

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Первый заместитель генерального  
директора ФГБУ ГНЦ ФМБЦ  
им. А.И. Бурназяна  
профессор д.м.н, А.Ю. Бушманов



### **ОТЗЫВ**

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Саймухидинова Махмадсафар Махмадрозиковича на тему «Морфофункциональные изменения в слизистой оболочке толстой кишки до и после аллотрансплантации почки» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.17-Хирургия; 14.01.24 - Трансплантология и искусственные органы.

#### **Актуальность проблемы.**

Пациенты с хронической почечной недостаточностью (ХБП) встречаются довольно часто в различных регионах мира в среднем с частотой 100-1200 человек на 1 млн. населения. Используемое в настоящее время активные методы лечения больных с ХБП – гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки позволяют существенно повысить выживаемость больных.

На сегодня в мире группа больных с ХБП, получившие лечение методами диализа составляют более 1 млн. человек. В настоящее время известно, что наиболее эффективным методом лечения больных с хронической болезнью почек (ХБП) является трансплантация почек.

Необходимо отметить, что у больных с ХБП вследствие нарушения функции почек первым барьером для эвакуации азотистых шлаков и эндотоксинов становится слизистая кишки. В дальнейшем у пациентов с ХБП развивается значительные морфологические изменения, проявляющаяся постепенным формированием атрофических изменений в слизистой прямой и толстой кишки.

Следует также отметить, что применение активных методов лечения (гемодиализ, трансплантация почек, перитонеальный диализ и т.д.) приводят у ряда больных к прогрессированию поражения толстой кишки.

Многие авторы считают, что поражение слизистой толстой и прямой кишки при этом связано с транслокацией бактерий, а также воздействием иммуносупрессивных препаратов.

В настоящее время важное значение в развитии пострасплатационных осложнений со стороны толстой кишки в хирургии ХБП 5 стадией отводят ишемическим повреждениям толстой кишки. Механизмы развития, которых требует дальнейшего изучения.

Необходима, также разработка и усовершенствования комплексных методов профилактики и лечения морфофункциональных изменений в толстой кишке у больных с ХБП и у пациентов после трансплантации почек.

*Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендации, сформулированных в диссертации.*

Впервые установлено, что по мере прогрессирования ХБП в слизистой оболочке толстой и прямой кишки наблюдается изменения характерные для «нефротического» и «уремического» колита и проктита.

Впервые для диагностики морфофункциональных изменений в слизистой толстой кишки у больных с ХБП. С помощью ультразвукового сканирования и ультразвукового доплеровского картирования кровотока установлено, что важное место в патогенезе пострасплатационных ишемических повреждений толстой кишки отводится количественному и качественному изменению содержания продуктов ПОЛ в слизистой, кровообращения в сосудах толстой кишки.

Впервые установлено, что одним из факторов риска развития пострасплатационных осложнений является пересадка почек от маргинальных доноров.

Разработаны комплексные методы консервативной антигипоксической и антиоксидантной профилактики и лечения пострасплатационных осложнений.

*Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.*

Для клинической практики предложен новый способ диагностики «нефротических» и «уремических» колитов. Разработаны оригинальные методы комплексного консервативного лечения и профилактики клинических пострасплатационных повреждений толстой кишки.

Разработаны методы для диагностики морфофункциональных изменений в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХБП). Разработаны комплексные методы консервативной антигипоксической и антиоксидантной профилактики и лечения пострасплатационных осложнений.

*Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.*

Результаты и выводы диссертации Саймухидинова М.М. могут быть успешно внедрены в работу центров трансплантации органов, что представляется важным в связи с расширением количества центров трансплантации, а также в преподавание вопросов трансплантации почки в высших учебных заведениях, а также на последипломном этапе.

*Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений.*

Научные положения диссертационной работы соответствуют основной цели и задачам исследования. Автором проверен подробный и тщательный анализ 166 современных источников научной литературы, отражающих текущий опыт российских, так и зарубежных ученых по теме диссертационного исследования. Использованные в научной работе материалы и методы являются современными, высоко достоверными, их применение обоснованно и достаточно.

