

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ имени И. К. АХУНБАЕВА**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР**

**Диссертационный совет Д 14.19.600**

На правах рукописи  
УДК 616.61-089.844-089.161.1:612.017.1

**Гайбылдаев Жаныбек Жоробекович**

**ОПТИМИЗАЦИЯ И КОНТРОЛЬ  
ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ**

14.01.17 - хирургия

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Бишкек - 2021**

Работа выполнена в отделении хирургического лечения хронической сердечной недостаточности и трансплантации Научно-исследовательского института хирургии сердца и трансплантологии органов Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

**Научный руководитель:** **Ашимов Жамалбек Исабекович** - доктор медицинских наук, директор Научно-исследовательского института хирургии сердца и трансплантации органов Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

**Официальные оппоненты:** **Усупбаев Акылбек Чолпонкулович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева

**Султангазиев Расул Абалиевич** - кандидат медицинских наук, директор Клинической больницы Управления делами Президента и Правительства Кыргызской Республики

**Ведущая организация:** Научно-клинический центр кардиохирургии и трансплантологии, отделение трансплантации органов (Республика Казахстан, 484054, г. Тараз, ул. Абая, 196/1).

Защита диссертации состоится « 8 » июня 2021 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.19.600 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева и Национальном хирургическом центре Министерства здравоохранения Кыргызской Республики по адресу: 720044, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. 3-линия, 25, 2 этаж в конференц-зале, идентификационный код онлайн трансляции защиты диссертации: [https://vc.vak.kg/b/d\\_1-s2p-icn-nvx](https://vc.vak.kg/b/d_1-s2p-icn-nvx)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), Национального хирургического центра Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (720044, г. Бишкек, ул. 3-линия, 25) и на сайте: [www.nsc.kg](http://www.nsc.kg).

Автореферат разослан « 6 » мая 2021 года.

**Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник**

**М. Б. Чапыев**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы диссертации.** Контроль посттрансплантационной иммуносупрессии (КПИ) – одно из наиболее важных, сложных и актуальных проблем современной трансплантологии. По данным International Society of Heart and Lung Transplants 2019 (ISHLT) в настоящее время существует более 40 инвазивных и неинвазивных методик для определения качества и ведения посттрансплантационной иммуносупрессии [J. Stehlik, D. Chambers, 2019].

На сегодняшний день отсутствует «идеальный» и тем более стандартный режим иммуносупрессии после трансплантации органов и в том числе почки. Это подтверждается использованием множества комбинаций уже известных и новых иммунодепрессантов в различных трансплантационных центрах [А. С. Никоненко, 2013].

Инфекционные осложнения посттрансплантационного периода являются одной из основных причин нарушения нормального функционирования донорского органа, снижают его выживаемость и ухудшают качество жизни пациентов [L. Linares, 2007; S. Sagedal, 2007; К. А. Кабулбаев, 2009]. У реципиентов ренального трансплантата наиболее часто инфекционному воздействию подвергаются лёгкие и донорские почки. Посттрансплантационные пневмонии - серьёзное, угрожающее жизни состояние, способное привести к гибели пациента с нормально функционирующим трансплантатом [В. И. Шахгильдян, 2004; S. R. Burguete, 2013]. Этиология заболевания достаточно разнообразна: вирусные пневмонии встречаются у 2,5-16,1% пациентов, вирусно-бактериальные - в 13,5-19,3% случаев, бактериальные - у 20-23% реципиентов, грибковые - в 4-9% случаев [J. Carstens, Н. К. Andersen, 2006; Е. И. Прокопенко, Е. О Щербакова, 2011]. В основном, вирусный характер патологии определяется наличием в организме пациента цитомегаловируса, который обладает иммуносупрессорным действием на фоне активной лекарственной иммуносупрессии и создаёт благоприятный фон для присоединения бактериальной инфекции [А. Г. Столяр 2007; S. Knoplev, 2011].

Инфекционные заболевания урогенитального тракта, такие как бессимптомная бактериурия, циститы, пиелонефриты регистрируются у 26-60% реципиентов почки [Н. Fischer, 2006; J. A. Fishman, 2007; О. П. Гумилевская, 2011; S. Schmaldienst 2012].

Пиелонефриты ренотрансплантата встречаются по разным данным в 6-16% случаев, часто вызывают дисфункцию трансплантата, требуют длительного и дорогостоящего лечения антибактериальными препаратами и в некоторых случаях приводят к смерти пациента из-за развития уросепсиса [Yu. Oguz, 2002; К. С. Abbott, 2004; G. Pelle, 2007; К. Lehmann, 2011; С. В. Готье, 2014].

Развитие инфекционных заболеваний после трансплантации почки связано

с нарушениями иммунного статуса пациентов, обусловленными в первую очередь приёмом жизненно необходимых иммуносупрессивных средств, основным из которых является циклоспорин А [S. Busgue, 2009; D. Tedesco, 2012].

Проблема инфекционных осложнений посттрансплантационного периода активно исследуется. Так, большое количество работ направлено на изучение реакции иммунной системы на уже развившиеся инфекции дыхательной, мочеполовой и других систем у реципиентов донорских органов [Л. В. Лимарева, 2013]. Используются современные методы ранней диагностики, оптимизируется антибактериальная и противовирусная терапия [Н. Green, 2011], но вместе с тем, на сегодняшний день отсутствуют патогенетически обоснованные алгоритмы прогноза развития инфекционных заболеваний после трансплантации. А поскольку вероятность развития таких состояний при использовании иммуносупрессивной терапии циклоспорина А достаточно велика, поиск предикторов инфекционной безопасности на основе комплексной оценки клинических, иммунологических и генетических параметров представляется крайне актуальным и очень важным. Решение данной проблемы позволит уменьшить частоту развития инфекционных осложнений, увеличит выживаемость ренального трансплантата и повысит качество жизни реципиентов.

По данным Республиканского медико-информационного центра МЗ КР с 1994 по 2014 годы отмечается ежегодный прогрессивный рост терминальной стадии хронической почечной недостаточностью, соответственно увеличилось количество больных находящегося на гемодиализе и количество трансплантации. Это еще раз доказывает глубокое изучение качества и поведение посттрансплантационной иммуносупрессии. Без адекватного контроля иммуносупрессии трудно будет достичь на хорошие результаты после трансплантации.

**Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями.** Тема инициативная.

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

**Задачи исследования:**

1. Изучить мониторинга доз иммуносупрессивных препаратов после трансплантации органов в Кыргызской Республике.

2. Разработать стандарты службы контроля посттрансплантационной иммуносупрессии, в соответствии с существующим состоянием

здравоохранения.

3. Разработать регламент работы службы контроля посттрансплантационной иммуносупрессии и алгоритм посттрансплантационного ведения больных.

4. Оптимизировать существующую своевременную диагностику посттрансплантационных осложнений.

#### **Научная новизна полученных результатов:**

1. 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.

2. 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.

