

**И. К. АХУНБАЕВ атындагы
КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК МЕДИЦИНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫ**

**КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН САЛАМАТТЫК САКТОО МИНИСТРЛИГИ
УЛУТТУК ХИРУРГИЯ БОРБОРУ**

Д 14.19.600 диссертациялык кеңеши

Кол жазма укугунда
УДК 616.61-089.844-089.161.1: 612.017.1

Гайбылдаев Жаныбек Жоробекович

**ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИЯЛЫК ИММУНОСУПРЕССИЯНЫ
ОПТИМАЛДАШТЫРУУ ЖАНА КОНТРОЛДОО**

14.01.17 - хирургия

Медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын
изденип алуу үчүн жазылган диссертациянын
авторефераты

Бишкек - 2021

Илимий иш Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигине караштуу жүрөк хирургиясы жана органдарды алмаштыруу илим-изилдөө институтунун жүрөктүн өнөкөт жетишсиздигин хирургиялык жалгоо жана трансплантация бөлүмүндө аткарылды.

Илимий жетекчи: **Ашимов Жамалбек Исабекович** - медицина илимдеринин доктору, жүрөк хирургиясы жана органдарды алмаштыруу илим-изилдөө институтунун директору

Расмий оппоненттер: **Усупбаев Акылбек Чолпонкулович** - медицина илимдеринин доктору, профессор, И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын урология жана андрология кафедрасынын башчысы

Султангазиев Расул Абалиевич - медицина илимдеринин кандидаты, Кыргыз Республикасынын Президентинин жана Өкмөтүнүн Аппаратына караштуу клиникалык ооруканасынын директору

Жетектөөчү уюм: Жүрөк хирургиясы жана трансплантология илимий-клиникалык борбору, органдарды трансплантациялоо бөлүмү (Казакстан Республикасы, 484054, Тараз шаары, Абай көчөсү, 196/1).

Диссертацияны коргоо 2021-жылдын 8-июнда саат 13.00дө медицина илимдеринин доктору (кандидаты) илимдеринин окумуштуулук даражасын коргоо боюнча И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы жана Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Улуттук хирургия борборуна караштуу Д 14.19.600 диссертациялык кеңештин отурумунда өтөт (720044, Кыргыз Республикасы, Бишкек ш., 3-линия көчөсү, 25, 2-этаж конференц-зал дарегинде), диссертацияны коргоо онлайн берүүсүнүн идентификатор коду: https://vc.vak.kg/b/d_1-s2p-icn-nvx

Диссертация менен И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын (720020, Бишкек шаары, Ахунбаев көчөсү, 92), Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Улуттук хирургия борборунун китепканаларынан (720044, Бишкек шаары, 3-линия көчөсү, 25) жана www.nsc.kg сайтынан таанышууга болот.

Автореферат 2021-жылдын 6 майда жөнөтүлдү

Диссертациялык кеңештин окумуштуу катчысы, медицина илимдеринин кандидаты, улук илимий кызматкер

М. Б. Чапыев

ЭМГЕКТИН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ

Диссертациянын темасынын актуалдуулугу. Трансплантациядан кийинки иммуносупрессияны контролдоо (ТКИК) - заманбап трансплантологиянын эң маанилүү, татаал жана кечиктирилгис маселелеринин бири. Эл аралык Жүрөк жана Өпкө Трансплантация Коомунун (ISHLT) маалыматы боюнча, учурда трансплантациядан кийинки иммуносупрессиянын сапатын жана башкаруусун аныктоонун 40тан ашуун инвазивдик жана инвазивдик эмес ыкмалары бар [J. Stehlik, D. Chambers, 2019].

Бүгүнкү күнгө чейин трансплантациялагандан кийинки иммуносупрессияны контролдоонун "идеалдуу" стандарты иштелип чыккан эмес жана стандарттуу режими жокко эсе. Бул буга чейин белгилүү болгон жана жаңы иммуносупрессанттардын көптөгөн айкалыштарын трансплантация борборлорунда колдонуу менен тастыкталат [А. С. Никоненко, 2013]

Трансплантациядан кийинки мезгилдин инфекциялык татаалдыгы донордук органдын нормалдуу иштешинин бузулушунун, анын жашоосунун төмөндөшүнүн жана бейтаптардын жашоо сапатынын начарлашынын негизги себептеринин бири болуп саналат [L. Linares, 2007; S. Sagedal, 2007; К. А. Кабулбаев, 2009]. Бөйрөк трансплантация болгон пациенттерде көбүнчө өпкө жана донор бөйрөк жабыркайт. Трансплантациядан кийинки пневмония - бул трансплантат жакшы иштегендигине карабастан ооруулунун өлүмүнө алып келиши мүмкүн болгон, өмүргө коркунуч келтирген оору [В. И. Шахгильдян, 2004; S. R. Burguete, 2013]. Оорунун этиологиясы ар кандай: вирустук пневмония 2,5-16,1% пациенттерде, вирустук-бактериялык - 13,5-19,3% учурларда, бактериалдык - 20-23% алуучулар, грибоктук - 4-9% учурларда [J. Carstens, Н. К. Andersen, 2006; Е. И. Прокопенко, Е. О Щербакова, 2011]. Негизинен, патологиянын вирустук мүнөзү пациенттин организмде цитомегаловирустун болушу менен аныкталат, ал активдүү дары-дармектердин иммуносупрессиясынын фонунда иммуносупрессивдик таасир берет жана бактериялык инфекцияны кошуу үчүн жагымдуу фон түзөт [А. Г. Столяр 2007; S. Knoplev, 2011].

Бөйрөк алуучулардын 26-60 %ында заара-жыныс органдарынын асимптоматикалык бактериурия, цистит, пиелонефрит сыяктуу жугуштуу оорулары катталат [Н. Fischer, 2006; J. A. Fishman, 2007; О. П. Гумилевская, 2011; S. Schmaldienst 2012].

Бөйрөк трансплантатынын сезгенүүсү, ар кандай маалыматтык булактарга ылайык, 6,0-16% учурларда, трансплантаттын дисфункциясын пайда кылат, антибактериалдык препараттар менен узак мөөнөттүү жана кымбат дарылоону талап кылат, ал эми кээ бир учурларда уросепсистин өнүгүшүнө байланыштуу бейтаптын өлүмүнө алып келет [Yu. Oguz, 2002; К. С. Abbott, 2004; G. Pelle, 2007; К. Lehmann, 2011; С. В. Готье, 2014].

Бөйрөктү трансплантациялагандан кийин жугуштуу оорулардын өнүгүшү,

биринчи кезекте, маанилүү иммуносупрессивдик дары-дармектерди кабыл алуудан улам, бейтаптардын иммундук статусунун бузулушуна байланыштуу, анын негизгиси циклоспорин А [S. Busgue, 2009; D. Tedesco, 2012].

Трансплантациядан кийинки мезгилдин инфекциялык татаалдашуусунун көйгөйү активдүү изилденүүдө. Ошентип, көптөгөн изилдөөлөр реципиенттин иммундук системанын, анын ичинде дем алуу, заара-жыныс жана башка системалардын жугуштуу инфекцияларына реакциясын изилдөөгө багытталган [Л. В. Лимарева, 2013]. Эрте диагностиканын заманбап ыкмалары колдонулуп, антибактериалдык жана вируска каршы терапия оптимизацияланган [Н. Green, 2011], бирок ошол эле учурда, трансплантациядан кийин жугуштуу оорулардын өнүгүшүн божомолдоонун патогенетикалык жактан негизделген алгоритмдери жок. А циклоспорин А менен иммуносупрессивдик терапияны колдонууда мындай шарттарды иштеп чыгуу ыктымалдыгы жогору болгондуктан, клиникалык, иммунологиялык жана генетикалык параметрлерди комплекстүү баалоонун негизинде жугуштуу коопсуздуктун божомолдоочу факторлорун издөө өтө актуалдуу жана абдан маанилүү болуп эсептелет. Бул көйгөйдү чечүү жугуштуу аскынуулардын азайышына, бөйрөк трансплантологиясынын жашап кетүү деңгээлинин жогорулашына жана реципиенттердин жашоо сапатынын жакшырышына шарт түзөт.

Кыргыз Республикасынын Саламаттыкты сактоо министрлигинин Республикалык медициналык маалымат борборунун маалыматтары боюнча, 1994-2014-жылдар аралыгында, өнөкөт бөйрөк жетишсиздигинин терминалдык стадиясында жыл сайын прогрессивдүү өсүш байкалууда, гемодиализ менен ооругандардын саны трансплантациялоо саны көбөйгөн. Бул трансплантациядан кийинки иммуносупрессиянын сапатын жана жүрүм-турумун терең изилдөө менен дагы бир жолу далилденди. Тиешелүү көзөмөл болбосо, трансплантациядан кийин иммуносупрессия жакшы натыйжага жетиши кыйын.

Диссертациянын темасынын артыкчылыктуу илимий багыттар, ири илимий программалар (долбоорлор), негизги илимий-изилдөө эмгектери, жүзөгө ашырылып жаткан билим берүү жана илимий мекемелер менен болгон байланышы. Диссертациялык иш өз демилгеси менен аткарылган.

