

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

УДК: 616.61+611.311+611.611

На правах рукописи

**САЙМУХИДИНОВ
МАХМАДСАФАР МАХМАДРОЗИКОВИЧ**

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ ДО И ПОСЛЕ
АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ**

**Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук по специальностям
14.01.17 - Хирургия
14.01.24 - Трансплантология и искусственные органы**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Исмоилзода Саидмахмуд Саидахмад**

Душанбе 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень сокращений и условных обозначений.....	4
Введение.....	6
Общая характеристика работы.....	10
ГЛАВА 1. Особенности морфофункциональных изменений в толстой кишке у больных с хронической болезнью почек 5 стадии до и после трансплантации почки (обзор литературы)	16
1.1. Этиология, патогенез и диагностика морфофункциональных изменений в толстой кишке у больных с хронической болезнью почек до и после трансплантации почки.....	16
1.2. Факторы риска толстокишечных осложнений у больных с хронической болезнью почек до и после трансплантации почки.....	19
1.3. Влияние методов заместительной почечной терапии на гастроинтестинальные осложнения до и после трансплантации почки.....	33
ГЛАВА 2. Материал и методы исследования.....	40
2.1. Клиническая характеристика больных.....	40
2.2. Методы исследования.....	46
2.3. Статистический анализ данных.....	55
ГЛАВА 3. Клинические, эндоскопические и морфофункциональные изменения в толстой и прямой кишке у больных с хронической болезнью почек до трансплантации почки.....	57
3.1. Анализ результатов клинических и лабораторных методов исследований у больных с хронической болезнью почек.....	57
3.2. Анализ результатов эндоскопического и рентгенологического исследования толстой и прямой кишки у больных с хронической болезнью почек.....	60
3.3. Комплексное ультразвуковое исследование толстой кишки у больных с хронической болезнью почек.....	64

3.4. Морфологические и биохимические изменения в слизистой оболочке толстой кишки у больных с хронической болезнью почек.....	72
ГЛАВА 4. Патогенез и лечение посттрансплантационных осложнений со стороны толстой кишки.....	79
4.1. Ишемически-реперфузионные повреждения толстой кишки в посттрансплантационном периоде у больных с хронической болезнью почек.....	80
4.2. Комплексное лечение послеоперационных осложнений при трансплантации почки.....	89
4.3. Разработка способа профилактики и лечения ишемически-реперфузионных повреждений после аллотрансплантации почки....	91
ГЛАВА 5. Ближайшие результаты у больных с хронической болезнью почек после трансплантации почек.....	94
5.1. Разработка хирургического способа профилактики пузырно-мочеточникового рефлекса и мочевой инфекции.....	94
5.2. Ближайшие результаты у больных с хронической болезнью почек после трансплантации почек.....	97
ГЛАВА 6. Обзор результатов исследования.....	99
ВЫВОДЫ.....	122
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124
ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....	140

Перечень сокращений и условных обозначений

АОЗ	антиоксидантная защита
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВВП	время выживания парамеций
ВГД	высокопоточный гемодиализ
ВГДФ	высокообъёмная гемодиафильтрация
ГД	гемодиализ
ГДФ	гемодиафильтрация
ГФ	гемофильтрация
ЗПТ	заместительная почечная терапия
ИТТ	инфузионно-трансфузионная терапия
ИРП	ишемически-реперфузионное повреждение
МДА	малоновый диальдегид
МОК	минутный объем кровообращения
МСМ	молекулы средней массы
НВГД	низкопоточный высокоэффективный гемодиализ
ННЦТОиТЧ	Национальный научный центр трансплантации органов и тканей человека
ОППечН	острая почечно-печёночная недостаточность
ОПСС	общее периферическое сопротивление сосудов
ПА	почечная артерия
ПВ	почечная вена
ПИ	протромбиновый индекс
PO ₂	потребление кислорода
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПШК	периферическое шунтирование крови
САД	среднее артериальное давление
СДД	среднее диастолическое давление
СДО	систолодиастолическое отношение

СИ	сердечный индекс
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СОД	супероксиддисмутаза
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СПОН	синдром полиорганной недостаточности
СЭИ	синдром эндогенной интоксикации
ХБП	хроническая болезнь почек

Введение

Актуальность темы исследования. В различных регионах мира встречаются пациенты с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5 стадии) - в среднем с частотой 100 на 1 млн. населения. Лечение больных с ХБП осуществляется различными методами, такими как гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантация почки, которые значительно повышают выживаемость больных. В мире уже более 1 млн. человек получили лечение методами диализа. Тем не менее, наиболее эффективным методом лечения больных ХБП считается трансплантация почек [11].

