинальных доноров.

Как выяснилось, эти процессы тесно взаимосвязаны со значительным повышением содержания продуктов ПОЛ и метаболитов из зоны донорской почки, что обусловлено 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 выявлено статистически достоверное снижение рН<sub>i</sub> до  $7,14 \pm 0,03$  по отношению к контрольной группе, на 3,5% и на 0,8% - до и после проведения операции. Отмечается одновременное повышение фона по разнице между регионарной и артериальной концентрацией углекислого газа [ $PgaCO_2$  ( $CO_2$ -gap)] до  $17,1 \pm 2,3$ , т.е. более чем в 3,2 раза, а также регионарной концентрации углекислого газа ( $PgCO_2$ ) до  $56,3 \pm 2,2$ , т.е. увеличение более чем в 1,5 раза по отношению к контрольной группе, что свидетельствовало о фактическом наращивании интрамурального ацидоза, гипоксии слизистой желудка и нарушении кровообращения в спланхическом бассейне в раннем послеоперационном периоде (табл. 13). При межгрупповом сравнении до и после операции трансплантации почки показатели разницы рН<sub>i</sub> значительно снизились, а [ $PgaCO_2$  ( $CO_2$ -gap)] и  $PgCO_2$  значительно повысились, что, как указывалось ранее, является последствиями реперфузионного синдрома от пересаженной донорской почки на фоне существующей гастропатии.

Таким образом, полученные в динамике результаты показателей содержания продуктов ПОЛ, регионарного кровообращения в слизистой оболочке желудка и морфологических изменений у больных с ХБП 5 стадии

до и после трансплантации почек позволяют сделать заключение об исключительной значимости нарушений микроциркуляции, ишемии и окислительного стресса в патогенезе эрозивно-язвенных поражений и кровотечений у этой категории больных в посттрансплантационном периоде.

#### **ГЛАВА 4. ПРОФИЛАКТИКА ЭМБОЛИЗАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ РОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ОТ МАРГИНАЛЬНЫХ ДОНОРОВ**

Проблема нехватки человеческих органов для трансплантации побудила медицинское сообщество, в том числе хирургов-трансплантологов, рассматривать использование почек пациентов с некоторыми аномалиями, которые не вызывают изменений в самочувствии пациентов или серьезно не влияют на функцию трансплантата, для возможной трансплантации. Такие почки обозначены как маргинальные, а некоторые из доноров, у которых есть какие-либо медицинские заболевания или старших возрастных групп, соответственно маргинальные доноры.

В трансплантологии при использовании этих маргинальных доноров могут возникнуть проблемы, связанные с различными свойствами стенок артерий. Часто у этой категории доноров значительно увеличивается риск турбулентных потоков крови, приводящий к осложнениям вследствие атеросклероза интимы сосудов, и в дальнейшем - при изъятии почки, наложении сосудистого анастомоза - может возникнуть расслоение интимы донорского сосуда, приводящее к закупорке сосуда анастомоза интимой, так называемый flap-синдром.

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

С целью изучения эффективности разработанного метода профилактики flap-синдрома мы произвели сравнительную оценку хирургической техники модифицированного шва при наложении сосудистого анастомоза при имплантации почечного трансплантата от маргинальных доноров со стандартной методикой наложения сосудистого шва.

Для этого 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 оказались маргинальные по расширенным показаниям (1а подгруппа - 20 (50,0%) человек, которым выполнена оптимизированная тактика трансплантации и 1б подгруппа - 20 (50,0%) человек, методика стандартная); 2 группа - 46 (54,5%) реципиентов (стандартные доноры) - группа сравнения со стандартной методикой.

Из 86 проведенных операций трансплантации почек в 40 (46,5%) случаях доноры были по расширенным показаниям, т.е. маргинальные. Демографические данные этих доноров приведены в таблице 14.

Проведенные исследования основных характеристик маргинальных пациентов (пол, возраст доноров, хирургические аспекты и др.) в интра- и послеоперационном периодах представлены в таблице 14.

Проведенный анализ основных характеристик маргинальных доноров (40) показал, что мужчин было 25 (62,5%), женщин - 15 (37,5%), средний возраст которых составил  $55,0 \pm 5,4$  лет, при этом у них отмечались функциональные возрастные изменения органов и систем, наличие компенсированных изменений в сердечно-сосудистой системе, эндокринных органах, печени, головном мозге, почках, не влияющих на основные параметры их качества жизни.

Во всех случаях при трансплантации почки применялась открытая хирургическая техника, основным положением трансплантата в 38 случаях являлась правая и в 2 - левая подвздошные ямки. Временные характеристики этапов операции: холодное ишемическое время в среднем составляло

10,0±5,73 мин.; наложение анастомоза сосуда в среднем занимало 20,0 ± 11,53 мин.; на уретеронеоцистостомию уходило в среднем 19,7±10,76 мин. После проведения операции трансплантации почки средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре ННЦТОиТЧ МЗиСЗН РТ составляла от 8 до 12 дней, в последующем они находились на диспансерном наблюдении, в среднем, 24 месяца (таблица 14).

**Таблица 14. - Интраоперационные и послеоперационные характеристики пациентов**

<b>Характеристика маргинальных доноров, n=40</b>	<b>Показатель</b>
Пол мужской / женский	25:15
Средний возраст, лет	55,0±5,4
Количество доноров	40
Положение трансплантата (правая подвздошная ямка : левая подвздошная ямка)	38 : 2
Хирургическая техника (открытая)	40
Холодное ишемическое время (среднее), минуты	10,0±5,73
Время анастомоза сосуда (среднее значение), минуты	20,0±11,53
Время уретеронеоцистостомии (среднее), минуты	19,7±10,76 (8 – 45)
Средняя продолжительность пребывания, дни	8,0±3,2
Средний срок наблюдения, месяцы	24 (12 – 30)

**Примечание:** средние значение

Реципиентам группы сравнения - 46 (53,5%) - трансплантация почки проведена по стандартной методике, принятой в ННЦТОиТЧ МЗиСЗН РТ, основанной на стандартах НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского г. Москвы и НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. Академик В. И. Шумакова РФ [27].

Необходимо отметить, что для выполнения цели и задач нашего исследования мы разработали способ профилактики эмболизации

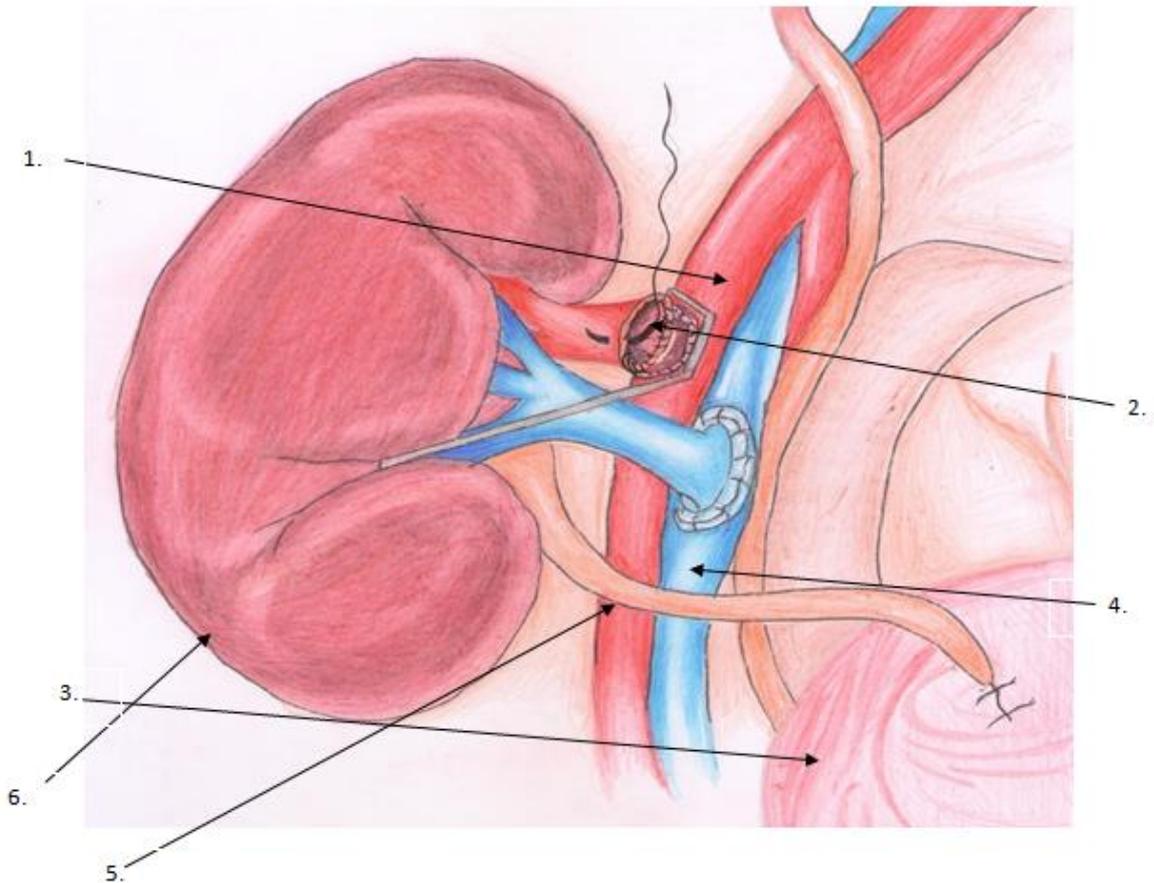
артериального анастомоза и эндотелиальной дисфункции при родственной трансплантации почки от маргинальных доноров.

Хирургическая техника модифицированного шва при наложении сосудистого анастомоза при имплантации почечного трансплантата от маргинальных доноров включала в себя атравматическое изъятие донорской почки (этап эксплантации). На этом этапе производили разрез не хирургическими ножницами, а хирургическим скальпелем для предотвращения развития расслоения интимального слоя артерии донорской почки. Далее производили обработку и промывку трансплантата на back-table.

Принципиальным различием нашего сосудистого анастомоза являлось наложение шва изнутри кнаружи. 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.

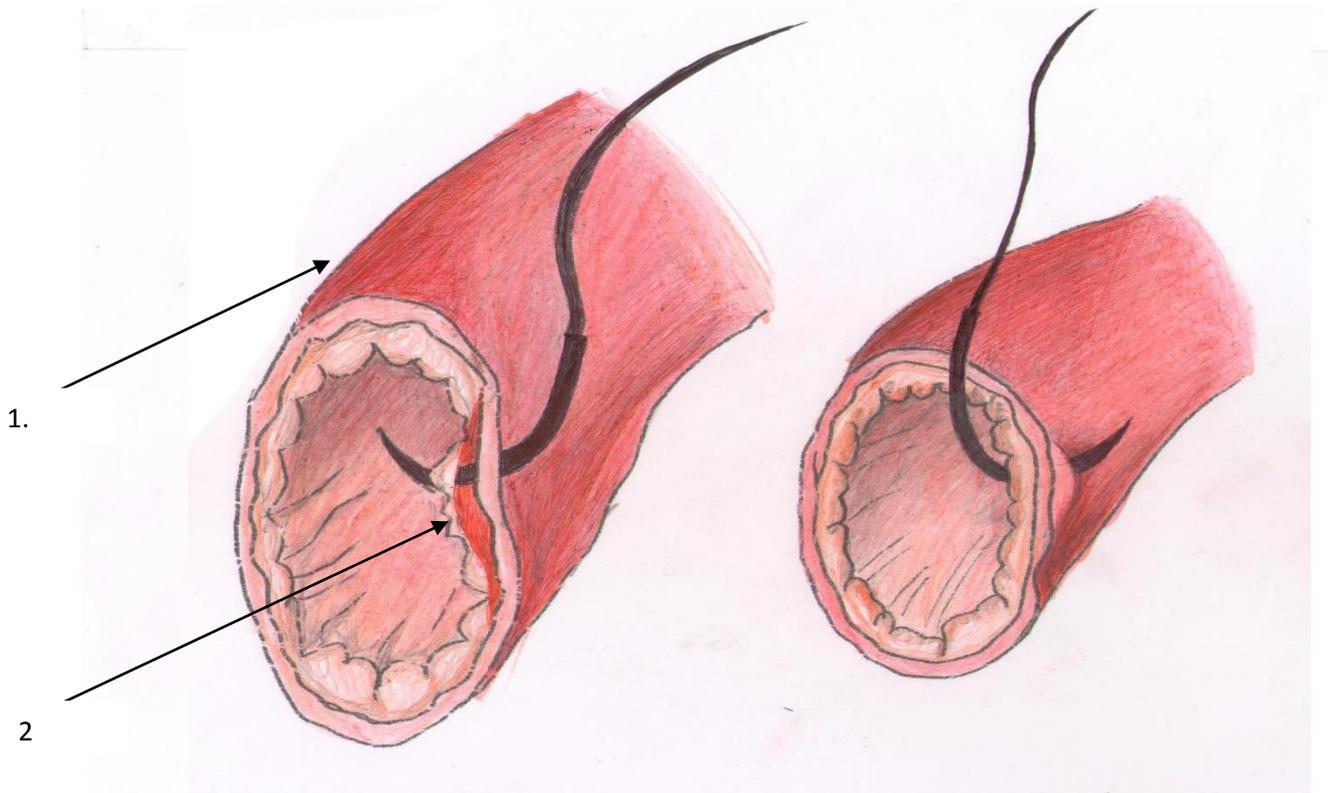
Артериальный анастомоз начинали с помощью двух угловых швов на каждой стороне сосуда, как впервые описал Каррел в 1902 году, внимательно следя за тем, чтобы все слои артериальной стенки в каждом проходе иглы оставались равными, а адвентиция оставалась снаружи. Для этой цели мы выполняли адвентицэктомию 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 кнаружи, чтобы связать интиму артерии и предотвратить создание внутреннего интимного лоскута, который будет хорошей триггерной точкой для будущего тромбоза (рисунки 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.