Изилдөөнүн максаты. Трансплантациядан кийинки иммуносупрессияны көзөмөлдөө жана трансплантациядан кийинки мезгилдеги бейтаптарды дарылоонун натыйжаларын жакшыртуу.

Изилдөөнүн милдеттери:

1. Кыргыз Республикасында органдарды трансплантациялагандан кийин иммуносупрессивдик дары-дармектердин дозаларына мониторинг жүргүзүүнү талдоо.

2. Ден-соолуктун учурдагы абалына ылайык, трансплантациядан кийинки иммуносупрессияны көзөмөлдөө кызматынын стандарттарын иштеп чыгуу.

3. Трансплантациядан кийинки иммуносупрессияны көзөмөлдөө

кызматынын иштөө тартибин жана пациенттердин трансплантациядан кийинки башкаруу алгоритмин иштеп чыгуу.

4. Трансплантациядан кийинки татаалдашкан учурдагы диагнозду оптималдаштыруу.

Алынган натыйжалардын илимий жаңылыктары:

1. Биринчи жолу, Кыргыз Республикасында органдарды трансплантациялагандан кийин пациенттердеги иммуносупрессивдик дары-дармектердин дозасына адекваттуу мониторинг жүргүзүлдү, бул алгачкы этапта дары-дармек концентрациясынын деңгээлин аныктоого мүмкүндүк берди.

2. Биринчи жолу трансплантациядан кийинки иммуносупрессияны контролдоо жана трансплантологиядан кийинки пациенттерде трансплантациядан баш тартуу коркунучу жогору дарылардын концентрациясына жараша, дарылардын концентрациясына жараша клиникалык практикада стандарттар иштелип чыккан жана киргизилген.

3. Иммуносупрессивдик терапияны башкаруу жана контролдоо алгоритми иштелип чыккан жана ишке ашырылган.

4. Иммуносупрессияны контролдоого негизделген трансплантациядан кийинки мезгилдеги татаалдашууларды эрте диагностикалоо методу киргизилген, ушул метод боюнча алдын алуунун натыйжасында асқынуу коркунучун азайтууга мүмкүндүк берди.

Алынган натыйжалардын практикалык маанилүүлүгү.

1. Органдарды трансплантациялагандан кийин пациенттерде иммуносупрессивдик дары-дармектердин дозасын так мониторинг жүргүзүүнүн негизинде, алгачкы этапта дары концентрациясынын деңгээлин жана деңгээлин аныктоого мүмкүн болду жана алардын айкалышын анализдөө концентрациясын аныктоонун чечүүчү ролду көрсөттү дары-дармектер, бул алгачкы этапта асқынуу коркунучун аныктоого жана алардын алдын алуунун оптималдуу ыкмасын тандоого мүмкүндүк берет.

2. Трансплантациядан кийинки иммуносупрессияны контролдоо жана трансплантациядан кийин трансплантациядан кийин трансплантаттан баш тартуу коркунучу жогору болгон пациенттерди дарылоо стандарттары аныкталды, иштелип чыкты жана клиникалык практикага киргизилди, дары-дармектердин концентрациясына жараша, дары-дармектердин концентрациясын төмөндөтүү үчүн тобокелдик. Сунушталган алдын алуу иш-чараларынын натыйжалуулугу далилденди.

3. Дозалоо мониторингинин баскычтарында LPMди колдонуунун негизги жоболору иштелип чыккан жана операциядан кийинки мезгилдеги кыйынчылыктардын олуттуу кыскарышы сунуш кылынган иштеп чыгууларды кеңири колдонууга сунуштоо үчүн негиз болуп саналат.

Жактоого чыгарылган диссертациянын негизги жоболору:

1. Кыргыз Республикасында органдарды трансплантациялагандан кийин

пациенттердеги иммуносупрессивдүү дары-дармектердин дозасын көзөмөлдөө алгачкы этапта дары-дармек каражаттарынын концентрациялануу деңгээлин жана деңгээлин асқынуунун факторлорунун бири катары аныктоого мүмкүндүк берет.

2. Трансплантациядан кийинки иммуносупрессияны контролдоо жана трансплантациядан баш тартуу коркунучу жогору пациенттерди трансплантациядан кийинки пациенттерде дарылардын концентрациясына жараша, клиникалык практикага киргизүү.

3. Иммуносупрессивдик терапияны башкаруу жана контролдоо боюнча алгоритмди киргизүү татаалдашкан учурларда дары-дармектердин дозасын негиздүү азайтууга же көбөйтүүгө мүмкүндүк берет.

4. Иммуносупрессияны контролдоого негизделген трансплантациядан кийинки мезгилдеги татаалдашууларды эрте диагностикалоо методу, эрте алдын алуунун аркасында, трансплантаттын бузулушуна алып келүүчү татаалдашуулардын тобокелдигин төмөндөтөт.

Издөнүүчүнүн кошкон жеке салымы. Көйгөйдү иштеп чыгууга изденүүчүнүн жеке катышуусу 80% дан ашты жана хирургиялык кийлигишүүлөрдү жасоого жана изилдөөгө кирген айрым пациенттерге жардам көрсөтүүгө; операциядан кийинки мезгилде аларды көзөмөлдөө, иштелип чыккан сунуштарды клиникалык практикага киргизүү; алынган натыйжаларга медициналык жана статистикалык анализ жүргүзүү; илимий макалаларды жана илимий-практикалык конференцияларда сүйлөгөн сөздөрдү каттоо; диссертациялык ишти жазуу жана каттоо.

Диссертациянын натыйжаларын апробациялоо. Диссертациялык иштин негизги жоболору III эл аралык нефрологдор конгрессинде (Астана, 2015); Казакстан хирургдарынын VI конгрессинде (Алматы, 2016); Түрк Дүйнөлүк трансплантологиясынын II Конгрессинде (Анкара, 2017) баяндалды жана талкууланды.

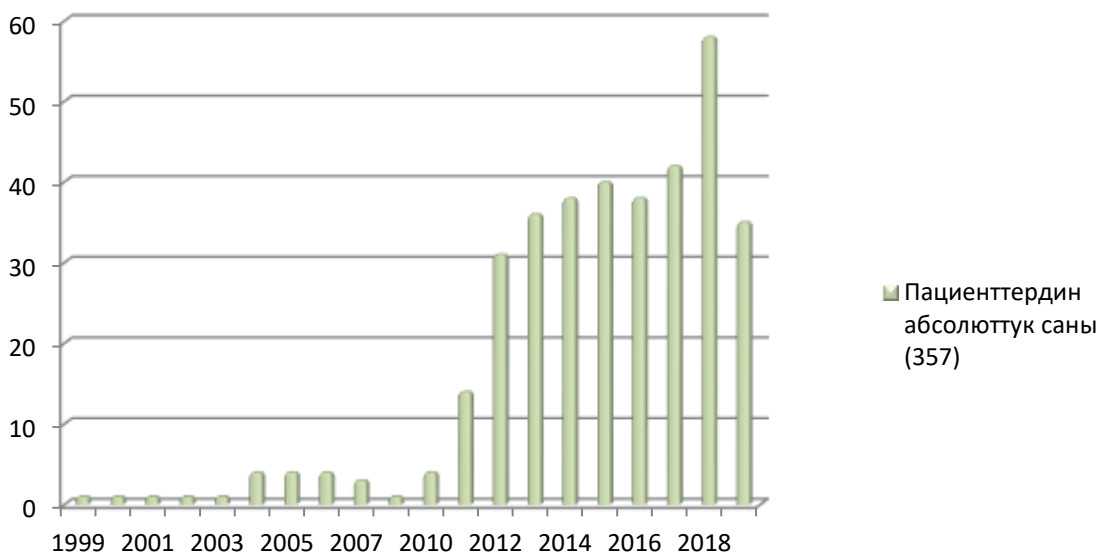
Диссертациянын жыйынтыктарын жарыялоолор. Диссертациянын темасы боюнча басмада 11 илимий макала жарыяланган.

Диссертациянын түзүлүшү жана көлөмү. Диссертация 68 беттен турган компьютердик текстте, киришүү, адабий сын-пикирден, өзүнүн изилдөө бөлүмүнүн 4 бөлүмүнөн, корутундуларынан, жыйынтыктардан, тажрыйбалык кеңештерден жана тиркемелерден турат. Жумуш 4 таблица жана 18 сүрөт менен сүрөттөлгөн. Библиографиялык көрсөткүч 137 булакты камтыйт, анын ичинде 23 автор орус тилинде, 114 автор англис тилинде.

