

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ХИРУРГИИ
СЕРДЦА И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ**

На правах рукописи

УДК 616.61-089.844-089.161.1:612.017.1

Гайбылдаев Жаныбек Жоробекович

**ОПТИМИЗАЦИЯ И КОНТРОЛЬ
ПОСТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ**

14.01.17 - хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Ашимов Ж.И.

Бишкек – 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ.....	10
1.1. Общая терминология посттрансплантационных осложнений.....	10
1.2. Исторические аспекты развития иммуносупрессивной терапии..	12
1.3. Методы лечения посттрансплантационных осложнений.....	13
1.4. Влияние концентрации иммуносупрессивных препаратов на развитие посттрансплантационных осложнений.....	15
1.5. Современные методы контроля иммуносупрессивной терапии..	18
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	20
2.1. Клиническая характеристика больных.....	20
2.2. Методы обследования больных.....	24
2.3. Методы статистической обработки результатов исследования...	25
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ.....	27
3.1. Комбинация иммуносупрессивных препаратов и их влияние на посттрансплантационный период.....	27
ГЛАВА 4. ОПТИМИЗАЦИЯ СЛУЖБЫ КОНТРОЛЯ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ.....	33
4.1. Сравнительная оценка методов профилактики посттрансплантационных осложнений и контроля посттрансплантационной иммуносупрессии.....	33
4.2. Алгоритм контроля иммуносупрессивной терапии.....	41
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	46
ВЫВОДЫ.....	55
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	56

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	57
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	70

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	-	артериальное давление
АТП	-	аллотрансплантация почки
ВЭЖХ	-	высокоэффективная жидкостная хроматография
ДВС	-	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЖКТ	-	желудочно-кишечный тракт
ЛЖ	-	левый желудочек
ЛП	-	левое предсердие
ЛПМ	-	лечебно-профилактические мероприятия
МЗ КР	-	Министерство здравоохранения Кыргызской Республики
ОАК	-	общий анализ крови
ОАМ	-	общий анализ мочи
ОПН	-	острая почечная непроходимость
ОЦК	-	объем циркулирующей крови
СВ	-	сердечный выброс
УЗИ	-	ультразвуковое исследование
ЦВД	-	центральное венозное давление
ЧСС	-	частота сердечных сокращений
ХПН	-	хроническая почечная недостаточность
КПИ	-	контроль посттрансплантационной иммуносупрессии
ПТО	-	посттрансплантационное осложнение
НПР	-	нежелательная побочная реакция
СуА	-	циклоsporин А
ФПИА	-	флуоресцентный поляризационный иммуноанализ
KDIGO	-	Kidney Disease Guideline Outcome
ЭКГ	-	электрокардиограмма

ВВЕДЕНИЕ

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, H. K. 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 [H. 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; K. S. Abbott, 2004; G. Pelle, 2007; K. 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 [H. 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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ (Обзор литературы)

1.1. Общая терминология посттрансплантационных осложнений и иммуносупрессивной терапии

Иммуносупрессивная терапия играет ключевую роль в трансплантации солидных органов. Ее эффективность фактически определяет продолжительность и качество жизни реципиента, напрямую зависящую от выживания трансплантата, отсутствия инфекций и токсичности препарата [А. С. Колбин, А. А. Курылёв, А. В. Прасолов 2018, KDIGO, 2009].

При проведении иммуносупрессии на всех этапах основное внимание должно быть обращено на контроль реакции отторжения, профилактику и коррекцию развивающихся побочных эффектов [А. С. Никоненко, 2015].

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]. Однако соблюдение протокола, т.е. определенного единообразия в лечении пациентов после трансплантации почки имеет большое значение в повседневной клинической практике, поскольку позволяет полагаться на результаты крупных клинических исследований и существующих рекомендаций. В то же время, всегда существует возможность отклонения от протокола и выбора нестандартного подхода в лечении для минимизации нежелательной побочной реакции (НПР) у конкретного пациента. Использование индивидуального подхода у отдельных категорий реципиентов должно основываться на общепринятых международных рекомендациях и собственном опыте трансплантационного центра.

Начальная иммуносупрессия охватывает первые 3 месяца после трансплантации, для которых характерны неустойчивая функция трансплантата

и повышенная аллореактивность с максимальной вероятностью кризов отторжения [А. С. Никоненко, 2015, Ж. И. Ашимов 2015]. Задачей иммуносупрессии в этот период является предупреждение и лечение раннего отторжения при минимальном риске дополнительных повреждений уже исходно пострадавшего в результате ишемии/реперфузии донорского органа. Для циклоспорина и такролимуса характерны выраженные побочные эффекты, представляющие угрозу как для пересаженного органа, так для пациента. Еще более важно то, что оба препарата нефротоксичны [KDIGO, 2009] (уровень доказательности 1 а) и при длительном применении служат основной причиной дисфункции почки, в результате приводящей к потере трансплантата или необратимым изменениям почки [KDIGO, 2009, U. Heemann, O. Viklicky, 2013].

Такролимус является более мощным иммуносупрессантом, чем циклоспорин, что подтверждается более выраженной способностью предотвратить возникновения реакций отторжения. При приеме такролимуса имеется риск развития сахарного диабета, неврологические нарушения (тремор, головная боль), выпадение волос, со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота), гипомагниемия [K/DOQI, 2002] (уровень доказательности 1 b).

Необходимо тщательно мониторировать количество лейкоцитов в крови, поскольку сочетание такролимуса, антитимоцитарного глобулина и полной дозы микофенолатов способно вызвать тяжелую лейкопению и даже панцитопению [С. В. Готье, Я. Г. Мойсюк, 2013, Ж. И. Ашимов, 2015]. Может потребоваться снижение дозы микофенолатов или их временная полная отмена. Протоколы с применением базиликсимаба редко вызывает выраженную лейкопению. Снижение ранней и отдаленной смертности после трансплантации почки сегодня является в большой степени результатом понимания того, когда следует минимизировать или прекратить иммуносупрессию даже ценой потери трансплантата [И. Г. Ким, 1999].

Тактика лекарственной терапии после трансплантации в контексте рисков развития послеоперационных осложнений. Были оценены различные факторы, влияющие на продолжительность госпитализации и общей

выживаемости реципиентов [D. Rush, P. Nickerson, J. Gough и соавторы, 1999]. Выявлено, что основной диагноз реципиента, как фактора риска, не влияет на частоту развития осложнений в послеоперационном периоде [M. M. Schuurmansa, 2013]. При разделении реципиентов по нозологическим группам выявляется, что нозологическая группа В, является фактором риска смерти в течение 2х лет после операции. Связано это, в первую очередь, с исходной тяжестью состояния и крайне неблагоприятным прогнозом у реципиентов данной группы, а также низкой статистической выборкой в нашем центре, которую можно считать ее не репрезентативной.

1.2. Исторические аспекты развития иммуносупрессивной терапии

Искусственная иммуносупрессия как метод лечения применяется, прежде всего при трансплантации жизненноважных органов таких как, почки, сердце, печень, лёгкие, костный мозг.

Стоит отметить, что сама успешная аллотрансплантация органов и тканей, резкое снижение процента отторжения трансплантатов и длительная выживаемость больных с трансплантатами стали возможными только после открытия и внедрения в широкую практику трансплантологии циклоспорина А. Циклоспорин А был открыт в 1969 году в Норвегии как продукт жизнедеятельности почвенных грибов. В 1972 году в Швейцарии открыто его действие на иммунитет. Как и такролимус, является ингибитором кальциневрина. Имеет меньшую по сравнению с такролимусом эффективность и более выраженную нефротоксичность [Д. В. Перлина, 2010]. До его появления не существовало удовлетворительных методов иммуносупрессии, позволявших обеспечить необходимую степень подавления трансплантационного иммунитета без тяжёлых, угрожающих жизни больного побочных эффектов и глубокого снижения противоинфекционного иммунитета.

Следующим этапом развития теории и практики иммуносупрессивной терапии в трансплантологии стало внедрение протоколов комбинированной — трёх - или четырёхкомпонентной иммуносупрессии при пересадке органов.

Стандартная трёхкомпонентная иммуносупрессия на сегодняшний день состоит из комбинации циклоспорина А, глюкокортикоида и цитостатика (метотрексата или азатиоприна, или микофенолат мофетила). Новый прорыв в трансплантологии связан с появлением нового цитостатика флударабина фосфата (Флудары), обладающего сильной селективной цитостатической активностью в отношении лимфоцитов, и с разработкой метода кратковременной (несколько суток) высокодозной пульс-терапии глюкокортикоидами с использованием метилпреднизолона в дозах, в 100 раз превышающих физиологические. Сочетанное применение флударабина фосфата и сверхвысоких доз метилпреднизолона позволило в считанные дни и даже часы купировать остро возникающие на фоне стандартной иммуносупрессивной терапии реакции отторжения трансплантатов, что было очень трудным делом до появления Флудары и высокодозных глюкокортикоидов [Wikipedia.org 2020].

1.3. Методы лечения пострасплантационных осложнений

Уже давно всем известно, что продолжительность и качество жизни пациентов, перенесших трансплантацию почки, существенно повышается по сравнению с теми пациентами, которые ожидают донорский орган и остаются на диализе. Тем не менее, пострасплантационном периоде развиваются осложнения разного характера, разной степени тяжести.

В послеоперационном периоде наибольшего внимания требуют кризы отторжения, представляющие собой проявление не только иммунологического процесса, но и других причин. Причинами повышения артериального давления у больных после ТП могут быть: 1) злокачественная гипертензия на фоне сохранения собственных почек больного; 2) отторжение трансплантата; 3) стеноз почечной артерии 4) нефротоксическое действие иммунодепрессантов; 5) прием кортикостероидов, [Г. М. Куттымуратов · 2012].

Одной из причин летальности пациентов, перенесшие трансплантацию почки, является сердечно-сосудистая недостаточность (инфаркт миокарда, инсульта). Осложнения на фоне приема глюкокортикоидов хорошо известны -

это эрозии и язвы желудочно-кишечного тракта с развитием кровотечений, нарушение заживления ран, остеопороз, сахарный диабет, катаракта, панкреонекроз. [Г. М. Куттымуратов · 2012].

Так же одним из грозных осложнений являются развитие онкологических заболеваний разного рода у реципиентов, которые требуют разные подходы лечения. В связи с приемом иммунодепрессивных препаратов развиваются вторичные инфекционные осложнения – ЦМВ, герпес инфекция, Эпштейна-Барра. [М. К. Kenneth, 2019]

Как одним из наиболее эффективных методов заместительной терапии при ТХПН является трансплантация почки, поскольку происходит не только наиболее полное восстановление выделительной функции почек, но и восстановление их эндокринной функции. Поэтому от вида и характера осложнений применяется разные методы лечения. В частности при урологических осложнениях применяются разные варианты хирургических вмешательств вплоть до пластических операций на мочеточнике и формирование повторных анастомозов при стриктурах и стенозах трансплантированных сосудах.

На протяжении последних десяти лет одной из наиболее актуальных проблем клинической трансплантации почки является профилактика и лечение острого антителоопосредованного (гуморального) отторжения [Н. S. Iyer, A. M. Jackson, A. A. Zachary, R. A. Montgomery 2013]. Это обусловлено целым рядом факторов и обстоятельств. Во-первых, наблюдается устойчивый рост количества кандидатов в «листах ожидания», которые имеют предрасполагающие анти-HLA антитела, при этом большинство этих пациентов нуждается в повторной трансплантации [A. J. Matas, J. M. Smith, M. A. Skeans, B. Thompson, S. K. Gustafson, D. E. Stewart, 2015]. Во-вторых, это внедрение в рутинную лабораторную практику сверхчувствительных твердофазных методов определения специфичности и количества анти-HLA антител, которые радикальным образом усовершенствовали процесс диагностики [A. Picascia, T. Infante, C. Napoli, 2012]. Использование для десенсибилизации и лечения

отторжения новых, не входящих в «классический» арсенал иммуносупрессивных препаратов стало возможным и доступным в рамках небольших трансплантационных программ, а не только в ведущих мировых центрах. С другой стороны, острое гуморальное отторжение – относительно редкое иммунологическое осложнение, встречающееся с частотой 1–10% и характеризующееся разнообразными клиническими, морфологическими и лабораторными проявлениями [M. Kim, S. T. Martin, K. R. Townsend, S. Gabardi, 2014]. Идеология лечения гуморального отторжения заключается в удалении донор-специфических антител с помощью плазмафереза или иммуноадсорбции и попытке заблокировать гуморальный ответ на аллоантигены с помощью внутривенного иммуноглобулина, ритуксимаба, антитимоцитарного глобулина и ряда других, менее распространенных препаратов. Предлагаемые разными центрами схемы лечения и десенсибилизации существенным образом различаются между собой, более того, обычным является периодическая модификация схемы лечения в рамках одной трансплантационной программы [K. Marfo, A. Lu, M. Ling, 2011]. В связи с этим крайне затруднено проведение масштабных рандомизированных исследований или обобщение результатов отдельных серий наблюдений, которые позволили бы выработать рекомендации с высокой степенью достоверности и доказательности [А. И. Сушков, А. В. Шаршаткин, 2016].

1.4. Влияние концентрации иммуносупрессивных препаратов на развитие пострасплантационных осложнений.

При проведении иммуносупрессии на всех этапах основное внимание должно быть обращено на контроль реакции отторжения, профилактику и коррекцию развивающихся побочных эффектов. Как правило, более сильная иммуносупрессивная терапия может снизить риск отторжения трансплантата, но также может увеличить риск инфекции и возникновения опухолей. Принимая решение в каждом случае, необходимо корректно оценивать все положительные и отрицательные факторы, учитывая доступность разных медицинских подходов

для конкретного пациента [А. С. Никоненко, 2015].

Все пациенты различаются по риску развития отторжения или потери трансплантата, и с учетом этого обстоятельства иммуносупрессии должны быть индивидуализированными. Дети и подростки, пациенты после одномоментной трансплантации почки и поджелудочной железы или имеющие высокий уровень предсуществующих антител, как и перенесшие неудачные трансплантации в прошлом, нуждаются в более интенсивной иммуносупрессии. Реципиенты с отсроченной функцией трансплантата также имеют повышенный риск развития острого отторжения. Пожилые реципиенты могут плохо переносить усиленную иммуносупрессию и реже демонстрируют отторжение, а почка от пожилых доноров может быть менее толерантной к иммунологическому и другим повреждениям. Основной принцип иммуносупрессии остается профилактика острого отторжения, то есть снижение его риска до минимального уровня. Современным стандартом признается частота острого отторжения в течение первого года не более 10–20%, а годовое выживание трансплантата — не менее 90%. Субклиническое отторжение, выявляемое при протокольных биопсиях, достигает 9% к 6 мес после трансплантации [L. V. Kasiske, H. A. Chakkera, T. A. Louis и соавторы 2016]. Последний показатель строго взаимосвязан с развитием хронического отторжения, поэтому достаточный уровень иммуносупрессии в течение 1 года после трансплантации является наилучшей мерой профилактики хронического отторжения, включая гуморальное. В этот период одним из объективных показателей адекватности иммуносупрессии служит концентрация ингибиторов кальциневрина. И если низкая концентрация сопровождается увеличением частоты острого отторжения, то высокая неизбежно ведет к развитию нефротоксичности [Е. С. Столяревич, 2018]. Последняя становится частой причиной дисфункции почечного трансплантата в поздние сроки, имеющей четкие морфологические признаки. Ее проявления могут быть обнаружены при биопсии уже 34 через 1–3 мес после трансплантации и являются предикторами гломерулосклероза.

Таким образом, в первый год после операции необходима достаточно

высокая доза ингибиторов кальциневрина для надежной профилактики острого отторжения, тогда как в последующем требуется снижение дозы или полная отмена этих препаратов, исходя из клинической ситуации. Одной из важных проблем современной трансплантологии является создание комбинации иммуносупрессантов обладающих как можно меньшими токсическими эффектами на организм реципиента.