3. Разработан и внедрен алгоритм введения и контроля иммуносупрессивной терапии.

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

#### **Практическая значимость полученных результатов:**

1. На основании четкого мониторинга дозирования иммуносупрессивных препаратов у больных после пересадки органов, позволило определить на ранних стадиях степень и уровень концентрации препаратов и анализа их комбинации показало о решающей роли определения концентрации препаратов, позволяющей в ранние сроки определить риск развития осложнений и выбрать оптимальный метод их профилактики.

2. Определены, разработаны и внедрены в клиническую практику стандарты контроля посттрансплантационной иммуносупрессии и лечения больных с высоким риском развития отторжения трансплантата после пересадки в зависимости от концентрации препаратов, определены наиболее благоприятные комбинации препаратов, для снижения риска. Доказана эффективность применения предлагаемых профилактических мер.

3. Разработаны и реализованы основные положения применения ЛПМ на этапах мониторинга дозирования, а достоверное снижение осложнений в послеоперационном периоде является основанием рекомендовать предложенные разработки для широкого применения.

#### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Проведенный мониторинг дозирования иммуносупрессивных препаратов у больных после пересадки органов в Кыргызской Республике, позволит определить на ранних стадиях степень и уровень концентрации

препаратов, как одного из факторов развития осложнений.

2. Внедрение в клиническую практику стандартов контроля посттрансплантационной иммуносупрессии и лечения больных с высоким риском развития отторжения трансплантата у больных после пересадки в зависимости от концентрации препаратов.

3. Внедрение алгоритма введения и контроля иммуносупрессивной терапии, позволит проводить обоснованное снижение или повышение дозировки препаратов, в случаях развития осложнений.

4. Метод ранней диагностики осложнений в посттрансплантационном периоде, на основании контроля иммуносупрессии, за счет ранней профилактики позволит снизить риски осложнений, приводящих к дисфункции трансплантата

**Личный вклад соискателя.** Личное участие соискателя в разработке проблемы составило более 80% и заключалось в выполнении хирургических вмешательств и ассистенции у части больных, вошедших в исследование; их курацию в послеоперационном периоде, внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций; проведении медико-статистического анализа полученных результатов; оформлении научных статей и выступлений на научно-практических конференциях; написании и оформлении диссертационной работы.

**Апробация результатов диссертации.** Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: III международном конгрессе нефрологов (Астана, 2015); VI конгрессе хирургов Казахстана (Алматы, 2016); II конгрессе трансплантологов тюркского мира (Анкара, 2017).

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.** По теме диссертации опубликовано в печати 11 научных статей.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 72 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и 3 приложений. Работа иллюстрирована 4 таблицами и 19 рисунками, Библиографический указатель содержит 137 источников, в том числе 23 авторов на русском и 114 авторов - на английском языке.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Во введении** обоснована актуальность темы исследования, изложены цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

**В первой главе «Обзор литературы»** проведен широкий и качественный анализ отечественной и зарубежной литературы по изучению особенностей современной иммуносупрессивной терапии, развитие посттрансплантационных

осложнений на фоне приема иммуносупрессивных препаратов. В главе приведены данные о комбинации разных иммуносупрессантов и до сих пор в мире нет «идеальной» комбинации с минимальным побочным, максимально терапевтическим эффектом. Так же в главе хорошо изучены инфекционные осложнения. Подавленная иммунная система открывает возможность к инфекционным осложнениям, новообразованию и значительно укорачивает выживаемость трансплантата. Так же хорошо изучены исторические аспекты развития иммуносупрессивной терапии, методы лечения посттрансплантационных осложнений, влияние концентрации иммуносупрессантов на посттрансплантационных осложнений, современные методы контроля иммуносупрессивной терапии.

**Во второй главе «Материал и методы исследования»** изложены клинические характеристики больных и методы исследования.

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

*Предметом исследования:* является оптимизация и контроль посттрансплантационной иммуносупрессии.

Работа относится к категории контролируемых клинических испытаний. Материалом исследования послужили проспективные и ретроспективные данные о результатах хирургического лечения 489 больных, оперированных в хирургических отделениях НИИХСТО, а так же ближнего и дальнего зарубежья за период с 2000-2019 гг. Возраст больных составил от 22 до 73 лет, средний возраст составил  $32,5 \pm 5,9$ , из них мужчин 310 (63,4%) и женщин соответственно 172 (35,2%), количество детей 7(1,4%) (табл. 1).

Таблица 1 - Сравнительный анализ пациентов по полу, по возрасту

Общее количество пациентов	489
Возраст	От 22-73 лет
Средний возраст	32,5
Мужчины	310 (63,4%)
Женщины	172 (35,2%)
Дети (9-14 лет)	7 (1,4%)

Распределение больных по годам от момента проведения операции, показывает планомерный рост как количества больных, что соответствует мировым показателям роста больных с хроническими заболеваниями жизненно важных органов и ростом потребности в трансплантации органов. Так единичные и спорадические случаи выполнения операций в конце 1990 годов и скачкообразным их ростом в конце 2000 годов (рис. 1 и 2).

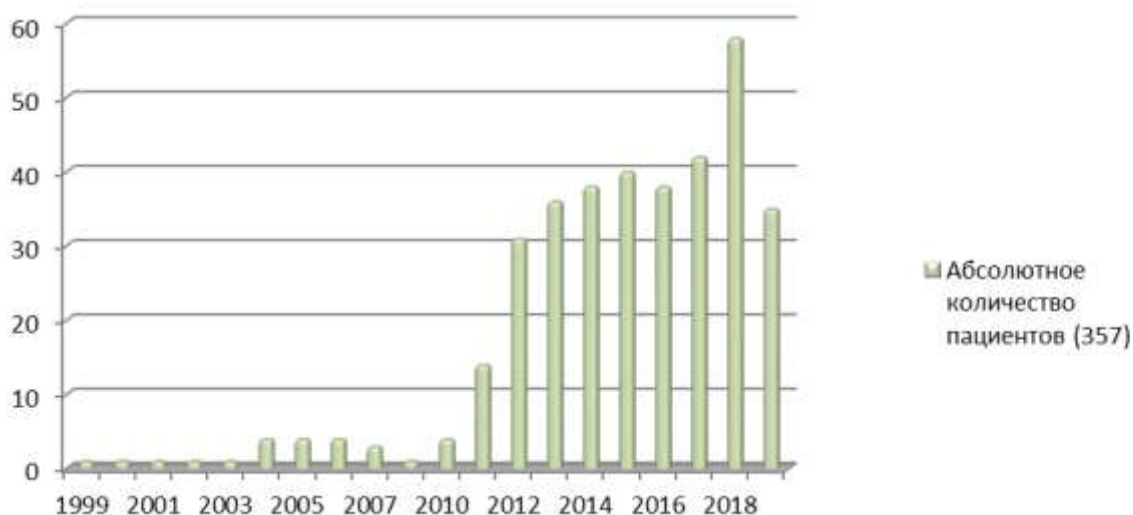


Рис. 1. Динамический рост пациентов по годам после трансплантации почки.