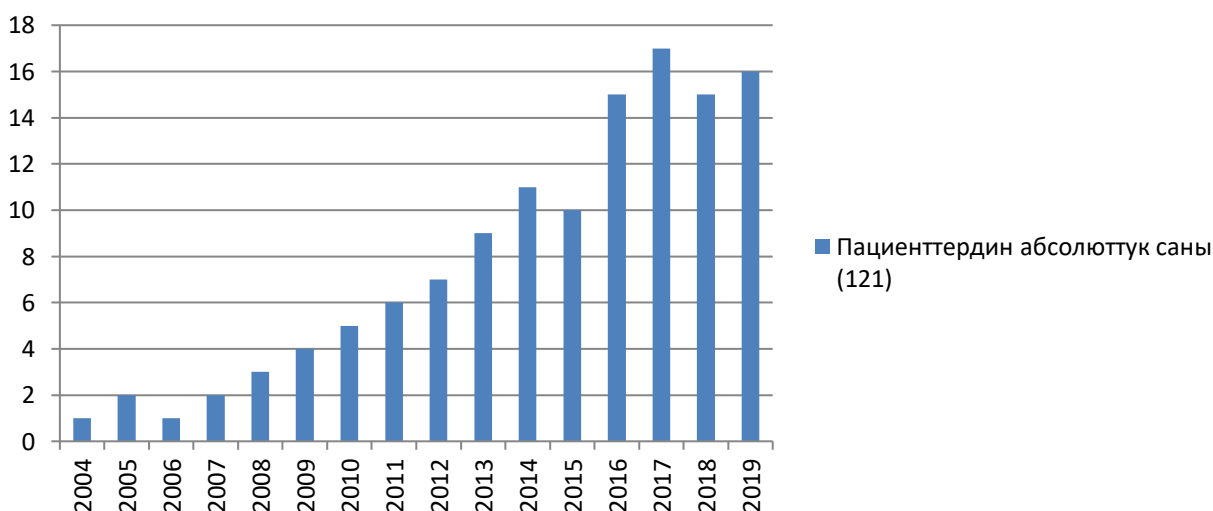
ИШТИН НЕГИЗГИ МАЗМУНУ

Киришүүдө изилдөө темасынын актуалдуулугун негиздеп, изилдөөнүн максаттарын жана милдеттерин, илимий жаңылыгын, практикалык маанисин

бөлүштүрүлүшү бейтаптардын санынын тутумдуу өсүшүн көрсөтөт, бул маанилүү органдардын өнөкөт оорулары менен ооруган бейтаптардын дүйнөлүк өсүү темпине жана органдарды трансплантациялоо муктаждыгынын жогорулашына туура келет. Ошентип, 1990-жылдардын аягында жасалган операциялардын айрым жана айрым учурлары жана 2000-жылдардын аягында алардын кескин өсүшү (1-2 сүр.).

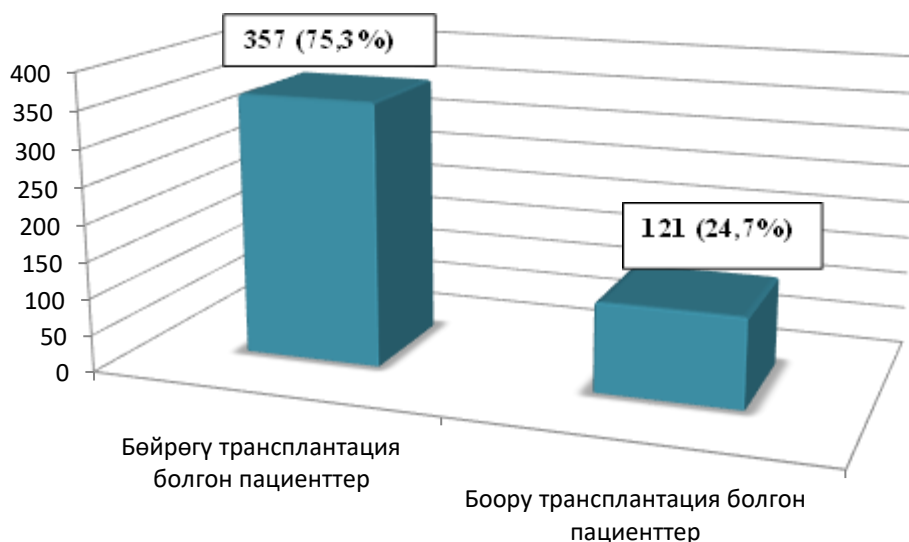


1 сүрөт. Бөйрөк трансплантациялангандан кийин пациенттердин жылдар бою динамикалык өсүшү.



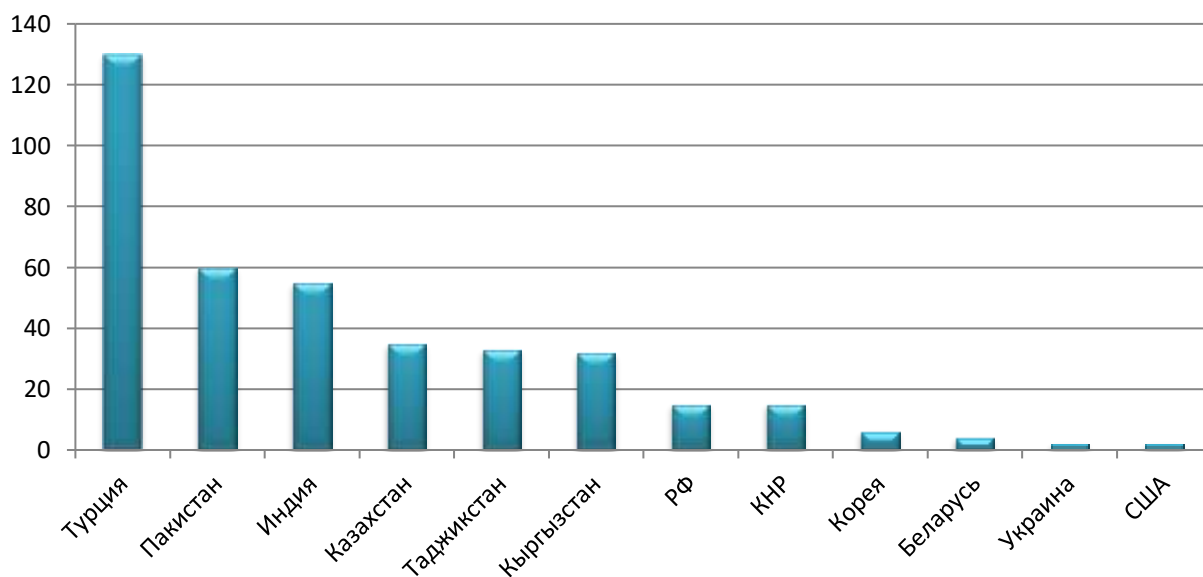
2 сүрөт. Боорду трансплантациялагандан кийин пациенттердин жылдар бою динамикалык өсүшү.

Ошондой эле 2000-жылдардын орто ченинде оорулуулардын саны көбөйүп, органдарга жасалган операциялардын саны көбөйгөндө, ошону менен бирдей эле боор трансплантацияланган бейтаптардын саны 24%дан ашкандыгын белгилегим келет (3 сүр.).



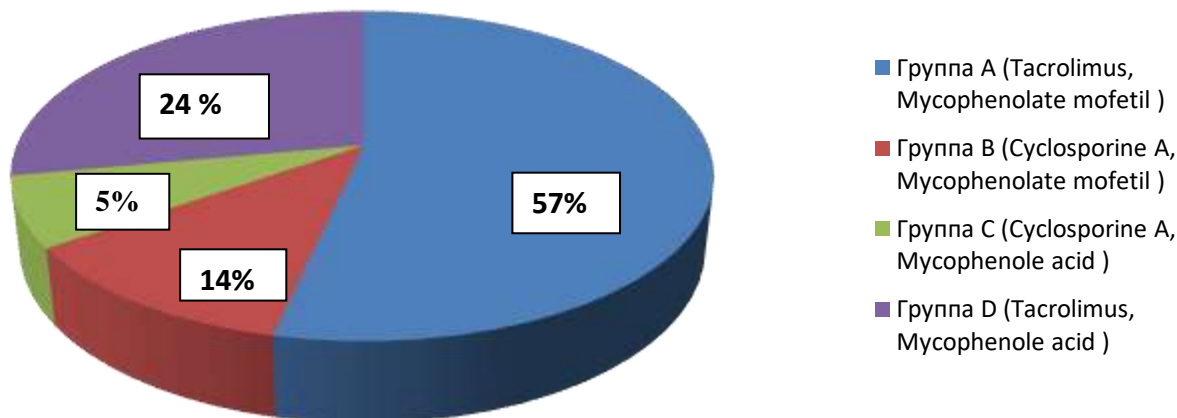
3 сүрөт. Боорду жана бөйрөктү трансплантациялагандан кийинки пациенттердин салыштырма графиги.

1990-жылдары трансплантология кызматы республикада жокко эсе болгондуктан, бейтаптардын көпчүлүгүнө алыскы жана жакынкы чет өлкөлөрдө операция жасалган. Ошентип, бейтаптардын көпчүлүгүнө Түркияда, Пакистанда операция жасашкан жана 2012-жылы, республикада биринчи жолу Жүрөк хирургиясы жана органдарды трансплантациялоо илимий-изилдөө институтунда бөйрөк трансплантациясы жасалганда, операциялардын көлөмү жана саны көбөйгөн. Жалпысынан, жасалган операциялардын географиясы АКШдан Кытайга чейин созулат (4 сүр.).



4 сүрөт. Трансплантация жасалган өлкөлөр боюнча бейтаптарды бөлүштүрүү диаграммасы.

Бардык өлкөлөрдө иммуносупрессанттарды индукциялоо KDIGO (Kidney Disease Guidline Outcome) боюнча, эки компоненттүү же үч компоненттүү иммуносупрессияны колдонуп, стандартташтырылган, 2000-жылдан бери ал активдүү киргизилген жана учурда анын жарымынан көбү бейтаптар програф менен селсептин айкалышы менен дарыланат, биздин изилдөөдө алар 57, 0% бейтаптарды түзгөн (5 сүр.).