По отдаленным результатам трансплантаций ряд авторов отмечают канцерогенные и тератогенные свойства иммунодепрессантов [В. С. Карпенко, 1973, С. Д. Голикова, 1977, Ю. Н. Мольков, 1977, Vogt, 1990, S Lee, 1995, I. Penn, 1999, R. Safadi, 1999, K. Ota, 2000].

Профилактика с помощью противовирусных препаратов снижает ЦМВ-инфекцию и смертность, связанную с ЦМВ, у реципиентов солидных трансплантатов. Эти данные позволяют предположить, что противовирусная профилактика должна использоваться рутинно у ЦМВ-положительных реципиентов и у ЦМВ-отрицательных реципиентов после трансплантации ЦМВ-положительных органов [Е. М. Hodson, P. G. Barclay, J. C. Craig и соавторы 2005].

Соответственно тому, что иммунологический ответ выражен максимально в течение ближайшего посттрансплантационного периода и затем обычно ослабевает, весь период иммуносупрессии после пересадки любого органа и, в частности, почки может быть разделен на два этапа — начальной и поддерживающей иммуносупрессии. Начальная иммуносупрессия охватывает первые 3 мес после трансплантации, для которых характерны неустойчивая функция трансплантата и повышенная аллореактивность с максимальной вероятностью кризов отторжения [K. Solez, R. B. Colvin, L. C. Racusen и соавторы 2008]. Задачей иммуносупрессии в этот период является предупреждение и лечение раннего отторжения при минимальном риске дополнительных повреждений уже исходно пострадавшего в результате ишемии/реперфузии донорского органа. Тактика иммуносупрессивной терапии также должна быть направлена на снижение риска других серьезных, в первую очередь, инфекционных осложнений. Начальная иммуносупрессия состоит из

индукционной и базисной (обязательной) терапии. Выбор начальной иммуносупрессивной терапии основывается на оценке иммунологического статуса реципиента и особенностей почечного трансплантата. Особый подход с применением предтрансплантационной подготовки, включая иммуносупрессию, требуется к сенсibilизированным реципиентам крайне высокого иммунологического риска и при выполнении АВ0-несовместимой трансплантации почки (протоколы предоперационной десенсибилизации). Поддерживающая иммуносупрессия может быть разделена на два подпериода. Первый из них, относительно короткий (до 1 года), может быть обозначен как период ранней поддерживающей терапии, когда постепенно планомерно снижаются дозы иммунодепрессантов. Второй — период продолжающейся на протяжении всего срока функционирования пересаженной почки поддерживающей иммуносупрессии, когда уровень иммуносупрессии относительно стабилен и достаточен для предупреждения отторжения при минимизации риска ее осложнений. В этот период в связи с развитием дисфункции трансплантата может потребоваться изменение режима иммуносупрессии.

1.5. Современные методы контроля иммуносупрессивной терапии

Поддерживающая иммуносупрессия должна обеспечивать максимальную продолжительность жизни реципиента с функционирующим трансплантатом, что определяется адекватностью подавления аллоиммунного ответа, с одной стороны, и минимизацией риска побочных эффектов иммунодепрессантов с другой. Эта задача в настоящее время решается за счет широкого использования комбинаций различных классов иммунодепрессантов, позволяющих потенцировать их иммуносупрессивное действие. Другой возможностью оптимизации иммуносупрессивной терапии является применение в клинической практике лекарственного мониторинга, позволяющего поддерживать концентрацию препаратов в рамках терапевтического диапазона. В связи с этим при назначении ингибиторов кальциневрина с целью коррекции дозы препаратов проводится терапевтический лекарственный мониторинг с определением

концентрации действующего вещества в крови. Подобный мониторинг должен проводиться каждый раз при коррекции дозы этих препаратов, изменении схемы иммуносупрессивной терапии, а также назначении сопутствующих препаратов.

На сегодняшний день основы лекарственного мониторинга в наибольшей степени разработаны для циклоспорина. Как и в отношении любого другого препарата, показателем, объективно отражающим экспозицию циклоспорина, является площадь под кривой «концентрация–время» Area Under Curve (AUC). Концентрация препарата определяется в течение 12 ч после его прием. Среди различных формул, используемых для расчета AUC, оптимальной представляется формула, предложенная Gaspari с использованием 3 точек фармакокинетической кривой (C_0 , C_1 и C_3). $AUC (C_0+C_1+C_3) = 5,189 \times C_0 + 1,267 \times C_1 + 4,15 \times C_3 + 135,1$ [K. Solez, R. B. Colvin, L. C. Racusen и соавторы 2008, F. Gaspari, N. Perico, G. Remuzzi, 1997].

Резюме:

Таким образом, несмотря на достаточное развитие иммуносупрессивной терапии в мире на сегодняшний день отсутствует 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.

Проблема инфекционных осложнений, развитие онкологических заболеваний посттрансплантационного периода активно исследуется. Развитие инфекционных заболеваний после трансплантации почки связано с нарушениями иммунного статуса пациентов, обусловленными в первую очередь приёмом жизненно необходимых иммуносупрессивных средств. Поэтому, основным приоритетом в трансплантации на сегодняшний день является найти более оптимальную комбинацию иммунодепрессантов с более выраженным терапевтическим, менее выраженным токсическим эффектом.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

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

Предметом исследования: является оптимизация и контроль посттрансплантационной иммуносупрессии.

В НИИ хирургии сердца и трансплантации органов и отделении нефрологии Национального госпиталя МЗ КР за период с 2000 по 2020 нами обследовано 489 больных после трансплантации органов. Из них после трансплантации почки составили 357 (более 75%), после трансплантации печени 121 (более 24%) человек.

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. 2.1.).

Таблица 2.1. - 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 жизненноважных органов и ростом потребности в трансплантации органов. Так

единичные и спорадические случаи выполнения операций в конце 90-х годов и скачкообразным их ростом в конце 2000 годов. Эти показатели хорошо отражены на следующих рисунках 2.1. и 2.2.

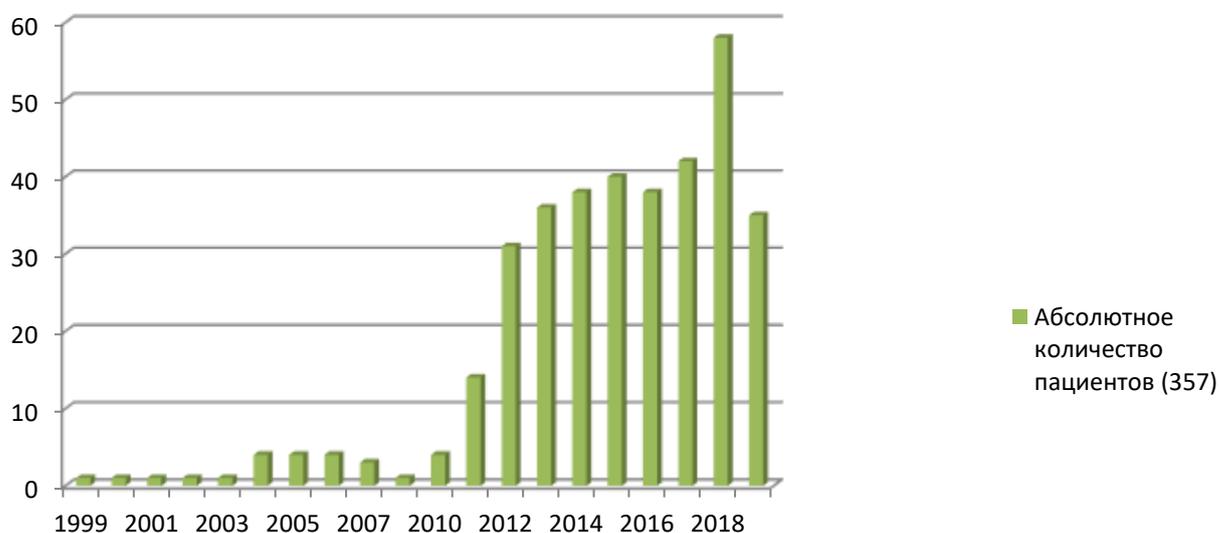


Рисунок 2.1 - Динамический рост пациентов по годам после трансплантации почки. Абсолютное количество пациентов 357.

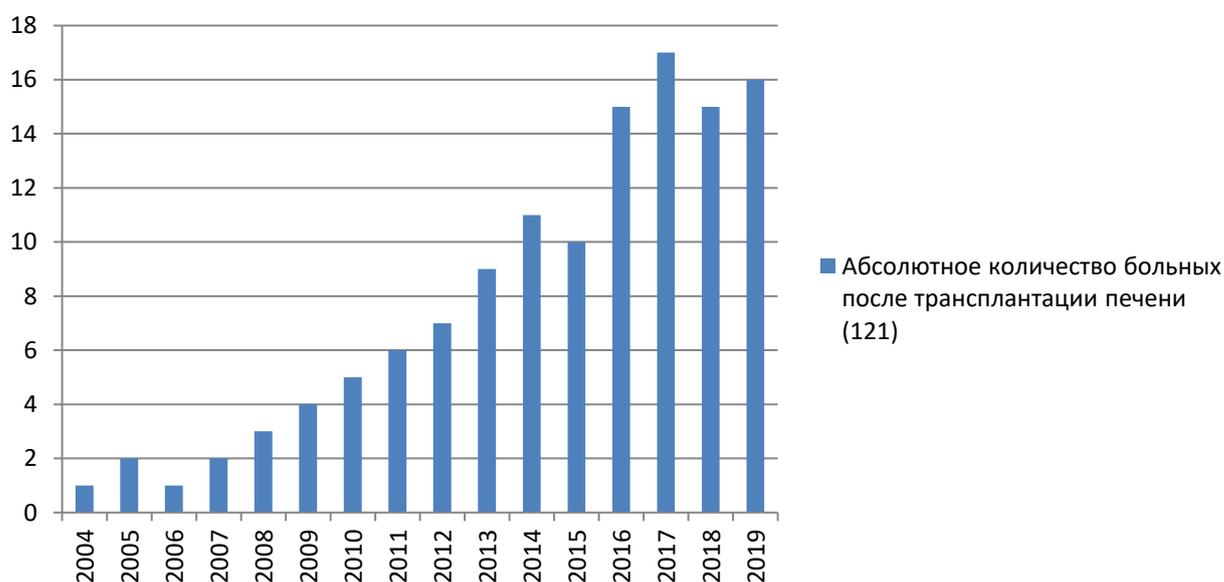


Рисунок 2.2 - Динамический рост пациентов по годам после трансплантации печени. Абсолютное количество пациентов 121.

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%. Это хорошо отражено на следующем рисунке (рисунок 2.3).

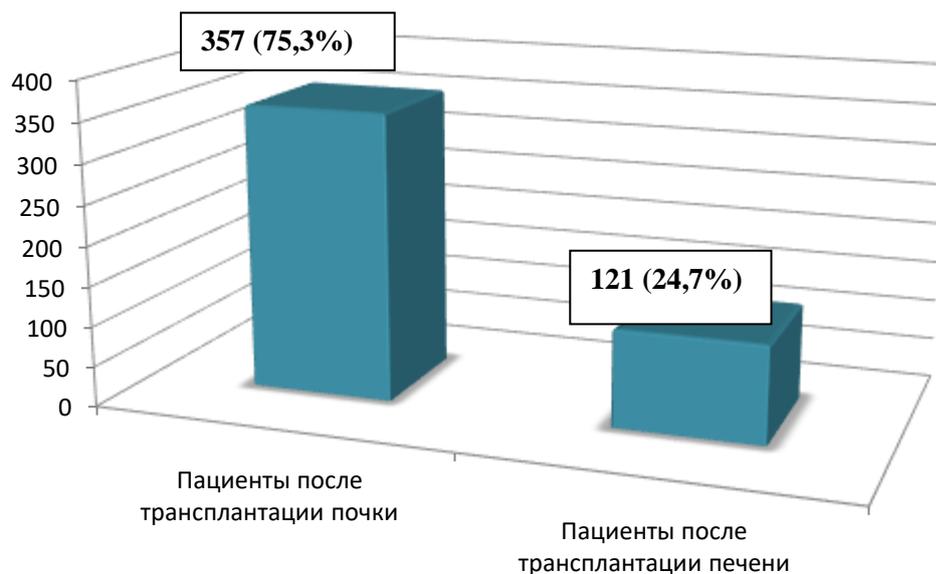


Рисунок 2.3 - Сравнительный график наблюдаемых больных после пересадки печени и почек.

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 ресепублике в НИИ хирургии сердца и трансплантации органов была выполнена родственная трансплантация почки, объем и количество операций увеличилось. В целом же география выполнения операций простирается от США до Китая (рисунок 2.4).

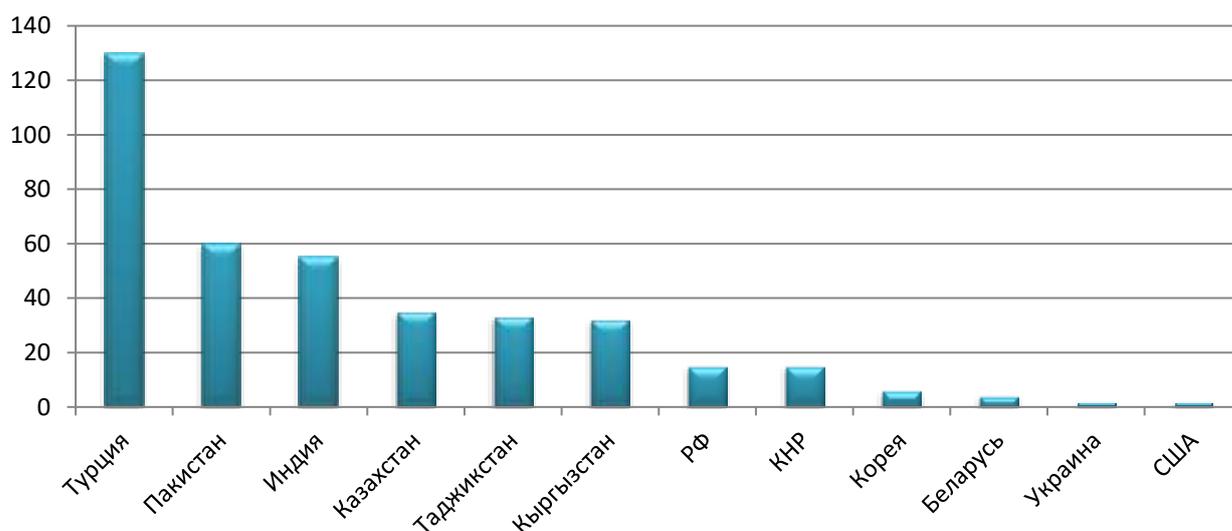


Рисунок 2.4 - График распределения пациентов по странам, где проводилась трансплантация.

Индукция иммуносупрессантов по всем странам согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease Guidline Outcome, 2009) была стандартизовано, с использованием двухкомпонетной или трех компонентной иммуносупрессии, с 2000-х годов активно внедрялось и на данный момент составляет больше половины больных комбинация програф (такролимус), селсепт (микофенолата мофетил), в нашем исследовании они составили 57,0 % больных (рисунок 2.5.). Доступные в настоящее время иммунодепрессанты можно разделить на три категории: индукционные, поддерживающая терапия и лечение отторжения [К. L. Hardinger, D. C. Brennan, C. L. Klein 2012].