Приведенные автором результаты соответствуют методам исследования, представляются достоверными. Для анализа полученных данных автором использован современный научный математический аппарат, сделанные выводы логичны и соответствуют полученным данным. Выводы и рекомендации также соответствуют поставленной цели и задачам.

*Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания к работе.*

Диссертация Саймухидинова М.М. является завершённым научным трудом, имеет логичную структуру, иллюстрирована 26 таблицами и 19 рисунками с соответствием с действующими требованиями. Работа изложена на 142 страницах, в 6 главах. Исходя из содержания работы, задачи, поставленные автором, представляются решенными, а цель работы достигнута. Диссертационная работа обладает должной научной новизной, теоретической и практической значимостью.

В главе 1 автор выполнил обзор данных научной литературы, в котором описаны этиология, патогенез и диагностика морфофункциональных изменений в толстой кишке у больных с хронической болезнью почек до и после трансплантации почки, факторы риска толстокишечных осложнений у больных с хронической болезнью почек до и после трансплантации почки, влияние методов заместительной почечной терапии на гастроинтестинальные осложнения до и после трансплантации почки.

Во главе 2 диссертации, посвященной материалам и методам исследования, работа основывается на анализе клинических наблюдений и результатов лечения 120 пациентов, которым были выполнены операции по трансплантации почки с последующим проведением реабилитационных мероприятий в государственном учреждении «Национальный научный центр трансплантации органов и тканей человека (ННЦТОиТЧ) Министерства

здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан в период с 2014 по 2021 годы. Представлены дизайн и методология исследования, перечислены и описаны применявшиеся методы функциональных, инструментальных и лабораторных исследований, выделены факторы, изучению которых посвящена основная часть работы. Автором применяются современные и объективные методы клинического исследования, современные методики статистического анализа.

В главе 3, автором произведена оценка клинических, эндоскопических и морфофункциональных изменений в толстой и прямой кишке у больных с хронической болезнью почек до трансплантации почек. Изучение клинических проявлений у пациентов, страдающих ХБП, выявило, что у 74 (61,67%) из общего числа 120 пациентов были различные жалобы. У 56,67% пациентов, страдающих ХБП, отмечалось снижение аппетита различной степени тяжести, а 72 (60,0%) - предъявляли жалобы на нарушения стула. Среди прочих симптомов 39 пациентов страдали от запоров, 17 (14,17%) от поноса и в 6 случаях беспокоились о чередовании запоров и поносов. Между тем, болевые ощущения различной степени тяжести в животе имели место у 46,67% пациентов с ХБП. Лишь в 4 случаях у пациентов отмечали мелену, а в 12 случаях - метеоризм.

Исследование причин для снижения аппетита и расстройств стула было проведено в связи с уремической интоксикацией. Жалобы на мелену (n=4) в общей сложности связаны с применением пациентами препаратов железа. При исследовании лабораторных показателей крови, наряду с изменениями характерных для ХБП выражающийся повышением уровня креатинина, мочевины и различной степени выраженности СКФ до 20% (больше в терминальной стадии ХБП).

Гиперкалиемия обнаружена у 57 (47,5%) больных и находилось в пределах 5,4-7,0 ммоль/л. Гипопротеинемия и гиперхолестеринемия были обнаружены в 68% и 54% случаев соответственно. При этом уровень общего белка оставался в пределах от 53,6 до 64,7 г/л, а уровень холестерина - между 5,4 и 11,4 ммоль/л. В 7% наблюдений отмечалось повышение аминотрансфераз, общего билирубина и щелочной фосфатазы (ЩФ) у 9% больных, страдающих ХБП и поражением пищеварительного тракта. Таким образом, клиническое проявление поражений толстой кишки атипичное и весьма скудное. Показатели лабораторных данных, больше подтверждают степень изменений обусловленной гиперазотемией.