5 сүрөт. Иммуносупрессанттарды айкалыштыруу схемасы.

Иммуносупрессивдик терапиянын маанилүү аспектиси - бул дарылоонун жүрүшүндө кандагы циклоспориндин концентрациясын контролдоо. Органдарды трансплантациялагандан кийин бейтаптарда монотерапияда дагы, башка дары-дармектер менен айкалышкан учурда дагы кандагы циклоспорин А концентрациясы 200-300 нг / мл деңгээлинде сакталышы керек. Циклоспорин А нын кандагы үзгүлтүксүз мониторингинин зарылдыгы, бир жагынан алганда, туруктуу доза-концентрация катышынын жоктугун чагылдырган олуттуу жеке фармакокинетикалык айырмачылыктар менен түшүндүрүлөт. Экинчи жагынан, дарылоо көрсөткүчүнүн төмөндүгү жана токсикалык таасирлердин тышкы көрүнүштөрүн таануудагы кыйынчылык А циклоспориндин таасирин жана башка дары-дармектер менен өз ара аракеттенүү мүмкүнчүлүгүн алдын-ала айтууга жол бербейт. Ошондуктан, иммуносупрессивдик терапияны жүргүзүүдө, дарылоонун бүткүл курсу боюнча, толук кандуу циклоспориндин курамын ар дайым көзөмөлдөп туруу керек.

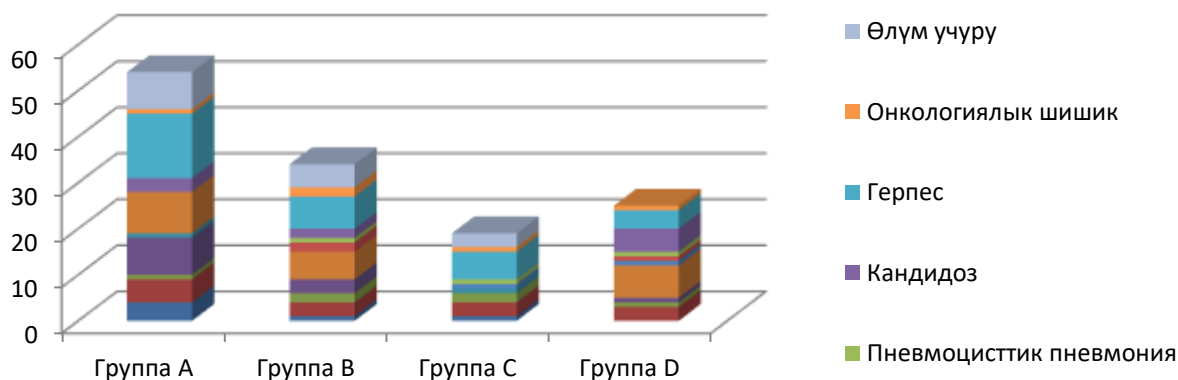
Үчүнчү бөлүмдө "Трансплантациядан кийинки иммуносупрессияны контролдоонун алдын алуу өзгөчөлүктөрү". Хирургиялык дарылоого - бөйрөк жана боорду трансплантациялоого дуушар болгон 489 бейтапты изилдөөнүн натыйжалары кеңири келтирилген. Трансплантациядан кийинки кыйынчылыктарга толук анализ жүргүзүлдү. Иммуносупрессанттарды ар кандай айкалышта кабыл алууда төмөнкүдөй татаалдашуулар пайда болгон (2 табл.).

2 таблица - Иммуносупрессанттардын ар кандай айкалыштары менен кыйыр татаалдашкан талдоо

Кыйыртатаалдашуулардын туру	A	B	C	D
Курч миокард инфаркты	5 (1)	1	1	-
Катуу четке кагуу	5 (2)	3 (1)	3(1)	3
Уретриялык структура	3	2	-	1
Өнөкөт четке кагуу	9 (2)	5 (3)	2	1
Курч боор жетишсиздиги	2 (1)	-	1(1)	-
ЦМВ инфекция	9 (1)	6	2	7
Мээ кан айлануунун кескин бузулушу	-	-	1(1)	3
Туберкулез	-	2	1	1
Pneumocystis пневмониясы	1(1)	1 (1)	1	-
Кандидоз инфкциясы	3	2	6	5
I, II типтеги Герпес вирусу	14	7	2	4
Онкологиялык шишик	1(1)	2(1)	1	1
Өлүм учуру	10(3,5%)	6(5,1%)	3(12,5%)	0
Бардыгы:	19 (3,9%)			

Эскертүү: () - өлгөндөрдүн абсолюттук саны,
 A - A тобу (Такролимус, Микофенолат мофетил),
 B - B тобу (Циклоспорин A, Микофенолат мофетил),
 C - C тобу (Циклоспорин A, Микофенол кислотасы),
 D - D тобу (Такролимус, микофенол кислотасы).

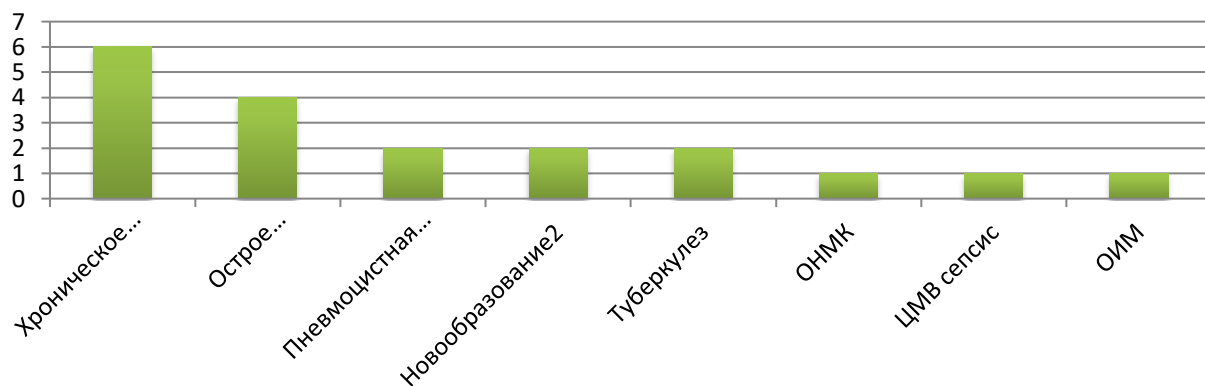
Таблицада иммуносупрессанттардын ар кандай айкалыштарындагы кыйыр татаалдашуунун себептери келтирилген. Циклоспориндин селлсепт айкалышында тез-тез татаалдашып, өлүм көрсөткүчү 12,5% түздү (6 сүр.).



6 сүрөт. Органдарды трансплантациялагандан кийинки кыйыр татаалдашууларды салыштырмалуу талдоонун графиги.

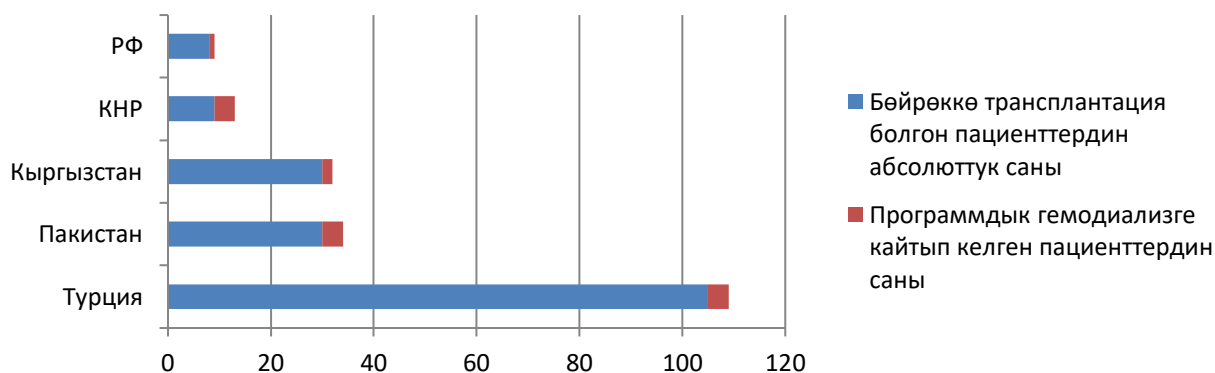
Графикте иммуносупрессанттардын ар кандай айкалыштарындагы кыйыр татаалдашуунун себептери көрсөтүлгөн. Такролимус жана микофенолат мофетилинин айкалышы менен курч четке кагуу көп байкалган жана 4,0%ды түздү. Дозаны катуу көзөмөлдөөгө карабастан, ашыкча дозасы байкалган жана такролимус менен микофенолат мофетилинин айкалышы менен 4,0% түзгөн. CMV инфекциясы бардык айкалыштарда болгон, бирок циклоспорин жана микофенолат мофетилинин айкалышы менен, ал 17,1% түзгөн. Циклоспорин менен микофенол кислотасынын айкалышы менен өлүм жана кандидалдык

инфекция байкалган жок. Циклоспориндин селлсепт айкалышында тез-тез татаалдашып, өлүм көрсөткүчү 14,3% түздү (7 сүр.).