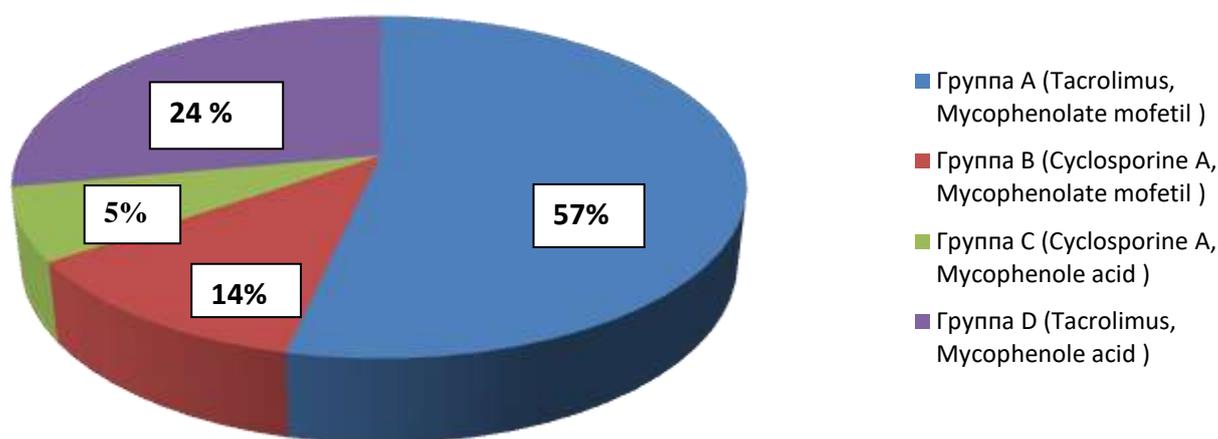


Рисунок 2.5 - Диаграмма по комбинациям иммуносупрессантов.

A - Группа А (Tacrolimus, Mycophenolate mofetil), B - Группа В (Cyclosporine A, Mycophenolate mofetil), C - Группа С (Cyclosporine A, Mycophenole acid), D - Группа D (Tacrolimus, Mycophenole acid).

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 комбинации сиролимус – такролимус вызывает более выпаженную почечную дисфункцию и гипертензию, чем микофенолат мофетил - такролимус, что указывает на то, что сиролимус усиливает нефротоксичность такролимуса [Р. F. Halloran, 2004]. Большую долю % в нашем исследовании составили (57,0%) больные с комбинацией програф (такролимус) - селсепт (микофенолата мофетил).

2.2. Методы обследования больных

Диагностика проводилась с учетом клинической картины заболевания, данных анамнеза, результатов физикального, рентгенологического, и ультразвукового методов обследования.

В настоящее время для проведения мониторинга Циклоспорин А используют два метода: это высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и флуоресцентно–поляризационный иммуноанализ (ФПИА). ФПИА – гомогенный конкурентный метод иммуноанализа, интенсивно развиваемый в настоящее время. Исследования, проводимые в США доказали, что ФПИА является более точным методом (воспроизводимость метода приближается к 100%) по сравнению с ВЭЖХ.

Определение концентрации Циклоспорин А в крови должно сопровождаться постоянным контролем показателей функции почек (уровень креатинина, мочевины и мочевой кислоты в плазме), функции печени и уровня калия в сыворотке.

Циклоспорин А - в течение последних лет был основным иммунодепрессивным препаратом при аллогенной трансплантации органов.

Однако дозозависимые побочные эффекты, такие как поражения почек и печени, угнетение функций костного мозга, развитие инфекций, нарушения менструального цикла, канцерогенность, тератогенность, служили помехой для его применения [К. Jorgensen, J. Povlsen, S. Madsen и соавторы, 2002].

Уровень циклоспорина А в крови в первые 14 дней после операции определялся через каждые 3 дня, затем на 4, 7, 10, 13, 19 и 24-й неделе после проведенной АТП. Перед началом лечения проводили общепринятое клиническое и лабораторное обследование больных. В процессе лечения контролировали артериальное давление (АД) и концентрацию сывороточного креатинина, а также биохимические показатели крови, общий клинический анализ крови и мочи. Были определены основные фармакокинетические параметры по методу Байковой В.Н.:

- C_{\max} – величина максимальной концентрации;
- T_{\max} – время наступления C_{\max} ;
- ВТЛ – минимальный уровень перед очередным введением.

Проведен постоянный мониторинг показателей креатинина и мочевины в сыворотке крови.

2.3. Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excell 2003 и Statistica Version 6,0., SPPS. Статистическая обработка включала следующие методы:

Расчет первичных статистических показателей. Для определения уровня частот различных переменных был применен метод исследования частот (в %). Достоверность различий показателей сравниваемых групп оценивалась при помощи параметрического критерия Стьюдента (t). Степень достоверности определялась на уровне значимости $p < 0,05$.

Выживаемость трансплантата выставлен согласно кривой по Каплан-Мейера.

Резюме:

Обследовано 489 больных после трансплантации органов, из них трансплантация почки составило более 75%, после трансплантации печени 121 человек.

Возраст больных составил от 22 до 73 лет, средний возраст составил 32,5 из них мужчин 310 (63,4%) и женщин соответственно 172 (35,2%), количество детей 7(1,4%) (табл. 2.1).

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.

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. Индукция иммуносупрессантов по всем странам согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease Guidline Outcome) была стандартизовано, с использованием двухкомпонетной или трехкомпонетной иммуносупрессии, с 2000-х годов активно внедрялось и на данный момент составляет больше половины больных комбинация програф (такролимус), селсепт (мекофенолата мофетил), в нашем исследовании они составили 57,0 % больных.

Диагностика проводилась с учетом клинической картины заболевания, данных анамнеза, результатов физикального, рентгенологического, и ультразвукового методов обследования.

Уровень циклоспорина в крови в первые 14 дней после операции определялся через каждые 3 дня, затем на 4, 7, 10, 13, 19 и 24-й неделе после проведенной АТП по методу Байковой В.Н. Выживаемость трансплантата выставлен согласно кривой Каплан-Мейера.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ КОНТРОЛЯ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ

3.1. Комбинация иммуносупрессивных препаратов

На этой диаграмме в 6 колонке дальнейшей статистической обработки комбинации иммуносупрессантов представлены в виде буквы «а»-такролимус, микофенолата мофетил, «b»-циклоспорин А, микофенолата мофетил , «с»-циклоспорин А, микофеноловая кислота , «d»- такролимус, микофеноловая кислота (рисунок 3.1).

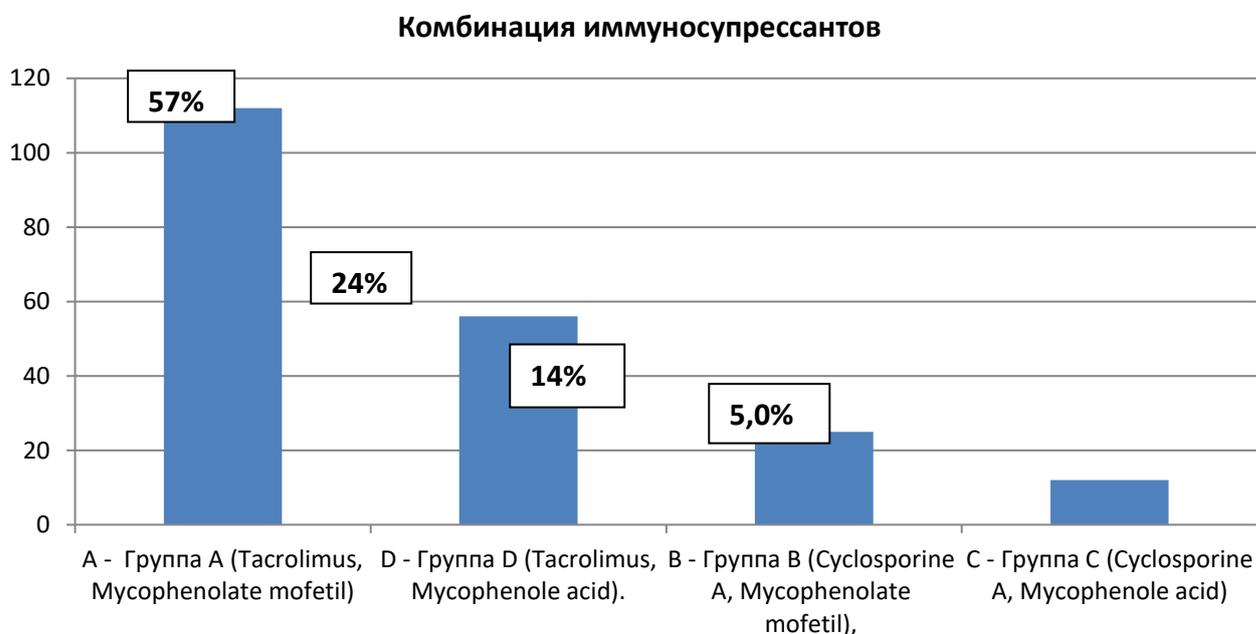


Рисунок 3.1 – Диаграмма по распределению групп комбинаций иммуносупрессантов.

Примечание: A - Группа A (Tacrolimus, Mycophenolate mofetil), B - Группа B (Cyclosporine A, Mycophenolate mofetil), C - Группа C (Cyclosporine A, Mycophenole acid), D - Группа D (Tacrolimus, Mycophenole acid).

На рисунке 3.1. отражены разные комбинации иммуносупрессантов, которые получали пациенты после пересадки органов. Из них 57,0% в комбинации такролимус (програф) - мекофенол мофетил (селлсепт), такролимус - мекофеноловая кислота составил 24%, циклоспорин – мекофенол мофетил 14%,

циклоsporин - мекофеноловая кислота составили (5,0%).

На фоне приема иммуносупрессантов разных вариантах комбинации развились следующие осложнения (табл. 3.1.).

Таблица 3.1 - Анализ осложнений при разных комбинациях иммуносупрессантов.

Виды осложнений	A	B	C	D
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, A - Группа A (Tacrolimus, Mycophenolate mofetil), B - Группа B (Cyclosporine A, Mycophenolate mofetil), C - Группа C (Cyclosporine A, Mycophenole acid), D - Группа D (Tacrolimus, Mycophenole acid).

Среди грозных осложнений не редко приводящий к летальному исходу являются КБС, ОНМК. Коронарная болезнь сердца, более распространенная среди реципиентов трансплантата, чем среди населения в целом, которое является причиной примерно 50% смертей от сердечно-сосудистых заболеваний

[Н. Eisen, 2006]. Часто у реципиентов трансплантата почки повышен риск развития туберкулеза из-за приема иммуносупрессантов, который обычно бывает атипичным и внелегочным [С. Rosado Rubio, www.era-edta.org, 2002].

В таблице отражены причины осложнений в разных комбинациях иммуносупрессантов. Частое осложнение встречались в комбинации циклоспорин, селлсепт, и летальность составила 14,3%. Так же хорошо отражается анализ в виде диаграммы на следующей диаграмме (рисунок 3.2.).

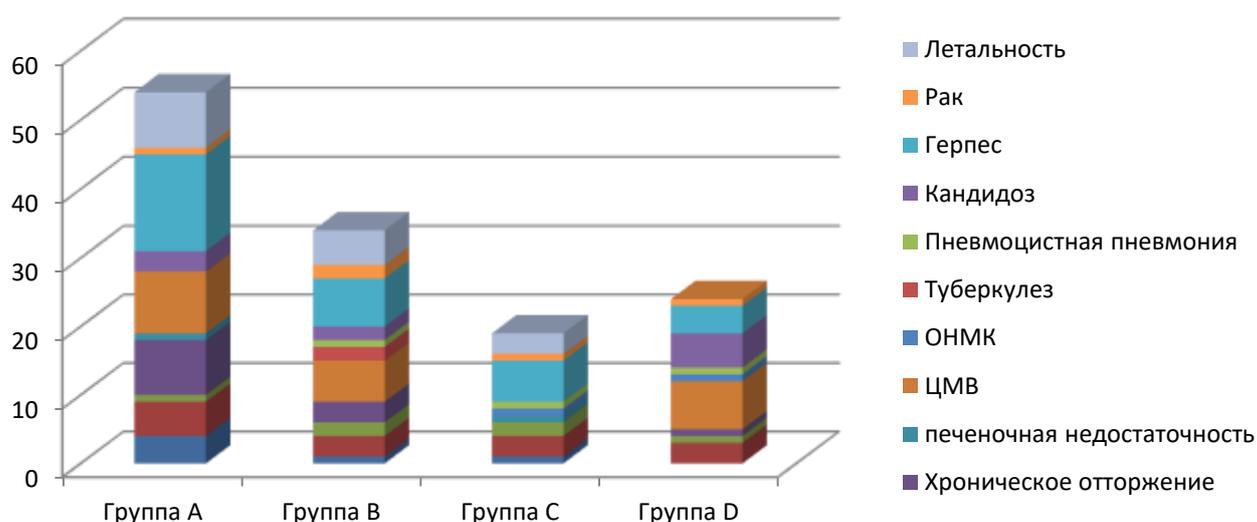


Рисунок 3.2 – График сравнительного анализа осложнений после трансплантации органов.

В рисунке 3.2 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 12,5%.

Причинами летальности явились следующие причины (рисунок 3.3).

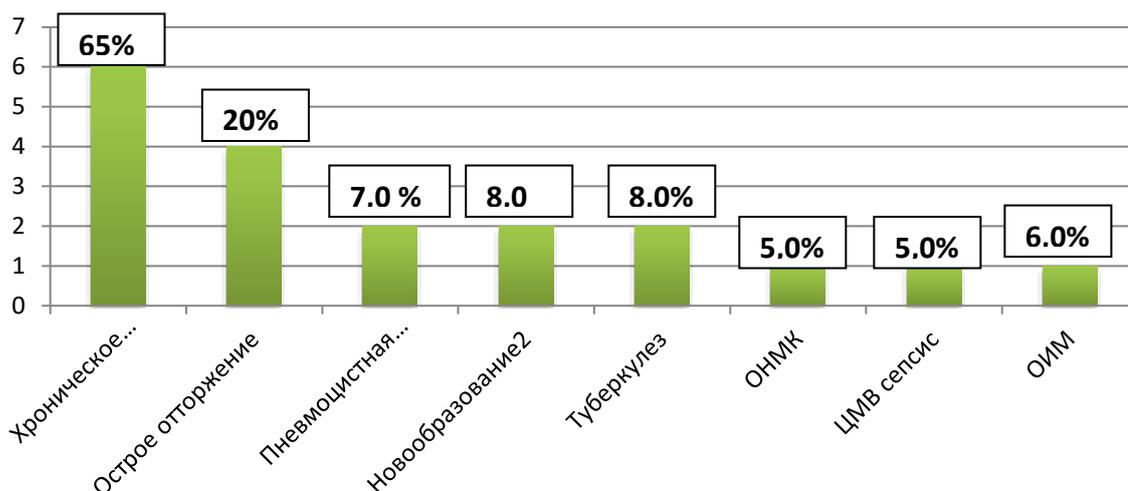


Рисунок 3.3 – Сравнительный график показателей причин летальности.

Общая летальность составил 19(3,9%) пациентов. Причинами проводящие к летальности явились хроническое отторжение (65%), острое отторжение (20%), ЦМВ инфекция (5%), печеночная недостаточность (5%), новообразование (5%) (рисунок 3.4).