Анализ результатов эндоскопического и рентгенологического исследования толстой и прямой кишки у больных с хронической болезнью почек показал, что эндоскопические и рентгенологические методы исследования позволяют выявить в слизистой оболочке толстой и прямой кишок при ХБП характерные морфологические изменения при «нефротическом» и «уремическом» колите.

Комплексное ультразвуковое исследование толстой кишки у больных с хронической болезнью почек показывают, что у больных с ХБП по мере увеличения гиперазотемии происходит значительные нарушения

кровообращения в стенке толстой кишки, которое в дальнейшем способствуют развитию морфофункциональных ее нарушений.

Изучение морфологических и биохимических изменений в слизистой оболочке толстой кишки у больных с хронической болезнью почек у больных с ХБП наблюдается значительные морфофункциональные и биохимические изменения в толстой кишке, обусловленные как повреждающими действиями азотистых шлаков, так и оксидантной интоксикацией.

Результаты специальных клиничко-лабораторных и морфологических исследований у больных с ХБП, показывают, что слизистая оболочка толстой кишки в значительной степени морфологически изменена. Дополнительное повреждение слизистой оболочки толстой кишки при проведении активных методов лечения приводит к ещё более выраженным изменениям и возникновению осложнений.

Глава 4 посвящена изучению патогенеза и лечению пострасплатационных осложнений со стороны толстой кишки. После выполнения 120 родственных пересадок почек в 45 наблюдениях наблюдали пострасплатационные осложнения. При этом в 32 случаях эти осложнения характеризовались различной степени выраженности кишечным кровотечением (n=28) и перфорацией острых кишечных язв (n=4). Для выяснения этиопатогенетических механизмов риска развития этих осложнений нами были изучены до и пострасплатационные факторы, которые могли негативно влиять на течение пострасплатационного периода. При изучении ишемически-реперфузионных повреждений толстой кишки в пострасплатационном периоде у больных с хронической болезнью почек были проведены морфологические исследования биоптатов почечного трансплантата, полученных на дооперационном и интраоперационном этапах. Установлено, что предшествующее изменения в донорских почках в дальнейшем способствует развитию осложнений, непосредственно связанных с почечным трансплантатом (острое отторжение, дисфункция почечного трансплантата) и тяжелых осложнений со стороны толстой кишки, особенно у реципиентов, получивших почки от маргинальных доноров.

Исследование показателей процессов ПОЛ в биоптатах почек у доноров с различной возрастной группы показало, что в биоптатах почек содержание продуктов ПОЛ чрезмерно высокие. Высокие концентрации продуктов ПОЛ в биоптатах в дальнейшем способствуют выраженным морфологическим изменениям в паренхиме почек с развитием ишемии и микроциркуляторных нарушений. Полученная информация говорит о том, что в пострасплатационном периоде ишемические повреждения почечного трансплантата могут вызвать морфологические изменения слизистой оболочки толстой кишки. Однако, наибольшую угрозу для жизнеобеспечения представляет ИРП. Ишемическо-реперфузионное повреждение возникает при восстановлении кровотока в почечном трансплантате через лечебные процедуры. При ИРП поступление молекулярного кислорода, и превращение его в реактивные формы, является

мощным окислителем, который наносит вред клеточным мембранам и активизируют выработку эйкосаноидов, тромбоксанов и лейкотриенов. Эти процессы также приводят к усилению экспрессии адгезивных молекул и угрозе для эндотелия.

Критическое увеличение содержания продуктов ПОЛ в плазме крови вследствие поступления их из ишемизированной трансплантированной почки в результате реперфузии в дальнейшем способствует повреждению слизистой толстой кишки, которая заблаговременно до трансплантации почек изменена вследствие ХБП. При морфологическом исследовании биоптатов почек в реперфузионном периоде, наблюдали значительные морфологические изменения. Биопсия почечного трансплантата у 3 больных в конце первых суток после аллотрансплантации почек показала, что процессы реперфузионного повреждения почек продолжается. Заметное увеличение содержания ПОЛ в крови организма может быть вызвано критической ишемией и реперфузионными токсинами, что в дальнейшем может оказаться ключевым фактором, определяющим глубину и возможность обратимости повреждений слизистой тонкой и толстой кишки в период после трансплантации.