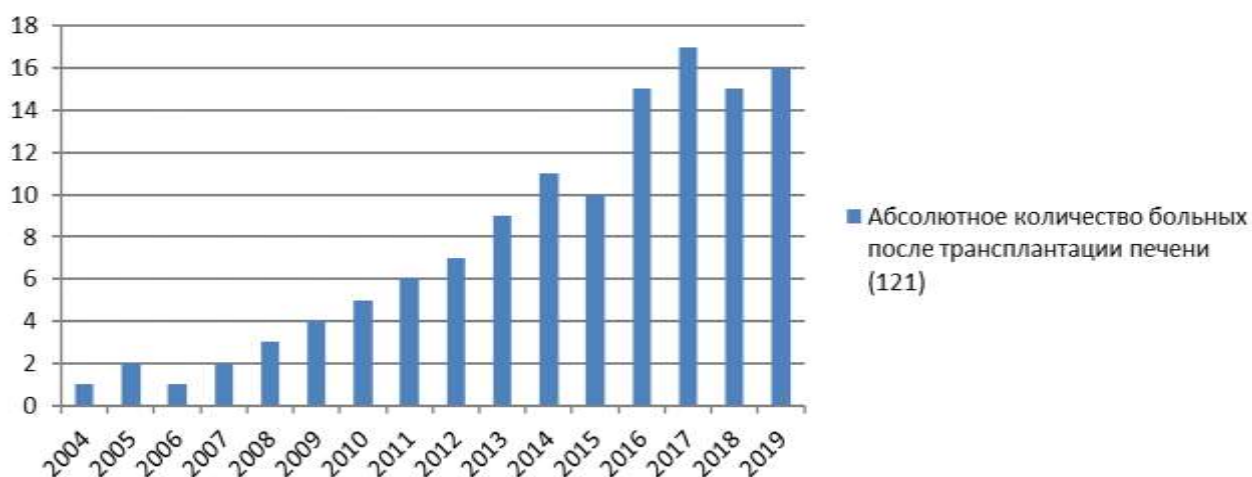


Рис. 2. Динамический рост пациентов по годам после трансплантации печени.

Хотелось бы отметить и тот факт, что с ростом количества больных и увеличилось количество операций на органах, так к середине 2000-х годов количество больных с пересаженной печенью составило, более 24% (рис. 3).

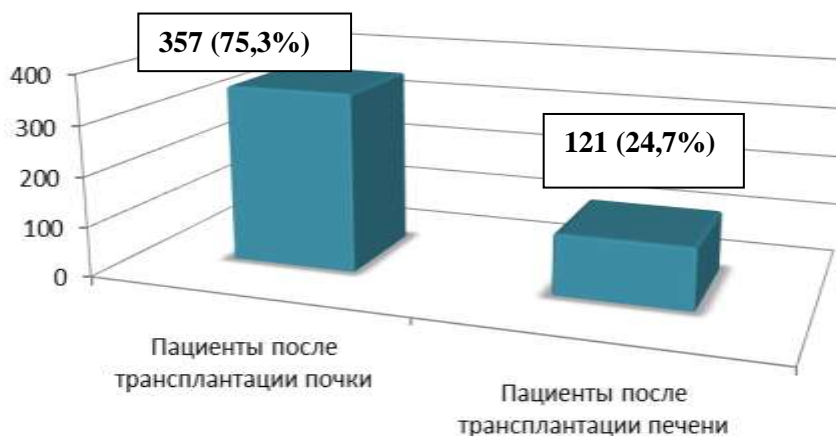


Рис. 3. Сравнительный график наблюдаемых больных после пересадки печени и почек.



В связи с тем, что в 90-х годах служба трансплантации как таковая отсутствовала в республике, большая часть больных была оперирована в странах дальнего и ближнего зарубежья. Так основная часть больных была оперирована в Турции, Пакистане и с 2012 года когда впервые в республике в НИИ хирургии сердца и трансплантации органов была выполнена родственная трансплантация почки, объём и количество операций увеличилось. В целом же география выполнения операций простирается от США до Китая (рис. 4).

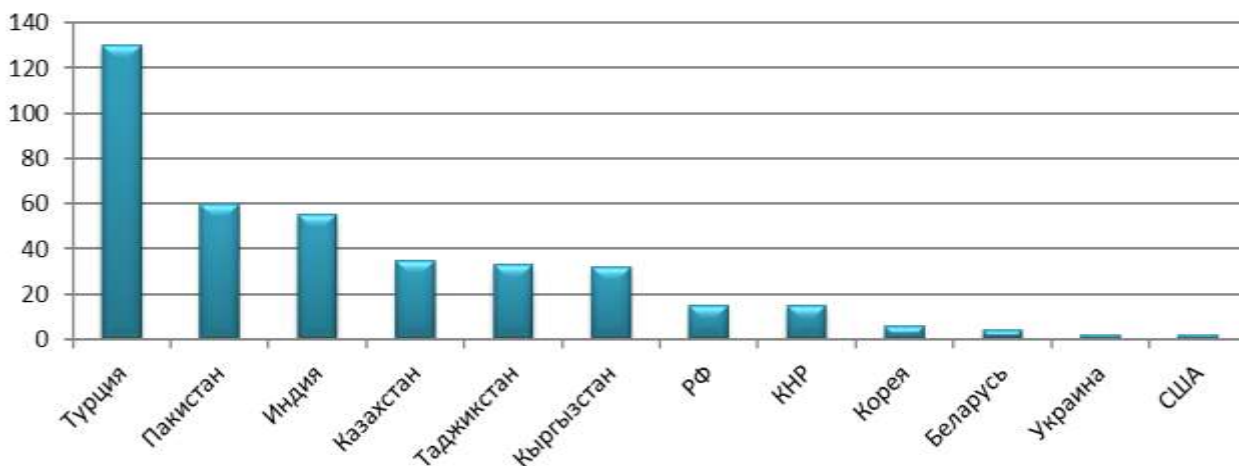


Рис. 4. График распределения пациентов по странам, где проводилась трансплантация.

Индукция иммуносупрессантов по всем странам согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease Guidline Outcome) была стандартизовано, с использованием двухкомпонентной или трех компонентой иммуносупрессии, с 2000 годов активно внедрялось и на данный момент составляет больше половины больных комбинация програф, селсепт, в нашем исследовании они составили 57,0 % больных (рис. 5).