У пациентов с ХБП 5 стадией нарушение функции почек приводит к тому, что первым барьером для эвакуации азотистых шлаков и эндотоксинов становится слизистая толстой кишки. Наличие ХБП 5 стадии вызывает значительные морфологические изменения, которые проявляются атрофическими изменениями в слизистой прямой и толстой кишки. Применение активных методов лечения может приводить к прогрессированию поражения толстой кишки у ряда больных [12, 23].

Многие исследования свидетельствуют о связи между поражением слизистой оболочки толстой и прямой кишки у пациентов с ХБП и транслокацией бактерий, а также воздействием иммуносупрессивных препаратов [110]. В настоящее время особое внимание в хирургии ХБП уделяется ишемическим повреждениям толстой кишки, которые являются важным фактором в развитии посттрансплантационных осложнений [6, 124]. Однако, механизмы их развития требуют дальнейшего изучения и совершенствования методов их профилактики и лечения.

Благодаря широкому внедрению активных методов лечения, таких как гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки, увеличилась выживаемость пациентов с ХБП. На данный момент в мире более 1 млн. человек, которые проходили лечение методами диализа.

К сожалению, жизнь пациентов с ХБП сопровождается поражением различных органов и систем в результате уремической интоксикации. Одним из часто встречаемых заболеваний у этих пациентов являются поражения различных частей желудочно-кишечного тракта, особенно толстого и прямого кишечника. По литературным данным, у 4-8% пациентов с ХБП эта проблема наблюдается на фоне широкого использования гемодиализа [12, 13, 14, 15, 16].

Воспалительные и эрозивные поражения толстой кишки часто приводят к перфорациям и кровотечениям из дистальных отделов пищеварительного тракта, в результате чего показатели летальности при развитии подобных осложнений остаются высокими. Однако стоит отметить, что эти поражения являются поверхностным дефектом слизистой оболочки, не проникающим в мышечный слой и способствующим заживлению без образования рубцов. Гиперазотемия, сопутствующая ХБП, существенно влияет на экскреторную функцию пищеварительной системы, включая желудочно-кишечный тракт и толстую кишку. Прогрессирование ХБП влечет за собой функциональные и морфологические изменения в пищеварительной системе, в том числе дистальных отделах, где наблюдаются значительные морфофункциональные изменения в толстой кишке.

Считается, что одной из ведущих причин поражения толстой кишки у больных с ХБП является дисбактериоз, приводящий к лекарственным колитам [21, 39, 112]. При ХБП происходит прогрессирование дистрофических и атрофических изменений в слизистой оболочке толстой кишки, вследствие повреждающего действия гиперазотемии и больших размеров «азотистого пула» самой толстой кишки.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Исследования свидетельствуют о том, что первоначальным повреждением верхних отделов ЖКТ, особенно толстой кишки, является нефрогенный процесс [129, 131, 130,]. Многие заболевания почек и ХБП оказывают значительное влияние на функциональное состояние пищеварительной системы, в особенности дистального отдела, вызывая нефротическую и,

впоследствии, уремическую колопатию. Таким образом, последняя становится исходной платформой для функциональных и морфологических нарушений, подверженных воздействию активных методов лечения ХБП.

Согласно проведенным исследованиям, ХБП предрасполагает к развитию таких нарушений в 70-79% наблюдений и, что существенно, это не зависит от проводимого метода диализа. Регулярность желудочно-кишечных расстройств, в свою очередь, нарастает по мере увеличения продолжительности почечной недостаточности [7, 8].

Расстройства нижних отделов желудочно-кишечного тракта, важные для диализных пациентов, включают уремический колит, ишемическую болезнь кишечника, спонтанную перфорацию толстой кишки, фекальную закупорку, дивертикулярную болезнь и ангиодисплазию [51, 52, 53]. Патоморфологические изменения слизистой оболочки пищеварительного тракта послужили доказательством воздействия активных методов коррекции хронической почечной недостаточности на организм пациента. 9% пациентов, умерших в прошлом в результате лечения диализом, были вынуждены перенести ваготомию с пилоропластикой или гастрэктомия из-за обнаружения язв гастродуоденальной зоны. Эти данные, бесспорно, свидетельствуют о значительном распространении симптоматических язв у этой группы больных. При этом в диализной группе были обнаружены более мягкие формы поражения дистальных отделов пищеварительного тракта, не характерные для «уремической» группы, которые проходили лечение перитонеальным диализом. Кроме того, у больных после перитонеального диализа выявлены распространенные внутрибрюшные спайки.