**Рисунок 24. - Схема наложения модифицированного шва**  
**1. Донорская почка. 2. Донорский мочеточник. 3. Мочевой пузырь**  
**реципиента. 4. Сшивающая игла. 5. Наружная подвздошная вена**  
**реципиента. 6. Наружная подвздошная артерия реципиента**

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» (рисунки 24, 25).



**Рисунок 25. - Особенности хирургической техники при анастомозе донорской артерии маргинального донора.**

**1. Интима, 2. Расслоение интимы**

Далее производили реперфузию трансплантата, при этом контролировали зажимом возможное возникновение flap-синдрома и тромбоз.

Для верификации сосудистых осложнений и постановки диагноза в раннем посттрансплантационном (первая неделя) и в средне-срочном периодах (до года) нами использовалась доплерография и анализ скоростных показателей и других критериев, рекомендованных ведущими центрами трансплантаций РФ и Европы, также мы основывались на собственном опыте трансплантаций, что представлено в следующей 5 главе диссертационного исследования.

## **ГЛАВА 5. БЛИЖАЙШИЕ И СРЕДНЕ-ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ПЯТОЙ СТАДИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК**

Нами проведена оценка хирургической техники модифицированного шва при наложении сосудистого анастомоза при имплантации почечного трансплантата от маргинальных доноров.

Анализ сосудистых осложнений в разные сроки после трансплантации почки проведен в 1 группе 40 (46,5%) реципиентам, донорами для которых были маргинальные, по расширенным показаниям, разделенных на две подгруппы (1а подгруппа - 20 (50,0%), которым проведена оптимизированная тактика трансплантации и 1б подгруппа - 20 (50,0%) – стандартная методика), а также 46 (54,5%) реципиентам (стандартные доноры) 2 группы сравнения, трансплантацию которым осуществляли по стандартной методике оперативного вмешательства (таблицы 15).

Как видно из таблицы 15, при анализе сосудистых осложнений по группам выявлено, что во 2-ой группе в течение года отмечалось 2 случая и варианта осложнений, что составило 4,3% от 46 оперированных пациентов в группе и 2,3% - от общего количества 86 больных, которые возникли через 12 недель (венозный тромбоз) и 1 год (артериальный стеноз) после трансплантации. При этом ранних сосудистых осложнений в этой группе не отмечалось.

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

**Таблица 15. - Сосудистые осложнения пересаженной почки в ближайшие и средне-отдаленные сроки в 1-ой и 2-ой группах в зависимости от хирургической тактики**

Сосудистые осложнения	1 группа n=40 (45,5%) реципиентам трансплантирована почка от маргинальных доноров								2 группа n=46 (54,5%) реципиентам трансплантирована почка от доноров по общим показаниям				Всего n=86
	1а группа n=20 оптимизированная тактика				1б группа n=20 стандартная тактика				стандартная тактика n=46				
	до 1 нед.	1-12	12 нед.	1год	до 1 нед.	1-12	12 нед.	1год	до 1 нед.	1-12	12 нед.	1год	до 1 года
Артериальный стеноз	-	-	-	-	-	-	1 (5,0%) (2,5%) (1,2%)	-	-	-	-	1 (2,2%) (1,2%)	2 (2,3%)
Артериальный тромбоз	-	-	1 (5,0%) (2,5%) (1,2%)	-	-	-	1 (5,0%) (2,5%) (1,2%)	-	-	-	-	-	2 (2,3%)
Венозный стеноз	-	-	-	-	-	-	1 (5,0%) (2,5%) (1,2%)	-	-	-	-	-	1 (1,2%)
Венозный тромбоз	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (2,2%) (1,2%)	-	-	1 (1,2%)
<b>Всего</b>	1 (5,0%), (2,5%), (1,2%)				3 (15,0%), (7,5%), (3,5%)				2 (4,3%), (2,3%)				6 (6,9%)

**Примечание:** процентное соотношение к количеству больных: обычный шрифт - по подгруппам, курсив - по группам, жирный шрифт – к общему числу пациентов

Необходимо отметить, что проведенный детальный анализ сосудистых осложнений в 1-ой группе реципиентов, которым подбор почки осуществлен от маргинальных доноров, показал, что в 1б подгруппе со стандартной методикой трансплантации в течение года выявлено 3 сосудистых осложнения по 3 вариантам, это 15,0% внутри подгруппы от 20 пациентов, 7,5% - от 40 оперированных пациентов группы и 3,5% - от общего количества 86 больных, которые развились через 12 недель - 1 (артериальный стеноз) и через 1 год - 2 (артериальный тромбоз и венозный стеноз), при этом ранних сосудистых осложнений в этой подгруппе не отмечалось. В 1а подгруппе, которым использовалась оптимизированная методика трансплантации, в течение года выявлено всего 1 сосудистое осложнение, что составило 5,0% внутри подгруппы от 20 пациентов, 2,5% - от 40 оперированных пациентов группы и 1,2% - от общего количества 86 больных, возникло оно через 12 недель в виде 1 артериального тромбоза. При этом ранних и поздних сосудистых осложнений в этой подгруппе также не отмечалось.

Как представлено в таблице 15, при анализе сосудистых осложнений 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 таких осложнений в раннем послетрансплантационном периоде, в основном, они развиваются через 12 недель и до 1 года.

Таким образом, при маргинальной трансплантации при наложении модифицированного анастомоза наблюдается меньшее количество сосудистых осложнений, по сравнению со стандартной методикой, которая нивелирует риски и факторы, ведущие к негативным последствиям, таким как flap-синдром и стеноз артериального анастомоза.

В раннем посттрансплантационном периоде в 10 (11,6%) случаях наблюдались различные хирургические осложнения, в позднем - 18 (20,9%) случаев (таблица 16).

**Таблица 16. - Ранние и поздние хирургические осложнения после аллотрансплантации почек**

<b>Осложнения</b>	<b>Число больных n=86</b>	<b>%</b>
<b>Ранние осложнения</b>		
Острое кровотечение из ЖКТ	4	4,7
Гидронефрозы и диффузия трансплантата	1	2,3
Кровотечения из раны	1	1,2
Мочевые свищи	1	1,2
Инфицирование раны	1	1,2
Лимфорея	2	2,3
Всего	10	11,6
<b>Поздние осложнения</b>		
Отторжение трансплантированной почки	4	4,6
Рефлюкс и острый пиелонефрит	5	5,8
Мочекаменная болезнь	2	2,3
Сосудистые осложнения трансплантата	6	6,9
Лимфоцеле	1	1,2
Всего	18	20,9

**Примечание:** процент к общему количеству больных

В раннем посттрансплантационном периоде мы наблюдали различные осложнения: от кровотечения из ЖКТ - 4 (4,7%) и раны - 1 (1,2%), по 1 (1,2%) случаю мочевого свища, гидронефроза и диффузии трансплантата, а также инфицирование раны - 1 (1,2%), ранняя лимфорея - 1 (1,2%), а также пиелонефрит и др.

В течение года также выявлялись поздние осложнения, протекающие в виде отторжения трансплантированной почки - 4 (4,6%) случая, рефлюкса и острого пиелонефрита - 5 (5,8%), МКБ - 2 (2,3%), сосудистые осложнения трансплантата - 6 (6,9%), лимфоцеле - 1 (1,2%) (табл. 16).

В наших наблюдениях у больных с трансплантируемой почкой тяжелым острым осложнением являлось острое желудочно-кишечное кровотечение. Кровотечение из острых эрозий и язв в различные сроки после трансплантации почек наблюдали у 4 (4,6%) пациентов и 1 гематому забрюшинного пространства.

При этом в 2 случаях источником гастродуоденального кровотечения являлись эрозивные и язвенные поражения желудка, в 2-х - сочетанное повреждение язвы и двенадцатиперстной кишки. Необходимо отметить, что гастродуоденальное кровотечение для пациентов, подвергшихся трансплантации почки, является опасным осложнением из-за отягощенного статуса, обусловленного основной патологией, и может представлять угрозу для жизни пациента.

Распределение больных с острыми желудочными кровотечениями после трансплантации почек показало, что, в основном, отмечались 1-й и 2-ой классы согласно классификация Американской коллегии хирургов (ATLS2012) и в соответствии с разработанными в 2014 году Российским обществом хирургов Национальными клиническими рекомендациями относительно ОЯГДК. Первый класс острых дуоденогастральных кровотечений был установлен у 2 (50,0%) больных, без типичных общих клинических проявлений: отмечалась слабо выраженная бледность кожных покровов, учащение пульса до 100 уд/мин, показатели САД находились в пределах нормы, показатели ДАД незначительно превышали верхние границы нормы на фоне нормального либо слегка повышенного пульсового давления, ЧДД не превышала 20 в минуту, почасовой диурез не превышал 30 мл/час. Второй класс острых дуоденогастральных кровотечений был установлен в 2 (50,0%) случаях, при этом у больных отмечалось некоторое

возбуждение, кожные покровы были бледными, отмечалась гипотермия на верхних и нижних конечностях, спадание вен, учащение пульса до 100-120 уд/мин со слабым его наполнением, показатели САД находились в пределах нормы либо были несколько сниженными, отмечалось уменьшение пульсового давления, ЧДД составляла от 20 до 30 в минуту, почасовой диурез - 20-30 мл/час. Массивных кровопотерь мы не наблюдали, так как проводился своевременный мониторинг и диагностика этого грозного осложнения.

ФГДС позволяла выявить источник кровотечения и его локализацию. Пациенты с кровотечением из острых эрозий и язв пищеварительного тракта также распределялись в соответствии с эндоскопической классификацией в соответствии с определением кровотечения по J. Forrest (табл. 17).

**Таблица 17. - Распределение больных с гастродуоденальными кровотечениями после трансплантации почек**

Эндоскопическая характеристика	Количество больных ОГДК n=4	%
F <sub>I</sub> A	1	25,0
F <sub>I</sub> B	1	25,0
F <sub>II</sub> A	1	25,0
F <sub>II</sub> B	-	-
F <sub>II</sub> C	-	-
F <sub>III</sub>	1	25,0
Всего	4	100

**Примечание:** процент к общему числу больных ОГДК

Продолжающееся артериальное кровотечение (F<sub>I</sub> A) имело место у 1 (25,0%) пациента после операции трансплантации почки, продолжающееся венозное кровотечение (F<sub>I</sub>B) – у 1 (25,0%), а также по 1 случаю F<sub>II</sub>A и F<sub>III</sub> (табл. 17).

Для остановки кровотечения из гастродуоденальных язв нами применялись консервативные и эндоскопические методы гемостаза: консервативные методы у 2 пациентов (50,0%) и у 2 (50,0%) - эндоскопические.

На основании накопленного в клинике опыта и проведенных нами исследований, а также в соответствии с разработанными в 2014 году Российским обществом хирургов Национальными клиническими рекомендациями относительно ОЯГДК применялась комплексная схема консервативной терапии кровоточащих острых язв, включающая в программу ИТТ: 1 класс – восполнение 200% объема кровопотери кристаллоидными растворами – изотонический раствор стерофундина, содержащего в своем составе 2 буфера - ацетат и малат - для коррекции метаболического синдрома: при 2 классе - 200% объема кровопотери - 1200 мл кристаллоидного раствора – изотонический раствор стерофундина и 800 мл коллоидного раствора гелофузина.