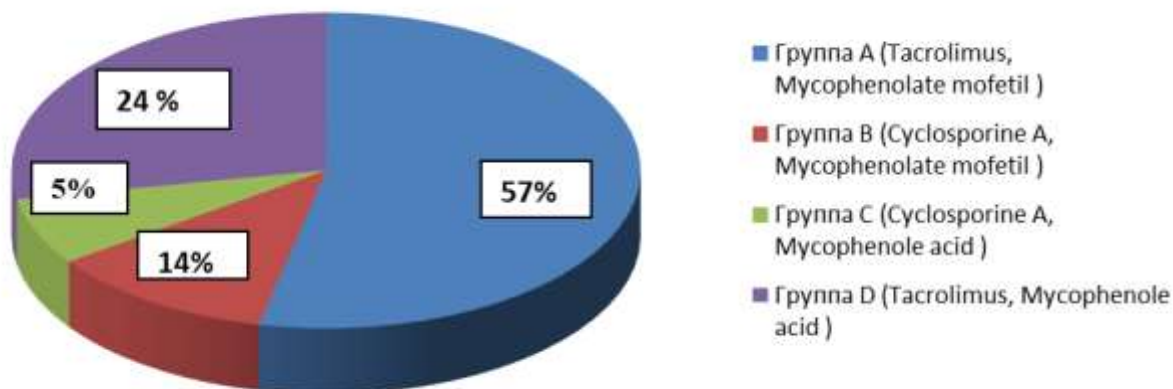


Рис. 5. Диаграмма по комбинациям иммуносупрессантов.

Важным аспектом при проведении иммуносупрессивной терапии является контроль концентрации циклоспорина А в цельной крови на протяжении всего курса лечения. У пациентов после трансплантации органов концентрация циклоспорина А в крови, как в случае монотерапии, так и в случае комбинации с другими препаратами, должна сохраняться на уровне 200–300 нг/мл. Необходимость постоянного мониторинга циклоспорина А в крови объясняется, с одной стороны, значительными индивидуальными фармакокинетическими различиями, отражающими отсутствие стабильного соотношения доза–концентрация. С другой стороны, низкий терапевтический индекс и сложность в распознавании внешних проявлений токсических эффектов не позволяют предсказывать результат действия циклоспорина А и возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами. Поэтому при проведении иммуносупрессивной терапии необходим постоянный контроль содержания циклоспорина в цельной крови на протяжении всего курса лечения.

**В третьей главе «Особенности профилактики контроля посттрансплантационной иммуносупрессии».** Подробно представлены результаты исследования 489 пациентов, подвергнутых хирургическому лечению – трансплантация почки и печени. Проведен полный анализ посттрансплантационных осложнений. На фоне приема иммуносупрессантов разных вариантах комбинации развились следующие осложнения (табл. 2).

Таблица 2 - Анализ осложнений при разных комбинациях иммуносупрессантов

Виды осложнений	А	В	С	Д
ОИМ	5 (1)	1	1	-
Острое отторжение	5 (2)	3 (1)	3(1)	3
Стриктура мочеточника	3	2	-	1
Хроническое отторжение	9 (2)	5 (3)	2	1
Острая печеночная недостаточность	2 (1)	-	1(1)	-
ЦМВ инфекция	9 (1)	6	2	7
ОНМК	-	-	1(1)	3
Туберкулез	-	2	1	1
Пневмоцистная пневмония	1(1)	1 (1)	1	-
Кандидозная инфекция	3	2	6	5
Герпес вирус I, II типа	14	7	2	4
Новообразование	1(1)	2(1)	1	1
Летальность	10(3,5%)	6 (5,1%)	3(12,5%)	0
Итого:	19 (3,9%)			

*Примечание: ( ) – абсолютное количество летальных случаев,  
 А - Группа А (Tacrolimus, Mycophenolate mofetil ),  
 В - Группа В (Cyclosporine А, Mycophenolate mofetil ),  
 С - Группа С (Cyclosporine А, Mycophenole acid ),  
 D - Группа D (Tacrolimus, Mycophenole acid ).*

В таблице отражены причины осложнений в разных комбинациях иммуносупрессантов. Частое осложнение встречались в комбинации циклоспорин, селлсепт, и летальность составила 12,5% (рис. 6).

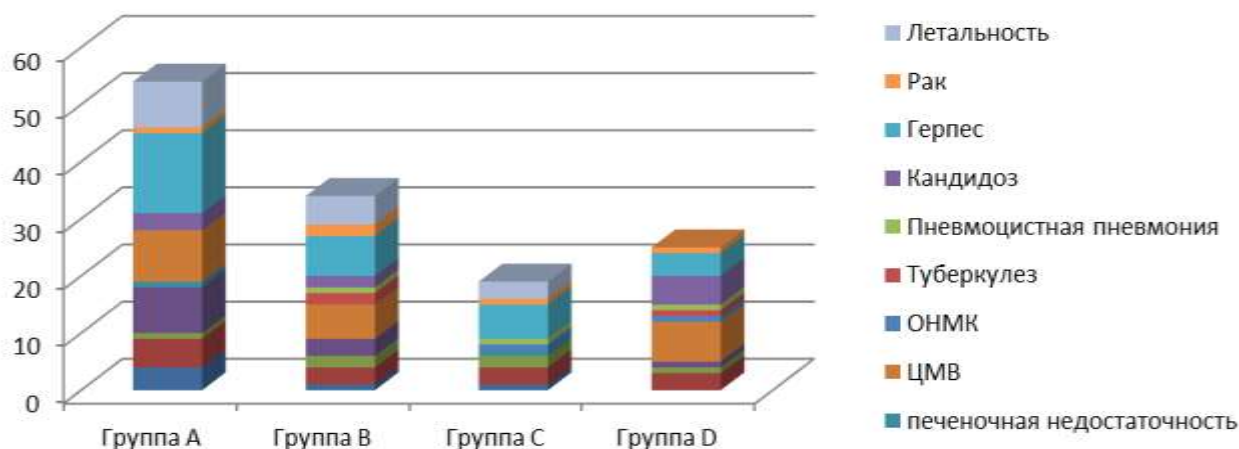


Рис. 6. График сравнительного анализа осложнений после трансплантации органов.

В графике отражены причины осложнений в разных комбинациях иммуносупрессантов. Острое отторжение часто наблюдалось при комбинации такролимус и микофенолата мофетил 4,0 %. Несмотря, на строгий контроль дозировки наблюдалась передозировка и составила 4,0% при комбинации такролимус и микофенолата мофетил. ЦМВ инфекция встречалась во всех комбинациях, однако при комбинации циклоспорин и микофенолата мофетил и составил 17,1%. При комбинации циклоспорин и микофеноловая кислота летальность и кандидозная инфекция не наблюдалось. Частое осложнение встречались в комбинации циклоспорин, селлсепт, и летальность составил 14,3% (рис. 7).