Таким образом, патогенез развития морфофункциональных изменений в слизистой оболочке толстой кишки до и после трансплантации почек, а также методы их диагностики и лечения являются актуальными проблемами в медицине. Необходимо продолжать исследования в этой области для разработки наиболее эффективных методов профилактики и лечения.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой.

Тема диссертационной работы является фрагментом научно-исследовательской работы ГУ «Национальный научный центр трансплантации органов и тканей человека», посвящённой изучению темы «Медицинские проблемы пересадки органов и тканей человека в условиях Республики Таджикистан (клинико-экспериментальное исследование)» (Государственный регистрационный номер 0110TJ551).

Общая характеристика работы

Цель исследования – улучшения непосредственных результатов трансплантации почек путем профилактики и лечения посттрансплантационных осложнений со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта.

Задачи исследования:

1. Изучить причины и клинические проявления поражения слизистой оболочки толстой кишки при ХБП
2. Выявить эндоскопические и морфологические изменения в слизистой оболочке толстой и прямой кишки до и после трансплантации почки.
3. Изучить роль реперфузионных (вторичных повреждающих) факторов в возникновении посттрансплантационных эрозий и язв.
4. Разработать и усовершенствовать комплексные методы профилактики и лечения острых эрозий и язв толстой и прямой кишки.
5. Разработать хирургический способ профилактики пузырно-мочеточникового рефлюкса и возвратной мочевой инфекции трансплантата путем разработки хирургической техники формирования уретер-уретеро анастомоза.

Объект исследования. Объектом исследования являлись 120 пациентов (76 мужчин и 44 женщины), которые были подвергнуты трансплантации почки и проходили лечение в ГУ "Национальный научный центр трансплантации органов и тканей человека" МЗ и СЗН РТ в период с 2014 по 2021 годы.

Предмет исследования. В своей работе при поступлении пациентов с пятой стадией хронической болезни почек в клинику ГУ "Национальный научный центр трансплантации органов и тканей человека" МЗ и СЗН РТ руководствовались клиническими рекомендациями Общероссийской общественной организации "Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации" с целью подтверждения диагноза ХБП и её стадии, а также оценки остаточной функции почек. Для определения

показателей клиренса эндогенного креатинина был выбран метод пробы Реберга-Тареева. Также исследовали скорость клубочковой фильтрации. Для диагностики кровотечения и состояния слизистой ткани в области толстого кишечника мы применяли Видеоколоноскопию (ВКС). Для определения степени выраженности уремического колита в 9 случаях использовалось эндоскопическая ультразвуковая диагностика (ЭУД) на аппарате Hitachi Pentax. Проводили биохимический анализ крови с определением электролитов, холестерина, β -липопротеидов, общего белка и функциональных тестов печени. Исследовали уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), включая диеновый конъюгат (ДК) и малоновый диальдегид (МДА), по методу Д.М. Стального и Т.Г. Гаришвили. Также исследовали уровни маркеров эндотелиальной дисфункции и показателей гемостаза (время свертывания крови по Ли-Уайту, Протромбиновый комплекс по методу Квика, МНО, фибриноген, Д-димер и др.) Исследование проведено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор пациентов и статистическая обработка результатов).

Научная новизна исследования.

Впервые установлено, что по мере прогрессирования ХБП 5 стадии в слизистой оболочке толстой и прямой кишки наблюдается изменения характерные для «нефротического» и «уремического» колита и проктита. Впервые для диагностики морфофункциональных изменений в слизистые оболочки толстой кишки у больных с ХБП с помощью ультразвукового сканирования и ультразвукового доплеровского картирования кровотока установлено, что важное место в патогенезе ишемических повреждений толстой кишки отводится количественному и качественному изменению содержания продуктов ПОЛ в слизистой оболочке, нарушению кровообращения в сосудах толстой кишки.

Впервые установлено, что фактором риска развития осложнений после трансплантации почки является пересадка органов от маргинальных доноров.

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

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования. Для клинической практики предложен новый способ диагностики «нефротических» и «уремических» колитов. Разработаны оригинальные методы комплексного консервативного лечения и профилактики клинических посттрансплантационных повреждений толстой кишки.