7 сүрөт. Өлүм себептеринин көрсөткүчтөрүнүн салыштырма графиги.

Өлүмдүн жалпы көрсөткүчү 19 (3,9%) бейтапты түзгөн. Өлүмгө алып келген себептер өнөкөт баш тартуу (65%), курч четке кагуу (20%), CMV инфекциясы (5%), боордун жетишсиздиги (5%), неоплазма (5%) болгон (8 сүр.).



8 сүрөт. Трансплантат функциясын жоготуунун натыйжасында кайталануучу гемодиализге өткөн пациенттердин санынын салыштырма графиги.

Трансплантациядан кийин 15 (7,02%) пациент, трансплантат функциясын жоготкондугуна байланыштуу гемодиализге кайра кайтып келишти. Түркия Республикасында 105 трансплантация жасалып, 4 бейтап гемодиализге кайтып келишти. Пакистанда 4 бейтаптын гемодиализин кайтаруу үчүн 30 бейтапты трансплантациялоо. Кыргыз Республикасында 26 бейтап жасалып, 2 пациент гемодиализге кайтып келген.

2006-жылдан бери трансплантацияланган бейтаптардын саны көбөйдү. Оорулуулардын санына жараша өлүмдүн саны дагы көбөйөт. Айрыкча 2012-жылы өлүм көрсөткүчү башка жылдарга салыштырмалуу кескин жогорулады. Трансплантацияланган жылга байланыштуу бейтаптардын жашоо деңгээли статистикалык маанини көрсөттү (Logrank $p < 0.001$, Breslow $p < 0.05$, Tarone-Ware $p < 0.05$).

Төртүнчү бөлүмдө "Трансплантациядан кийинки иммуносупрессияны контролдоону оптималдаштыруу" Циклоспорин алган бейтаптар кандагы

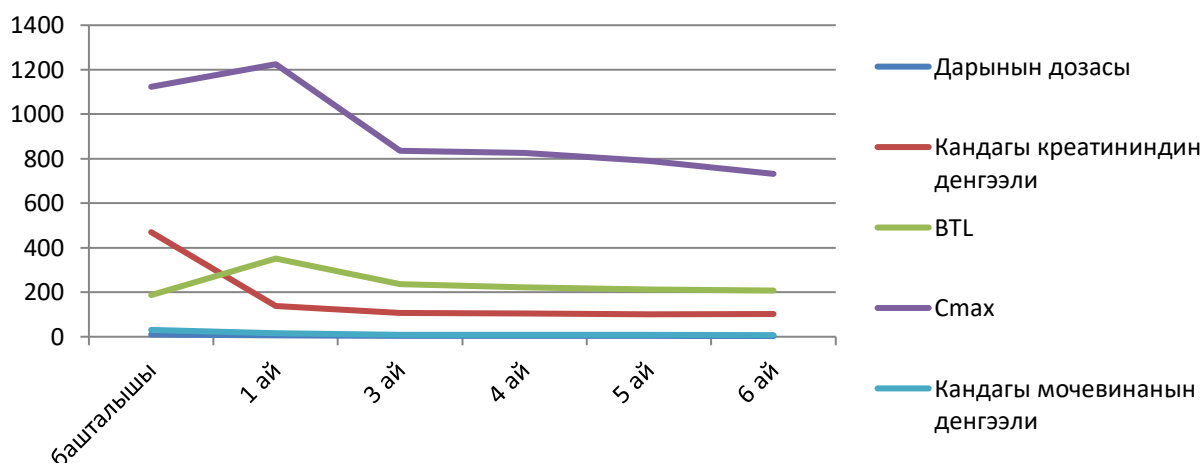
циклоспорин концентрациясын аныктоо үчүн толук изилдөөдөн өтүштү. Андан кийин формула боюнча анализ жүргүзүлөт. Циклоспориндин дозасы анын кандагы концентрациясынын катуу көзөмөлү астында этап-этабы менен төмөндөп, 6 ай бою оңдолгон. Ага катар, кандагы креатинин жана мочевиная деңгээли аныкталды. Таблицада 1 ай ичинде кандагы креатининдин жана мочевинаянын кескин азайышы жана акыркы айларда акырындык менен азайышы көрсөтүлгөн. Бул жерде эрте мезгил, айрыкча трансплантациядан 1 ай өткөндөн кийин негизги ролду ойной тургандыгын белгилегим келет (3 табл.).

3 таблица - Циклоспорин А мониторингинин натыйжалары

Параметрлер	Башталышы, n = 32	1 ай, n = 32	3 ай, n = 30	4 ай, n = 29	5 ай, n = 28	6 ай, n = 28
Дозасы (mg/kg/сут)	9.9± 1.2	5.6 ± 1.23	3.54 ± 0.32	3.12 ± 0.71	2.87 ± 0.44	2.49 ± 0.52
BTL (нг/ml)	187.3± 5.84	351.3 ± 85.13	237.1 ± 85.1	221.5 ± 64.8	211.8 ± 43.7	206.8 ± 35.7
C _{max} (нг/ml)	1123.5± 38	1224.8 ± 315	835 ± 170.25	825 ± 168.3	789 ± 217.5	732 ± 237.6
T _{max}	2.19± 215.8	2.32 ± 0.17	2.25 ± 0.12	2.27 ± 0.19	2.23 ± 0.16	2.18 ± 0.21
Кандагын креатинини (мкмоль/л)	470.1± 15.8	137.7 ± 25.15	106.6 ± 17.27	109.7 ± 24.8	103.7 ± 56.9	100.8 ± 12
Кандагы мочевиная (мл/л)	30.74± 4.15	15.59 ± 7.84	7.9 ± 1.27	7.8 ± 1.03	7.5 ± 1.14	7,2± 1.05

Эскертүү: C_{max} - максималдуу концентрациясынын мааниси; T_{max} - C_{max}тын баишталган убактысы; BTL - кийинки ийне саюу алдындагы минималдуу деңгээл.

Алынган натыйжалар төмөнкү сүрөттө жакшы чагылдырылган (9 сүр.).



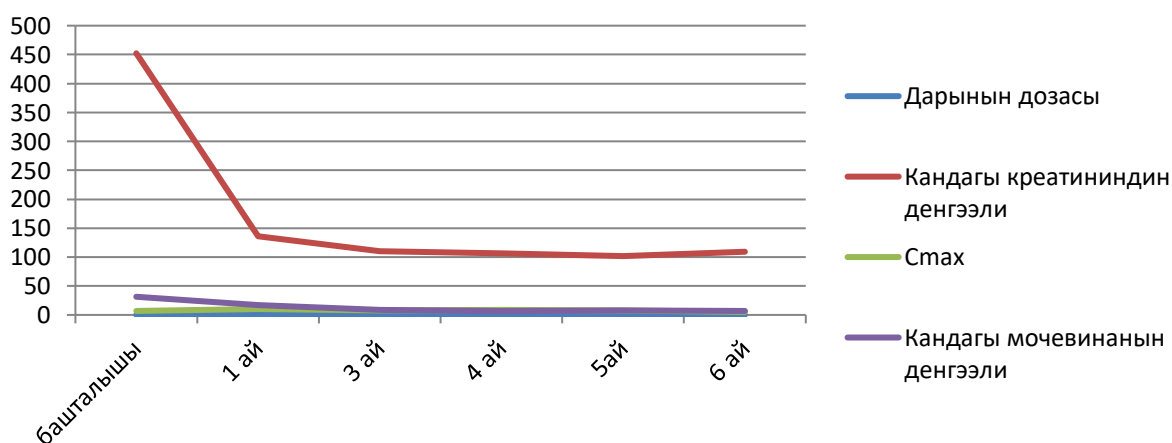
9 сүрөт. 6 айга чейинки циклоспорин А мониторингинин натыйжаларынын көрсөткүчтөрүнүн ийри сызыктары. C_{max} - максималдуу концентрациясынын мааниси, T_{max} - C_{max} баишталган мезгил, BTL - кийинки инъекцияга чейинки минималдуу деңгээл.

9 сүрөттөн көрүнүп тургандай, трансплантациядан 1 ай өткөндөн кийин иммуносупрессияны көзөмөлдөө кыйынга турат. Препараттын дозасы жогору болгондуктан, кандагы концентрация деңгээли туруксуз. Жеке мамиле жана катуу көзөмөл астында гана дары-дармек дозасынын акырындап төмөндөшүнө, ошондой эле кандагы азоттуу токсиндердин азайышына жетишти. Такролимустун кандагы концентрациясын аныктоо үчүн такролимус алган бейтаптардын жыйынтыктары 4 таблицада келтирилген.