При необходимости проводилась гемостатическая терапия с учетом функционального состояния гемостаза, его коагуляционного, антикоагуляционного и фибринолитического звеньев. Осуществлялось промывание желудка с помощью ледяного изотонического раствора хлорида натрия и 5% раствора аминокaproновой кислоты. Назначались блокаторы протонной помпы по 40 мг 2 раза в сутки в/в, а также H<sub>2</sub>-блокаторы per os: 20 мл ранитидина 2 раза в день в назогастральный зонд, антацидные препараты - вентер, альмагель, проводилась антиоксидантная и антигипоксантная терапия - реамберин по 400,0 мл в/в 2 раза в сутки.

При необходимости использовали 5% раствор аминокaproновой кислоты в объёме 100 миллилитров для в/в ведения и 1 столовую ложку внутрь каждый час того же раствора.

Консервативные методы гемостаза были эффективны у 2 больных из 4, остальным в дальнейшем для остановки кровотечения применялись различные методы эндоскопического гемостаза: инъекционный метод - у 1

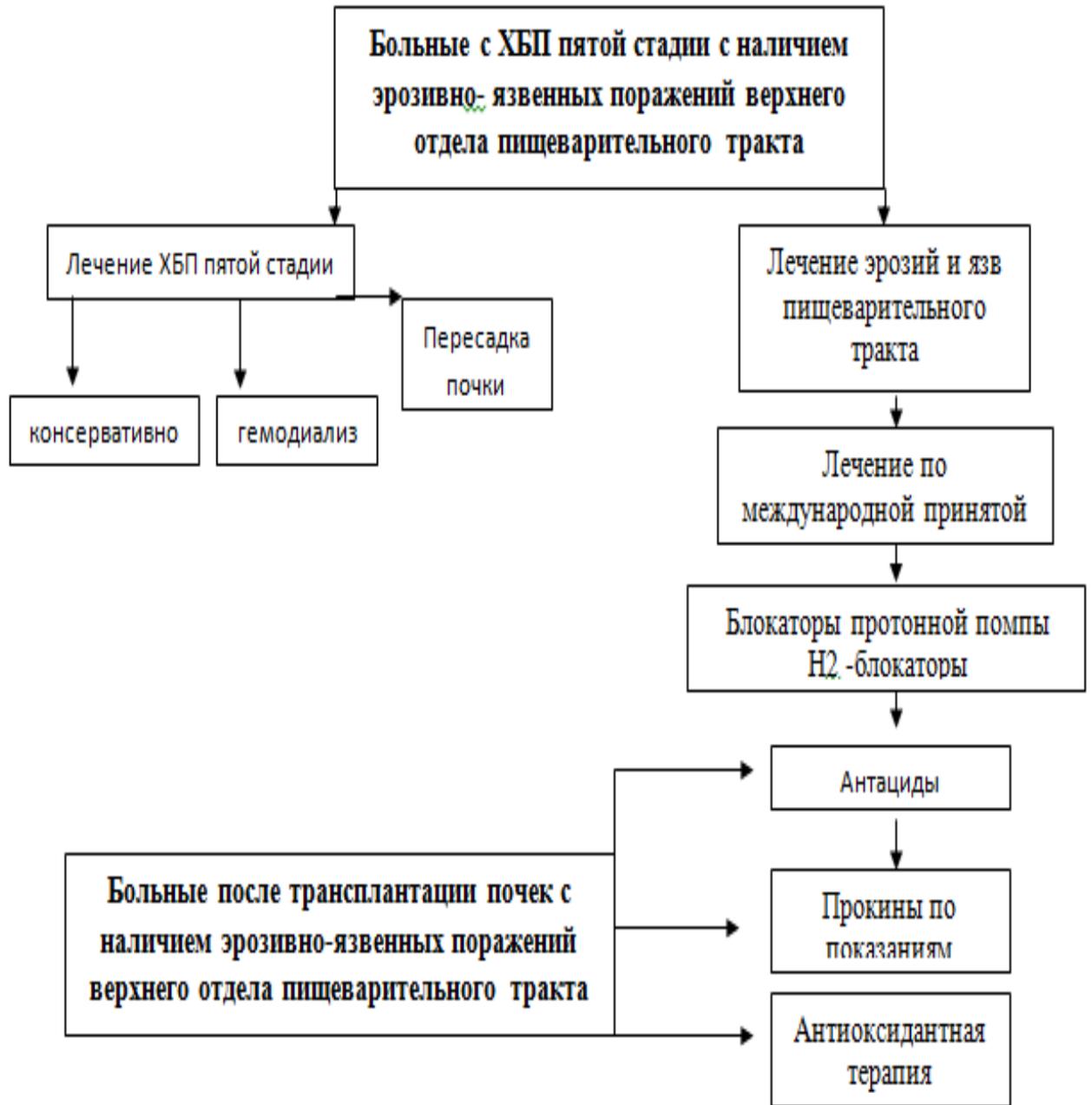
пациента (обкалывали кровоточащие язвы 96% спиртом) и электрокоагуляционную процедуру применили еще у 1 пациента. Показанием к проведению лечебной эндоскопии было продолжающееся или рецидивное кровотечение, а также наличие неустойчивого гемостаза.

Так как исходно у 86 больных ХБП 5 стадии до трансплантации отмечались гастропатии, то они после трансплантации почек нуждались в тщательном и всестороннем наблюдении со стороны трансплантологов и врачей-гастроэнтерологов, так как у этих пациентов имелся высокий риск возникновения тяжелых осложнений со стороны пищеварительного тракта.

Больным с эрозивными и язвенными поражениями слизистой верхнего отдела пищеварительного тракта при ХБП 5 стадии проводили комплексное лечение, придерживаясь алгоритма, включающего консервативное и диализное лечение, а также посиндромное лечение других проявлений, которые только после перевода в период ремиссии брались на оперативное лечение (рисунок 26).

На основании комплексного обследования и лечения 86 пациентов с ХБП 5 стадии до трансплантации почек разработана «Стратификации риска до- и послеоперационных кровотечений из желудка и ДПК, балльная оценка» (табл. 4). После оперативного лечения нами были выделены пациенты «группы риска» по развитию в посттрансплантационном периоде осложнений со стороны верхнего отдела пищеварительного тракта.

Как показали проведенные исследования, у пациентов с трансплантированной почкой имеется полифакториальный генез с мультигенным типом наследования эрозивно-язвенного поражения верхнего отдела пищеварительного тракта. Дефект слизистой оболочки может возникнуть различным путем из-за полиэтиологичности, генетической детерминированной предрасположенности, вследствие увеличения влияния собственных агрессивных факторов и уменьшения защитных сил организма.



**Рисунок 26. - Алгоритм лечения больных с ХБП пятой стадии при наличии эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела пищеварительного тракта до и после трансплантации**

Начальные иммуносупрессивные протоколы состоят из глюкокортикоидов, ингибитора кальциневрина, дополнительного препарата (трехкомпонентный протокол) и индукции антителами (таблицы 18-20) [3].

**Таблица 18. - Протокол начальной иммуносупрессии с циклоспорином и индукцией базиликсимабом**

<b>Препарат</b>	<b>Срок введения</b>	<b>Дозы и режимы введения</b>
Базиликсимаб (индукция)	До разреза кожи или с началом операции, затем на 4-е сутки	Внутривенно, 20 мг в течение 30 мин
Метилпреднизолон	Интраоперационно перед реперфузией	Внутривенно, 10 мг/кг или 500-1000 мг для взрослых
Метилпреднизолон (преднизолон)	1–14-й день	Внутрь, 24 (30) мг
	15–21-й день	Внутрь, 20 (25) мг
	22–42-й день	Внутрь, 16 (20) мг
	43–56-й день	Внутрь, 12 (15) мг
	57–84-й день	Внутрь, 8 (10) мг
	Поддерживающая суточная доза	Внутрь, 4 (5) мг
Циклоспорин	1-й день	Внутрь, 6–10 мг/кг в 2 приема (в зависимости от начальной функции)
	Поддерживающая доза (начиная со 2-го дня)	Коррекция дозы по целевой концентрации (табл. 3)
Микофенолата мофетил (микофеноловая кислота)	1-й день	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки
	Поддерживающая доза	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки (коррекция дозы по переносимости)

**Таблица 19. - Протокол начальной иммуносупрессии с такролимусом и индукцией базиликсимабом**

<b>Препарат</b>	<b>Срок введения</b>	<b>Дозы и режимы введения</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Базиликсимаб	До разреза кожи или с началом операции, затем на 4-е сутки	Внутривенно, 20 мг в течение 30 мин
Метилпреднизолон	Интраоперационно перед реперфузией	Внутривенно, 10 мг/кг или 500-1000 мг для взрослых
Метилпреднизолон (преднизолон)	0-1 день после операции	Внутривенно, 125–250 мг
	1–14-й день	Внутрь, 16 (20) мг
Такролимус	15–42-й день	Внутрь, 12 (15) мг
	43–84-й день	Внутрь, 8 (10) мг
	Поддерживающая суточная доза	Внутрь, 4 (5) мг, возможна отмена
	1-й день	Внутрь, 0,1–0,2 мг/кг в 2 приема (в зависимости от начальной функции)
Микофенолата мофетил (микофеноловая кислота)	Поддерживающая доза (начиная со 2-го дня)	Коррекция дозы по целевой концентрации в зависимости от срока после трансплантации (табл. 3)
	1-й день	Внутрь, 0,1–0,2 мг/кг в 2 приема (в зависимости от начальной функции)
	Поддерживающая доза (начиная со 2-го дня)	Коррекция дозы по целевой концентрации в зависимости от срока после трансплантации (табл. 3)
	1–14-й день	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки
	С 15-го дня	Внутрь, 500 (360) мг 2 раза в сутки

**Таблица 20. - Целевые концентрации иммуносупрессантов в зависимости от схемы иммуносупрессии и срока после трансплантации почки**

Схема терапии	Концентрация препарата, нг/мл						
	Препарат	C	1 мес	2–3 мес	3–6 мес	6–12 мес	>12 мес
Циклоспорин + глюкокортикоиды + микофенолаты	Циклоспорин	C <sub>0</sub>	200–300	180–200	170–180	150–170	120–150
		C <sub>2</sub>	1000–1400	800–1000	800–1000	600–800	600–800
Такролимус + глюкокортикоиды + микофенолаты	Такролимус	C <sub>0</sub>	8–15	8–12	8–10	7–8	5–8
Такролимус + микофенолаты	Такролимус	C <sub>0</sub>	10–15	10–12	9–10	8–9	7–8
Циклоспорин + эверолимус глюкокортикоиды	Циклоспорин	C <sub>0</sub>	150–200	100–150	80–100	50–70	25–50
		C <sub>2</sub>	800–1000	600–800	450–650	350–450	300–400
Такролимус + эверолимус глюкокортикоиды	Такролимус	C <sub>0</sub>	5–10	5–10	5–8	3–8	3–8
	Эверолимус	C <sub>0</sub>	8–10	6–8	4–6	4–6	3–5
Такролимус + эверолимус глюкокортикоиды	Такролимус	C <sub>0</sub>	5–10	5–10	5–8	3–8	3–8
	Эверолимус	C <sub>0</sub>	5–10	5–10	5–8	3–8	3–8

После проведенного лечения клиническая картина при поражениях верхнего отдела пищеварительного тракта у больных выглядела следующим образом (таблица 21).

**Таблица 21. - Жалобы со стороны ЖКТ до и после ЗПТ у пациентов ХБП пятой стадии**

Предъявленные жалобы	До лечения n=86		После лечения n=86		p
	абс.	%	абс.	%	
Снижение аппетита	34	39,53	12	13,95	<0,001
Изжога	41	47,67	8	9,3	<0,001
Отрыжка	18	20,93	3	3,49	<0,001
Тошнота	52	60,47	14	16,28	<0,001
Боли в эпигастрии	50	58,14	10	11,63	<0,001
Горечь во рту	38	44,19	11	12,79	<0,001
Мелена	14	16,28	2	2,41	<0,01
Чувство дискомфорта в правом подреберье	21	24,42	12	13,95	>0,05
Метеоризм	24	27,91	9	10,47	<0,01
Расстройство стула	21	24,42	10	11,63	<0,01

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения

Восстановление аппетита произошло у 26 из 34 пациентов (26/34; 76,5%). Изжога прошла у 33 из 41 (33/41; 80,5%). Исчезновение отрыжки было отмечено у 15 больных из 18 (15/18; 83,3%). Тошнота, одна из основных жалоб, перестала беспокоить 48 пациентов из 52 (48/52; 92,3%). Боли в эпигастральной области исчезли у 40 пациентов из 50 (40/50; 80%), горечь во рту у 27 из 38 (27/38; 71,1%). Мелена прошла у 12 из 14 пациентов (12/14; 85,7%). В 9 наблюдениях из 21 исчезло чувство дискомфорта в правом подреберье (9/21; 42,9%). В 9 случаях из 24 и в 10 из 21 сохранялись метеоризм и расстройство стула.