Полученные научные и практические результаты могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов

Положения, выносимые на защиту.

1. По мере прогрессирования ХБП и применения консервативных методов лечения в слизистые оболочки толстой и прямой кишки наблюдается морфологические и эндоскопические изменения характерные для «нефротического» и «уремического» колита.

2. Эндоскопическая ультрасонография, а также ультразвуковое сканирование и дуплексное сканирование позволяют до и после трансплантации почки выявить морфологические изменения в слизистые оболочки толстой и прямой кишки.

3. Одним из патогенетических факторов развития ишемических посттрансплантационных осложнений со стороны толстой кишки является реперфузионные повреждения вследствие выраженной эндотоксемии.

4. К факторам риска возникновения эрозивно-язвенных поражений толстой кишки и развития осложнений следует отнести: пересадка почки от маргинальных доноров, а также наличие «нефротического» и «уремического» колита.

5. Включение антигипоксантов и антиоксидантов в комплекс консервативной терапии больных с ХБП и в посттрансплантационном периоде способствуют значительному снижению частоты ишемических повреждений толстой кишки.

6. Сравнение стандартной техники операции с оптимизированным методом, который включает модифицированный анастомоз мочеточника, при использовании органов от маргинальных доноров, может существенно снизить риск возникновения урологических осложнений. Это связано с тем, что при последнем методе компенсируются негативные риски и факторы, которые, в свою очередь, являются одной из главных причин возникновения осложнений. Оптимизированный метод проведения операции способствует минимизации риска возникновения осложнений и дает преимущество на успешное восстановление здоровья пациента.

Степень достоверность результатов. Результаты исследования, положения, выносимые на защиту, практические рекомендации базируются на основе обследования достаточного клинического материала, использования современных информативных методов диагностики и выполнения разнообразных традиционных и современных методов профилактики и лечения осложнений при трансплантации почки у больных с хронической болезнью почки. Оригинальные научные исследования в виде научных изданий и статей опубликованы в рецензируемых журналах РТ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (с обзором и областью исследования). Соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.17 – Хирургия. Раздел III п.1. Этиология. Патогенез. Диагностика, лечение и профилактика врожденных заболеваний органов брюшной полости (желудочно-кишечного тракта, печени и желчных путей, поджелудочной железы) и грудной клетки (легких, пищевода, плевры, средостения, диафрагмы); п.8. Предоперационная

подготовка и ведение послеоперационного периода. Также методические вопросы до, и послеоперационных периодов исследуются специальностью 14.01.24 - Трансплантология и искусственные органы.

Личный вклад соискателя ученой степени в исследования. При планировании, организации и проведении исследований по всем разделам работы доля личного участия автора составляла не менее 80%. Автору принадлежит формулирование проблемы, постановка цели, задач и разработка дизайна исследования, анализ фактического материала и обобщение результатов, подготовка научных публикаций. Автором лично производился прием пациентов, поступающих с ХБП, диагностика их состояния, определение степени тяжести, проводилось лечение в условиях стационара, оперативные вмешательства.

Апробация и реализация результатов диссертации. Автор провел комплексное обследование наблюдаемых им больных. Автор участвовал более чем в 80% операций по трансплантации почки, в обследовании реципиентов и их лечении после трансплантации.

Полученные исследования применяются для анализа морфофункциональных изменений в толстые кишки больных с ХБП и у трансплантированных больных. Полученные результаты успешно внедрены в практику ГУ Национального научного центра трансплантации органов и тканей человека Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан и отделения нефрологии ГКБ №5 г. Душанбе.

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

СЗН РТ в Душанбе в 2020 году и на проблемно-экспертной комиссии по хирургическим дисциплинам в ТГМУ им. Абуали ибни Сино в Душанбе в 2023 году.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ и одно рационализаторское предложение, в том числе 6 статей в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Структура и объём диссертации. Объём диссертации составляет 142 страницу машинописного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, характеристики больных и методов исследования, глав собственных исследований, обсуждения результатов и списка литературы, содержащей 166 источников (29 отечественных и 137 зарубежных). Работа иллюстрирована 26 таблицами и 19 рисунками.