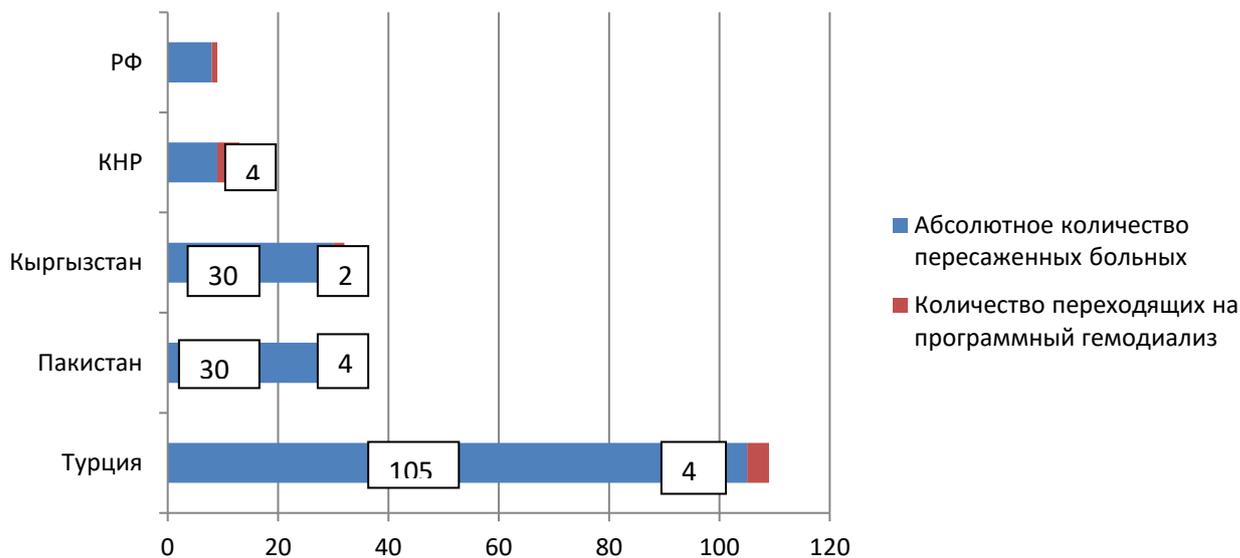


Рисунок 3.4 - Сравнительный график количество пациентов переходящий на возвратный гемодиализ в результате потери функции трансплантата.

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. Из 4 пациентов у 3 явились хроническое отторжение. У одного пациента острое отторжение через 1 неделю после трансплантации. В Пакистане трансплантация 30 пациентов к возвратному гемодиализу 4 пациентов. Причинами у 2 пациентов было хроническое отторжение трансплантата. У одного больного инфекция микст-инфекция мочевыделительного тракта. Несмотря на лечение, не удалось сохранить функцию трансплантата, и вернулся пациент на возвратный программный гемодиализ. У 4 го пациента обнаружено стриктура мочеточника трансплантированной почки с развитием гидронефротической трансформации и потерей функции. В КР сделано 26 пациентов а 2 пациентов вернулись к гемодиализу. У одного пациента развился сверхострое отторжение на операционном столе с разрывом трансплантата. Пришлось удалить почку. У второго больного через 1 год обнаружен тромбоз почечной вены. Попытка устранить тромбоз не дало желаемого результата и пациент вернулся на возвратный программный гемодиализ.

Как видно из рисунка 2.1, 2.2 начиная с 2006 года 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 (Log-rank $p < 0,001$, Breslow $p < 0,05$, Tarone-Ware $p < 0,05$).

Резюме:

Обследовано 489 больных после трансплантации органов, из них трансплантация почки составило более 75%, после трансплантации печени 121 человек. В зависимости от приема препаратов пациенты были разделены на 4 группы. Из них 57,0% в комбинации такролимус (програф) - мекофенол мофетил

(селлсепт), такролимус - мекофеноловая кислота составил 24%, циклоспорин – мекофенол мофетил 14%, циклоспорин - мекофеноловая кислота составили (5,0%). Проведен сравнительный анализ среди групп. По нашему исследованию группа d считается более оптимальной, где меньше всего осложнений и не зафиксировано ни одного летального случая. Наоборот самой неблагоприятной считается группа C, где встречалось летальность (12,5%).

ГЛАВА 4. ОПТИМИЗАЦИЯ КОНТРОЛЯ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ

4.1. Сравнительная оценка методов профилактики посттрансплантационных осложнений и контроля посттрансплантационной иммуносупрессии

Всем пациентам проводилось обследование по определению концентрации циклоспорина А в крови. После этого по формуле сделан анализ. Корректировали дозу циклоспорина в зависимости от концентрации циклоспорина в сыворотке в крови 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 оражены 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. 4.1.) Применялась таблица Байковой В.Н.

Таблица 4.1. - 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
Креати нин в крови (мкмол ь/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 (мг/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} , BTL – минимальный уровень перед очередным введением.

Полученные результаты хорошо отражены на следующем графике (рисунок 4.1.).

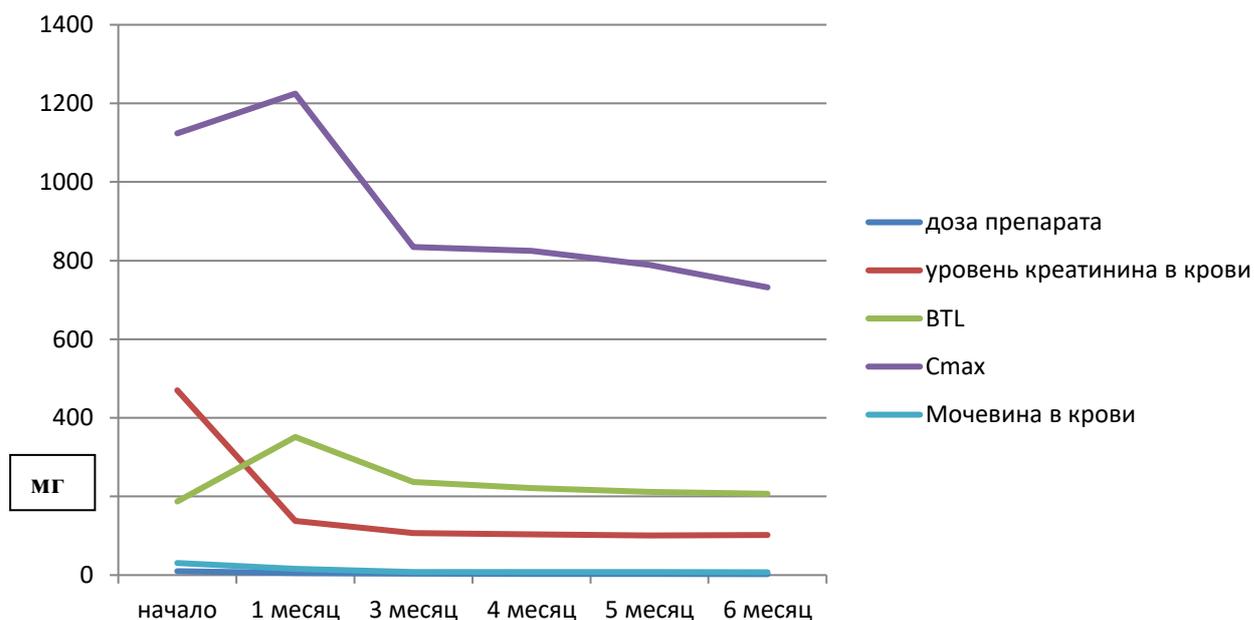


Рисунок 4.1 - Кривые показателей результатов мониторинга циклоспорина А до 6 месяцев.

C_{max} – величина максимальной концентрации, T_{max} – время наступления C_{max} , BTL – минимальный уровень перед очередным введением.

Как видно из рисунка 4.1., контролировать иммуносупрессии на 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.

На таблице 4 даны результаты пациентов получающих такролимус по определению концентрации такролимуса в крови. После этого по формуле сделан анализ (табл. 4.2.).

Таблица 4.2. - 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/мл)	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

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

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 (Рисунок 4.2).

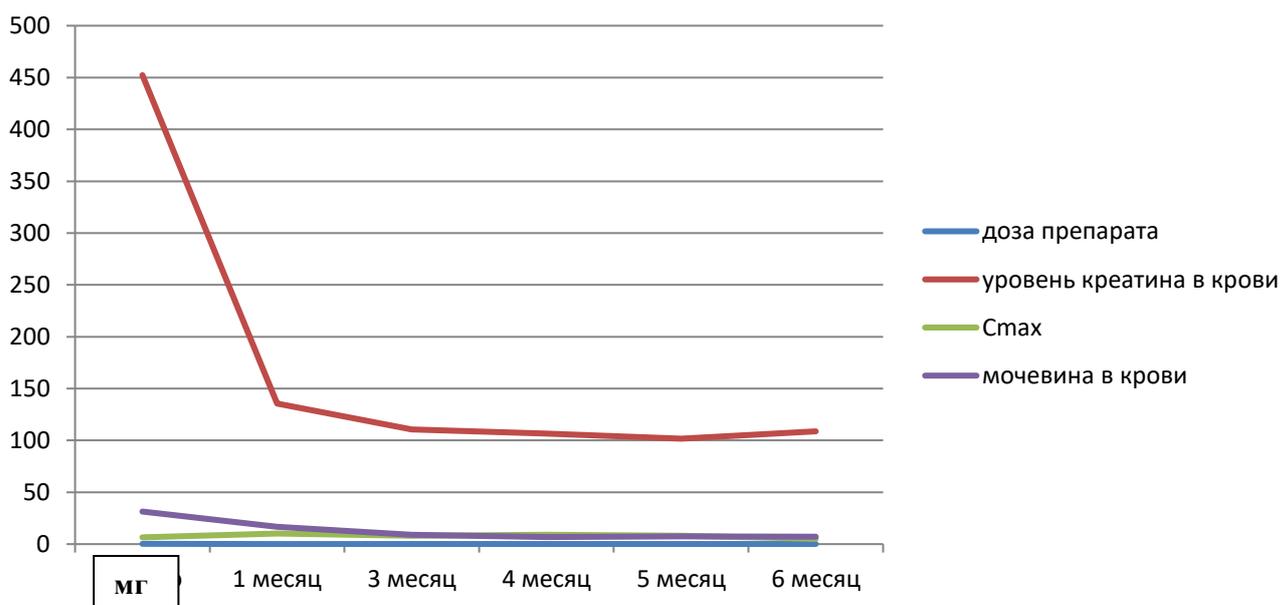


Рисунок 4.2 - Кривые показателей результатов мониторинга такролимуса до 6 месяцев.

Хочется отметить тот факт, что контролировать иммуносупрессию с такролимусом удалось легче по сравнению с циклоспорином. Так как доза препарата не высокая. Также индивидуальным подходом и под жестким контролем концентрации такролимуса добились плавного снижения к 1 месяцу.

В нашей практике мы столкнулись с двумя случаями развития миокардиальной недостаточности связанной с иммуносупрессией после трансплантации почки от живого родственного донора.

Клинический случай №1. В клинике была проведена трансплантация почки от живого родственного донора (донор-мать), пациенту М. в возрасте 24 года, весом 53 кг, по поводу хронического гломерулонефрита (ХГН), хронической почечной недостаточности (ХПН) терминальной стадии. Иммуносупрессивная терапия – програф, селлсепт, преднизолон. Операция прошла без осложнений, моча на операционном столе. Однако, в раннем послеоперационном периоде уровень креатинина в крови снизился до 135,0 мкмоль/л. На 8 сутки после операции концентрация такролимуса в крови составил 12,5 нг/мл при приеме 6 мг/сут. На 22 сутки после операции отмечалось снижение диуреза до 750,0 мл за сутки. Также нарастание креатинина в крови до 302,0 мкмоль/л. Возникли явления клиники сердечной печеночной, почечной недостаточности. На эхокардиографии (ЭХОКГ): Митральный клапан - в противофазе. Регургитация больше 1 степени. Трикуспидальный клапан - в противофазе, регургитация 2 степени. Легочная артерия - не расширена. Клапан легочной артерии не изменен. Среднее легочное артериальное давление - 30 мм.рт.ст. Левое предсердие - 3,6см, КДР левого желудочка -5,5см, КСР левого желудочка -3,7см, Фракция выброса левого желудочка - 50%, толщина задней стенки левого желудочка - 1,1см, правое предсердие - не расширено, правый желудочек - 2,8см, межжелудочковая перегородка-1,3см.

В биохимии крови двукратное повышение печеночных трансаминаз и общего билирубина.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки признаки альвеолярного отека легких. Концентрация такролимуса в крови выросла за 30 нг/мл при приеме в суточной дозе 6 мг по расчету 0,1-0,2 мг/кг/сут. В связи, с чем была снижена доза такролимуса до 3 мг/сут. При повторных анализах сохранялась высокая концентрация такролимуса за 30,0 нг/мл, также нарастание креатинина в крови до 440,0 мкмоль/л. В связи, с чем было решено полное прекращение приема такролимуса. Также снижена доза микофенолата мофетила до 1,5 мг/сут. Суточная доза преднизолона 16 мг/сут. Нормализация клинико-лабораторных анализов наблюдалось на 3-4 сутки после отмены такролимуса. При выписке суточная доза такролимуса составил 1мг/сут. Концентрация такролимуса при выписке 10,2 нг/мл и уровень креатинина 98 мкмоль/л. Эхокардиография при выписке: Митральный клапан - в противофазе. Регургитация до 1 степени. Трикуспидальный клапан - в противофазе, регургитация 1 степени. Легочная артерия - не расширена. Клапан легочной артерии не изменен. Среднее легочное артериальное давление - 20 мм.рт.ст. Левое предсердие-3,4см, КДР левого желудочка-5,1см, КСР левого желудочка-3,4см, Фракция выброса левого желудочка-61%, толщина задней стенки левого желудочка-1,1см, правое предсердие - не расширено, правый желудочек-2,1см, межжелудочковая перегородка-1,3 см.

В удовлетворительном состоянии пациент был выписан домой. Однако через 1 месяц после выписки пациент госпитализирован с явлениями острой почечной недостаточности. Начата пульс-терапия солумедролом 1000-500-250 мг. В анализах нарастание креатинина и мочевины, остаточного азота. 4- день после госпитализации проведен сеанс гемодиализа. Несмотря на усиленное лечение у пациента держались высокие цифры температуры и клиника интоксикационного синдрома. На УЗИ трансплантата резкое увеличение сопротивления кровотока. Исход закончился трансплантэктомией в связи с острым отторжением трансплантата. На рисунке 4.3-4.4. показано

трансплантэктомия.

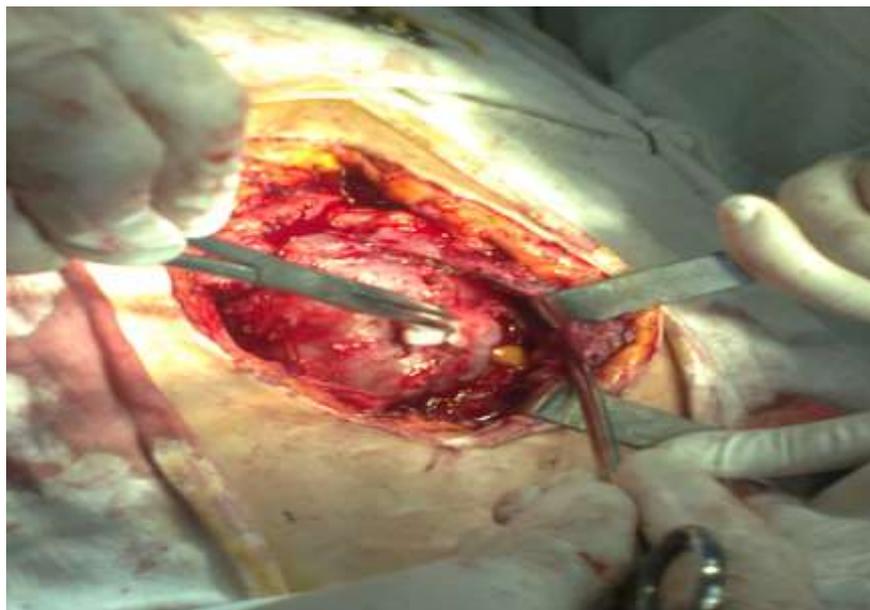


Рисунок 4.3 - трансплантэктомия. Выраженный спаечный процесс связанный с повторными эпизодами острых отторжений и приемом кортикостероидных гормонов и иммуносупрессивных препаратов.