4 таблица - Такролимус мониторингинин натыйжалары

Параметрлер	Башталышы, n = 32	1 ай, n = 32	3 ай, n = 30	4 ай, n = 29	5 ай, n = 28	6 ай, n = 28
Дозасы (mg/kg/сут)	0.3 ± 0.09	0.2 ± 0.07	0.1 ± 0.032	0.1 ± 0.071	0.1 ± 0.04	0.1 ± 0.02
C _{max} (нг/ml)	6.5 ± 1.2	10.2 ± 1.1	8.1 ± 0.9	9.0 ± 2.0	8.2 ± 2.5	5.2 ± 2.1
T _{max}	2.2 ± 0.8	2.3 ± 0.17	2.15 ± 0.2	2.7 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.1 ± 0.2
Кандагы креатинин (мкмоль/л)	452.3 ± 25.8	135.7 ± 15.15	110.6 ± 15.27	106.7 ± 21.8	101.7 ± 16.9	108.8 ± 12.3
Кандагы мочевины (ммоль/л)	31.4 ± 14.15	16.59 ± 6.84	8.9 ± 1.17	6.8 ± 1.0	7.5 ± 1.14	7.2 ± 1.05

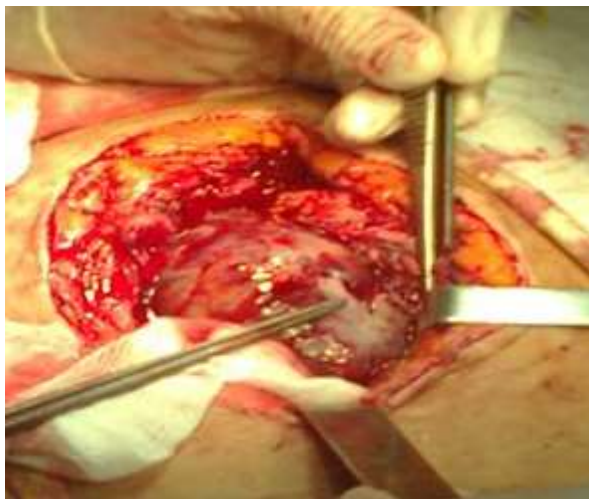
Бул жерде такролимустун концентрациясын аныктоо үчүн бейтаптар дагы текшерилди. Андан кийин анализ жүргүзүлгөн. Такролимустун дозасы кандагы концентрациясынын катуу көзөмөлү астында этап-этабы менен төмөндөп, 6 ай бою оңдолгон. Ага катар, кандагы креатининдин жана мочевинынын деңгээли аныкталды (10 сүр.).



10 сүрөт. 6 айга чейинки такролимустун мониторингинин натыйжаларынын көрсөткүчтөрүнүн ийри сызыктары. C_{max} - максималдуу концентрациясынын мааниси, T_{max} - C_{max} башталган мезгил, BTL - кийинки инъекцияга чейинки минималдуу деңгээл.

Такролимус менен иммуносупрессияны көзөмөлдөө циклоспоринге караганда жеңилээр болгонун белгилей кетүү керек. Дарынын дозасы жогору болбогондуктан. Ошондой эле, жеке мамиле жана катуу көзөмөл астында, биз 1 айга акырындык менен төмөндөшүнө жетиштик. Биздин маалыматтар боюнча, эң начар айкалышуу С тобуна айланган, анда өлүмдүн чоң пайызы бар. Эң ыңгайлуу топ өлүмгө дуушар болбогон D тобу болуп чыкты. Ошондуктан, бейтаптардын категориялары көрсөткүчтөргө ылайык С тобунан которулуп, топтор арасында оптималдаштырылды.

Биздин тажрыйбада тирүү донордон бөйрөк трансплантациялангандан кийин иммуносупрессия менен байланышкан миокарддын курч жетишсиздигинин эки учуру кездешти. 4 учурда биз трансплантатэктомияны жасадык (11 сүр.), бул кеңири адгезия процесси жана гормондорду жана иммуносупрессивдик дары-дармектерди узак мөөнөттүү башкаруу менен байланышкан анатомиянын жетишсиздигинен улам техникалык кыйынчылыктарга байланыштуу болгон (12 сүр.). Көбүнчө гормоналдык жана иммуносупрессивдик дары-дармектерди кабыл алуу менен байланышкан олуттуу кан жоготуу менен коштолот.

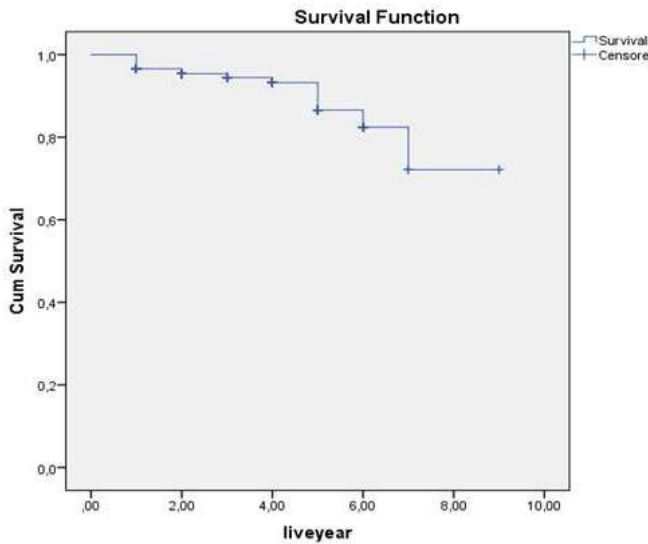


11 сүрөт. Трансплантэктомия. Кортикостероиддик гормондорду жана иммуносупрессивдик дары-дармектерди узак убакытка чейин колдонууга байланыштуу чапталган жара.

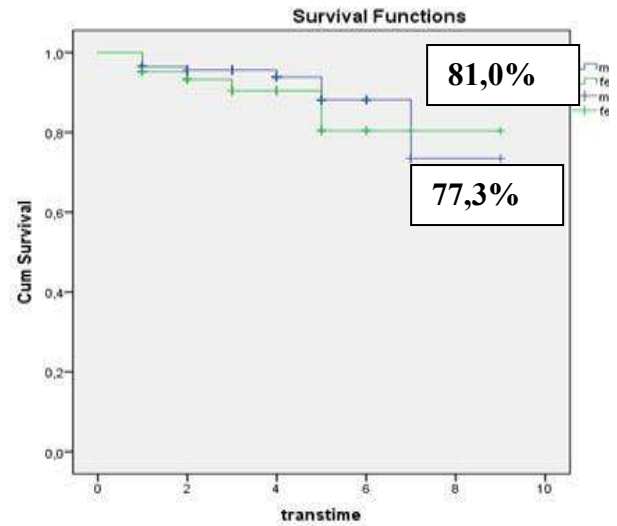


12 сүрөт. Трансплантэктомиянын экинчи учуру, органдын өнөкөт четке түртүү учуру.

13 сүрөттө бейтаптардын 10 жылдык Каплан-Мейердин жашоо деңгээлин көрсөтөткөн диаграмма - бул дүйнөлүк статистикага туура келет. 14 сүрөттө трансплантациядан кийинки аял менен эркектердин жашоонун 10 жылдык салыштырмалуу көрсөткүчү көрсөтүлгөн, эл аралык маалыматтарга ылайык, аялдардын жашоо деңгээли эркектерге салыштырмалуу төмөн болгон.

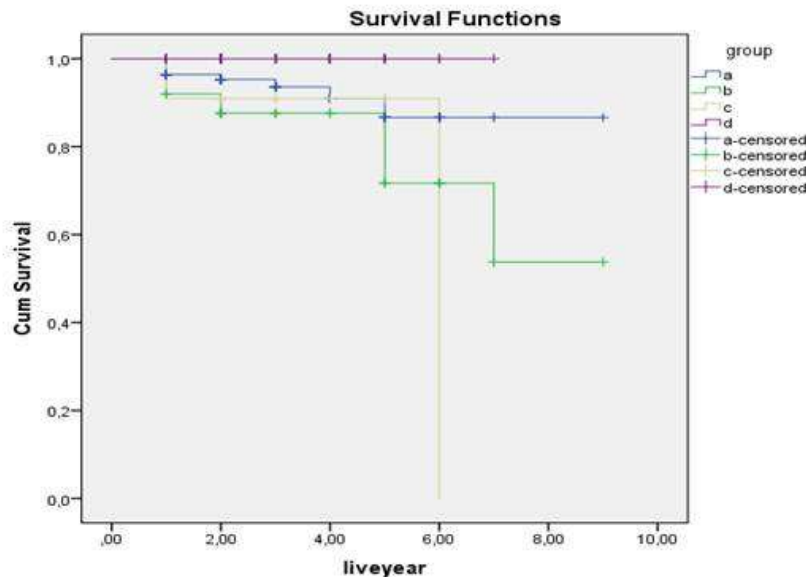


13 сүрөт. Трансплантациядан кийинки пациенттерде Каплан-Мейердин он жылдык ийри сызыгы.