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТОЛСТОЙ КИШКЕ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5 СТАДИИ ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ (обзор литературы)

1.1. Этиология, патогенез и диагностика морфофункциональных изменений в толстой кишке у больных с хронической болезнью почек до и после трансплантации почки

Пациенты, страдающие хронической болезнью почек (ХБП 5 стадии), являются довольно распространенными в мире, с частотой появления 100-1200 человек на 1 млн. населения [1]. Несмотря на разнообразие этиологических факторов, которые могут стать причиной развития ХБП, наиболее распространенными остаются хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит и сахарный диабет [3, 4, 56]. Однако, благодаря широкому внедрению активных методов лечения, таких как гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки, увеличилась выживаемость пациентов с ХБП. На данный момент в мире более 1 млн. человек, которые проходили лечение методами диализа [18, 21].

К сожалению, пациенты, страдающие от хронической почечной недостаточности (ХБП), часто сталкиваются с множеством осложнений и поражений различных органов и систем в результате уремии и интоксикации. Одним из распространенных осложнений у этих пациентов являются поражения различных участков желудочно-кишечного тракта, в частности, толстой и прямой кишки [17, 33, 66, 68, 69]. Согласно литературным данным, проблемы с желудочно-кишечным трактом наблюдаются у 4-8% пациентов с ХБП, и это явление может быть связано с широким использованием гемодиализа. Уремическая интоксикация может оказывать негативное воздействие на состояние кишечника и вызывать разнообразные проблемы, включая воспалительные изменения и дегенеративные процессы [12-16]. Следует подчеркнуть, что количество пациентов, страдающих

хронической почечной недостаточностью, еще выше, если учесть тех, у кого уровень креатинина в сыворотке повышен. В настоящее время наблюдается увеличение числа случаев токсической нефропатии, связанной с приемом определенных лекарств, употреблением суррогатных алкогольных напитков и другими факторами [2, 32, 37 50, 70]. В развитии почечной недостаточности играет важную роль нарушение взаимоотношений между канальцами и клубочками почек. Эрозивные и воспалительные поражения толстой кишки представляют собой актуальную проблему в области колопроктологии, поскольку они составляют до 16% всех случаев заболеваний слизистой оболочки толстой кишки. Благодаря применению современных эндоскопических методов диагностики, становится возможным раннее выявление и эффективное лечение этих поражений слизистой оболочки толстой кишки. Воспалительные и эрозивные поражения толстой кишки часто сопровождаются риском перфораций и кровотечений из дистальных отделов пищеварительного тракта, что может привести к серьезным осложнениям и высокой летальности. Тем не менее, стоит отметить, что такие поражения, несмотря на их серьезность, часто представляют собой поверхностные дефекты слизистой оболочки, которые не проникают в мышечный слой кишки и обладают способностью заживления без образования рубцов. Гиперазотемия, которая сопровождает хроническую почечную недостаточность, оказывает существенное воздействие на экскреторную функцию пищеварительной системы, включая желудочно-кишечный тракт и толстую кишку. Прогрессирование ХБП влечет за собой как функциональные, так и морфологические изменения в пищеварительной системе, включая дистальные участки, где наблюдаются существенные морфофункциональные изменения в толстой кишке [25-27, 155].

Некоторые заболевания, такие как хронические колиты, цирроз печени и хронические заболевания легких, часто являются предрасполагающими факторами для развития воспалительных и эрозивных поражений толстой кишки. По медицинским данным, считается, что одной из ведущих причин

поражения толстой кишки у пациентов с хронической почечной недостаточностью является нарушение микробиоценоза кишечника, известное как дисбактериоз [35, 102, 107, 108]. Дисбактериоз может привести к развитию лекарственных колитов, которые являются одними из основных факторов, способствующих воспалительным и эрозивным изменениям толстой кишки [20, 39, 44, 67, 112]. При хронической болезни почек наблюдается прогрессирующее дистрофических и атрофических изменений в слизистой оболочке толстой кишки. Это происходит вследствие воздействия гиперазотемии, связанной с накоплением азотистых продуктов, а также увеличением размеров так называемого "азотистого пула" в самой толстой кишке. Азотистый пул представляет собой область, где азотистые соединения накапливаются и оказывают токсическое воздействие на слизистую оболочку кишечника. Проведение биопсии и последующее морфологическое и гистологическое исследование при колоноскопии часто позволяют выявить распространение атрофии слизистой оболочки в дистальные участки толстой кишки у большинства пациентов с ХБП. Эти изменения могут быть ключевыми факторами, способствующими развитию воспалительных и эрозивных поражений в толстой кишке, что дополнительно ухудшает состояние пациентов [115-119]. На разных стадиях формирования хронической болезни почек наблюдается постоянное увеличение производства азотистых продуктов, что приводит к повреждению дистальных отделов пищеварительного тракта. Исследования свидетельствуют о том, что первоначальное повреждение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая толстую кишку, связано с нефрогенными процессами, то есть процессами, связанными с почечной недостаточностью [129-131]. Многие заболевания почек и хроническая почечная недостаточность оказывают существенное воздействие на функциональное состояние пищеварительной системы, особенно на дистальные отделы, что может вызвать развитие нефротической и, впоследствии, уремической колопатии. Таким образом, уремическая колопатия становится отправной точкой для функциональных и морфологических

нарушений, подверженных воздействию активных методов лечения ХБП [65,104].