Для объективной оценки результатов комплексного лечения пациентам, имевшим изначально гастропатии, после трансплантации проводили контрольное ФГДС, результаты которых представлены в таблице 22.

**Таблица 22. - Оценка эффективности лечения по данным ФГДС**

Характер поражений	До лечения n=86		После лечения n=86		p
	абс	%	абс	%	
Хронический поверхностный гастрит	12	13,9	3	3,5	<0,05
Хронический атрофический гастрит	6	6,9	1	1,2	<0,001
Смешанный гастрит и эзофагит	2	2,3	0	0	>0,05
Эрозивное поражение желудка неполное	13	15,1	3	3,5	>0,05
Эрозивное поражение желудка полное	7	8,1	2	2,3	>0,05
Язвенная болезнь желудка	39	45,3	8	9,3	<0,05
Язвенная болезнь желудка и ДПК	7	8,1	1	1,2	<0,05

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения

По данным ФГДС, выявлено, что в большинстве случаев проведенное комплексное лечение до оперативного вмешательства дало заметный эффект,

так как стадия обострения была переведена в ремиссию и проводились дальнейшие профилактические мероприятия. Однако операционный стресс, проводимая иммуносупрессия на фоне имевшейся гастропатии при ХБП 5 стадии являлись дополнительными факторами риска развития у части больных в послеоперационном периоде обострения этой патологии.

Если до операции, при поступлении в клинику у 86 больных ХБП 5 стадии у 12 (13,9%) выявлялся хронический поверхностный гастрит, то в операционном периоде эта патология отмечена всего у 3 (3,5%); хронический атрофический гастрит имелся у 6 (6,9%), после КИТ - всего у 1 (1,2%) больного; смешанный гастрит и эзофагит, выявляемые до операции у 2 (2,3%) пациентов, после вмешательства при ФГДС фактически не проявлялись.

У 20 из 86 больных ХБП 5 стадии выявлялись эрозии желудка: после лечения частота неполного варианта уменьшилась с 13 (15,1%) до 3 (3,5%), а полное эрозивное поражение желудка - с 7 (8,1%) до 2 (2,3%) случаев. У 46 пациентов с ХБП 5 стадии, имевших язву желудка ( $n=39/45,3\%$ ) и сочетанное язвенное поражение желудка и ДПК ( $n=7/8,1\%$ ), выявлено, что после КИТ частота первой патологии снизилась до 8 (9,3%), второй - до 1 (1,2%) (табл. 21)

Проведенное комплексное исследование патогенетических механизмов возникновения острых эрозивных и язвенных дефектов в верхних участках желудочно-кишечного тракта, а также острых гастродуоденальных посттрансплантационных кровотечений показало, что одним из важных звеньев в патогенезе их развития лежит оксидантный стресс в результате реперфузионного повреждения слизистой оболочки желудка, особенно в раннем послеоперационном периоде, в первые 3 суток. В связи с этим для снижения реперфузионных повреждений и оксидантного стресса в комплекс консервативной терапии острых эрозий и язв у этого контингента больных были включены антиоксиданты.

Для более глубокого и всестороннего изучения роли окислительного стресса в патогенезе острых эрозивно-язвенных поражений и эффективности патогенетического лечения было изучено состояние процессов ПОЛ и регионарного кровообращения в слизистой желудка до и после антиоксидантной терапии на 1-3 и 7-10 сутки (табл. 22).

Как показали наши исследования, уже в раннем периоде после трансплантации происходит уменьшение токсичности крови, восстанавливаются процессы микроциркуляции, метаболизма, КОС и электролитного баланса, однако активизируются процессы ПОЛ и «оксидантного стресса», связанные с реперфузионным синдромом, возникающим после восстановления кровотока у реципиента ишемизированной донорской почки.

Нами проанализированы маркеры ПОЛ и антиоксидантной защиты после операции трансплантации почки в слизистой желудка на 1-3 сутки и на 7-10 сутки (таблица 23).

**Таблица 23. - Показатели продуктов ПОЛ и желудочной тонометрии в слизистой оболочке желудка до и после антиоксидантной терапии у больных до и после трансплантации почки**

Исследуемый показатель	До лечения (n=12)	После лечения (n=12)		Контрольная группа (n=10)	P
		1-3 сут.	7-10 сут.		
ДК, E 232/мл	2,1±0,18	3,2±0,16	1,0±0,12	0,556±0,04 кровь	<0,05
МДА, мкмоль/мл	3,4±0,26	4,5±0,22	2,1±0,16	2,3±0,13 кровь	<0,05
СОД, усл.ед	12,1±0,16	10,2±0,18	16,2±0,10	17,9±1,81 кровь	<0,05
pHi	7,2±0,04*	7,14±0,03*	7,33±0,5	7,4±0,03	<0,05
PgCO <sub>2</sub> (CO <sub>2</sub> gap)	16,7±2,1**	17,1±2,3**	6,1±1,2	5,3±1,2	<0,05
PgCO <sub>2±</sub>	51,3±2,4**	56,3±2,2**	39,1±1,7	38,2±1,2	<0,05

**Примечание:** p<0,05—значимость различий между показателями у больных с ХБП до, после трансплантации почек и по сравнению со здоровыми

При этом выявлены неоднозначные сдвиги по содержанию МДА, ДК и СОД. Обнаружено, что на 1-3 сутки, по сравнению с показателями до лечения, концентрации ДК и МДА оказались повышенными в 1,5 раза ( $3,2 \pm 0,16$ ) и 1,3 раза ( $4,5 \pm 0,22$ ) соответственно, к контрольной группе - более чем в 3-4 раза. Проведенный анализ содержания СОД в слизистой желудка на 1-3 сутки также выявил её снижение в 15,7% ( $10,2 \pm 0,18$ ), к контрольной группе при этом отмечается уменьшение более чем в 2-3 и более раза.

Результаты тонометрии слизистой желудка на 1-3 и на 7-10 сутки также показывают неоднозначные сдвиги показателей рН<sub>i</sub>, [PgaCO<sub>2</sub> (CO<sub>2</sub>-gap)] и PgcO<sub>2</sub>. Показатель рН<sub>i</sub> при поступлении в клинику до лечения был равен  $7,2 \pm 0,04$  и после операции на 1-3 сутки уменьшился до  $7,14 \pm 0,03$ , т.е. на 0,83%, а по отношению к контрольной группе - на 3,5%. При этом одновременно отмечалось повышение разницы между регионарной и артериальной концентрацией углекислого газа [PgaCO<sub>2</sub> (CO<sub>2</sub>-gap)] до  $17,1 \pm 2,1$ , хотя до операции она составляла  $16,7 \pm 2,1$ , т.е. увеличилась более чем на 2,4%, что свидетельствовало о прогрессировании интрамурального ацидоза и гипоксии слизистой желудка. Также имелось статистически достоверное повышение регионарной концентрации углекислого газа (PgcO<sub>2</sub>) до  $56,3 \pm 2,2$  (до лечения  $51,3 \pm 2,4$ ), фактически более чем на 9,7% (табл. 23).

Полученные данные еще раз указывают на негативное влияние реперфузионного синдрома на 1-3 сутки на слизистую желудка, являясь триггером развития осложнений и, в том числе, в слизистой оболочке желудка.

Выраженные положительные сдвиги в слизистой оболочке желудка получены на 7-10 сутки, о чем свидетельствует анализ содержания ПОЛ, составляющих антиоксидантной защиты и результаты желудочной тонометрии.

Исследования, проведенные на 7-10 сутки после трансплантации, показали выраженную положительную динамику, по сравнению с 1-3

сутками и показателями контрольной группы, вследствие достаточно эффективного снижения токсичности крови, стабилизации метаболизма, параметров КОС и электролитов, а также восстановления баланса между процессами ПОЛ и антиоксидантной защиты, нормализации микроциркуляции в слизистой оболочке желудка (табл. 23).

Анализ маркеров процессов ПОЛ после операции трансплантации почки в слизистой желудка на 7-10 сутки, по сравнению с показателями до лечения и на 1-3 сутки, показал, что содержание ДК оказалось равным  $1,0 \pm 0,12$ , т.е. имелось их снижение на 52,3% и на 68,7%; концентрация МДА ( $2,1 \pm 0,16$ ) уменьшилась на 38,2% и на 46,7% соответственно исследуемым срокам после операции. При этом, по сравнению с контрольными значениями, содержание ДК и МДА не имело выраженной статистической разницы. Проведенные исследования антиоксидантной защиты в слизистой желудка также показали значительное увеличение показателя СОД, по сравнению как с данными, полученными до лечения, так и на 1-3 сутки. При этом также выявлено её повышение на 33,9% ( $16,2 \pm 0,10$ ) и на 58,8% соответственно, к контрольной группе отмечается незначительное уменьшение на 10,5% (табл. 23).

Концентрации ионов водорода в слизистой оболочке желудка рН<sub>i</sub> при поступлении в клинику до лечения была  $7,2 \pm 0,04$ , после операции на 1-3 сутки уменьшилась до  $7,14 \pm 0,03$ , на 7-10 сутки она стала равной  $7,33 \pm 0,5$ , т.е. отмечается ее увеличение на 1,8% и 2,7% соответственно, а по отношению к значениям контрольной группы этот показатель оставался несколько ниже - на 0,95%. Разница между регионарной и артериальной концентрацией углекислого газа [ $P_{ga}CO_2$  ( $CO_2$ -gap)] на 7-10 сутки снизилась до  $6,1 \pm 1,2$ , хотя на 1-3 сутки после операции она доходила до  $17,1 \pm 2,3$ , т.е. отмечается статистически достоверное снижение на 64,3%, что указывает на разрешение процессов гипоксии и интрамурального ацидоза в слизистой желудка. По отношению к контрольной группе [ $P_{ga}CO_2$  ( $CO_2$ -gap)], на 7-10 сутки все еще незначительно выше на 13,1%. Также имелось статистически достоверное

снижение регионарной концентрации углекислого газа ( $PgCO_2$ ) до  $39,1 \pm 1,7$ , т.е. практически, по сравнению с данными до лечения, имеется снижение на 23,8%, а с показателем 1-3 суток - на 30,5%, соответственно к данным контрольной группы повышение на 2,3% (табл. 23).

Полученные данные еще раз указывают на негативное влияние реперфузионного синдрома на 1-3 сутки на слизистую желудка, который служит фактором развития как местных, так и тотальных осложнений.

Но после проведенного лечения на 7-10 сутки выравнивается баланс ПОЛ и антиоксидантной защиты, что свидетельствует о значительном снижении оксидантной агрессии на слизистую желудка, а также восстановление регионарного кровообращения.

Необходимо отметить, что проведенный мониторинг оксигенации слизистой оболочки желудка и функционального состояния регионарного кровообращения после трансплантации показал наличие негативных последствий от трансплантации почки, в основном, от маргинальных доноров.

У больных ХБП 5 стадии с гастропатиями после трансплантации почки развиваются различные хирургические осложнения в ранние и поздние сроки, количество и тяжесть которых возрастает при маргинальной трансплантации.

Исследования показали, что при сравнительном анализе применения стандартной техники операции и оптимизированной с наложением модифицированного анастомоза, связанного с маргинальной трансплантацией, при последнем способе возникает меньшее количество сосудистых осложнений, так как нивелируется негативным риском и факторы, ведущие к осложнениям, таким как flap-синдром и стеноз артериального анастомоза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время многочисленными исследователями отмечается рост заболеваемостью ХБП 5 ст., составляющий от 110 до 590 случаев на 1 млн. взрослого населения в разных регионах мира [39, 70], в том числе в РТ - до 500 до 600 на 1 млн., при этом отмечаются процессы ежегодной тенденции к её увеличению на 12-15% [1].

Применяемые в настоящее время методы ЗПТ у этой категории больных (ГД, ГДФ, УФ, ПД) являются самими распространениями методами и фактически основными при подготовке к трансплантации почки. Методы экстракорпоральной коррекции имеют как преимущества, так и недостатки, влияющие на выживаемость и качество жизни пациентов после операции.

В Республике Таджикистан имеются ряд проблем при проведении методов программного ГД, связанных с качеством, количеством проводимых процедур, коррекцией анемии и нутритивного статуса, которые требуют более глубокого изучения и своевременного решения [20, 21].

По мнению большинства исследователей, основным альтернативным методом является трансплантация почки, благодаря которой удастся значительно продлить жизнь пациента, снизить степень выраженности патологических изменений, повысить качество жизни, улучшить его социально-медицинскую реабилитацию, а также значительно снизить финансовые затраты на лечение [5, 28, 29].