Исследование содержания продуктов ПОЛ в крови у больных с перфорацией острых язв тонкой и толстой кишки свидетельствовали об этом. Так, в крови у пациентов с перфорацией тонкой и толстой кишки обнаружено выраженное увеличение содержания ДК -  $2,5 \pm 0,4$  ЕдЕ, МДА -  $4,3 \pm 0,2$  нм/мг и витамина Е -  $1,4 \pm 0,07$  мг% вызывающее реперфузионную ишемию стенки кишки с последующим развитием перфорации и кровотечением.

Проведенные биохимические и морфологические исследования показали, что ишемически-реперфузионные повреждения толстой кишки в посттрансплантационном периоде происходят на фоне уже имеющийся морфологических изменений в толстой кишке, обусловленной ХБП.

На основании проведенных морфологических и биохимических исследований нами разработана патогенетическая концепция развития повреждений толстой кишки при аллотрансплантации почки.

Автором произведено комплексное лечение послеоперационных осложнений при трансплантации почек. В 13 (46,4%) наблюдениях кишечное кровотечение носило легкой степени тяжести, в 10 (35,7%) - средней тяжести и в 5 (17,8%) – тяжелой степени кровотечения.

Наряду с кишечными кровотечениями в 4 случаях из 32 в раннем посттрансплантационном периоде у пациентов наблюдали перфорации острых язв с явлениями распространенного перитонита, требующей неотложной релапаротомии.

Для лечения кишечных кровотечений в 26 наблюдениях применяли комплексную гемостатическую терапию, лишь в 2 наблюдениях прибегали к эндоскопическому гемостазу. Следует отметить, что в большинстве случаев ( $n=21$ ) острые посттрансплантационные осложнения со стороны органов пищеварения возникали на фоне осложнений со стороны почечного

трансплантата и зоны операции, которые в значительной степени затрудняли лечение. На основании полученных новых данных о патогенезе осложнений со стороны дистальных отделов пищеварительного тракта в комплекс консервативной терапии и профилактики посттрансплантационных осложнений предложена новая схема лечения.

Результаты исследований показали, что реамберин проявляет высокую клиническую эффективность при лечении данных повреждений, что подтверждается как отсутствием, так и снижением частоты возникновения осложнений со стороны толстой кишки. Химические свойства препарата позволяют ему действовать в качестве антигипоксанта и антиоксиданта, что предотвращает разрушение клеток и способствует восстановлению ранее поврежденных тканей.

Автором доказано, что реамберин представляет собой эффективный медикамент для лечения посттрансплантационных ишемически-реперфузионных повреждений, что является чрезвычайно актуальной проблемой в современной медицине.

Исследования также указывают на высокую вероятность развития хирургических осложнений у пациентов с ХБП 5 стадии и колитом, особенно после трансплантации почек от маргинальных доноров, что требует применения оптимальных техник операции и контроля за состоянием слизистой оболочки в послеоперационном периоде. Оценка ближайших результатов у больных с хронической болезнью почек после трансплантации почек и проводится разработка хирургического способа профилактики пузырно-мочеточникового рефлекса и мочевой инфекции, что позволило снизить частоту урологических осложнений после трансплантации почки на 10%. Ключом к успешному лечению урологических осложнений является разработка новых способов с учетом анатомических особенностей.