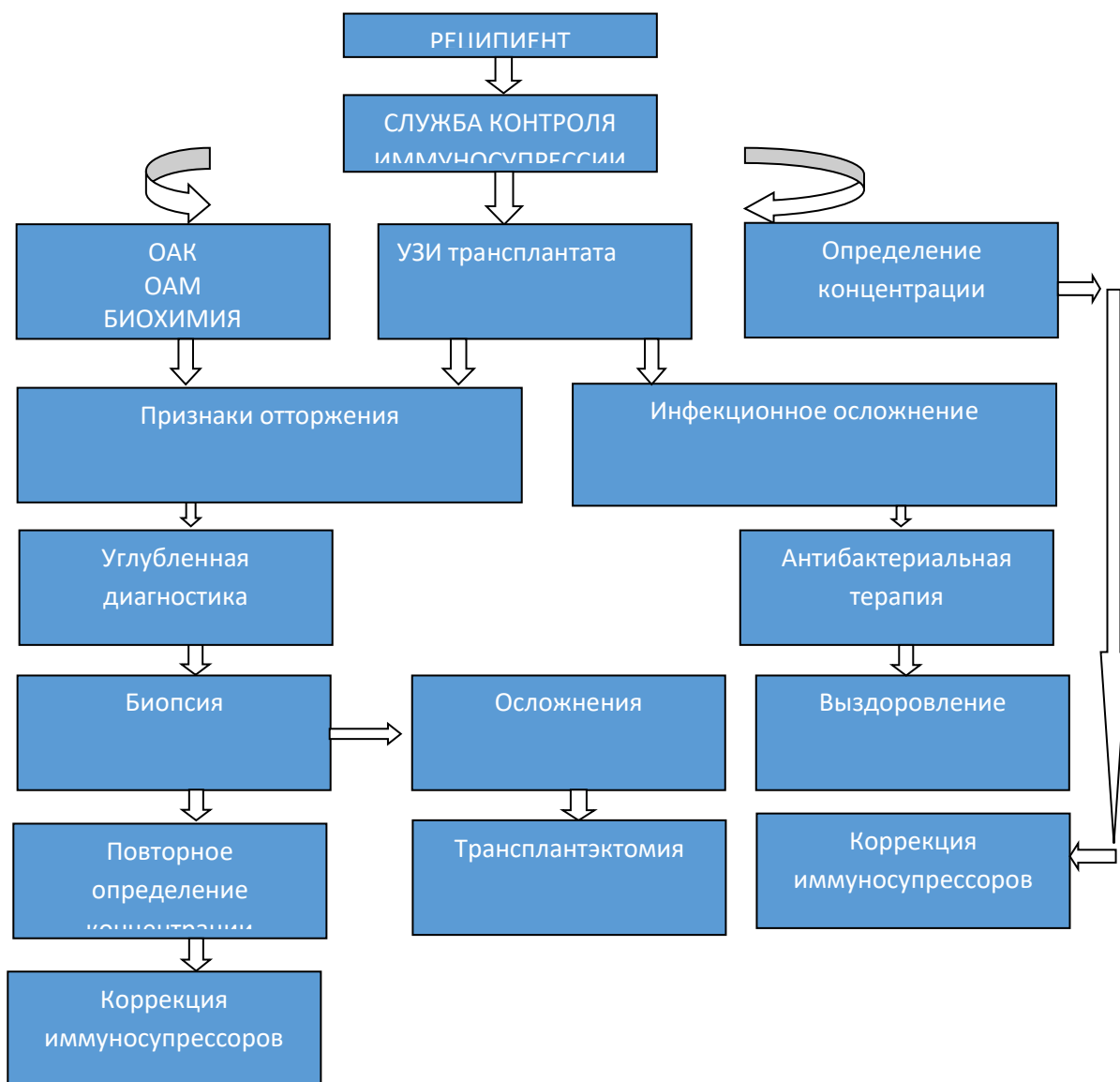
14 сүрөт. Каплан-Мейерге ылайык, трансплантациядан кийинки мезгилде трансплантацияны баштан өткөргөн бейтаптардын жынысы боюнча он жылдык жашоо деңгээли көрсөтүлгөн.

Ошондой эле, 10 жылдык Каплан-Мейердин жашоо деңгээли топтордун айкалышында жүргүзүлгөн. Эң эле ыңгайсыз C тобунда ийри сызык 6 жашка чейин кескин төмөндөй баштайт (15 сүр.).



15 сүрөт. Трансплантациядан кийинки мезгилдеги топтордогу бейтаптардын Каплан-Мейерине ылайык он жылдык жашоо деңгээли.

Ошондой эле, биз иммуносупрессиянын мониторингинин алгоритмин иштеп чыгып (16 сүр.), ишке киргиздик жана аны Кыргыз Республикасынын Саламаттыкты сактоо министрлигинин Жүрөк хирургиясы жана трансплантология илим изилдөө институтунда трансплантациядан кийинки мезгилдеги пациенттерди дарылоодо активдүү колдонулуп жатат.



16 сүрөт. Иммуносупрессияны башкаруу алгоритми

ТЫЯНАКТАР:

1. Кыргыз Республикасында органдарды трансплантациялагандан кийин пациенттерге иммуносупрессивдик дары-дармектердин өлчөмдөрүнүн өз убагында жана адекваттуу мониторингин уюштуруу жана жүргүзүү алгачкы этапта дары-дармек концентрациясынын деңгээлин аныктоого мүмкүндүк берет, бул посттрансплантациялык кыйыр татаалдашууларды төмөндөтүүгө мүмкүндүк берди. Трансплантациядагы татаалдашуулар 17,2% дан 2,0% га чейин, өлүм 12,5% ден 3,5-0% га чейин кыскарды.

2. Республиканын экономикалык реалдуулугуна негизделген трансплантациядан кийинки иммуносупрессиянын мониторингинин сапаттуу жаңы стандартын иштеп чыгуу жана клиникалык практикага киргизүү жана ошого жараша трансплантациядан кийин трансплантологияны четке кагуу коркунучу жогору болгон пациенттерди дарылоо 4,0% дан төмөндөдү 1.0-0%. Ыңгайсыз айкалыштагы топтон бейтаптарды оптималдуу топтун айкалышына

өтүшүнө байланыштуу, трансплантациядан кийинки кыйынчылыктар жана өлүм азайган. Ошентип, иммуносупрессанттардын айкалышы оптималдаштырылды.

3. Иммуносупрессанттардын, атап айтканда циклоспорин А менен такролимустун дозасы жана дары-дармек курамындагы сыворотка концентрациялары ортосунда олуттуу өз ара байланыш жок, бул ар кандай пациенттерде метаболизмде олуттуу айырмачылыктар бар экендигин далилдейт жана препараттын кандагы деңгээлин көзөмөлдөөнү талап кылат. дарылоо учурунда. Иммуносупрессивдик терапияны киргизүү жана контролдоо боюнча активдүү алгоритм терапиянын татаалдашуусуна байланыштуу четке кагуулардын санын азайтты.

4. Иммуносупрессияны контролдоого негизделген трансплантациядан кийинки мезгилдеги татаалдашууларды эрте диагностикалоо ыкмасы, эрте алдын алуунун жана терапиянын өзгөрүшүнүн натыйжасында асқынуу коркунучун азайтууга мүмкүндүк берди.

ПРАКТИКАЛЫК СУНУШТАР:

1. Жүргүзүлгөн изилдөөлөрдүн талдоосунун негизинде, Кыргыз Республикасында органдарды трансплантациялагандан кийин пациенттерде иммуносупрессиялык терапияга жана иммуносупрессивдик дары-дармектерге өз убагында мониторинг жүргүзүүнүн чечүүчү ролу жөнүндө жыйынтык чыгарылды, бул дары-дармектин даражасын жана деңгээлин аныктоого мүмкүндүк берет. алгачкы баскычтарында топтолуу.

2. Клиникалык практикага трансплантациядан кийинки иммуносупрессияны контролдоонун сапаттуу жаңы стандартын киргизүү жана ушуга ылайык, трансплантациядан кийин трансплантациядан кийин трансплантациядан баш тартуу коркунучу жогору, дарылардын концентрациясына жараша.

3. Иммуносупрессивдик терапияны киргизүү жана контролдоо боюнча активдүү адаптацияланган алгоритм терапиянын татаалдашуусуна байланыштуу четке кагуулардын санын азайтууга мүмкүндүк берет.

4. Иммуносупрессияны контролдоого негизделген трансплантациядан кийинки мезгилдеги татаалдашууларды эрте диагностикалоо ыкмасы, эрте алдын-алуунун жана терапиянын өзгөрүшүнүн натыйжасында асқынуу коркунучун азайтууга мүмкүндүк берди.

5. Трансплантациядан кийинки мезгилдеги пациенттердеги иммуносупрессияны коррекциялоо этаптарында ЛПМди колдонуу боюнча иштелип чыккан жана жүзөгө ашырылган негизги жоболор, ошондой эле терапиянын татаалдашууларынын кыйла төмөндөшү, сунуш кылынган иштеп чыгууларды кеңири колдонууга сунуштоо үчүн негиз болуп саналат.

ДИССЕРТАЦИЯНЫН ТЕМАСЫ БОЮНЧА ЖАРЫККА ЧЫККАН ЭМГЕКТЕРДИН ТИЗМЕСИ:

1. Гайбылдаев Ж. Ж. Контроль постреплантационной иммуносупрессии [Текст] / Ж. И. Ашимов, Ж. Ж. Гайбылдаев, К. А. Абдраманов // Центрально-Азиатский журнал сердечно-сосудистой хирургии – 2010. -№5. - С. 95-100.

2. **Гайбылдаев Ж. Ж.** Первая трансплантация почки от живого, родственного донора в Кыргызской Республике [Текст] / Ж. И. Ашимов, Т. А. Осмонов, Э. Орозакунов, Ж. Ж. Гайбылдаев, У. Э. Турусбеков и другие // Центрально-Азиатский журнал сердечно-сосудистой хирургии - 2012. - №7. - С. 6-13.