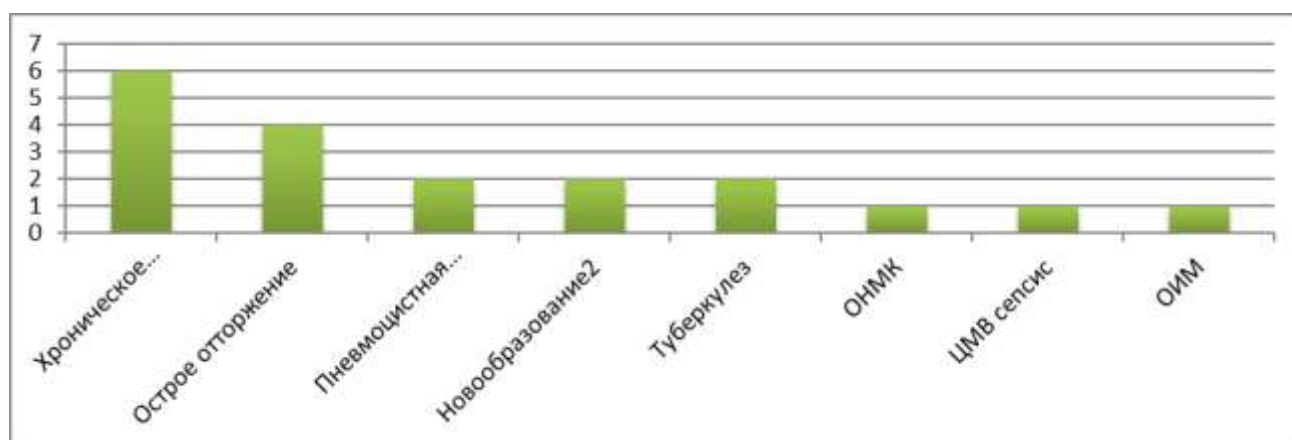


Рис. 7. Сравнительный график показателей причин летальности.

Общая летальность составил 19 (3,9%) пациентов. Причины, проводящие к

летальности, явились хроническое отторжение (65%), острое отторжение (20%), ЦМВ инфекция (5%), печеночная недостаточность (5%), новообразование (5%) (рис. 8).

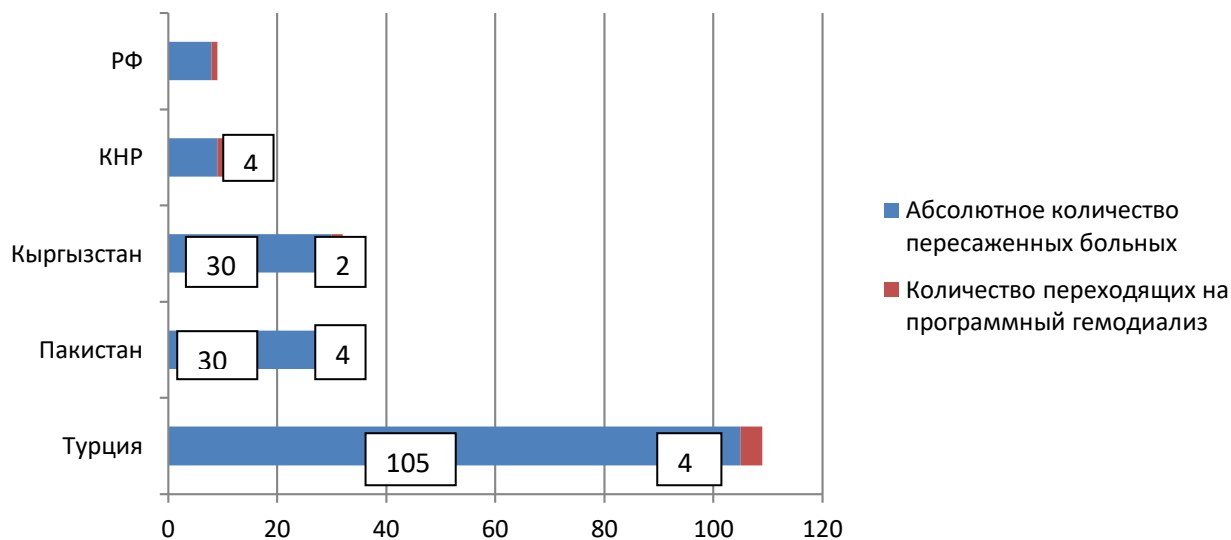


Рисунок 8 - Сравнительный график количество пациентов, переходящий на возвратный гемодиализ в результате потери функции трансплантата.

После трансплантации в связи с отторжением после потери функции трансплантата к возвратному гемодиализу вернулись 15 (7,02%) пациентов. В республике Турции сделано 105 пересадок, а возврат к гемодиализу составили 4 пациентов. В Пакистане трансплантация 30 пациентов к возвратному гемодиализу 4 пациентов. В КР сделано 26 пациентов, а 2 пациентов вернулись к гемодиализу.

Начиная с 2006 годов количество пересаженных пациентов увеличивалось. Число смертных в зависимости от количества пациентов также увеличивается. Особенно в 2012 году смертность резко возросла по сравнению с другими годами. Выживаемость пациентов в зависимости от года трансплантации показала статистическую значимость (Logrank  $p < 0,001$ , Breslow  $p < 0,05$ , Tarone-Ware  $p < 0,05$ ).

**В четвертой главе «Оптимизация контроля посттрансплантационной иммуносупрессии»** Пациентам получающий циклоспорин проводилось обследование по определению концентрации циклоспорина А в крови. После этого по формуле сделан анализ. Корректировали дозу циклоспорина в течении 6 мес со ступенчатым снижением под жестким контролем концентрации его в крови. Параллельно проводилась определение в крови уровня креатинина и мочевины. По таблице отражены резкое снижение креатинина и мочевины в крови в течении 1 месяца и плавное снижение последние месяцы. Здесь хочется отметить, что ключевую роль играет ранний период особенно 1 месяц после трансплантации (табл. 3).

Таблица 3 - Результаты мониторинга циклоспорина А

Параметры	Начало, n = 32	1 месяц, n = 32	3 месяц, n = 30	4 месяц, n = 29	5 месяц, n = 28	6 месяц, n = 28
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
Доза (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
ВТL (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
Креатинин в крови (мкмол л)	470.1± 15.8	137.7 ± 25.15	106.6 ± 17.27	109.7 ± 24.8	103.7 ± 56.9	100.8 ± 12
Мочевина в крови (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

Примечание:  $C_{max}$  – величина максимальной концентрации,  $T_{max}$  – время наступления  $C_{max}$ , ВТL – минимальный уровень перед очередным введением.

Полученные результаты хорошо отражены на следующем рисунке (рис. 9). Как видно из рисунка 9, контролировать иммуносупрессии 1 - месяц после трансплантации удастся с трудом. Так как доза препарата высокая, уровень концентрации в крови нестабильная. Только индивидуальным подходом и под жестким контролем добились плавному снижению доз препарата, а также снижению азотистых шлаков в крови.