1.2. Факторы риска толстокишечных осложнений у больных с хронической болезнью почек до и после трансплантации почки

Заболевания желудочно-кишечного тракта в совокупности с терминальной стадией почечной недостаточности представляет собой наиболее распространенные хронические заболевания. Согласно проведенным исследованиям, хроническая болезнь почек сопутствует этим заболеваниям в 70%-79% случаев и не зависит от метода диализа. Кроме того, частота желудочно-кишечных расстройств нарастает по мере увеличения продолжительности почечной недостаточности [6, 7, 8,147].

Было показано, что риск развития патологии нижних отделов желудочно-кишечного тракта увеличивается при диализе. Пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе, имеют более высокую распространенность кишечной непроходимости при спайках и грыжах брюшной полости. Также отмечается повышенный риск образования дивертикулов в нижних отделах желудочно-кишечного тракта и кровотечения у пациентов, проходящих гемодиализ. Кроме того, риск брыжеечной ишемии остается высоким у пациентов, находящихся на диализе, вне зависимости от выбранной модальности [48, 157].

Хотя имеются ограниченные данные о заболеваемости и распространенности поражений нижних отделов желудочно-кишечного тракта и кровотечений при почечной недостаточности, выявлено, что аденомы, карциномы и ангиодисплазии более часто наблюдаются среди пациентов с хронической болезнью почек, чем в общей популяции. Кроме того, у пациентов с поликистозом почек отмечается более высокая распространенность дивертикулеза и дивертикулита по сравнению с общей популяцией. Несмотря на сообщения об ассоциации ишемического колита с гемодиализом, пока не подтверждено увеличение распространенности этого заболевания у больных с почечной недостаточностью по сравнению с общей популяцией. Однако

дальнейшие исследования могут позволить найти ответы на этот вопрос [47,164].

Расстройства нижнего желудочно-кишечного тракта, которые имеют важное значение для пациентов, получающих диализное лечение, включают в себя ряд состояний: уремический колит (воспалительное заболевание толстой кишки, обусловленное нарушениями функции почек и характеризующееся воспалением слизистой оболочки толстой кишки), ишемическая болезнь кишечника (состояние, при котором кишечник получает недостаточное количество кровоснабжения, что может привести к тканевой некрозу и серьезным осложнениям), спонтанная перфорация толстой кишки (разрыв стенки толстой кишки без предварительного травматического воздействия, что может потребовать срочного хирургического вмешательства) фекальная закупорка (состояние, при котором происходит нарушение нормального прохождения кала через кишечник из-за обструкции или других проблем), Дивертикулярная болезнь (состояние, при котором в кишечной стенке образуются мешковидные выпуклости, называемые дивертикулами, которые могут воспаляться и вызывать болевые ощущения), ангиодисплазия - аномальные изменения кровеносных сосудов в кишечнике, которые могут вызвать кровотечение [51-53].

Хотя повышенный риск кровотечений из нижних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с хронической болезнью почек связан с аналогичными предрасполагающими факторами, сведения об этой проблеме остаются ограниченными. Понимание этиологии кровотечений из нижних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с ХБП также остается частично неясным, и большинство эпизодов кровотечения происходят спонтанно. Поскольку повторное кровотечение остается серьезной проблемой, необходимо изучить основные этиологические факторы, даже если кровотечение уже удалось остановить [106, 125]. Важно отметить, что для подготовки кишечника к эндоскопии нижних отделов не рекомендуется использовать осмотические слабительные средства, такие как фосфаты или

магний. Это связано с вероятностью опасного увеличения уровней фосфатов или магния в сыворотке крови, а также риском дальнейшей утраты остаточной функции почек у пациентов, получающих диализ [128, 131].