Большинство мочеточниковых осложнений легко купируются с успешным исходом при раннем вмешательстве. Ближайшие результаты у больных с хронической болезнью почек после трансплантации почек показали, что уже в раннем периоде после трансплантации происходит улучшение процессов микроциркуляции, кровообращения, метаболизма, КОС и электролитного баланса, однако активизируются процессы ПОЛ и оксидативного стресса, связанные с реперфузионным синдромом. Для проведения межгруппового анализа были сравнены результаты трех показателей у двух групп пациентов - до начала лечения и после его проведения. проведенный межгрупповой анализ показал значительное улучшение состояния пациентов после проведения лечения всех трех групп. В результате этого исследования можно сделать вывод о том, что лечение пациентов с различными заболеваниями действительно может привести к положительным результатам в виде уменьшения или увеличения значений ключевых показателей.

Полученные данные еще раз подтверждают негативное влияние реперфузионного синдрома на слизистую оболочку толстой кишки в течение первых трех суток после трансплантации, что является причиной

возникновения осложнений, в том числе со стороны слизистой оболочки кишечника. При этом исследования также указывают на высокую вероятность развития хирургических осложнений у пациентов с ХБП 5 стадии и колитом, особенно после трансплантации почек от маргинальных доноров, что требует применения оптимальных техник операции и контроля за состоянием слизистой оболочки в послеоперационном периоде.

Глава 6 является обобщенным и кратким содержанием проведенного исследования. Основные и главные положения диссертации представлены в виде выводов, которые достоверно обосновывают вышеизложенные факты. Все пункты выводов убедительно аргументированы и подтверждены результатами проведенного статистического анализа.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации. Автореферат работы написан на достаточном научном и литературном уровне, доступным языком, соответствует результатам диссертации, отражает её основные положения и выводы.

*Подтверждения опубликованных основных результатов диссертацию в научной печати.*

Материалы диссертационной работы Саймухидинова М.М. нашли достаточное отражение в научной печати. Материалы диссертации отражены в девяти опубликованных работах, в т.ч. пяти статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан в качестве изданий для публикации результатов диссертационного исследования.

Исследование, проведенное в рамках данной диссертации, было представлено на нескольких научных конференциях, а именно: на 60-й ежегодной научной конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино в Душанбе в 2013 году, на 61-й ежегодной научно-практической конференции с международным участием в Душанбе в 2014 году, на VII Всероссийском съезде трансплантологов в Москве в 2014 году, на Ученом совете ННЦТОиТЧ МЗиСЗН РТ в Душанбе в 2020 году и на проблемно-экспертной комиссии по хирургическим дисциплинам в ТГМУ им. Абуали ибни Сино в Душанбе в 2023 году.

### **Заключение**

Диссертация Саймухидинова Махмадсафар Махмадросиковича является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по улучшения непосредственных результатов трансплантации почек путем профилактики и лечения пострасплантационных осложнений со стороны нижнего отдела кишечного тракта, имеющей значение для развития клинической трансплантологии, и полностью соответствует требованиям раздела 3 п.31,33,34 «Порядок присуждения ученых степеней, утвержденного



постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 г., №267 (с дополнениями и изменениями от 26 июня 2023 г., №295), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.17 – Хирургия; 14.01.24-Трансплантология и искусственные органы.

Диссертация и отзыв заслушаны и одобрены на заседании Ученого совета ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, протокол № 3 от 07.06.2024 г. «За» - 37 человек, «Против» – Нет, «Воздержался» - Нет.

**Председатель заседания:**

Профессор кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, доктор медицинских наук

В.Е. Сюткин

**Эксперт:** заместитель главного врача по хирургической помощи - руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России член-корреспондент РАН, профессор,

доктор медицинских наук

С.Э. Восканян

Подписи д.м.н. В.Е. Сюткина и члена-корреспондента РАН, профессора д.м.н. С.Э. Восканяна заверяю

Ученый секретарь ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, д.м.н. Е.В. Голобородько



Восканян Сергей Эдуардович, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, Заместитель главного врача по хирургической помощи - руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23, e-mail: fmbc-fmba@bk.ru. Сайт: <http://fmbafmbc.ru/>, тел. +7 (499) 236-90-80.

07.06.2024г.