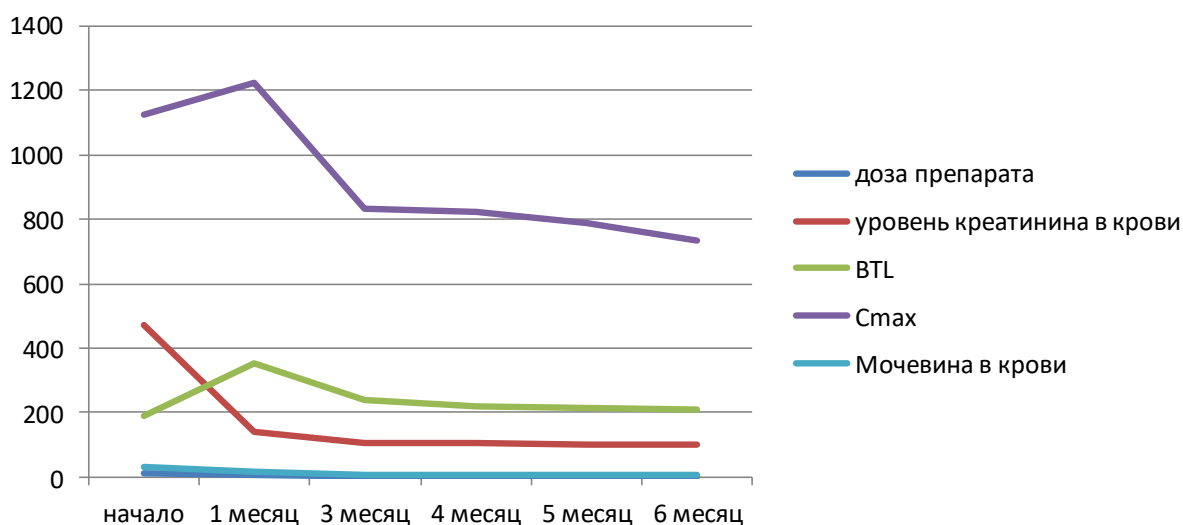


Рис. 9. Кривые показателей результатов мониторинга циклоспорина А до 6 месяцев.  $C_{max}$  – величина максимальной концентрации,  $T_{max}$  – время наступления  $C_{max}$ , ВТL – минимальный уровень перед очередным введением.

В таблице 4 даны результаты пациентов получающих такролимус по определению концентрации такролимуса в крови. После этого по формуле сделан анализ (табл. 4).

Таблица 4 - Результаты мониторинга такролимуса

Параметры	Начало, n = 32 M±m	1 месяц, n = 32 M±m	3 месяц, n = 30 M±m	4 месяц, n = 29 M±m	5 месяц, n = 28 M±m	6 месяц, n = 28 M±m
Доза (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
Креатинин в крови (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
Мочевина в крови 9ммоль/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

Здесь также пациентам проводилось обследование по определению концентрации такролимуса. После того сделан анализ. Корректировали дозу такролимуса в течении 6 мес со ступенчатым снижением под жестким контролем концентрации его в крови. Параллельно проводилась определение в крови уровня креатинина и мочевины (рис. 10).

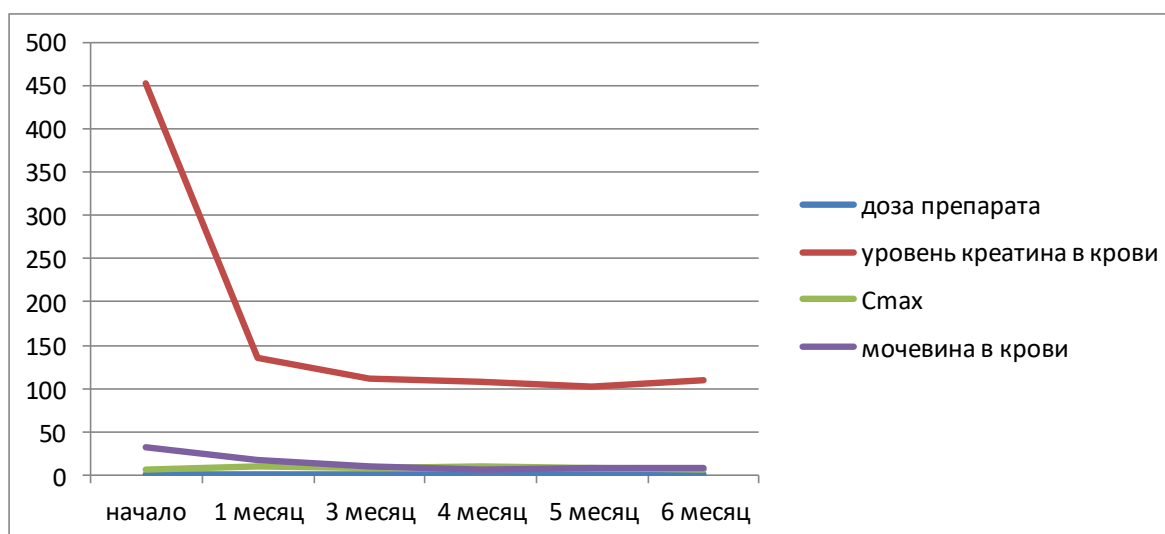


Рис. 10. Кривые показателей результатов мониторинга такролимуса до 6 месяцев.  $C_{max}$  – величина максимальной концентрации,  $T_{max}$  – время наступления  $C_{max}$ ,  $BTL$  – минимальный уровень перед очередным введением.



Хочется отметить тот факт, что контролировать иммуносупрессии с такролимусом удалось легче по сравнению с циклоспорином. Так как доза препарата не высокая. Также индивидуальным подходом и под жестким контролем добились плавному снижению к 1 месяцу. По нашим данным наиболее худшей комбинацией оказался группа С, где большой процент летальных исходов. Наиболее благоприятной группой оказался группа D, где не встречалось ни одного летального исхода. Поэтому из группы С переводили категории пациентов по показаниям и тем самым провели оптимизацию среди групп.

В нашей практике мы столкнулись с двумя случаями развития миокардиальной недостаточности связанной с иммуносупрессией после трансплантации почки от живого родственного донора. В 4 случаях нами выполнена трансплантатэктомия (рис. 11), которая связана с техническими трудностями из-за обширного спаечного процесса и отсутствием анатомии, связанного с длительным приемом гормонов и иммуносупрессивных препаратов (рис. 12). Зачастую сопровождается значительной кровопотерей, также связанной с приемом гормональных и иммуносупрессивных препаратов.

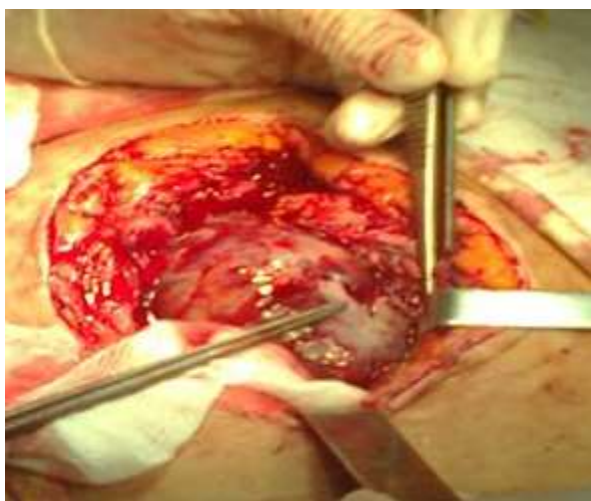


Рис. 11. Трансплантэктомия. Выраженный спаечный процесс связанный с повторными эпизодами острого отторжения и длительным приемом кортикостероидных гормонов и иммуносупрессивных препаратов.