Рисунок 4.4 - трансплантэктомия.

Клинический случай №2. В клинике была проведена трансплантация почки от живого родственного донора (донор - мать), пациенту О. в возрасте 28 лет весом 63 кг, по поводу мочекаменной болезни, хронической почечной недостаточности, терминальной стадией. Иммуносупрессивная терапия также – програф, селлсепт, преднизолон. Операция прошла без осложнений, моча на

операционном столе.

В данном случае проблема началась после выписки через 40 дней. Отмечалось снижение суточного диуреза до 1 000,0 мл. На ультразвуковом и доплерографическом исследовании трансплантата, кровотоков в трансплантате сохранены. Также нарастание креатинина в крови до 502 мкмоль/л. Возникли также явления клиники сердечной, печеночной, почечной недостаточности. Концентрация такролимуса в крови выросла за 30,0 нг/мл при приеме в суточной дозе 7 мг по расчету 0,1 - 0,2 мг/кг/сут. В связи, с чем была снижена доза такролимуса до 3,0 мг/сут. При повторных анализах сохранялась высокая концентрация такролимуса за 30 нг/мл, также сохранение высоких цифр креатинина в крови до 550,0 мкмоль/л. В связи, с чем было решено снижение суточной дозы такролимуса до 1мг/сут. Концентрация такролимуса при выписке 12,2 нг/мл и уровень креатинина 120,0 мкмоль/л. Эхокардиография при выписке: Митральный клапан - в противофазе. Регургитация минимальная. Трикуспидальный клапан - в противофазе, регургитация 1 степени. Легочная артерия - не расширена. Клапан легочной артерии не изменен. Среднее легочное артериальное давление -19 мм.рт.ст. Левое предсердие - 3,4см, КДР левого желудочка - 5,2см, КСР левого желудочка - 3,5см, фракция выброса левого желудочка - 63%, толщина задней стенки левого желудочка - 1,1см, правое предсердие - не расширено, правый желудочек-2,1см, межжелудочковая перегородка - 1,1см.

Такролимус является более мощным иммуносупрессантом, чем циклоспорин, что подтверждается более выраженной способностью предотвратить возникновения реакций отторжения. При приеме такролимуса имеется риск развития сахарного диабета, неврологические нарушения (тремор, головная боль), выпадение волос, со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота), гипомagnesемия (уровень доказательности 1 b).

Необходимо тщательно мониторировать количество лейкоцитов в крови,

поскольку сочетание такролимуса, антитимоцитарного глобулина и полной дозы микофенолатов способно вызвать тяжелую лейкопению и даже панцитопению. Может потребоваться снижение дозы микофенолатов или их временная полная отмена. Протоколы с применением базиликсимаба редко вызывает выраженную лейкопению. Снижение ранней и отдаленной смертности после трансплантации почки сегодня является в большой степени результатом понимания того, когда следует минимизировать или прекратить иммуносупрессию даже ценой потери трансплантата.

В 4 случаях нами выполнена трансплантатэктомия (рисунок 4.5.- 4.6.), которая связана с техническими трудностями из-за обширного спаечного процесса и отсутствием анатомии, связанного с длительным приемом гормонов и иммуносупрессивных препаратов. Зачастую сопровождается значительной кровопотерей, также связанной с приемом гормональных и иммуносупрессивных препаратов.



Рисунок 4.5. - второй случай трансплантэктомии в результате хронического отторжения трансплантата. Выраженный спаечный процесс.

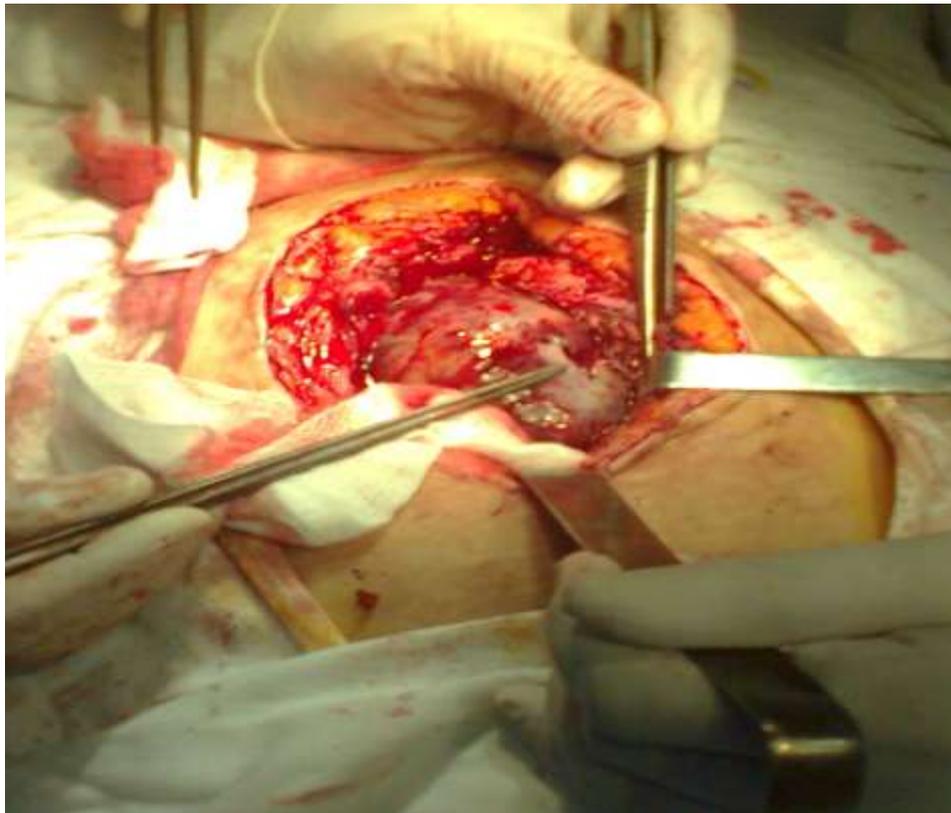


Рисунок 4.6. - второй случай трансплантэктомии в результате хронического отторжения трансплантата. На рисунке видны разрывы почки в результате отторжения. Из за разрыва трансплантата операция сопровождалась со значительным кровопотерьем.

4.2. Алгоритм контроля иммуносупрессивной терапии.

Проведена статистическая обработка. На диаграмме (рисунок 4.7.) представлено 10 летняя выживаемость по Каплан-Майеру больных, что соответствует мировой статистике. Снижение выживаемости трансплантата у пожилых реципиентов почки, больше связано с возрастом реципиента, чем с особенностями донора. В этой популяции оптимизация иммуносупрессии может быть ключевым фактором для подтверждения улучшений [Neri Flavia, 2017]. На следующей (рисунок 4.8.) диаграмме представлена 10 летняя выживаемость по полу, согласно международным данным у мужчин выживаемость показала низкие показатели в сравнении с женщинами. По данным некоторых авторов упоминается, что женщины-реципиенты могут иметь преимущество в выживаемости трансплантата по сравнению с мужчинами из-за, меньшего

размера массы тела. Считается, что почки мужского донора обеспечивают более высокую выживаемость трансплантата из-за большей массы нефронов, чем почки женского донора [P. D. Chen, J Formos и соавторы, 2017].

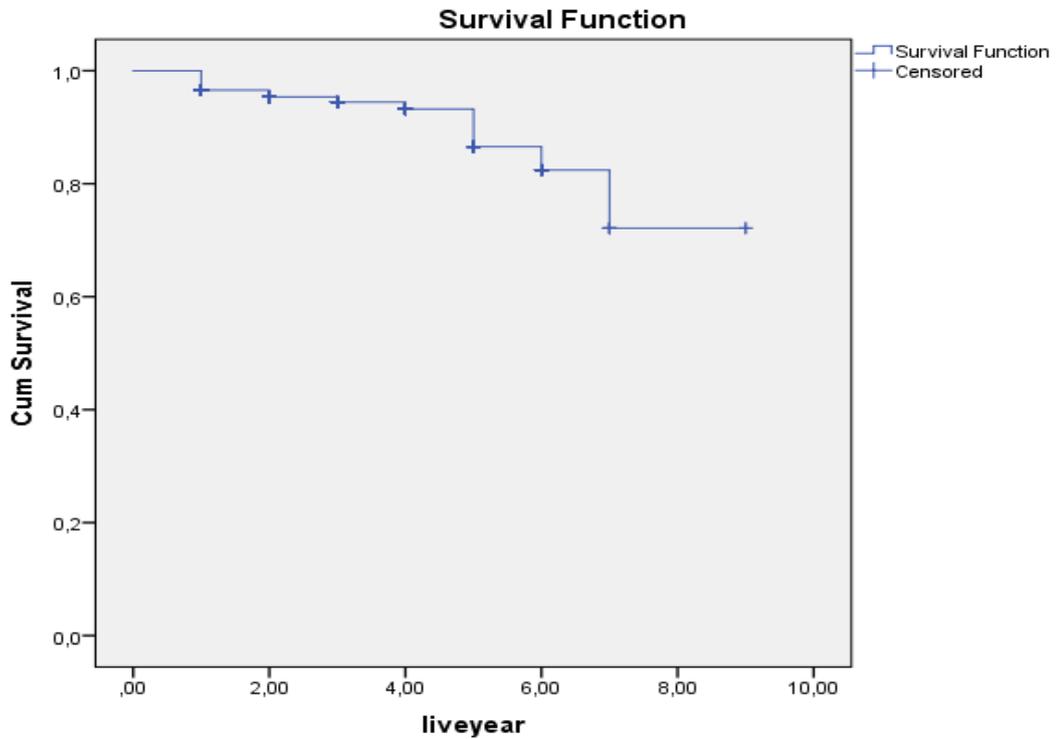


Рисунок 4.7. - Десятилетняя выживаемость по Каплан - Майеру больных посттрансплантационном периоде.

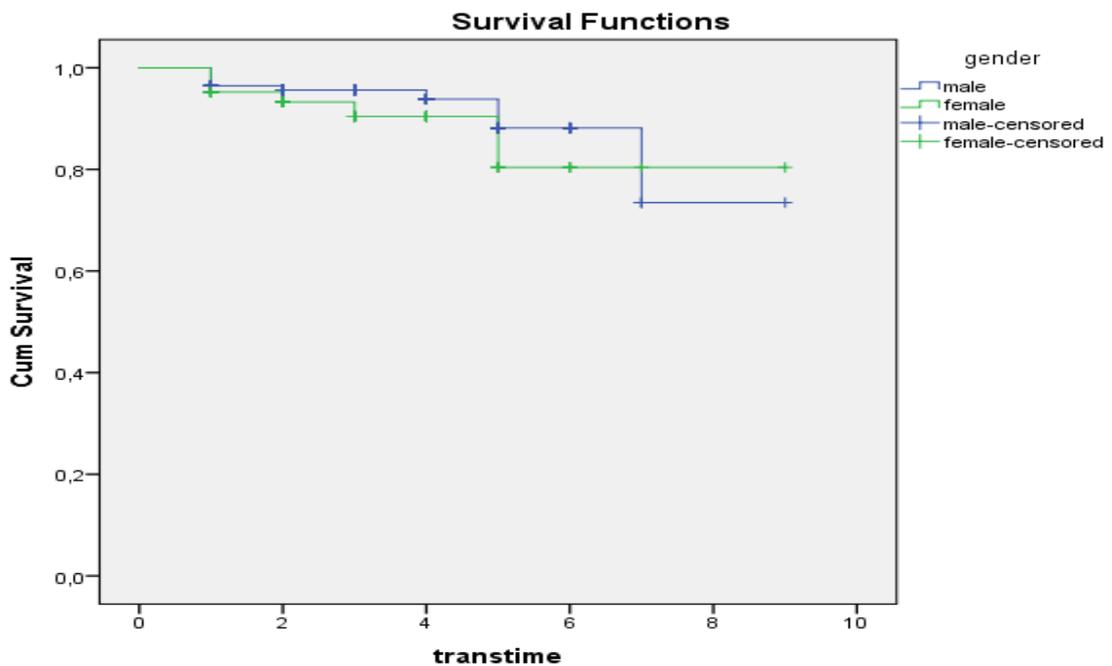


Рисунок 4.8. - Десятилетняя выживаемость по Каплан - Майеру больных по полу в посттрансплантационном периоде. *Примечание: male - мужчины, female - женщины.*

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 падать (рисунок 4.9.)

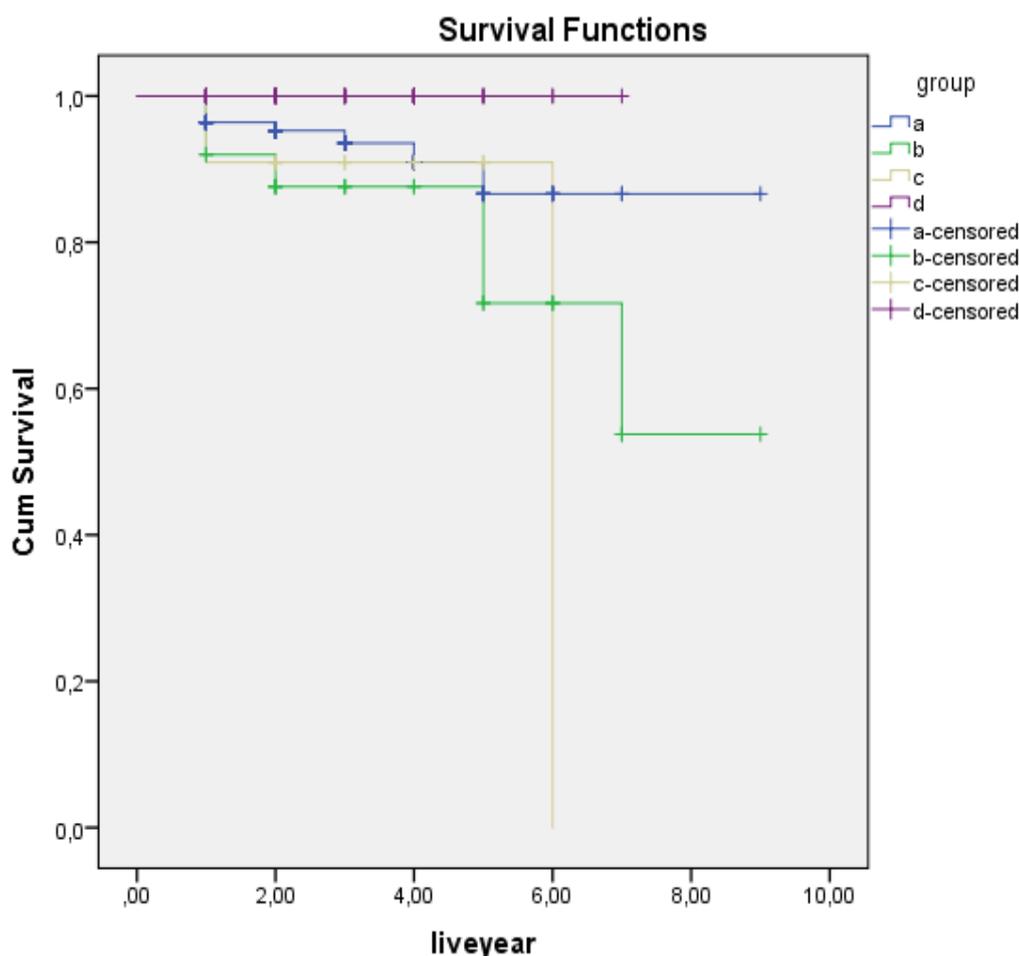


Рисунок 4.9 - Десятилетняя выживаемость по Каплан - Майеру больных в среди групп в посттрансплантационном периоде. *Примечание: A - Группа A (Tacrolimus, Mycophenolate mofetil), B - Группа B (Cyclosporine A, Mycophenolate mofetil), C - Группа C (Cyclosporine A, Mycophenole acid), D - Группа D (Tacrolimus, Mycophenole acid).*

Нами разработан и внедрен алгоритм контроля иммуносупрессии и активно пользуется для лечения больных в посттрансплантационном периоде в НИИ хирургии сердца и трансплантации органов и НГ в отделении нефрологи МЗ КР (рисунок 4.10).