В связи с этим во всем мире существует высокая потребность в трансплантации почки - от 100 до 500 на 1 млн. населения, но фактически проводится 40 операций на 1 миллион населения, что отражает ощутимую потребность в донорских органах. Поэтому медицинская общественность работает над преодолением дефицита в направлениях наиболее оптимального расширения критериев посмертного донорства, увеличения пула живых доноров и, в том числе, маргинальных, по расширенным показаниям.

Как показывают многочисленные исследования и подтвержденные нашими данными, трансплантация почки сопряжена с определенными анестезиологическими и хирургическими рисками, так как при хронической почечной дисфункции возникают различные органные и системные осложнения, протекающие от компенсированных до декомпенсированных вариантов на фоне коморбидных заболеваний [6, 23, 27].

Важным фактором, являющимся триггером негативных осложнений, является необходимость в длительном проведении иммуносупрессивного лечения после пересадки почки, в развитии побочных эффектов, обусловленных подавлением иммунитета и функции пищеварительного тракта, от которых зависит качество жизни пациентов до и после трансплантации почек [20, 70].

Необходимо отметить, что у больных с ХБП 5 стадии и перенесших аллотрансплантацию почек, заболевания пищеварительного тракта, эрозивно-язвенные поражения пищевода, желудка и ДПК, осложненные кровотечением, занимают особое место [68, 145].

Одним из факторов риска в Республике Таджикистан является эндемичность по хеликобактерной инфекции (*Helicobacter pylori*), имеющей специфичность диагностики, клинического течения обусловленных ею гастропатий, а также особого подхода в лечении, особенно у пациентов с ХБП 5 стадии, до и после трансплантации почек.

Анализ литературных данных показывает, что у 14,4 – 62,6% пациентов развиваются гастроинтестинальные осложнения после трансплантации почек [68], из них острые эрозивные и язвенные поражения желудочно-кишечного тракта отмечаются в 70-97% случаев [68], наблюдаются в раннем периоде после хирургического вмешательства на фоне осложнений и сопутствующих заболеваний [46]. Смертность от гастроинтестинальных осложнений после трансплантации почек составляет от 0,75% до 60% [68]. Массивное кровоизлияние из-за язвенной болезни может обусловить смертность, которая колеблется от 16,7% до 60% [106]. Частота кровотечения в верхнем

отделе желудочно-кишечного тракта после трансплантации почки составляет 2,9% – 8,9%. У 67% больных пептические язвы, появившиеся после трансплантации почек, осложняются кровотечением, что значительно выше, чем в общей популяции (20%), при этом у 21% пациентов с ХБП имелась язва в анамнезе [62]. По данным других исследователей, смертность от кровотечения из верхнего отдела пищеварительного тракта после трансплантации почки составляет 15,7% [125].

Как показали проведенные нами исследования, большое значение при формировании язв у пациентов до и после трансплантации почек имеют факторы риска, недостаточно корригируемая эндогенная интоксикация, анемия, гемодинамические и микроциркуляторные нарушения, наличие эндотелиальной дисфункции, активизация процессов ПОЛ и истощение антиоксидантной защиты, а также реперфузионный синдром, связанный с запуском трансплантата в общий кровоток, иммуносупрессия, использование стероидных гормонов в виде «ударных» доз и др.

Частыми грозными осложнениями трансплантации почек, особенно от маргинальных доноров, является стеноз артерии трансплантата почки, возникающий с частотой 1–12%, тромбоз главной почечной артерии - 0,5–2%, тромбоз почечной вены - 0,3–3% случаев. Анализ литературы показал, что основными факторами, которые могут способствовать этому осложнению, являются реперфузионные повреждения, особенности техники наложения швов, длительное время ишемии или отторжение, вызывающее воспалительные фиброзные изменения, а также атеросклероз сосудов донора или реципиента [165].

В связи с выше указанными проблемами нами была поставлена цель по улучшению результатов аллотрансплантации почек путем профилактики, лечения гастропатий и их осложнений, а также хирургической профилактики флар-синдрома. Для выполнения цели поставлены 5 задач.

Настоящая работа основана на проспективном рандомизированном анализе 86 больных с ХБП 5 стадии. В период с 2014 по 2020 годы в ГУ

ННЦТОиТЧ произведено более 600 родственных трансплантаций почек. В исследование включены 86 больных, имевших в анамнезе жизни и заболевания гастропатии: у 46 (54,0%) язва желудка и ДПК, у 20 (23,0%) гастрит и 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%) человек, которые, кроме консервативной, также получали ЗПТ в виде гемодиализа. Группа контроля составляла 30 здоровых лиц в возрасте от 21 года до 56 лет с целью сравнения.

Среди обследованных больных женщины составили 58,14% (50), мужчины - 41,86% (36), при этом 78 (90,7%) человек находились в возрастной группе от 18 до 50 лет, т.е. в наиболее трудоспособном возрасте.

Выявлено, что причиной ХБП 5 стадии явились: в 54,65% (47) хронический гломерулонефрит; в 26,74% (23) хронический пиелонефрит, в 3,49% (3) амилоидоз почек; в 6,98% (6) поликистоз почек; в 8,14% (7) СД; в 34,88% (30) ХСН. В 2/3 случаев встречались 2 и более причины, отмечался низкий индекс здоровья и наличие коморбидных заболеваний (ССЗ - 93,02% (80), персистирующие вирусные гепатиты - 40,7% (35), эндокринная патология - 45,35% (39), ХОБЛ - 17,44% (15)), при этом более чем у половины больных ХБП 5 стадии имелись 2-3 коморбидные патологии, отягощающие друг друга, что в последующем сказывалось на результатах трансплантации и появлении осложнений в послетрансплантационном периоде.

Исходя из целей и задач исследования, нами проведен анализ экзогенных, эндогенных факторов и причин для выявления патогенетических звеньев в развитии патологии желудка и ДПК, которые в последующем мы использовали как факторы риска при разработке стратификации и балльной

оценки развития острых кровотечений, осложнений до и после операции трансплантации почки.

Проведенная балльная оценка на основе разработанной стратификации риска кровотечений из желудка, ДПК до и после трансплантации почки показала, что высокий риск имелся у 25 (29,1%), средний - у 21 (24,4%) и низкий - у 40 (46,5%) больных, что явилось основой для подготовки и проведения организационных профилактических мероприятий.

Необходимо отметить, что до трансплантации почек у 26 (65,0%) пациентов из 40 с язвенными поражениями желудка наблюдались осложнения в виде кровотечений (1 класса 19,23% (5), 2 класса 38,46% (10), 3 класса 42,31% (11)) со стороны слизистой верхнего отдела пищеварительного тракта, требующих различных методов комплексного лечения.

Среди 26 пациентов во время первичного эндоскопического исследования в 19 (73,08%) случаях удалось определить основной источник кровотечения. В остальных 7 (26,92%) основной источник кровотечения первично определить не удалось по причине того, что в желудке в большом количестве содержались пищевые массы и кровь. В подобных случаях в желудок устанавливался зонд, через который проводилось его промывание холодной водой с включением 0,25% раствора  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты, 250 мг дицинона, 1 мг адреналина. После промывания желудка повторно проводилось эндоскопическое исследование. Характер кровотечения устанавливали согласно классификации J. Forrest (1987) в зависимости от данных эндоскопического исследования

При проведении фиброгастродуоденоскопии по классификации J. Forrest (1987) выявлены следующие типы кровотечений: FIIA 38,46% (4), FIIB 46,15% (12), FIIC 38,46% (10) пациентов. По локализации язвы: в антральном отделе желудка кровотечение имело место в 23,08% (6), из тела 38,46% (10), из кардиального 15,38% (4), пилорического отделов 23,08% (6). Кровоточащие язвы размерами до 5 мм были обнаружены у 15 (57,69%)

больных, язвы размерами 5-10 мм были - у 5 (19,23%), язвы размерами 10-15 мм - у 4 (15,38%) больны, свыше 15 мм - у 2 (7,69%) пациентов.

Всем 26 пациентам ХБП 5 стадии ОЖКК удалось остановить проведенными консервативными мероприятиями.

Согласно цели и задачам исследования, 60 (70,0%) больным ХБП 5 стадии 2 группы, получавшим хроно-гемодиализ, проведена ретроспективная оценка, где выявлены проблемы с качеством, количеством получаемого ГД, неадекватная коррекция анемии и нутритивного статуса, которые были приняты за факторы риска при стратификации острых желудочно-кишечных кровотечений. Среднее время продолжительности гемодиализа у этой категории больных составило  $4,5 \pm 1,2$  года.

Терапию ХБП 5 стадии проводили согласно разработанным экспертами ассоциации нефрологов Российского диализного общества (2012-2019 гг.) клиническим рекомендациям по терапии больных с ХБП 5 стадии с использованием гемодиализа и гемодиализа.

При наличии ХСН лечение проводили согласно «Рекомендациям ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012 – 2018 гг.», разработанным рабочей группой Европейского общества кардиологов (ESC), а также рекомендациям Российского кардиологического общества (2012 -2018г.г).

При наличии эндокринных нарушений щитовидной железы руководствовались клиническими рекомендациями Российского общества эндокринологов (2012-2018 гг.). Терапию СД осуществляли на основании клинических рекомендаций «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» МЗ РФ ОО «Российская ассоциация эндокринологов» и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии».

Консервативная терапия гастропатий осуществлялась согласно клиническим рекомендациям Российского гастроэнтерологического сообщества (2012 – 2018 г.). Гастропатии, ассоциированные с наличием

*Helicobacter pylori*, корректировали, используя «Рекомендации американской коллегии гастроэнтерологов, Маастрихт V/Флорентийского и Торонтского консенсусов от 2019 года».

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  $\text{Na}^+$  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  $\text{Na}^+$  в плазме все еще оставалась повышена на 3,6% ( $p < 0,001$ ).

Анализ содержания  $\text{K}^+$  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  $\text{Ca}^{2+}$  и повышение  $\text{P}^{3+}$  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  $\text{HCO}_3^-$ . Во 2-ой группе больных отмечаются не столь выраженные сдвиги КОС, но также имеется снижение pH, ВЕ и  $\text{HCO}_3^-$ , 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.

У больных ХБП 5 в обеих группах больных имеются характерные сдвиги показателей реологии и гемостаза, которые характеризовались нарушениями суспензионной стабильности, текучести, повышением вязкости крови на фоне анемии разной степени выраженности. 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, проведенные у больных с ХБП 5 стадии, показали наличие патогенетических особенностей развития гастропатий на фоне течения синдрома эндогенной интоксикации, эндотелиальной дисфункции, активизации процессов ПОЛ и «оксидантного стресса», изменений биохимизма крови и тканей организма.

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. Это является неблагоприятными факторами влияния на функциональное состояние кишечника и общий уровень эндогенной интоксикации.

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 (эксcretируются 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.

У больных с ХБП 5 стадии, как адаптивно-компенсаторный механизм, в патологический процесс вовлекается одна из ведущих детоксицирующих систем организма - монооксидазная система печени, частично берущая на себя функции пораженных почек. В связи с этим у этой категории больных часто развивается гепато-ренальный синдром, и в крови можно также определить аномальное повышение продуктов метаболизма, АлТ, АсТ, ЩФ, ГГТ общего и прямой билирубина и др., а также снижение альбумина - основного белка, вырабатываемого печенью.

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 vasoактивных, протромбических, 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, во 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 сопровождались 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 послетрансплантационном 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.

Изучение характера изменений в собственной пластинке слизистой оболочке желудка позволило предположить, что при эрозивно-язвенных поражениях наблюдались выраженные изменения в виде ее инфильтрации, отека и нарушений микроциркуляции. Ведущую роль в возникновении осложнений со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки играют межэпителиальные лимфоциты и плазмоциты.

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 (табл. 13). С помощью тонометрии проведен мониторинг оксигенации слизистой оболочки желудка и функционального состояния регионарного кровообращения по оценке содержания ионов водорода в слизистой желудка (рН), по определяемой разнице между показателями уровня содержания  $\text{CO}_2$  в регионарном и артериальном кровотоке [ $\text{PgaCO}_2$  ( $\text{CO}_2\text{-gap}$ )] и регионарной концентрации углекислого газа ( $\text{PgCO}_2$ ).

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 рН<sub>и</sub> 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 [ $\text{PgaCO}_2$  ( $\text{CO}_2\text{-gap}$ )] 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  $p\text{H}_i$ , увеличение  $P_{g\text{CO}_2}$  ( $\text{CO}_2\text{-gap}$ ) более чем в 3,2 раза и ( $P_{g\text{CO}_2}$ ) 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.

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.

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 ННЦТОиТЧ 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 осложнений 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 flap-синдром и стеноз артериального анастомоза.