Уремический колит был обнаружен при вскрытии у пациентов, которые умерли от терминальной уремии и не получали заместительной почечной терапии. В ходе вскрытий были выявлены обширные язвы на слизистой оболочке толстого кишечника, включая псевдомембранозные изменения. Следует отметить, что данная патология обычно не наблюдается у пациентов, получающих регулярные процедуры диализа, и отсутствуют данные, указывающие на увеличение частоты поражения слизистой оболочки толстого кишечника при стандартной колоноскопии пациентов, проходящих неосложненный гемодиализ [61].

Острая мезентериальная ишемия и ишемический колит представляют собой серьезные причины острой сильной боли в животе у пациентов с почечной недостаточностью. Частота возникновения этих состояний у данной категории пациентов выше, чем у общей популяции, составляя от 0,09% до 0,2% на пациента в год. Особенно высокий риск таких осложнений наблюдается у пациентов, проходящих гемодиализ, где частота составляет от 0,3% до 1,9% на пациента в год, и несколько меньшей частотой у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, которая составляет 1,35% на пациенто-год [158].

Факторы, такие как пожилой возраст и сопутствующее обширное заболевание периферических сосудов, у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), связаны с более высокой распространенностью ишемических или инфарктных поражений кишечника в диализных популяциях [28]. В то время как эпизоды гемодинамической нестабильности и интрадиализной гипотензии считаются связанными с более высокой частотой острой мезентериальной ишемии у пациентов, проходящих гемодиализ. Кишечная ишемия или инфаркт кишечника у пациентов, получающих диализное лечение, могут проходить бессимптомно или сопровождаться болями в животе и желудочно-кишечным

кровотечением, которое может вызвать сосудистый коллапс [11]. Сильная боль чаще всего считается более вероятным проявлением мезентериальной ишемии, в то время как явное желудочно-кишечное кровотечение и легкая болезненность обычно характерны для ишемического колита. Эти признаки и симптомы играют важную роль в диагностике и оценке состояния пациентов с подозрением на кишечные осложнения при почечной недостаточности и диализе [9]. В ретроспективном анализе 15 пациентов с терминальной стадией ХБП, которые перенесли мезентериальную ишемию в течение 11-летнего периода, наиболее распространенным симптомокомплексом являлась комбинация следующих признаков: боль в животе, лихорадка, напряжение передней брюшной стенки и лейкоцитоз. Важно отметить, что диагноз подтверждался либо при колоноскопии (n=4), либо оперативном вмешательстве (n=11), а также при помощи компьютерной томографии с внутриконтрастным контрастированием (n=8), которая имела чувствительность 75% [146].

Симптомы мезентериальной ишемии могут иногда симулировать симптомы перитонита у пациентов, проходящих перитонеальный диализ. Это может привести к задержке начала соответствующего лечения и, как следствие, сопровождается очень высокой смертностью. Поэтому в случае клинического совпадения острой мезентериальной ишемии с перитонитом у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, требуется высокая степень подозрительности, чтобы своевременно и точно диагностировать данное заболевание. Увеличение уровня амилазы в сыворотке или диализном растворе, а также неразрешающийся грамтрицательный грибковый или полимикробный перитонит, несмотря на проведение соответствующей антимикробной терапии, должны вызвать подозрение на наличие острой мезентериальной ишемии. Эти признаки могут быть важными показателями для диагностики и лечения данного состояния у пациентов, особенно тех, которые находятся на перитонеальном диализе. Данные серии случаев показывают, что некоторые факторы и состояния могут быть связаны с повышенным риском развития острой мезентериальной ишемии или ишемического колита у пациентов. Эти

факторы включают: эпизоды интрадиализной гипотензии, применение еженедельного введения эритропоэтина и сосудосуживающих препаратов, эпизоды запоров, сосудистая кальцификация при визуализационных методах диагностики, тяжелый колит и правосторонние поражения, которые чаще встречались у больных с острой мезентериальной ишемией или ишемическим колитом [62]. Пациенты, получающие гемодиализ и страдающие сердечно-сосудистой патологией и атеросклерозом, считаются находящимися в группе повышенного риска развития острой мезентериальной ишемии. Когда кальцификация сосудов наблюдается у гемодиализных пациентов, сопутствующая мезентериальная патология была выявлена у 100% из них, в то время как у пациентов, не имевших признаков кальцификации, это состояние встречалось только у 49%. Это подчеркивает важность мониторинга сосудистой кальцификации у пациентов, находящихся на гемодиализе, особенно у тех, у кого уже имеются сердечно-сосудистые осложнения и атеросклероз [34, 73, 109].