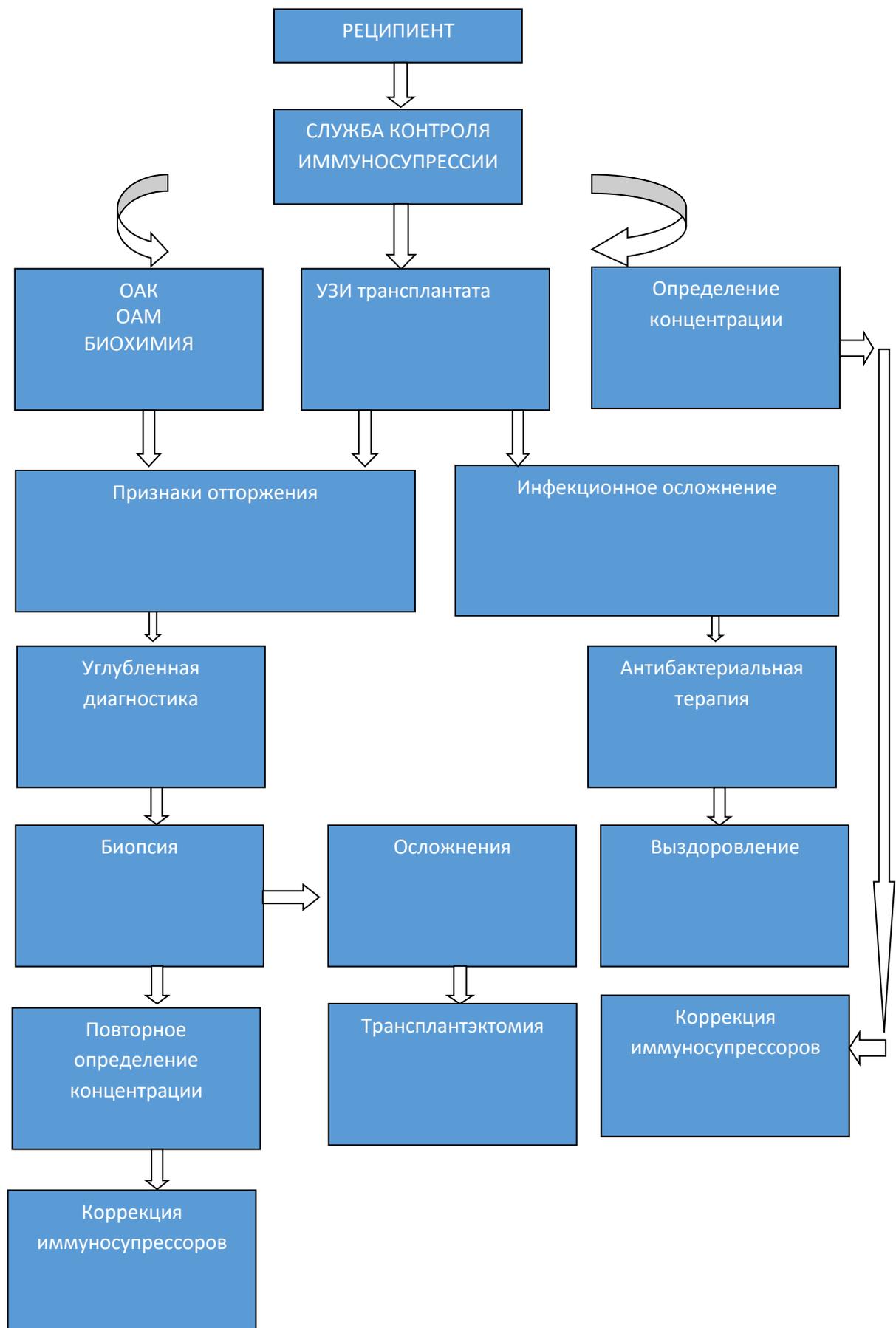


Рисунок 4.9 - Алгоритм контроля иммуносупрессии.

Резюме:

Таким образом, необходимость постоянного мониторинга СуА 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 СуА и возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами. Поэтому при проведении иммуносупрессивной терапии необходим постоянный контроль содержания циклоsporина в цельной крови на протяжении всего курса лечения.

Сравнительная 10 летняя выживаемость по Каплан - Майеру между мужчинами и женщинами у мужчин выживаемость показала низкие показатели по сравнению с женщинами.

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

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

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Контроль пострасплатационной 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 пострасплатационной иммуносупрессии [J. Stehlik, D. Chambers, K. Khush J. Rossano, 2019,], однако, до сих пор наиболее достоверных, оптимальных и экономически доступных методов не разработано.

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.

Инфекционные осложнения посттрансплатационного 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. Посттрансплатационные 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, 2006, Е. И. Прокопенко, 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].

Инфекционные заболевания урогенитального тракта, такие как бессимптомная бактериурия, циститы, пиелонефриты регистрируются у 26 - 60% реципиентов почки [H. 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, K. C. Abbott, 2004, G. Pelle, 2007, K. 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. Препарат снижает активность Т - клеточных реакций, влияет на дифференцировку и пролиферацию В - лимфоцитов. Это препятствует развитию реакций отторжения донорского органа, но вместе с тем снижает интенсивность противоинфекционного иммунитета [S. Busgue, 2009, D. Tedesco, 2012]. Более высокий риск потери трансплантата среди тех, кто испытал свой первый эпизод отторжения через 4-6 месяцев после трансплантации [S. McDonald, S. Chang, L. Excell и соавторы, 2007].

Нефропатия, вызванная вирусом ЦМВ является тяжелым осложнением трансплантации почки, приводящим к потере трансплантата более чем в 50% случаев [C. Almeras, V. Foulongne, V. Garrigue и соавторы 2008].

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 ЦсА 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 ХПН, соответственно увеличилось количество больных находящегося на гемодиализе и количество трансплантации. Это еще раз доказывает глубокое изучение качества и поведение постресплантационной иммуносупрессии. Без адекватного контроля иммуносупрессии трудно будет достичь хорошие результаты после трансплантации.

В НИИ хирургии сердца и трансплантации органов и отделении нефрологии Национального госпиталя МЗ КР за период с 1999 по 2019 нами обследовано 489 больных после трансплантации органов.

Возраст больных составил от 22 до 73 лет, средний возраст составил 32,5, из них мужчин 310 (63,4 %) и женщин соответственно 172 (35,2 %), количество детей 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 90-х годов и скачкообразным их ростом в конце 2000-х.

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%.

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, объем и количество операций увеличилось. В целом же география выполнения операций простирается от США до Китая

Индукция иммуносупрессантов по всем странам согласно рекомендациям KDIGO была стандартизована, с использованием двухкомпонентной или трехкомпонентной иммуносупрессии, с 2000 годов активно внедрялось и на данный момент составляет больше половины больных комбинация преграф, селсепт, в нашем исследовании они составили 54,6 % больных.

Важным аспектом при проведении иммуносупрессивной терапии является контроль концентрации СуА в цельной крови на протяжении всего курса лечения. У пациентов после трансплантации органов концентрация СуА 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 СуА 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 СуА и возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами. Поэтому при проведении иммуносупрессивной терапии необходим постоянный контроль содержания циклоsporина в цельной крови на протяжении всего курса лечения.

Диагностика проводилась с учетом клинической картины заболевания,

данных анамнеза, результатов физикального, рентгенологического, и ультразвукового методов обследования.

В настоящее время для проведения мониторинга СуА используют два метода: это высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и флуоресцентно–поляризационный иммуноанализ (ФПИА). ФПИА – гомогенный конкурентный метод иммуноанализа, интенсивно развиваемый в настоящее время. Исследования, проводимые в США доказали, что ФПИА является более точным методом (воспроизводимость метода приближается к 100%) по сравнению с ВЭЖХ.

Определение концентрации СуА в крови должно сопровождаться постоянным контролем показателей функции почек (уровень креатинина, мочевины и мочевой кислоты в плазме), функции печени и уровня калия в сыворотке.

Циклоспорин А – в течение последних лет был основным иммунодепрессивным препаратом при аллогенной трансплантации органов. Однако дозозависимые побочные эффекты, такие как поражения почек и печени, угнетение функций костного мозга, развитие инфекций, нарушения менструального цикла, канцерогенность, тератогенность, служили помехой для его применения.

Уровень циклоспорина А в крови в первые 14 дней после операции определялся через каждые 3 дня, затем на 4, 7, 10, 13, 19 и 24–й неделе после проведенной АТП. Перед началом лечения проводили общепринятое клиническое и лабораторное обследование больных. В процессе лечения контролировали артериальное давление (АД) и концентрацию сывороточного креатинина, а также биохимические показатели крови, общий клинический анализ крови и мочи. Были определены основные фармакокинетические параметры:

- C_{\max} – величина максимальной концентрации,
- T_{\max} – время наступления C_{\max} ,
- ВТЛ – минимальный уровень перед очередным введением.

Проведен постоянный мониторинг показателей креатинина и мочевины в сыворотке крови.

Достоверность различий показателей сравниваемых групп оценивалась при помощи параметрического критерия Стьюдента (t). Степень достоверности определялась на уровне значимости $p < 0,05$.

Выживаемость трансплантата выставлен согласно кривой Каплан-Мейера.

На этой диаграмме в 6 колонке дальнейшей статистической обработки комбинации иммуносупрессантов представлены в виде буквы «а»-такролимус, микофенолата мофетил, «b»-циклоспорин А, микофенолата мофетил, «с»-циклоспорин А, микофеноловая кислота, «d»- такролимус, микофеноловая кислота.

На рисунке (рисунок 3.1.) отражены разные комбинации иммуносупрессантов, которые получали пациенты после пересадки органов. Из них 51,3% в комбинации такролимус (програф) - мекофенол мофетил (селлсепт), такролимус - мекофеноловая кислота составил 28%, циклоспорин – мекофенол мофетил 15%, циклоспорин - мекофеноловая кислота составили (6,0%).

На фоне приема иммуносупрессантов разных вариантах комбинации развились следующие осложнения (таблица 3.1)

В таблице отражены причины осложнений в разных комбинациях иммуносупрессантов. Частое осложнение встречались в комбинации циклоспорин, селлсепт, и летальность составила 14,3%.

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%.

Причинами летальности явились следующие причины: Общая

летальность составил 19(8,3%) пациентов. Причинами проводящие к летальности явились хроническое отторжение (65%), острое отторжение (20%), ЦМВ инфекция (5%), печеночная недостаточность (5%), новообразование (5%).

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 года 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 (Log-rank $p < 0,001$, Breslow $p < 0,05$, Tarone-Ware $p < 0,05$).

Проблема забора органов и(или) тканей у донора рассматривается в зависимости от того, является ли донор живым или мертвым человеком.

Пересадка органа от живого донора сопряжена с причинением вреда его здоровью. В трансплантологии соблюдение этического принципа «не навреди» в случаях, когда донором является живой человек, оказывается практически невозможным. Врач оказывается перед противоречием между моральными принципами «не навреди» и «твори благо». Поэтому, в случаях живого донорства речь всегда идет о степени получаемой пользы и степени причиняемого вреда, и всегда действует правило: получаемая польза должна превышать причиняемый вред.

В 2003 году Жогорку Кенешом КР по был принят Закон КР «О трансплантации органов и (или) тканей человека».

Постановлением Правительства КР №786 от 19 декабря 2003 года, был создан специализированный Научно – исследовательский институт хирургии сердца и трансплантации органов.

Приказ МЗ КР №167 от 4 мая 2005 года «О дальнейшем развитии трансплантации органов и (или) тканей человека».

В 2010 году впервые в республике проведена операция трансплантэктомии у больного с отторжением почки после пересадки выполненной в г. Москва

К настоящему времени нами выполнено 4 трансплантэктомии у больных оперированных в других странах

- В 2012 году Приказом МЗ КР утверждено Положение об «Общественном комитете по трансплантации» и состав комитета на который возложены функции по отбору, подбору пары донор-реципиент, проверку документального оформления и выдачу разрешения на проведение трансплантации.

- Департаментом по развитию конкуренции при Министерстве экономики КР № 123 от 22 ноября 2012 г Утвержден Прейскурант цен на проведение трансплантации

- 16 июля 2012 г. впервые в нашей республике в НИИХСТО проведена пересадка почки от живого родственного донора.

На этой таблице 10 летняя выживаемость, согласно международным данным у женщин выживаемость показала низкие показатели в сравнении с мужчинами.

Как правило, более сильная иммуносупрессивная терапия, может снизить риск отторжения трансплантата, но также может увеличить риск инфекции и возникновения опухолей. Принимая решение в каждом случае, необходимо корректно оценивать все положительные и отрицательные факторы, учитывая доступность разных медицинских подходов для конкретного пациента.

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 пострасплатационных осложнений от 17,2% до 2,0%, летальность от 12,5% до 3,5-0%.

2. С разработкой и внедрением в клиническую практику качественного нового стандарта контроля пострасплатационной 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 пострасплатационных 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 пострасплатационном периоде, на основании контроля иммуносупрессии, позволил за счет ранней профилактики и смены терапии снизить риск осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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.

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

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

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

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

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. **Абдраманов К. А.** Итоги дифференцированной диспансеризации больных с заболеваниями жизненно важных органов [Текст] / К. А. Абдраманов, И. А. Ашимов, М. М. Каратаев // Медицина Кыргызстана. - 2007. – №4. - С. 93-95.
2. **Ашимов И. А.**, Трансплантационная демоскопия [Текст] / И. А. Ашимов, М. М. Каратаев, К. А. Абдраманов // Медицина Кыргызстана. - 2007. – №4. - С. 91-93.
3. **Беляев А. Ю.** Клинические аспекты проблемы первично-нефункционирующего трансплантата почки [Текст] / Ю. А. Беляев, Я. Г. Мойсюк, И. М. Ильинский // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2000. — № 1. — С . 1826.
4. **Бикбов Б. Т.** О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2005 г. [Текст] / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. 2007. — Т. 1. — С. 6-85.
5. **Готье С. В.** Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2012 году (V сообщение регистра Российского трансплантологического общества) [Текст] / С. В. Готье, Я. Г. Мойсюк, С. М. - Вестник трансплантологии и искусственных органов // 2014. - Т. XV, № 2. - С. 822.
6. **Гумилевская О. П.** Инфекционные осложнения заместительной почечной терапии [Текст] / О. П. Гумилевская, Б. Ю. Гумилевский // Лекарственный вестник. - 2011. - Т. 44, № 4. - С. 27-33.
7. **Кабулбаев К. А.** Инфекции после трансплантации почки (Обзор литературы) [Текст] / К. А. Кабулбаев // Нефрология и диализ. - 2009. - Т. 11. № 4. - С. 293-298.
8. **Колбин А. С.** Клинико-экономический анализ Тимоглобулина для профилактики и лечения острой реакции отторжения трансплантата при

пересадке почки [Текст] / А. С. Колбин, А. А. Курылёв, А. В. Прасолов // Качественная клиническая практика. – 2013. №1. – С. – 15-25.

9. **Ким И. Г.** Отдаленные результаты трансплантации почки и факторы риска хронического отторжения [Текст]: Диссертационная работа канд. мед. наук: 1999 год / И. Г. Ким. Москва. 1999. – С. 147

10. Лёгочные инфекции у реципиентов ренального аллотрансплантата (результаты одноцентрового исследования) [Текст] / [Е. И. Прокопенко, Е. О. Щербакова, А. В. Ватазин, Е. В. Русанова, А. Г. Янковой, Н.М. Фоминых] // Нефрология и диализ. - 2011. - Т. 13. № 2. - С. 101-111.