В раннем посттрансплантационном периоде в 10 (11,6%) случаях наблюдались различные хирургические осложнения, в позднем – в 18 (20,9%).

В раннем посттрансплантационном периоде мы наблюдали различные осложнения, возникшие на фоне кровотечения из ЖКТ - 4 (4,7%) и раны - 1 (1,2%) случай, по 1 (1,2%) случаю мочевого свища, гидронефроз и диффузия трансплантата, инфицирование раны - 1 (1,2%), ранняя лимфоррея - 1 (1,2%), а также пиелонефрит и др. В течение года выявлялись и поздние осложнения, протекающие в виде отторжения трансплантированной почки - 4 (4,6%) случая, рефлюкса и острого пиелонефрита - 5 (5,8%), МКБ - 2 (2,3%), сосудистых осложнений трансплантата - 6 (6,9%), лимфоцеле - 1 (1,2%).

Кровотечение из острых эрозий и язв в различные сроки после трансплантации почек наблюдали у 4 (4,6%) пациентов и 1 гематому забрюшинного пространства. При этом в 2 случаях источником гастродуоденального кровотечения являлись эрозивные и язвенные поражения желудка, в 2 - сочетанное повреждение язвы и двенадцатиперстной кишки.

Распределение больных с острыми желудочными кровотечениями после трансплантации почек показало, что, в основном, отмечался 1 класс - у 2 (50,0%) и 2 класс – также у 2 (50,0%) пациентов.

ФГДС позволяла выявить источник кровотечения и его локализацию. Пациенты с кровотечением из острых эрозий и язв пищеварительного тракта также распределялись в соответствии с эндоскопической классификацией в соответствии с определением кровотечения по J. Forrest. Продолжающееся артериальное кровотечение (F<sub>1</sub> A) имело место у 1 (25,0%) больного после

операции трансплантации почки, продолжающееся венозное кровотечение (F<sub>1</sub>B) – у 1 (25,0%), а также по 1 случаю FIIA и FIII. Для остановки кровотечения из гастродуоденальных язв нами применялись консервативные и эндоскопические методы гемостаза: консервативные методы у 2 пациентов (50,0%) и у 2 (50,0%) эндоскопические.

На основании комплексного обследования и лечения 86 пациентов с ХБП 5 стадии до трансплантации почек разработана «Стратификация риска до- и послеоперационных кровотечений из желудка и ДПК», после оперативного лечения нами выделялись пациенты «группы риска» по развитию после трансплантации осложнений со стороны верхнего отдела пищеварительного тракта.

Операционный стресс, проводимая иммуносупрессия на фоне имевшейся гастропатии при ХБП 5 стадии служили дополнительными факторами риска и развития у части больных в послеоперационном периоде обострения патологии. В раннем послеоперационном периоде среди 86 больных, по данным ФГДС, выявлялись: хронический поверхностный гастрит - у 3 (3,5%), хронический атрофический гастрит - у 1 (1,2%), смешанный гастрит и эзофагит при ФГДС не выявлялся; из 20 больных с эрозиями желудка после лечения неполный вариант обнаруживался у 3 (3,5%), а полное эрозивное поражение желудка - у 2 (2,3%) человек; среди 46 пациентов язва желудка выявлена у 8 (9,3%), а сочетанная язвенная болезнь желудка и ДПК - у 1 (1,2%) пациента.

Проведенное комплексное исследование патогенетических механизмов развития острых эрозий и язв в верхнем отделе пищеварительного тракта, а также острых желудочно-кишечных посттрансплантационных кровотечений показало, что в основе одного из важных звеньев патогенеза их развития лежит оксидантный стресс, развивающийся в результате реперфузионного повреждения слизистой оболочки желудка, особенно в раннем послеоперационном периоде - в первые 3 суток. В связи с этим для снижения реперфузионных повреждений и оксидантного стресса в комплекс

консервативной терапии острых эрозий и язв у этого контингента больных были включены антиоксиданты.

Как показали наши исследования, после трансплантации уже в раннем периоде происходит уменьшение токсичности крови, восстанавливаются процессы микроциркуляции, метаболизма, КОС и электролитного баланса, но сохраняются процессы активации ПОЛ и «оксидантного стресса», также связанные с реперфузионным синдромом после восстановления кровотока у реципиента ишемизированной донорской почки.

Нами проанализированы маркеры ПОЛ и антиоксидантной защиты после трансплантации почки в слизистой желудка на 1-3 сутки и на 7-10 сутки. При этом обнаружены неоднозначные сдвиги МДА, ДК и СОД. Выявлено, что на 1-3 сутки, по сравнению с показателями до лечения, содержание ДК и МДА оказалось повышенным в 1,5 и 1,3 раза соответственно, к контрольной группе - более чем в 3-4 раза. Проведенный анализ содержания СОД в слизистой желудка на 1-3 сутки также показал её снижение на 15,7%, а к контрольной группе - более чем в 2-3 раза.

Результаты желудочной тонометрии слизистой желудка на 1-3 сутки и на 7-10 сутки также показывают неоднозначные сдвиги показателей рН<sub>i</sub>, PgaCO<sub>2</sub> (CO<sub>2</sub>-gap) и PgcO<sub>2</sub>. На 1-3 сутки, как указывалось ранее, после операции под действием реперфузионного синдрома отмечается более выраженное снижение рН<sub>i</sub>, а также повышение показателей PgaCO<sub>2</sub> (CO<sub>2</sub>-gap) и PgcO<sub>2</sub>, по сравнению с показателями при поступлении в клинику до лечения и контрольной группы. Выраженные положительные сдвиги в слизистой оболочке желудка получены на 7-10 сутки, о чем свидетельствуют показатели ПОЛ, антиоксидантной защиты и результаты желудочной тонометрии.

Необходимо отметить, что проведенный мониторинг оксигенации слизистой оболочки желудка и функционального состояния регионарного кровообращения после трансплантации показал наличие негативных

последствий от трансплантации почки, в основном, от маргинальных доноров.

Таким образом, у больных ХБП 5 стадии с гастропатиями после трансплантации почки развиваются различные хирургические осложнения в ранние и поздние сроки, количество и тяжесть которых возрастает при маргинальной трансплантации.

Исследования показали, что при сравнительном анализе применения стандартной техники операции и оптимизированной с наложением модифицированного анастомоза, связанного с маргинальной трансплантацией, при последнем способе наблюдается меньшее количество сосудистых и других осложнений, так как нивелируется риски и факторы, ведущие к тяжелым осложнениям, таким как flap-синдром, стеноз артериального анастомоза и др.

## 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 кровотечений из желудка и ДПК» (рационализаторское предложение «Стратификация риска развития гастропатий, до- и послеоперационных кровотечений из желудка и ДПК у больных хронической болезнью почек 5 стадии» (выдано ГОУ ИПОвСЗ РТ № 3 от 4.05.2021 г.)

2. При использовании донорской маргинальной почки с целью профилактики flap-синдрома, стеноза артериального анастомоза и эндотелиальной дисфункции рекомендуется при формировании сосудистого анастомоза наложение шва изнутри кнаружи (рационализаторское предложение «Хирургический способ профилактики flap-синдрома» (выдано ГОУ ИПОвСЗ РТ № 4 от 4.05.2021 г.).

3. В дооперационном и посттрансплатационном 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 фиброгастродуоденоскопии, 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 фиброгастродуоденоскопией рекомендуется применение эндоскопической тонометрии.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдуллоев С.М. Клинико-эпидемиологические особенности и факторы риска развития хронической болезни почек в Республике Таджикистан: дисс. ... канд.мед.наук. / С.М. Абдуллоев.- Душанбе, 2019.- С. 5–13.
2. Арзуманов С.В. Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / С.В. Арзуманов, И.Г. Ким, В.М. Захаревич.- М.:E-noto, 2014.- 432с.
3. Бикбов Б.Т. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ.- 2014.- № 1 (16).- С. 1–10.
4. Готье С.В. Методологические подходы к организации системы учета в области донорства органов и трансплантации / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2015.- № 4 (17).- С. 8–16.
5. Готье С.В. Современная трансплантология и регенеративная медицина – две части целого / С.В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2018.- № 3 (20).- С. 5.
6. Гулов М.К. Причины дисфункции трансплантата почки и методы её коррекции / М.К. Гулов, Б.С. Пиров // Вестник Авиценны.- 2017.- № 14 (19).- С. 532–536.
7. Гулов М.К. Эпидемиология, факторы риска и диагностика хронической почечной недостаточности / М.К. Гулов, Х.К. Рафиев, С.М. Абдуллоев // Вестник Авиценны.- 2018.- № 2–3 (20).- С. 190–197.
8. Даугердас Д.Т. Руководство по диализу / Д.Т. Даугердас, П.Д. Блейк.- М., 2019.- 744 с.
9. Денисов И.Н. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации / И. Н. Денисов.- Москва – Казань – Ростов-на-Дону, 2014.- 31 с.

10. Диагностика и лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек / И.М. Кутырина [и др.] // Клиническая нефрология.- 2015.- № 4.- С. 4–29.

11. Драчев И.Ю. Оптимизация гемодиализной программы путем онлайн-мониторирования дозы диализа и профилактики синдиализной гипотензии при помощи компьютерного алгоритма управления ультрафильтрацией : автореф. дис. ... канд.мед.наук.- Тверь, 2019.- 24 с.

12. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества / Томилина Н.А. [и др.] // Нефрология и диализ.- 2017.- № 4 (19).- С. 2–94.

13. Икромов Т.Ш. Показатели маркеров эндогенной интоксикации в разных бассейнах сосудистого русла у детей с хронической почечной недостаточностью / Т.Ш. Икромов, А.М.Мурадов, Х. Ибодов // Здравоохранение Таджикистана.- 2016.- № 2 (39).- С. 19–26.

14. Клинико-гемодинамические факторы, влияющие на начальную функцию почечного аллотрансплантата / С.Х. Тагоев [и др.] // Вестник Авиценны.- 2019.- № 2 (21).- С. 279–284.

15. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек / Р.В. Билоус [и др.] // Нефрология и диализ.- 2017.- № 1 (19).- С. 33–52.

16. Клинические рекомендации «Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиафильтрации» / Строков А.Г. [и др.].- М., 2016.- 31 с.

17. Клинические рекомендации: Хроническая болезнь почек (ХБП).- Москва: Ассоциация нефрологов, 2021.- 233 с.

18. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиафильтрации: клинические рекомендации / Строков А.Г. [и др.] // Нефрология.- 2017.- № 3 (21).- С. 92–111.

19. Национальные клинические рекомендации: трансплантация почки.- Москва: Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество», 2016.- 48 с.

20. Некоторые факторы иммунологического риска у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на гемодиализной терапии / Мурадов А.М. [и др.] // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана.- 2020.- Т. 10, № 3 (35).- С. 286–292.

21. Оценка критериев эффективности диализной терапии и коррекции анемии у больных с терминальной стадией хронической болезни почек на этапе предоперационной подготовки при трансплантации / Мурадов А.М. [и др.] // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана.- 2020.- Т. 10, № 1 (33).- С. 30–35.

22. Пинчук В.А. Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы: сравнительная характеристика различных хирургических методик: дисс. ...докт.мед.наук. / Пинчук В.А.- Москва, 208 с.

23. Профилактика эмболизации артериального анастомоза при родственной трансплантации почки от маргинальных доноров / С.С. Исмоилзода [и др.] // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. 2020.- Т. 10, № 3 (35).- С. 253–258.

24. Расширение пула донорства и сравнительная оценка результатов трансплантации почек в республиках Таджикистан и Беларусь / Пиров Б.С. [и др.]. // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения.- 2019.- № 4.- С. 69–74.

25. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г. // Российский кардиологический журнал.- 2017.- № 1 (141).- С. 17–81.

26. Рекомендации Российского диализного общества по оценке качества оказания медицинской помощи при подготовке к началу заместительной почечной терапии и проведении лечения диализными

методами взрослых пациентов с ХБП V стадии / А.М. Андрусев [и др.] // Нефрология и диализ.- 2015.- Т.17, № 1.- С. 10–19.

27. Сушков А.И. Повторная трансплантация почки / А.И. Сушков // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2016.- № 4 (18).- С. 157–169.

28. Трансплантации почек от доноров с расширенными критериями пожилым реципиентам в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского / Н.В. Шмарина [и др.] // Трансплантология.- 2018.- № 3 (10).- С. 175–184.

29. Трансплантология: итоги и перспективы / под. ред С.В. Готье.- М. – Тверь: Триада, 2013.- 304 с.