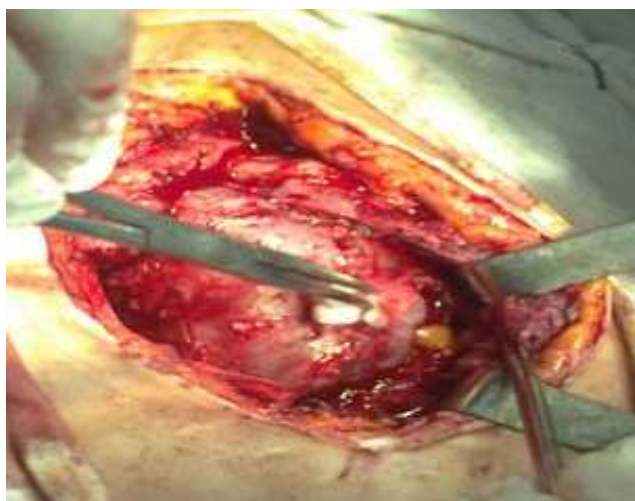


Рис. 12. Второй случай трансплантэктомии в результате хронического отторжения трансплантата.

На рисунке 13 представлено 10 летняя выживаемость по Каплан-Майеру больных, что соответствует мировой статистике.

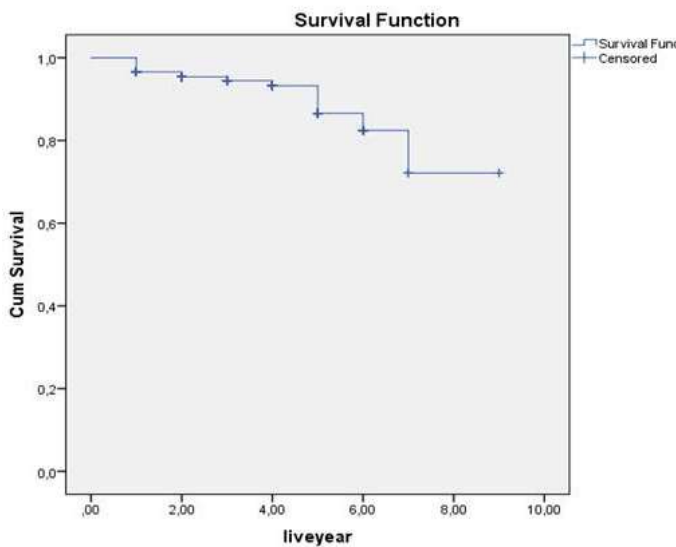


Рис. 13. Десятилетняя выживаемость по Каплан - Майеру больных посттрансплантационном периоде.

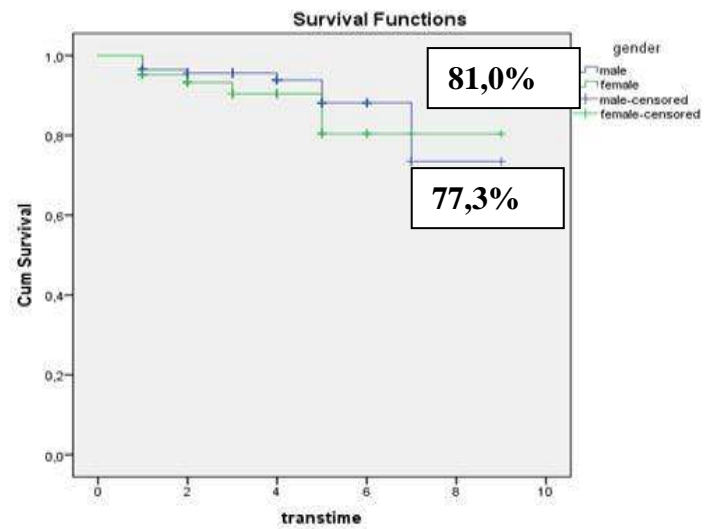


Рис. 14. Десятилетняя выживаемость по Каплан - Майеру больных по полу в посттрансплантационном периоде.

В следующем рисунке 14 представлена 10 летняя выживаемость по полу, согласно международным данным у женщин выживаемость показала низкие показатели в сравнении с мужчинами.

Так же проведена 10 летняя выживаемость по Каплан-Майеру в среди комбинации групп. У самой неблагоприятной группе С кривая уже к 6 году начинает резко снижаться (рис. 15).

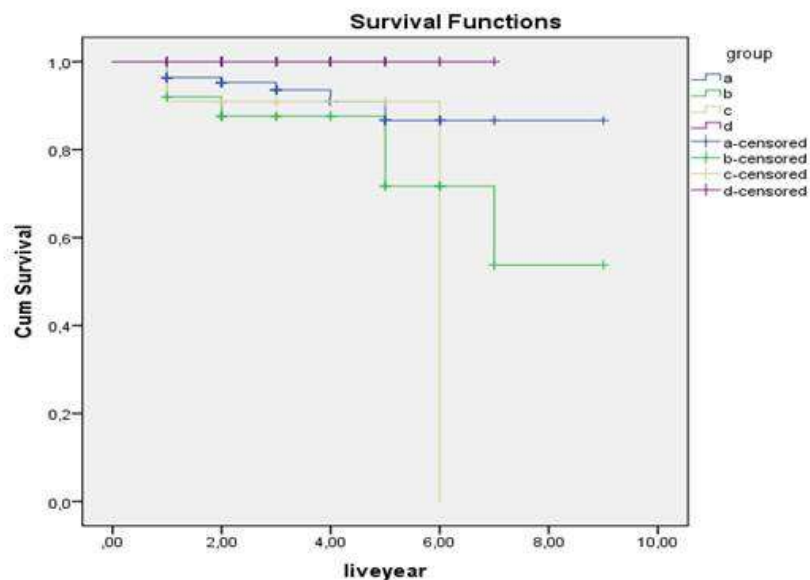


Рис.15. Десятилетняя выживаемость по Каплан - Майеру больных в среди групп в посттрансплантационном период.

Так же нами разработан и внедрен алгоритм контроля иммуносупрессии (рис. 16) и активно используется для лечения больных в посттрансплантационном периоде в НИИ хирургии сердца и трансплантации МЗ КР.