11. Лекарственный мониторинг и взаимозаменяемость оригинальных и генерических иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом [Электронный ресурс]. М.: Национальные клинические рекомендации. 2014год – Режим доступа www.national.rec.- Загл. с экрана.

12. **Лимарева Л. В.** Клинико-иммунологические особенности реципиентов аллотрансплантата почки с манифестацией цитомегаловирусной инфекции в раннем послеоперационном периоде [Текст] / Л. В. Лимарева, А. В. Колсанов, А. А. Авдеева // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2013. - Т. XV. № 4. - С. 24-31.

13. **Мамакеев М. М.** Топографоанатомическое обоснование пересадки почки на подчревные сосуды [Текст] / М. М. Мамакеев // Кандидатская диссертация. – 1958 . КГМИ. – С. 38.

14. **Мойсюк Я. Г.** Опыт применения Сертикана новогоингибитора сигнала пролиферации при трансплантации органов [Текст] / Я. Г. Мойсюк, И. А. Милосердов // Нефрология и диализ. 2006. - Т. 8. - № 4. - С. 336-343.

15. **Перлина Д. В.** Трансплантация почки. Клинические рекомендации Европейской Ассоциации Урологов, 2010 [Текст] / Перевод с английского под ред. Д. В. Перлина. – М.: АБВ-Пресс. 2010.– С. 100.

16. **Никоненко А. С.** Общие принципы современной иммуносупрессивной терапии [Текст] / А. С. Никоненко // Нефрология, конспект лекаря – 2015. – С. - 3-5.

17. Основные осложнения после трансплантации почки в Республике Казахстан: ретроспективный анализ [Текст] / [Г. М. Куттымуратов, Э. Ш. Султанов, К. П. Ошакбаев, А. К. Зайналов] // Вестник хирургии Казахстана. – 2012. – С. - 65-67.

18. **Сигитова О. Н.** Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность: современные подходы к терминологии, классификации и диагностике [Текст] / О. Н. Сигитова // Вестник современной клинической медицины — 2008. — № 1. С. 23-27.

19. **Сушков А. И.** Трудные решения при лечении гуморального отторжения [Текст] / И. А. Сушков, А. В. Шаршаткин // DOI: 10.15825/1995-1191.-2016. -. 2. С. 125-130.

20. **Шахгильдян В. И.** Клинико-лабораторная характеристика, патоморфологические особенности, диагностика и лечение цитомегаловирусной пневмонии [Текст] / В. И. Шахгильдян, О. А. Тишкевич, О. Ю. Шипулина // Инфекционные болезни. - 2004. - Т. 2. № 1. - С. 73-80.

21. **Юргель Н. В.** Система надзора и контроля в сфере обращения лекарственных средств в Российской Федерации [Текст] / Н. В. Юргель, Е. А. Тельнова // Вестник Росздравнадзора. – 2008. (5) – С. 21

22. **Ягудина Р. И.** Определение «порога готовности платить» с 87-90. г.г в России, в Европейских странах и в странах СНГ [Текст] / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, Т. Нгуен // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. — 2011. - Т. 4. - № 1. - С. 7-13.

23. 10-year follow-up study of renal transplant recipients treated with cyclosporine [Text] / [K. Ota, K. Takahashi, K. Ushida, T. S. Akahara, T. A. Yagisawa] // Clin Nephrol. – 2000. 53. (3) – P. 182-187.

24. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation [Text] / [B.L. Kasiske, H. A. Chakkerla, T. A. Louis et al.] // JAm Soc Nephrol. - 2000. 11. – P. 1910–1917.

25. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation [Text] / [V. Zarkhin, L. Li, N. Kambham et al] // Am J

Transplant. – 2008. 8. – P. 2607–2617.

26. **Aakhus S.** Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: Morbidity and mortality during a 5-yr follow-up [Text] / S. Aakhus, K. Dahl, T. Wideroe // Clin Transplant. – 2004. 18. – P. 596–604.

27. Acute pyelonephritis causing acute renal allograft dysfunction [Text] / [Yu. Oguz, L. Doganci, F. Bulucu, C. Can, C. Monaco, C. Oktenli, M. Yenicesu, A. Vural] // International Urology and Nephrology. - 2002. - Vol. 34. № 3. - С. 299-301.

28. American Diabetes Association clinical practice recommendations 2001. Diabetes Care 2001 [Elektronik resource] - 24(Suppl 1). S1– P. 133. - Режим доступа: www.diabetes.org – Загл. с экрана.

29. Antibodymediated rejection in kidney transplantation: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment options [Text] / [M. Kim, S. T. Martin, K. R. Townsend, S. Gabardi] // Pharmacotherapy. – 2014. – 34. (7). – P. 733–744. doi: 10.1002/phar.1426.

30. Antiviral medication for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients [Text] / [E. M. Hodson, P. G. Barclay, J. C. Craig et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2005. – P. 003774.

31. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity [Elektronik resource] Lancet. – 2000. 355. – P. 561–565. – Режим доступа www.researchgate.net - Загл. с экрана.

32. Banff '05 Meeting Report: Differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN') [Text] / [K. Solez, R. B. Colvin, L. C. Racusen et al.] // Am J Transplant. – 2007. 7. – P. 518–526.

33. Banff 07 classification of renal allograft pathology: Updates and future directions [Text] / [K. Solez, R. B. Colvin, L. C. Racusen et al.] // Am JTransplant. – 2008. 8. – P. 753–760.

34. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: A randomized study [Text] / [D. Rush, P. Nickerson, J. Gough et al.] // J AmSoc Nephrol. – 1998. 9. - P. 2129–2134.

35. **Burguete S. R.** Lung transplant infection [Text] / S. R. Burguete, D. J.

Maselli, J .F. Fernandez // *Respirology*. - 2013. - Vol. 18, Issue 1. - P. 22-38

36. C2 (2-h) levels are not superior to trough levels as estimates of the area under the curve in tacrolimus-treated renal-transplant patients [Text] / [K. Jorgensen, J. Povlsen, S. Madsen et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2002. 17. – P. 1487–1490

37. C4d-positive chronic rejection: A frequent entity with a poor outcome [Text] / [E. David-Neto, E. Prado, A. Beutel et al.] // *Transplantation*. – 2007. 84. – P. 1391–1398.

38. Calcineurin-inhibitor-free immunosuppression based on the JAK inhibitor CP-690, 550: A pilot study in de novo kidney allograft recipients (Benefit study) [Text] / [S. Busgue, J. Leventhal, D. C. Brennan, S. Steinberg, G. Klintmalm, T. Shah, S. Mulgaonkar, J. S. Bromberg, F. Vincenti, S. Harihara, D. Slakey, V.R. Peddi, R. A. Fisher, N. Lawandy, C. Wang, G. Chan] // *Am. J. Transplant*. - 2009. - Vol. 9. - P. 1936-1945.

39. **Carstens J.** Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients [Text] / J. Carstens, H. K. Andersen, E. Spencer // *Transpl. Infect. Dis*. - 2006. - Vol. 8. - P. 203.

40. Certican in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage, and future directions [Text] / [J. Pascual, J.N.Boletisb, J.M et al.].- *Campistolc Everolimus Transplant. Rev*. 2006;20(1):1–18. DOI:10.1016/j.trre.2005.10.005.

41. Chapter Transplantation [Text] / [S. McDonald, S. Chang, L Excell and al.] // *ANZDATA registry report 2007*. Adelaide, South Australia: Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. - 2007. - P. 123-132

42. **Chen P. D.** Gender differences in renal transplant graft survival [Text] / [P. D. Chen, J Formos and al] // *Med Assoc*. – 2013. 112(12). – P. 783-788.

43. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant [Text] / [R. A.Wolfe, V. B.Ashby, E. L. Milford et al.] // *N Engl J Med*. – 1999. 341. (23). – P. 172-173.

44. **Contreras A. G.** mTOR-understanding the clinical effects [Text] / A. G. Contreras, O. Dormond, M. Edelbauer // *Transplant. Proc*. – 2008. 40. (10, Suppl.). –

P. 9–12. PMID:19100913 DOI:10.1016/j.transproceed.

45. **Cruzado J. M.** Nonimmunosuppressive effects of mammalian target of rapamycin inhibitors [Text] / J. M. Cruzado // *Transplant. Rev. (Orlando)*. – 2008. 22(1). – P. 73–81. PMID:18631860 DOI:10.1016/j.trre.

46. Cytomegalovirus. *Am J Transplant* 2004; 4(Suppl 10): 51–58стр.

47. Desensitization protocols and their outcome [Text] / [K. Marfo, A. Lu, M. Ling, E. Akalin, J. Clin] // *Am Soc Nephrol*. - 2011. 6 (4). – P. 922–936. doi: 10.2215/CJN.08140910.

48. Does reduction in immunosuppression in viremic patients prevent BK virus nephropathy in de novo renal transplant recipients? A prospective study [Text] / [C. Almeras, V. Foulongne, V. Garrigue et al.] // *Transplantation*. – 2008. 85. P. 1099–1104.

49. **Ducloux D.** Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: A prospective study [Text] / D. Ducloux, A. Kazory, J. M. Chalopin // *Kidney Int.* – 2004. 66. – P. 441–447.

50. EAU guidelines on renal transplantation [Text] / [T. Kalble, M. Lucan, G. Nicita et al.] // *Eur Urol*. – 2005. 47. (2). – P. 156-66.

51. **Eisen H.** Long-term cardiovascular risk in transplantation--insights from the use of everolimus in heart transplantation [Text] / H. Eisen // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2006. 21(Suppl. 3). – P. 9–13. PMID:16815858 DOI:10.1093/ndt/gfl295.

52. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections. Tuberculosis [Elektronik resource] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2002. 17.(Suppl 4). – P. 39–43. Режим доступа www.era-edta.org - Загл. с экрана.

53. **Fereira L. C.** Complications of protocol renal biopsy [Text] / L. C. Fereira, A. Karras, F. Martinez // *Transplantation*. – 2004. 77. – P. 1475–1476.

54. **Fischer S. A.** Infections complicating solid organ transplantation [Text] / S. A. Fischer // *Surg. Clin. N. Am.* - 2006. - Vol. 86. - P. 1127.

55. **Fishman J. A.** Infection in solid-organ transplant recipients [Text] / J. A. Fishman // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol. 357. - P. 2601-2614.

56. **Flavia Neri.** How does age affect the outcome of kidney transplantation in elderly recipients? [Text] / Neri Flavia // Clinical transplantation. – 2017. 31.(10)
57. **Fox B. C.** A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: Clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis [Text] / B. C. Fox, H. W. Sollinger, F. O. Belzer et al. // Am J Med. – 1990. 89. – P. 255–274.
58. **Gaspari F.** Measurement of glomerular filtration rate [Text] / F. Gaspari, N. Perico, G. Remuzzi // Kidney Int. – 1997. (Suppl 63). – P. 151–154.
59. **Gaston R. S.** Maintenance immunosuppression in the renal transplant recipient: An overview [Text] / R. S. Gaston // Am J Kidney Dis. – 2001. 38. – P. 25–35.
60. **Green H.** Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis [Text] / H. Green, R. Rahamimov, U. Gafer // Transplant Infectious Disease. - 2011. - Vol. 13, Issue 5. - P. 441-447.
61. **Guba M.** Early conversion to a sirolimus-based, calcineurin-inhibitor-free immunosuppression in the SMART trial: observational results at 24 and 36 months after transplantation [Text] / M. Guba, J. Pratschke, C. Hugo et al. // Transplant. Int. – 2012. 25(4). – P. 416–423. PMID:22320241 DOI:10.1111/j.1432-2277.2012.01432.x
62. **Guba M.** Renal function, efficacy, and safety of sirolimus and mycophenolate mofetil after short-term calcineurin inhibitorbased quadruple therapy in de novo renal transplant patients: one-year analysis of a randomized multicenter trial [Text] / [M. Guba, J. Pratschke, C. Hugo et al] // Transplantation. -2010. 90(2). –P. 175–183. PMID:20463641 DOI:10.1097/ TP.0b013e3181e11798
63. Guidelines for the prevention and management of infectious complications of solid organ transplantation: HHV-6, HHV-7, HHV-8, HSV-1 and -2, VZV. [Elektronik resource] // Am J Transplant. – 2004. 4. – P. 66–71. Режим доступа www.era-edta.org - Загл. с экрана.
64. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and

recipients [Elektronik resource] // Am J Transplant. – 2004. 4(Suppl 10). - P. 160–163. Режим доступа www.era-edta.org - Загл. с экрана.

65. **Guillermo G. G.** The global role of kidney transplantation [Text] / G. G. Guillermo, N. H. Paul, R. C. - Kidney International 2012; 81: 425–427.

66. **Halloran P. F.** Immunosuppressive drugs for kidney transplantation [Text] / P. F. Halloran // N. J. Engl. Med. – 2004. 351(26). – P. 2715–2729. PMID:15616206 <https://doi.org/10.1056/NEJMra033540>

67. **Hardinger K. L.** Selection of induction therapy in kidney transplantation [Text] / K. L. Hardinger, D. C. Brennan, C. L. Klein // Transpl Int. – 2012. – P. 31. doi: 10.1111/tri.12043.

68. **Heemann U.** The role of belataceptin transplantation: results and implications of clinical trials in the context of other new biological immunosuppressant agents [Text] / U. Heemann, O. Viklicky // Clin. Transplant. – 2013. 27(1). – P. 3–11. PMID:23199344 DOI:10.1111/ctr.12044

69. Higher surgical wound complication rates with sirolimus immunosuppression after kidney transplantation: A matched-pair pilot study [Text] / [C. Troppmann, J. L. Pierce, M. M. Gandhiet al.] // Transplantation. – 2003. – 76. – P. 426–429

70. **Hollenbeck M.** New diagnostic techniques in clinical nephrology. Colour coded duplex sonography for evaluation of renal transplants—tool or toy for the nephrologist? [Text] / M. Hollenbeck // Nephrol Dial Transplant. – 1994. 9. – P. 1822–1828.

71. **Hudes G. R.** Targeting mTOR in rena cell carcinoma [Text] / G. R. Hudes // Cancer. – 2009. 115(10, Suppl.). – P. 2313–2320. PMID:19402072 DOI:10.1002/cncr.24239.

72. International Thoracic Organ Transplant Registry International Heart and Lung Transplant [Text] / [J. Stehlik, D. Chambers, K. Khush, J. Rossano] // Thirty-sixth Annual Report. – 2019. October. 38 (10). – P. 1015-1066.

73. **Jain K. K.** From molecular diagnostics to personalized medicine [Text] / K. K. Jain // The IBC Workshop. – 2002. 2(4). – P. 299–301.

74. **Jakob A.** Renal Transplantation in developing countries [Text] / A. Jakob, A. Akoh // Saudi J Kidney Dis Transpl. – 2011. 22(4). – P. 637-650.

75. **Joyce S.** Survival advantage in Asian American end-stage renal disease patients [Text] / S. Joyce, E. Wong et al // Kidney International. – 1999. 55 (6). - P. 2515-2523.

76. **Jun H.** Clinical advantages including medication adherence with conversion to once-daily advagraf and sirolimus combination in stable kidney recipients [Text] / H. Jun, M. G. Kim, C. W. Jung // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. – 2016. 54(2). –P. 81–86. PMID:26709601 DOI:10.5414/CP202518

77. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification [Elektronik resource] // Am J Kidney Dis. – 2002. 39 (2 Suppl 1). – P. 1–266. Режим доступа www.kidney.org - Загл. с экрана

78. **Kasiske B. L.** Acute myocardial infarction and kidney transplantation [Text] / B. L. Kasiske, J. R. Maclean, J. J. Snyder // J Am Soc Nephrol. – 2006. 17. – P. 900–907.

79. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients [Elektronik resource] // Am J Transplant. - 2009. 9 Suppl 3. - P. 1-155. Режим доступа www.kdigo.org - Загл. с экрана

80. **Khan I. H.** Survival on renal replacement therapy in Europe: is there a 'centre effect'? [Text] / I.H. Khan // Nephrol Dial Transplant. – 1996. 11(2). – P. 300-307.

81. **Kim S.K.** Mortality After Kidney Transplantation: A Comparison Between the United States and Canada [Text] / S. K. Kim // American Journal of Transplantation. – 2006. 6. – P. 109–114.

82. **Knight S. R.** Does the evidence support the use of mycophenolate mofetil therapeutic drug monitoring in clinical practice? A systematic review [Text] / S. R. Knight, P. J. Morris // Transplantation. – 2008. 85. – P. 1675–1685.

83. **Krueger K. P.** Medication adherence and persistence: A comprehensive review [Text] / K. P. Krueger, B. A. Berger, B. Felkey // Adv Ther. – 2005. 22. – P.

313–356.

84. **Kuypers D. R.** Benefit-risk assessment of sirolimus in renal transplantation [Text] / D. R. Kuypers // *Drug Saf.* – 2005. 28(2). – P. 153–181.

85. **Kyllonen L. E.** Early cyclosporine C0 and C2 monitoring in de novo kidney transplant patients: A prospective randomized single-center pilot study [Text] / L. E. Kyllonen, K. T. Salmela // *Transplantation.* – 2006. 81. – P. 1010–1015.

86. **Langer R. M.** Incidence, therapy, and consequences of lymphocele after sirolimus-cyclosporine-prednisone immunosuppression in renal transplant recipients [Text] / R. M. Langer, B. D. Kahan // *Transplantation.* – 2002. 74. – P. 804–808.

87. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States [Text] / [K. C. Abbott, S. J. Swanson, E. R. Richter, E. M. Bohlen, L. Y. Agodoa, T. G. Peters, G. Barbour, R. Lipnick, D. F. Cruess] // *Am. J. Kidney Dis.* - 2004. - Vol. 44. - P. 353-362.

88. **Linares. L.** Infection related mortality in a large cohort of renal transplant recipients [Text] / L. Linares, F. Cofan, C. Cervera -*Transplant Proc.* - 2007. - Vol. 39. - P. 2225-2227.

89. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients [Text] / [B. L. Kasiske, A. de Mattos, Me. S. Flechner al.] // *Am J Transplant.* – 2008. 8. – P. 1384–1392.

90. Mechanism of pathogen specific TLR4 activation in the mucosa: fimbriae, recognition receptors and adaptor protein selection [Text] / [H. Fischer, M. Yamamoto, K. Hoebe, S. Akira, B. Beutler, C. Svanborg] // *Eur. J. Immunol.* - 2006. -Vol. 36. - P. 267-277.

91. **Mehmet Şukru.** Outcome of living unrelated (commercial) renal transplantation [Text] / Mehmet Şukru, Y. Sever // *Kidney International.* – 2001. 60. – P. 1477-1483.

92. Monoclonal and polyclonal antibody therapy for treating acute rejection in kidney transplant recipients: A systematic review of randomized trial data [Text] / [A. C. Webster, T. Pankhurst, F. Rinaldi et al.] // *Transplantation.* – 2006. 81. – P. 953–965.

93. **Morris P. J.** Transplantation – a medical miracle of the 20th century [Text] / P. J. Morris // *N. Engl. J. Med.* – 2004. 351(26). – P. - 2678– 2680. PMID:15616201 DOI:10.1056/ NEJMp048256.
94. **Morrissey P. E.** Medication noncompliance and its implications in transplant recipients [Text] / P. E. Morrissey, M. L. Flynn, S. Lin // *Expert Opin Investig Drugs.* – 2007. 67. – P. 1463–1481.
95. **Munoz P.** Management of urinary tract infections and lymphocele in renal transplant recipients [Text] / P. Munoz // *Clin Infect Dis.* – 2001. 33(Suppl1). – P. 53– 57.
96. **Nankivell B. J.** Chronic allograft nephropathy: Current concepts and future directions [Text] / B. J. Nankivell, J. R. Chapman // *Transplantation.* – 2006. 84. – P. 643–654.
97. **Nashan B.** Review of the proliferation inhibitor everolimus [Text] / B. Nashan // *Expert Opin Investig Drugs.* – 2002. 11. – P. 1845–1857.
98. National Kidney Foundation’s K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: Evaluation, classification, and stratification [Text] / [R. J. Hogg, S. Furth, K. V. Lemley et al.] // *Pediatrics.* – 2003. 111. – P. 1416–1421.
99. Natural history, risk factors, and impact of subclinical rejection in kidney transplantation [Text] / [B. J. Nankivell, R. J. Borrows, C. L. Fung et al.] // *Transplantation.* – 2004. 78. – P. 242–249.
100. Nonadherence consensus conference summary report. [Text] / [R. N. Fine, Y. Becker, S. De Geest et al.] // *Am J Transplant.* – 2009. 9. – P. 35–41.
101. **Nyberg G.** Gender difference in a kidney transplant population [Text] / G. Nyberg // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 1997. 12(3). – P. 559-563.
102. **Okafor U. H.** Transplant tourism among kidney transplant patients in Eastern Nigeria [Text] / U. H. Okafor // *BMC Nephrol.* – 2017. 18. – P. 215.
103. **Opelz G.** Influence of Immunosuppressive Regimens on Graft Survival and Secondary Outcomes after Kidney Transplantation [Text] / G. Opelz, B. Dohler // *Transplantation.* – 2009. 87(6). – P. 795–802. PMID:19300179

104. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney [Text] / [A. J. Matas, J. M. Smith, M. A. Skeans, B. Thompson, S. K. Gustafson, D. E. Stewart et al.] // *Am J Transplant.* - 2015 Jan.15. Suppl 2. – P. 1–34. doi:10.1111/ajt.13195.

105. **Pascual J.** Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil meta-analysis of randomized, controlled trials. [Text] / J. Pascual, C. Quereda, J. A. Zamora // *Transplantation.* – 2004. 78. – P. 1548–1556.

106. **Paya C.** Cytomegalovirus infection after organ transplantation [Text] / R. Bowden, P. Ljungman, C. Paya (eds) // *Transplant infections*, 2nd ed. Lippincott, Williams and Wilkins. – 2003. 48. – P. 298–325.

107. **Pelle G.** Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function [Text] / G. Pelle, S. Vimont, P. P. Levy // *American Journal of Transplantation.* - 2007. - Vol. 7. - P. 899-907.

108. **Penn I.** Posttransplant malignancies [Text] / I. Penn // *Transplant Proc.* - 1999 Feb/March. 31 (1/2). – P. 1260-62.

109. **Picascia A.** Luminex and antibody detection in kidney transplantation [Text] / A. Picascia, T. Infante, C. Napoli // *Clin Exp Nephrol.* - 2012 Jun. 16 (3). – P. 373–381. doi: 10.1007/s10157-012- 0635-1.

110. Polyomavirus associated nephropathy in renal transplantation: Interdisciplinary analyses and recommendations [Text] / [H. H. Hirsch, D. C. Brennan, C. B. Drachenberg et al.] // *Transplantation.* – 2005. 79. – P. 1277–1286.

111. **Ponticelli C.** Can mTOR inhibitors reduce the risk of late kidney allograft failure? [Text] / C. Ponticelli // *Transpl. Int.* – 2008. 21(1). – P. 2–10. PMID:17635837 DOI:10.1111/j.1432- 2277.2007.00524.x

112. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival [Text] / [S. Hariharan, M .A. McBride, W. S. Cherikh et al.] // *Kidney Int.* – 2002. 62(1). – P. 311–318. PMID:12081593 DOI:10.1046/j.1523-1755.2002.00424 1

113. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but

also patient survival [Text] / [J. I. Roodnat, P. G. Mulder, Vos. J. Rischen- et al.] // Transplantation. – 2001. 72. – P. 438– 444.

114. **Quan A.** Recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children [Text] / A. Quan, E. K. Sullivan, S. R. Alexander // North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Transplantation. - 2001. 72. – P. 742–745.

115. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients [Elektronik resource] // MMWR Recomm Rep. – 2001. 50. – P. 1–43. . Режим доступа www.aap.org - Загл. с экрана

116. Renal transplantation in developing countries. [Text] / [S. A. Rizvi et al.] // Kidney International. – 2003. 63 (S83). – P. 96-100.

117. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis [Text] / [E. M. Briganti, G. R. Russ, J. J. McNeil et al.] // N Engl J Med. – 2002. 347. – P. 103–109.

118. **Rizvi S. A.** Renal Replacement Therapy in Pakistan S. A. Rizvi // Saudi J Kidney Dis Transpl. – 1996. 7. – P. 404-408.

119. **Robert A. W.** Comparison of Mortality in all Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant [Text] / A. W. Robert // N Engl J Med. – 1999. 341. – P. 1725-173.

120. **Sagedal S.** Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients is associated with impaired survival irrespective of expected mortality risk [Text] / S . Sagedal, H. Rollag, A. Hartmann // Clin. Transplant. - 2007. - Vol. 21. - P. 309-313.

121. **Schmaldienst S.** Urinary tract infections after renal transplantation. [Text] / S. Schmaldienst, E. Dittrich, W. H. Horl // Curr Opin Urol. – 2002. 12. – P. 125–130.

122. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: pharmacological properties in vitro and in vivo [Text] / [W. Schuler, R. Sedrani, S. Cottens et al] // Transplantation. -1997. 64(1). – P. 36–42.

123. Severe diarrhea in renal transplant patients: Results of the DIDACT study [Text] / [Maes B, Hadaya K, de Moor B et al.] // Am J Transplant. – 2006. 6. – P.

1466–1472.

124. **Sir Peter J.** Kidney transplantation: principles and practice [Text] / S. J. Peter, Morris and S. J. Knechtle // Elsevier Saunders. – 2008. – P. 120-123

125. Solid tumors after liver transplantation [Text] / [R.Safadi, Y. Iian, A. Eid, E. Galun et al.] // Transplant Proc. – 1999. June 31 (4). – P. 1894-95.

126. **Tedesco D.** Cyclosporine: A Review [Text] / D. Tedesco, L. Haragsim // Journal of Transplantation. - 2012. – P. 7-10.

127. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015 a summary [Text] / [K. Anneke et al] // Clinical Kidney Journal. – 2018. 11(1). – P. 108–122.

128. The natural history of chronic allograft 47 nephropathy [Text] / [B. J. Nankivell, R. J. Borrows, C. L. Fung et al.] // N Engl J Med. – 2003. 349. – P. 2326–2333.

129. The utility of 1- and 3-month protocol biopsies on renal allograft function: A randomized controlled study [Text] / [J. Kurtkoti, V. Sakhuja, K. Sud et al.] // Am J Transplant. – 2008. 8. – P. 317 - 323.

130. Transplantation of reproductive organs [Text] / [S. Lee, M. Lao, Y. Wang, D. Silva, C. H. Yoo et al] // Microsurgery. – 1995. 16(4). – P. 191-195

131. Transplanting the highly sensitized patient: trials and tribulations [Text] / [H. S. Iyer, A. M. Jackson, A. A. Zachary, R. A. Montgomery] // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2013. Nov. 22 (6). – P. 681–688.

132. Treatment of ureteral complications after kidney transplantation with native ureteropyelostomy reduces the risk of pyelonephritis [Text] / [K. Lehmann, M. K. Müller, M. Schiesser, S. Wildi, T. Fehr, R. P. Wüthrich, P. A. Clavien, M. Weber] // Clinical Transplantation. - 2011. - Vol. 25. № 2. - P. 201-206.

133. **Wang G. H.** Current Status of Kidney Transplant Outcomes [Text] / G. H. Wang // Dying to Survive. Adv Chronic Kidney Dis. – 2016. 23(5). – P. 281-286.

134. **Watson C. J. E.** Organ transplantation: historical perspective and current practice [Text] / C. J. Watson.E., J. H. Dark // British Journal of Anaesthesia. – 2012. 108 (S1). – P. 29 – 42.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

«УТВЕРЖДАЮ»
Зам. министра здравоохранения
Кыргызской Республики
д.м.н., профессор Карагаев М. М.

2020 г.


АКТ

о реализации научных результатов, полученных в диссертации
Гайбылдаева Жаныбека Жоробековича на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 - хирургия на
тему: «Оптимизация и контроль пострасплантационной
иммуносупрессии»

Комиссия в составе:

Кудайбердиев Т.З. (председатель) - зам. директора НИИХСТО МЗ КР, доктор медицинских наук.

Джундубаев М.К. – зав. отделением ХППСиКХ НИИХСТО МЗ КР, кандидат медицинских наук.

Шабыралиев С.Э. - зав. отделением ХВПС НИИХСТО МЗ КР, кандидат медицинских наук.

Жоонов К.Т. – зав. отделением ТнХЛХСН НИИХСТО МЗ КР, кандидат медицинских наук, заслуженный врач КР.

Свидетельствует о том, что при разработке темы диссертационной работы Гайбылдаева Ж.Ж. на тему: «Оптимизация и контроль пострасплантационной иммуносупрессии» были реализованы следующие научные результаты:

- 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 пострасплантационной 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

Реализация материалов диссертации Гайбылдаева Ж.Ж. позволила:

- Определить на ранних стадиях степень и уровень концентрации препаратов и анализа их комбинации показало о решающей роли

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

определения концентрации препаратов, позволяющей в ранние сроки определить риск развития осложнений и выбрать оптимальный метод их профилактики.

- Определены, разработаны и внедрены в клиническую практику стандарты контроля пострасплантационной 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.

- 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.

Материалы диссертации использованы в следующих документах, материалах и разработках:

- Основные принципы диссертационного исследования внедрены в практику НИИ хирургии сердца и трансплантации органов, а так же в НИ отделения нефрологии МЗ КР.

- Основные положения диссертационной работы включены в программу подготовки студентов, клинических ординаторов и аспирантов на базе кафедры «Общей хирургии» факультета усовершенствования врачей Кыргызского Государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации; по ряду тем, посвященных изучению лечение пострасплантационных осложнений.

- По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ. Из них 5 работ опубликовано в журналах, включенных в РИНЦ.

- Также основные положения диссертации доложены и обсуждены;

1. 20-24 апреля 2016 г. VI конгресс хирургов Казахстана (г. Алматы Республика Казахстан);

2. 20-22 мая 2015 г. III международный конгресс нефрологов (г. Астаны Республика Казахстан).

3. 1-3 ноября 2017 г. II конгресс трансплантологов тюркского мира (г. Анкара Турция).

По результатам реализации получен следующий положительный эффект:

- Использование разработанных методов контроля иммуносупрессивной терапии и профилактики осложнений у больных в посттрансплантационном периоде позволило сократить пребывание в стационаре, что в свою очередь снижает затраты на лекарственные препараты, а также снижает риск развития фатального отторжения с дальнейшей трансплантэктомией и последующей инвалидизацией больного, в целом внедрение результатов исследования позволит снизить смертность у данной категории больных.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Председатель комиссии:

Зам. директора НИИХСТО МЗКР,
доктор медицинских наук.



Т.З. Кудайбердиев

Члены комиссии:

Зав. отделением ТiХЛХСН НИИХСТО МЗКР,
кандидат медицинских наук,
заслуженный врач КР.

К.Т. Жошов

Зав. отделением ХПСиКХ НИИХСТО МЗКР,
кандидат медицинских наук.

М.К. Джундубаев

Зав. отделением ХВПС НИИХСТО МЗКР,
кандидат медицинских наук.

С.Э. Шабыралиев

Исполнитель:

Ж.Ж. Гайбылдаев