3. **Гайбылдаев Ж. Ж.** Профузное аррозивное кровотечение из подвздошной артерии как осложнение после трансплантации почки [Текст] / Ж. И. Ашимов, Ж. Ж. Гайбылдаев., У. Э. Турусбеков и другие // Вестник хирургии Казахстана – 2013. - С. 97-98. www.vhk.kz/

4. **Гайбылдаев Ж. Ж.** Миокардиальная недостаточность как побочная реакция такролимуса после трансплантации почки от живого родственного донора [Текст] / Ж. И. Ашимов, Ж. Ж. Гайбылдаев, У. Э. Турусбеков // Вестник хирургии Казахстана – 2015. - №1. - С. 42-43. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32521802>

5. **Гайбылдаев Ж. Ж.** Трудности и проблемы контроля пострасплантационной иммуносупрессии при применении такролимуса [Текст] / Ж. И. Ашимов, Ж. Ж. Гайбылдаев, У. Э. Турусбеков, Э. Д. Сейтахунова // Центрально-Азиатский журнал сердечно-сосудистой хирургии 2015. - №13. - С. 85-90.

6. **Gaibyl daev Zh.** Types and Structure of Complications, and Causes of Mortality with Different Combinations of Immunosuppressants in Patients of Undergoing Organ Transplantation [Text] / Zh. Ashimov, Zh. Gaibyl daev, I. Bebezov // Heart Vessels and Transplantation. - 2017. - №1. - С. 61-64. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32337175>

7. **Gaybuldaev Zh.** Survival analysis of renal patients underwent transplantation in Kyrgyz Republic and various countries by 10 years follow-up 2019 yr [Text] / Zh. Gaybuldaev, Zh. Ashimov, D. Abibillaev, F. Kocyigit // Heart Vessels and Transplantation 2019. - №3. - С. 243-249. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41674846>

8. **Gaibyl daev Zh.** Optimization and control postransplantation immunosuppression [Text] / Zh. Gaibyl daev, Zh. Ashimov // Journal Experimental and clinical transplantation – 2016. - С. 78-79. www.ectrx.org

9. **Gaibyl daev Zh.** The effects of tocilizumab on clinical and laboratory features of patients with severe COVID-19 [Text] / Zh. Ashimov, T. Kudaiberdiev, D. Abibillaev, Zh. Gaybuldaev и другие // Heart Vessels and Transplantation – 2020. - С. - 132-138. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44716356>

10. **Gaibyl daev Zh.** The use Actemra in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome: a single – center study [Электронный ресурс] / Zh. Ashimov, G. Kudaiberdiev, Zh. Gaybuldaev, D. Abibillaev // Научные исследования в Кыргызской Республике 2020. – Ч. II. - С. 34-43. www.vak.kg
vakkr13@yandex.ru

11. **Gaibyl daev Zh.** Comparative analysis of complications in different combinations of immunosuppressive therapy after kidney transplantation [Text] / Zh. Ashimov, Zh. Gaybuldaev, D. Abibillaev, F. Kocyigit // Bulletin of Science and Practice - 2021. - №2. - С. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44773464>

Гайбылдаев Жаныбек Жоробековичтин “Трансплантациядан кийинки иммуносупрессияны оптималдаштыруу жана контролдоо” аттуу темадагы 14.01.17 - хирургия адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: иммуносупрессия, бөйрөктү трансплантациялоо, такролимус, циклоспорин А, мекофенол кислотасы, трансплантатты организмдин кабыл албоосу, CMV инфекциясы.

Изилдөөнүн максаты. Трансплантациядан кийинки иммуносупрессияны контролдоону жакшыртуу жана трансплантациядан кийинки мезгилдеги пациенттердеги дарылоо натыйжалары.

Изилдөөнүн объектиси: бөйрөк жана боорду алмаштыргандан кийинки 489 бейтап.

Изилдөөнүн предмети: трансплантациядан кийинки иммуносупрессиянын оптимизациясы жана контролдугу.

Изилдөөнүн ыкмалары: жалпы клиникалык, лабораториялык изилдөөлөр, УЗИ, рентген, Каплан-Майер боюнча жашоону изилдөө.

Алынган натыйжалар жана алардын жаңылыктары. Биринчи жолу, Кыргыз Республикасында органдарды трансплантациялагандан кийин бейтаптардагы иммуносупрессивдик дары-дармектердин дозасына адекваттуу мониторинг жүргүзүлдү, бул алгачкы этапта дары-дармектердин топтолуу даражасын жана деңгээлин аныктоого мүмкүндүк берди.

Биринчи жолу, трансплантациядан кийинки иммуносупрессияны контролдоо жана трансплантациядан кийин пациенттерде трансплантациядан баш тартуу коркунучу жогору пациенттерди дарылоо боюнча стандарттар иштелип чыгып, дары-дармектердин концентрациясына жараша клиникалык практикага киргизилди.

Имуносупрессивдик терапияны башкаруу жана контролдоо алгоритми иштелип чыккан жана ишке ашырылган.

Имуносупрессияны контролдоого негизделген трансплантациядан кийинки мезгилдеги татаалдашууларды эрте диагностикалоо методу киргизилген, бул эрте алдын алуунун аркасында аскынуу коркунучун азайтууга мүмкүндүк берди.

Колдонуу даражасы же пайдалануу боюнча сунуштар. Жумушта камтылган негизги тыянактар жана сунуштар күнүмдүк клиникалык практикада, окуу процессинде жана илимий изилдөөлөрдө колдонулушу мүмкүн.

Колдонуу чөйрөсү: хирургия, трансплантология.

РЕЗЮМЕ

диссертации **Гайбылдаева Жаныбека Жоробековича** на тему: **«Оптимизация и контроль посттрансплантационной иммуносупрессии»** на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности **14.01.17 – хирургия**.

Ключевые слова: иммуносупрессия, трансплантация почки, такролимус, циклоспорин А, мекофеноловая кислота, отторжение трансплантата, ЦМВ инфекция.

Цель исследования. Улучшить посттрансплантационный контроль иммуносупрессии и результаты лечения больных в посттрансплантационном периоде.

Объект исследования: 489 больных после проведения операции трансплантации почки и печени.

Предметом исследования: является оптимизация и контроль посттрансплантационной иммуносупрессии.

Методы исследования: общеклинические, лабораторные, УЗИ, рентген, изучение выживаемости по Каплан-Майеру.

Полученные результаты и их новизна. Впервые проведен адекватный мониторинг дозирования иммуносупрессивных препаратов у больных после пересадки органов в Кыргызской Республике, что позволило определить на ранних стадиях степень и уровень концентрации препаратов.

Впервые разработаны и внедрены в клиническую практику стандарты контроля посттрансплантационной иммуносупрессии и лечения больных с высоким риском развития отторжения трансплантата у больных после пересадки в зависимости от концентрации препаратов.

Разработан и внедрен алгоритм введения и контроля иммуносупрессивной терапии.

Внедрен метод ранней диагностики осложнений в посттрансплантационном периоде, на основании контроля иммуносупрессии, что позволило за счет ранней профилактики снизить риск осложнений.

Степень использования или рекомендации по использованию. Основные выводы и рекомендации, содержащиеся в работе, могут быть использованы в повседневной клинической практике, в образовательном процессе и в научных исследованиях.

Область применения: хирургия, трансплантология.

SUMMARY

of the dissertation of Gaibyldaev Zhanybek Zhorobekovich on the theme “Optimization and control of posttransplant immunosuppression” submitted for the degree of candidate of medical sciences in the specialty of 14.01.17 – surgery

Key words: immunosuppression, organ transplantation, tacrolimus, cyclosporin A, mycophenolic acid, transplant rejection, CMV infection.

Aim of the study. To improve post-transplant control of immunosuppression and the results of treatment of patients in the post-transplant period.

Object of the study: optimization and control of post-transplant immunosuppression.

Subject of the study: 489 recipients of kidney and liver allotransplants.

Research methods: clinical-laboratory tests, renal ultrasound, chest radiography, Kaplan-Meier survival analysis.

The results and novelty of study. For the first time, in the Kyrgyz Republic adequate monitoring of the dosage of immunosuppressive drugs in patients after organ transplantation was carried out, which facilitated the determination of the degree and level of drug concentration in the early stages of post-transplantation period.

Furthermore, standards for the control of post-transplant immunosuppression and the treatment of patients with a high risk of developing graft rejection in transplant recipients were developed and implemented into clinical practice, depending on the concentration of drugs.

An algorithm for the management and control of immunosuppressive therapy has been proposed and developed.

The method of early diagnosis of complications in the post-transplant period was introduced, based on the control of immunosuppression, which enhanced the reduction of the complication risks due to early prevention.

The degree of use or recommendations for use. The main conclusions and recommendations contained in the work can be used in routine clinical practice, in the educational process and in scientific research.

Scope of use: Surgery, transplantation

Кагаздын форматы 60x90/16. Офс. кагазы. Офс бас. Көлөмү 0 б.ч.
Басып чыгаруу 2021 ж. 02.05. колго юлган
Жүгүртүүнү скабу йр ут 157.
Бишкек ш., Полярная ж 11, «Илим Басмасы»