30. 2017 USRDS Annual Data Report: Executive Summary // American Journal of Kidney Diseases.- 2018.- N 3 (71).- CP. S1–S8

31. A Review of Anesthetic Effects on Renal Function: Potential Organ Protection / N. Motayagheni [et al.] // American Journal of Nephrology.- 2017.- Vol. 46, N 5.- P. 380–389.

32. Akbari V. Effects of probiotic supplementation in patients with type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis / V. Akbari, F. Hendijani // Nutrition Reviews.- 2016.- N 12 (74).- P. 774–784.

33. Andrade L.S. The cross-talk between the kidney and the gut: implications for chronic kidney disease / L.S. Andrade, C.I. de Ramos, L. Cuppari // Nutrire.- 2017.- N 1 (42).- P. 1–14.

34. Atherosclerotic Coronary Artery Disease in Patients With Cardiometabolic Syndrome / S. Miura [et al.] // Cardiology Research.- 2019.- N 2 (10).- P. 69–73.

35. Bacteria as vitamin suppliers to their host: A gut microbiota perspective / J.G. LeBlanc [et al.] // Current Opinion in Biotechnology.- 2013.- Vol. 24, N 2.- P. 160–168.

36. Bacterial translocation in experimental uremia / Almeida Duarte J. B. De [et al.] // Urological Research.- 2004.- N 4 (32).- P. 266–270.

37. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria / J.G. LeBlanc [et al.] // *Microbial Cell Factories*.- 2017.- Vol. 16, N 1.- P. 79.
38. Beyar R. Challenges in Organ Transplantation / R. Beyar // *Rambam Maimonides Medical Journal*.- 2011.- N 2 (2).
39. Bien J. The intestinal microbiota dysbiosis and *Clostridium difficile* infection: Is there a relationship with inflammatory bowel disease? / J. Bien, V. Palagani, P. Bozko // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*.- 2013.- Vol. 6, N 1.- P. 53–68.
40. Biochemical and clinical impact of organic uremic retention solutes: A comprehensive update / R. Vanholder [et al.] // *Toxins*.- 2018.- Vol. 10, N 1.
41. Biomarkers of cardiovascular disease and mortality risk in patients with advanced CKD / J. Sun [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*.- 2016.- N 7 (11).- P. 1163–1172.
42. Bobulescu I.A. Renal Transport of Uric Acid: Evolving Concepts and Uncertainties / I.A. Bobulescu, O.W. Moe // *Advances in Chronic Kidney Disease*.- 2012.- Vol. 19, N 6.- P. 358–371.
43. Cell Biology of Ischemia/Reperfusion / T. Kalogeris [et al.]- Injury Elsevier Inc, 2012.- P. 229–317.
44. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora / N.D. Vaziri [et al.] // *Kidney International*.- 2013.- N 2 (83).- P. 308–315.
45. Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors Assessment among Diabetes Mellitus Patients at A Tertiary Hospital, Northwest Ethiopia / S. Damtie [et al.] // *Ethiopian journal of health sciences*.- 2018.- N 6 (28).- P. 691–700.
46. Chronic kidney disease severely deteriorates the outcome of gastrointestinal bleeding: A meta-analysis / R. Hågendorn [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*.- 2017.- Vol. 47 (23).- P. 8415–8425.

47. Circulating endotoxemia: A novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease / C.W. McIntyre [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*.- 2011.- N 1 (6).- P. 133–141.
48. Clinical risk implications of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation compared with the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation for estimated GFR / K. Matsushita [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*.- 2012.- N 2 (60).- P. 241–249.
49. Coagulation and Fibrinolysis in Kidney Graft Rejection / G. Stallone [et al.] // *Frontiers in Immunology*.- 2020.- N. 11.- P. 1807.
50. Colonic contribution to uremic solutes / P.A. Aronov [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*.- 2011.- N 9 (22).- P. 1769–1776.
51. Cooper J.E. Acute kidney injury in kidney transplantation / J.E. Cooper, A.C. Wiseman // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*.- 2013.- Vol. 22, N 6.- P. 698–703.
52. Death after Kidney Transplantation: An Analysis by Era and Time Post-Transplant / T. Ying [et al.] // *Clinical Epidemiology*.- 2020.- Vol. 31.- P. 2887–2899.
53. Denecke C. Innate and adaptive immune responses subsequent to ischemia-reperfusion injury in the kidney / C. Denecke, S.G. Tullius // *Progres en Urologie*.- 2014.- N 24, Suppl.1
54. Denic A. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney / A. Denic, R.J. Glassock, A.D. Rule // *Advances in Chronic Kidney Disease*.- 2016.- Vol. 23, N 1.- P. 19–28.
55. Detection of transplant renal artery stenosis: determining normal velocities at the renal artery anastomosis / K.A. Robinson [et al.] // *Abdominal Radiology*.- 2017.- N 1 (42).- P. 254–259.
56. Dietary approach to recurrent or chronic hyperkalaemia in patients with decreased kidney function / A. Cupisti [et al.] // *Nutrients*.- 2018.- N 3 (10).
57. Digestive System Disease and Sudden Death Springer Singapore / S. Qi [et al.] // *Sudden Death*.- 2020.- Vol.19.- P. 369–422.

58. Dineen R. Factors impacting on the action of glucocorticoids in patients receiving glucocorticoid therapy / R. Dineen, P.M. Stewart, M. Sherlock // *Clinical Endocrinology*.- 2019.- Vol. 90, N 1.- P. 3–14.
59. Diversity and enterotype in gut bacterial community of adults in Taiwan / C. Liang [et al.] // *BMC Genomics*.- 2017.- N S1 (18).- P. 932.
60. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution / S. Bunyavanich [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.- 2016.- N 4 (138).- P. 1122–1130.
61. EBPG guideline on dialysis strategies / J. Tattersall [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*.- 2007.- N. 22, Suppl. 2.
62. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: A European Renal Best Practice (ERBP) position statement / U. Heemann [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*.- 2011.- Vol. 26, N 7.- C. 2099–2106.
63. Endotoxemia is associated with acute coronary syndrome in patients with end stage kidney disease / C.C. Hsu [et al.] // *BMC Nephrology*.- 2017.- N 1 (18).
64. Epidemiology, risk factors, and clinical impact of early post-transplant infection in older kidney transplant recipients: the Korean organ transplantation registry study / J.S. Kim [et al.] // *BMC Geriatrics*.- 2020.- N 1 (20).- P. 1–12.
65. Expansion of Urease- and Uricase-Containing, Indole- and p-Cresol-Forming and Contraction of Short-Chain Fatty Acid-Producing Intestinal Microbiota in ESRD / J. Wong [et al.] // *American Journal of Nephrology*.- 2014.- N 3 (39).- P. 230–237.
66. Fogo A.B. Mechanisms of progression of chronic kidney disease / A.B. Fogo // *Pediatric Nephrology*.- 2007.- Vol. 22, N 12.- P. 2011–2022.
67. Förster C. Tight junctions and the modulation of barrier function in disease / C. Förster // *Histochemistry and Cell Biology*.- 2008.- Vol. 130, N 1.- P. 55–70.

68. Gastrointestinal complications after kidney transplantation / R. Gioco [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*.- 2020.- T. 26, N 38.- P. 5797–5811.
69. Gastrointestinal complications in patients with chronic kidney disease- A 5-year retrospective study from a tertiary referral center / R. Thomas [et al.] // *Renal Failure*.- 2013.- N 1 (35).- P. 49–55.
70. Genetic and environmental risk factors for chronic kidney disease / G.T. Obrador [et al.] // *Kidney International Supplements*.- 2017.- Vol. 7, N 2.- P. 88–106.
71. Glucocorticoid therapy and adrenal suppression / D. Benc [et al.] // *Medicinski pregled* *Medical review*.- 2017.- N 11–12 (70).- C. 465–471.
72. Gut hormones and gut microbiota: implications for kidney function and hypertension / B. Afsar [et al.]. // *Journal of the American Society of Hypertension*.- 2016.- Vol. 10, N 12.- P. 954–961.
73. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention / R. Liu [et al.] // *Nature Medicine*.- 2017.- N 7 (23).- P. 859–868.
74. Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities / A. Nallu [et al.] // *Translational Research*.- 2017.- Vol. 179.- P. 24–37.
75. Gut microbiota, the pharmabiotics they produce and host health / Patterson E. [et al.].- Cambridge University Press, 2014.
76. Hasan N. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation / N. Hasan, H. Yang // *PeerJ*.- 2019.- N 8.
77. Havenaar R. Intestinal health functions of colonic microbial metabolites: A review / R. Havenaar // *Beneficial Microbes*.- 2011.- N. 2.- P. 103–114.
78. Hemostatic abnormalities in severe renal failure: Do they bark or bite? / A. Mohapatra [et al.] // *Indian Journal of Nephrology*.- 2018.- N 2 (28).- P. 135–142.

79. Hill D.A. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis / D.A. Hill, D. Artis // *Annual Review of Immunology*.- 2010.- Vol. 28.- P. 623–667.
80. Histopathological features of mucosa atrophy in atrophic body gastritis / A.J.A. Barbosa [et al.] // *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*.- 2016.- N 1 (52).- P. 50–54.
81. Horvat L.D. Global trends in the rates of living kidney donation / L.D. Horvat, S.Z. Shariff, A.X. Garg // *Kidney International*.- 2009.- N 10 (75).- P. 1088–1098.
82. Hypergastrinemia / S. Dacha [et al.] // *Gastroenterology Report*.- 2015.- Vol. 3, № 3.- P. 201–208.
83. Iemsawatdikul K. Renal vein thrombosis. / K. Iemsawatdikul, H.E. Daldrup-Link.- Cambridge University Press, 2012.- P. 252–254.
84. Impact of Gut Dysbiosis on Neurohormonal Pathways in Chronic Kidney Disease / N. Jazani [et al.] // *Diseases*.- 2019.- N 1 (7).- P. 21.
85. Impaired Gut Epithelial Tight Junction Expression in Hemodialysis Patients Complicated with Intradialytic Hypotension / T.K. Wu [et al.] // *BioMed Research International*.- 2018.- P. 2670312
86. Indoxyl sulfate, a uremic toxin, stimulates reactive oxygen species production and erythrocyte cell death supposedly by an organic anion transporter 2 (OAT2) and NADPH oxidase activity-dependent pathways / G.F. Dias [et al.] // *Toxins*.- 2018.- N 7 (10).
87. Inflammation and oxidative stress in chronic kidney disease—potential therapeutic role of minerals, vitamins and plant-derived metabolites / S.F. Rapa [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*.- 2020.- Vol. 21, N 1.
88. Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome / S. Mihai [et al.] // *Journal of Immunology Research*.- 2018.- N. 8.

89. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs / L. Chen [et al.] // *Oncotarget*.- 2018.- Vol. 9, N 6.- P. 7204–7218.
90. Influence of *Helicobacter pylori* virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders / S. Nejati [et al.] // *Microbial Pathogenesis*.- 2018.- N. 117.- P. 43–48.
91. Ischemia and Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Relevant Mechanisms in Injury and Repair / G.J. Nieuwenhuijs-Moeke [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*.- 2020.- N 1 (9).- P. 253.
92. Ischemia/reperfusion injury revisited: An overview of the latest pharmacological strategies / R.O.S. Soares [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*.- 2019.- Vol. 20, N 20.
93. Jo J.H. Research Techniques Made Simple: Bacterial 16S Ribosomal RNA Gene Sequencing in Cutaneous Research / J.H. Jo, E.A. Kennedy, H.H. Kong // *Journal of Investigative Dermatology*.- 2016.- Vol. 136, N 3.- P. e23–e27.
94. Kalluri H.V. Current state of renal transplant immunosuppression: Present and future / H.V. Kalluri // *World Journal of Transplantation*.- 2012.- N 4 (2).- P. 51.
95. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update / T.A. Ikizler [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*.- 2020.- N 3 (76).- P. S1–S107.
96. Kher A. The living kidney donor evaluation: Focus on renal issues / A. Kher, D.A. Mandelbrot // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*.- 2012.- N 2 (7).- P. 366–371.
97. Kotanko P. Intestinal bacterial microflora - A potential source of chronic inflammation in patients with chronic kidney disease / P. Kotanko, M. Carter, N.W. Levin // *Nephrology Dialysis Transplantation*.- 2006.- Vol. 21, N 8.- P. 2057–2060.
98. Lau W.L. The Gut as a Source of Inflammation in Chronic Kidney Disease / W.L. Lau, K. Kalantar-Zadeh, N.D. Vaziri // *Nephron*.- 2015.- N 2 (130).- P. 92–98.