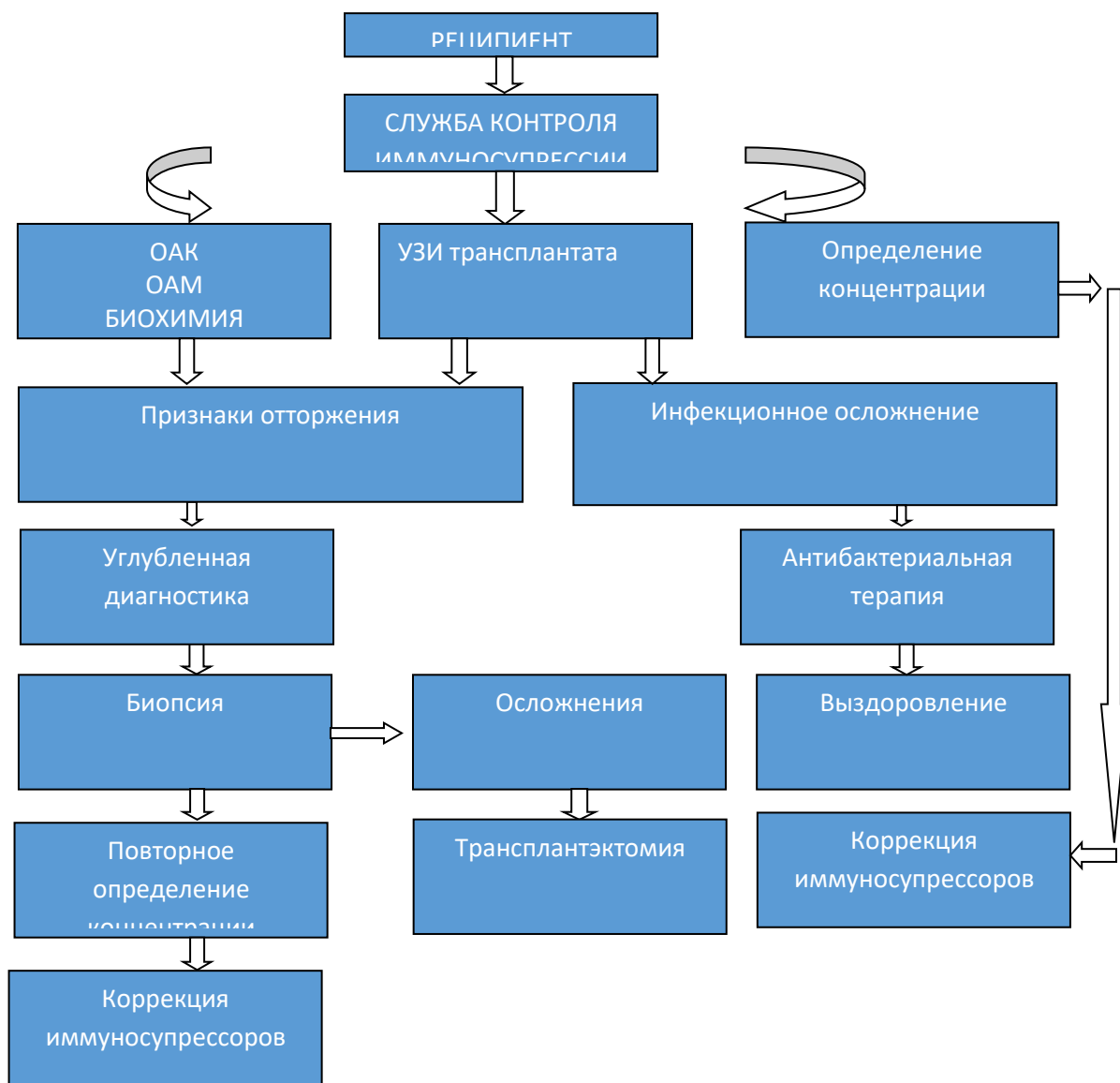


Рис. 16. Алгоритм контроля иммуносупрессии.

## ВЫВОДЫ:

1. Организация и проведение своевременного и адекватного мониторинга дозирования иммуносупрессивных препаратов у больных после пересадки органов в Кыргызской Республике позволяет определить на ранних стадиях степень и уровень концентрации препаратов, что дало возможность снизить пострасплантационных осложнений от 17,2% до 2,0%, летальность от 12,5% до 3,5-0%.

2. Разработкой и внедрением в клиническую практику качественного нового стандарта контроля пострасплантационной иммуносупрессии основанного на экономических реалиях республики и соответственно лечение больных с высоким риском развития отторжения трансплантата после пересадки удалось сократить от 4,0% до 1,0-0%. В связи с переводом больных с неблагоприятной комбинации в более оптимальную комбинацию уменьшили пострасплантационных осложнений и летальность. Тем самым оптимизировали комбинацию иммуносупрессантов.

3. Между дозой иммуносупрессантов в частности циклоспорина А и такролимуса и сывороточными концентрациями препарата отсутствует достоверная корреляция, что доказывает наличие значительных различий в метаболизме у различных пациентов и требует мониторинга уровня препарата в крови на фоне лечения. Активный алгоритм введения и контроля иммуносупрессивной терапии, позволил снизить количество отторжений связанных с осложнениями терапии.

4. Метод ранней диагностики осложнений в посттрансплантационном периоде, на основании контроля иммуносупрессии, позволил за счет ранней профилактики и смены терапии снизить риск осложнений.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. На основании анализа проведенных исследований сделано заключение о решающей роли проведения своевременного контроля иммуносупрессивной терапии и дозирования иммуносупрессивных препаратов у больных после пересадки органов в Кыргызской Республике, что позволяет определить на ранних стадиях степень и уровень концентрации препаратов.

2. Внедрение в клиническую практику качественного нового стандарта контроля посттрансплантационной иммуносупрессии и соответственно лечение больных с высоким риском развития отторжения трансплантата после пересадки в зависимости от концентрации препаратов.

3. Активный адаптированный алгоритм введения и контроля иммуносупрессивной терапии, позволит снизить количество отторжений связанных с осложнениями терапии.

4. Метод ранней диагностики осложнений в посттрансплантационном периоде, на основании контроля иммуносупрессии, позволил за счет ранней профилактики и смены терапии снизить риск осложнений

5. Разработанные и реализованные основные положения применения ЛПМ на этапах коррекции иммуносупрессии у больных в посттрансплантационном периоде, а также достоверное снижение осложнений терапии является основанием рекомендовать предложенные разработки для широкого применения.

### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. **Гайбылдаев Ж. Ж.** Контроль посттрансплантационной 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/](http://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 // Центральнo-Азиатский журнал сердечно-сосудистой хирургии 2015. - №13. - С. 85-90.

6. **Gaibyldaev 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. Gaibyldaev, 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. **Gaibyldaev Zh.** Optimization and control postransplantation immunosuppression [Text] / Zh. Gaibyldaev, Zh. Ashimov // Journal Experimental and clinical transplantation – 2016. - С. 78-79. [www.ectrx.org](http://www.ectrx.org)

9. **Gaibyldaev 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. **Gaibyldaev 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](http://www.vak.kg/vakkr13@yandex.ru)

11. **Gaibyldaev 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.

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

Иммуносупрессияны 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 Gaiblydaev 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