99. Lauwers G.Y. Infections of the Gastrointestinal Tract / G.Y. Lauwers, M. Mino-Kenudson, R.L. Kradin.- Elsevier, 2018.- P. 232–271.
100. Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation / T. Lawrence // Cold Spring Harbor perspectives in biology.- 2009.- Vol. 1, N 6.
101. Leong K.G. Renal transplant ultrasound: The nephrologist's perspective / K.G. Leong, P. Coombs, J. Kanellis // Australasian Journal of Ultrasound in Medicine.- 2015.- N 4 (18).- P. 134–142.
102. Leser T.D. Better living through microbial action: The benefits of the mammalian gastrointestinal microbiota on the host / T.D. Leser, L. Mølbak // Environmental Microbiology.- 2009.- Vol. 11, N 9.- P. 2194–2206.
103. Li A. The effect of ketoanalogues on chronic kidney disease deterioration: A meta-analysis / A. Li, H.Y. Lee, Y.C. Lin // Nutrients.- 2019.- N 5 (11).
104. Management of hyperkalemia in patients with kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology / S. Bianchi [et al.] // Journal of Nephrology.- 2019.- N 4 (32).- P. 499–516.
105. Martin D. Banking on Living Kidney Donors – a New Way to Provide and Preserve Opportunities for Donation / D. Martin, G.M. Danovitch // Transplantation.- 2017.- Vol. 101.- P. S12.
106. Masoodi M. Etiology and outcome of acute gastrointestinal bleeding in iran:a review article. / M. Masoodi, M. Saberifiroozi // Middle East journal of digestive diseases.- 2012.- N 4 (4).- P. 193–8.
107. Microbial ecology along the gastrointestinal tract / E.T. Hillman [et al.] // Microbes and Environments.- 2017.- Vol. 32, N 4.- P. 300–313.
108. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences / Y.Y. Chen [et al.] // Journal of Translational Medicine.- 2019.- N 1 (17).- P. 5.
109. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics / P.H. Pun [et al.] // Kidney International.- 2011.- N 2 (79).- P. 218–227.

110. Multidimensional Classification of Dialysis Membranes / C. Ronco [et al.] // *Contributions to Nephrology*.- 2017.- Vol. 191.- P. 115–126.
111. Narum S. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis / S. Narum, T. Westergren, M. Klemp // *BMJ Open*.- 2014.- N 5 (4).
112. Nehring S.M. Cerebral Edema / S.M. Nehring, P. Tadi, S. Tenny.- StatPearls Publishing, 2021.
113. Oral activated charcoal adsorbent (AST-120) ameliorates chronic kidney disease-induced intestinal epithelial barrier disruption / N.D. Vaziri [et al.] // *American Journal of Nephrology*.- 2013.- N 6 (37).- P. 518–525.
114. Oxidative Storm Induced by Tryptophan Metabolites: Missing Link between Atherosclerosis and Chronic Kidney Disease / I. Kwiatkowska [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.- 2020.- N. 2
115. Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature / V. Liakopoulos [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.- 2017.- N. 3.
116. Papandreou C. Trimethylamine n-oxide in relation to cardiometabolic health—cause or effect? / C. Papandreou, M. Moré, A. Bellamine // *Nutrients*.- 2020.- Vol. 12, N 5.
117. Pawelec G. Inflammation, ageing and chronic disease / G. Pawelec, D. Goldeck, E. Derhovanessian // *Current Opinion in Immunology*.- 2014.- Vol. 29, N 1.- P. 23–28.
118. Peptic Ulcer Disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options / L. Kuna [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*.- 2019.- N 2 (8).- P. 179.
119. Phosphate binders in patients with chronic kidney disease / S. Chan [et al.] // *Australian Prescriber*.- 2017.- N 1 (40).- P. 9–14.
120. Post-transplant complications High incidence of gastrointestinal tract bleeding after autologous stem cell transplant for primary systemic amyloidosis / S.Kumar [et al.] // *Bone Marrow Transplant*.- 2001.- Vol. 28 (4).- P. 381-5.

121. Prasad N. Hemodialysis in Asia / N. Prasad, V. Jha // *Kidney Diseases*.- 2015.- N 3 (1).- P. 165–177.
122. Pre-existing arteriosclerotic intimal thickening in living-donor kidneys reflects allograft function / T. Sofue [et al.] // *American Journal of Nephrology*.- 2012.- N 2 (36).- P. 127–135.
123. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury / M. Mittal [et al.] // *Antioxidants and Redox Signaling*.- 2014.- Vol. 20, N 7.- P. 1126–1167.
124. Reboldi A. Peyer's patches: Organizing B-cell responses at the intestinal frontier / A. Reboldi, J.G. Cyster // *Immunological Reviews*.- 2016.- N 1 (271).- P. 230–245.
125. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among end-stage renal disease patients / H. Wasse [et al.] // *Kidney International*.- 2003.- N 4 (64).- P. 1455–1461.
126. Rogero M.M. Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids / M.M. Rogero, P.C. Calder // *Nutrients*.- 2018.- Vol. 10, N 4.
127. Role of endothelial-to-mesenchymal transition induced by TGF- $\beta$ 1 in transplant kidney interstitial fibrosis / Z. Wang [et al.] // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*.- 2017.- N 10 (21).- P. 2359–2369.
128. Role of short chain fatty acid receptors in intestinal physiology and pathophysiology / M. Priyadarshini [et al.] // *Comprehensive Physiology*.- 2018.- N 3 (8).- P. 1065–1090.
129. Role of the gut microbiome in Uremia: A potential therapeutic target / A. Ramezani [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*.- 2016.- N 3 (67).- P. 483–498.
130. Ronco C. Haemodialysis membranes / C. Ronco, W.R. Clark // *Nature Reviews Nephrology*.- 2018.- Vol. 14, N 6.- C. 394–410.
131. Rooks M.G. Gut microbiota, metabolites and host immunity / M.G. Rooks, W.S. Garrett // *Nature Reviews Immunology*.- 2016.- Vol. 16, N 6.- P. 341–352.

132. Saklayen M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome / M.G. Saklayen // *Current Hypertension Reports*.- 2018.- Vol. 20, N 2.
133. Salvadori M. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: Pathogenesis and treatment / M. Salvadori, G. Rosso, E. Bertoni // *World Journal of Transplantation*.- 2015.- N 2 (5).- P. 52.
134. Santacoloma Osorio M. Manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad renal crónica / M. Santacoloma Osorio, G. Camilo Giraldo // *Revista Colombiana de Nefrología*.- 2017.- N 1 (4).- P. 17.
135. Segall L. Heart failure in patients with chronic kidney disease: A systematic integrative review / L. Segall, I. Nistor, A. Covic // *BioMed Research International*.- 2014.- P. 937398.
136. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease a systematic review and meta-analysis / S.C. Palmer [et al.] // *JAMA.- Journal of the American Medical Association*.- 2011.- Vol. 305, N 11.- P. 1119–1127.
137. Smyth A. End-stage renal disease and renal replacement therapy in older patients / A. Smyth // *Nephro-Urology Monthly*.- 2012.- Vol. 4, N 2.- P. 425–430.
138. Snelson M. Modulation of the Gut Microbiota by Resistant Starch as a Treatment of Chronic Kidney Diseases: Evidence of Efficacy and Mechanistic Insights / M. Snelson, N.J. Kellow, M.T. Coughlan // *Advances in Nutrition*.- 2019.- Vol. 10, N 2.- P. 303–320.
139. Stool sampling and DNA isolation kits affect DNA quality and bacterial composition following 16S rRNA gene sequencing using MiSeq Illumina platform / P. Videnska [et al.] // *Scientific Reports*.- 2019.- N 1 (9).
140. TEER Measurement Techniques for In Vitro Barrier Model Systems / B. Srinivasan [et al.] // *Journal of Laboratory Automation*.- 2015.- Vol. 20, N 2.- P. 107–126.

141. The association between macroscopic arteriosclerosis of the renal artery, microscopic arteriosclerosis, organ discard, and kidney transplant outcome / A. Keijbeck [et al.] // *Transplantation*.- 2020.- N 12 (104).- P. 2567–2574.
142. The influence of deceased donor age and old-for-old allocation on kidney transplant outcome / C. Moers [et al.] // *Transplantation*.- 2009.- N 4 (88).- P. 542–552.
143. The influence of inflammation on anemia in CKD patients / Gluba-A. Brzózka [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*.- 2020.- Vol. 21, N 3.
144. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism / G. Den Besten [et al.] // *Journal of Lipid Research*.- 2013.- Vol. 54, N 9.- P. 2325–2340.
145. The role of the gastrointestinal tract and microbiota on uremic toxins and chronic kidney disease development / D. Briskey [et al.] // *Clinical and Experimental Nephrology*.- 2017.- Vol. 21, N 1.- P. 7–15.
146. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: A systematic review / R. Vanholder [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*.- 2014.- Vol. 25, N 9.- P. 1897–1907.
147. Three Cases of Gastric Antral Vascular Ectasia in Chronic Renal Failure / A. Iguchi [et al.] // *Case Reports in Nephrology and Urology*.- 2011.- N 1 (1).- P. 15–19.
148. Tissue Elasticity Quantification by Acoustic Radiation Force Impulse for the Assessment of Renal Allograft Function / W.-Y. He [et al.] // *Ultrasound in Medicine & Biology*.- 2014.- N 2 (40).- P. 322–329.
149. TMAO is Associated with Mortality: Impact of Modestly Impaired Renal Function / E.G. Gruppen [et al.] // *Scientific Reports*.- 2017.- Vol. 1 (7).
150. Toh J.W.T. Pathways of gastric carcinogenesis, helicobacter pylori virulence and interactions with antioxidant systems, vitamin C and phytochemicals / J.W.T. Toh, R.B. Wilson // *International Journal of Molecular Sciences*.- 2020.- Vol. 21, N 17.- P. 1–45.

151. Transplant renal artery stenosis caused by the stretch of an artery branch: A case report and literature review / Li X. [et al.] // *BMC Nephrology*.- 2018.- N 1 (19).
152. Transplant renal artery stenosis: Clinical manifestations, diagnosis and therapy / W. Chen [et al.] // *Clinical Kidney Journal*.- 2015.- N 1 (8).- P. 71–78.
153. Tremaroli V. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism /V. Tremaroli, F. Bäckhed // *Nature*.- 2012.- Vol. 489, N 15.- P. 242–249.
154. Trimethylamine-N-Oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation / B.J. Bennett [et al.] // *Cell Metabolism*.- 2013.- N 1 (17).- P. 49–60.
155. Turgut F. Challenges Associated with Managing End-Stage Renal Disease in Extremely Morbid Obese Patients: Case Series and Literature Review / F. Turgut, E.M. Abdel-Rahman // *Nephron*.- 2017.- Vol. 137, N 3.- P. 172–177.
156. Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium / N.D. Vaziri [et al.] // *American Journal of Nephrology*.- 2012.- N 5 (36).- P. 438–443.
157. Vancamelbeke M. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease / M. Vancamelbeke, S. Vermeire // *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*.- 2017.- Vol. 11, N 9.- P. 821–834.
158. Vaziri N.D. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: The nature, mechanisms, consequences and potential treatment / N.D. Vaziri, Y.Y. Zhao, M.V. Pahl // *Nephrology Dialysis Transplantation*.- 2016.- N 5 (31).- P. 737–746.
159. Vaziri N.D. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: A major link to inflammation and uremic toxicity / N.D. Vaziri // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*.- 2012.- Vol. 21, N 6.- P. 587–592.

160. Vaziri N.D. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease / N.D. Vaziri, J. Yuan, K. Norris // *American Journal of Nephrology*.- 2013.- N 1 (37).- P. 1–6.

161. Vouchers for future kidney transplants to overcome «chronological incompatibility» between living donors and recipients /J.L. Veale [et al.] // *Transplantation*.- 2017.- N 9 (101).- P. 2115–2119.

162. Wanner C. C-reactive protein and uremia / C. Wanner, C. Drechsler, V. Krane // *Seminars in Dialysis*.- 2009.- N 4 (22).- P. 438–441.

163. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases / E. Rinninella [et al.] // *Microorganisms*.- 2019.- N 1 (7).- P. 14.

164. Wu H.J. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity / H.J. Wu, E. Wu // *Gut Microbes*.- 2012.- Vol. 3, N 1.- P. 4.

165. Zhao J. The Transplantation Operation and Its Surgical Complications In Tech / J. Zhao, Z. Gao, K. Wang.- Jorge Ortiz and Jason Andre, Intech Open, 2011. DOI: 10.5772/17300.

166. Zheng L. Physiologic hypoxia and oxygen homeostasis in the healthy intestine. A review in the theme: Cellular responses to hypoxia / L. Zheng, C.J. Kelly, S.P. Colgan // *American Journal of Physiology - Cell Physiology*.- 2015.- N 6 (309).- P. C350–C360.