Учитывая влияние атеросклероза в сочетании с интрадиализной гипотензией, неокклюзионная мезентериальная ишемия была выявлена в большинстве случаев у пациентов с почечной недостаточностью. В то время как в общей популяции такое состояние встречается только в 25-60% случаев. Это подчеркивает, что пациенты с почечной недостаточностью, особенно те, которые проходят гемодиализ и имеют атеросклероз, находятся в группе высокого риска для развития неокклюзионной мезентериальной ишемии. Смертность, связанная с острой мезентериальной ишемией у уремических больных очень высока и наблюдалась в 33-73% случаев. Правосторонний ишемический колит, сопровождавшийся как болевым синдромом, так и кровотечением (по сравнению с изолированным болевым синдромом) был ассоциирован с более тяжелым исходом и чаще наблюдался у пациентов, находящихся на гемодиализе [163].

Спонтанная перфорация толстой кишки при наличии дивертикулярной болезни или обструкции у большинства пациентов с нарушенной функцией

почек может возникнуть в связи с несколькими факторами, включая: в) применение антацидов, содержащих алюминий; б) использование бария при проведении диагностических исследований; в) наличие фекальных закупорок; г) обезвоживание у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Важно отметить, что этиология спонтанной перфорации в значительной части случаев остается неизвестной. Перфорация толстой кишки имеет более высокую летальность среди пациентов с уреимией в сравнении с пациентами без почечной недостаточности. У пациентов с острой болью в животе также следует рассматривать возможность данного диагноза. Каловый завал, возникающий на фоне бесконтрольного применения фосфат-связывающих средств, анальгетиков и препаратов железа, в сочетании с сопутствующими нарушениями моторики, изъязвлениями слизистой оболочки, кровотечениями, перфорациями, хронической диареей и малоподвижным образом жизни, представляет собой серьезное осложнение. Перфоративная язва возникает в результате давления, оказываемого на слизистую оболочку толстой кишки в результате скопления больших фекальных масс. Это воздействие может привести к некрозу тканей и формированию язвенных поражений, которые могут быть как изолированными, так и распространенными по всей протяженности толстой кишки. В большинстве случаев перфоративные язвы наблюдаются в ректо-сигмоидной области [160].

Угнетение моторики кишечника, ограничение потребления жидкости и использование препаратов, способствующих связыванию фосфата, увеличивают риск развития перфоративной язвы у пациентов с хронической болезнью почек. Нарушение моторики кишечника, вызванное угнетением, может способствовать образованию запоров, что в свою очередь увеличивает вероятность развития перфоративной язвы.

Хотя случаи перфорации являются редкими, трансмуральные язвы связаны с более высоким риском возникновения перфорации. Кроме того, у этих пациентов с целью исключения злокачественных новообразований должна проводиться биопсия слизистой оболочки кишечника, так как она играет

важную роль в диагностике и установлении оптимальной стратегии лечения. Ангиодисплазия представляет собой наиболее частую причину рецидивирующего кровотечения у пациентов, получающих диализное лечение. Она составляет от 19% до 32% всех случаев кровотечений среди пациентов, находящихся на диализе, в сравнении с 5% до 6% кровотечений в общей популяции. Таким образом, среди пожилых людей ангиодисплазия является причиной приблизительно 30% кровоизлияний в нижних отделах желудочно-кишечного тракта у пациентов, находящихся на гемодиализе [156].

Наиболее часто ангиодисплазии в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) встречаются в области слепой кишки и восходящей ободочной кишки. Кровотечение в этих случаях обычно характеризуется скрытым и периодическим характером, однако иногда может возникать массивное кровотечение. Эндоскопия является наиболее распространенным методом для диагностики ангиодисплазии. Колоноскопия обеспечивает тщательный осмотр слизистой оболочки толстой кишки с целью выявления артериовенозных аномалий развития. Однако при поражениях тонкой кишки может потребоваться применение более специализированных методов, таких как беспроводная капсульная эндоскопия, проталкивающая энтероскопия или более сложные и инвазивные процедуры, например, двухбаллонная энтероскопия или спиральная энтероскопия [151].

У некоторых пациентов диагноз ангиодисплазии может быть установлен при помощи артериографии. Дивертикулярная болезнь и перитонит (что характерно для перитонеального диализа) связаны с более частым обнаружением грибковых, полимикробных и культурально-негативных форм перитонита, при этом уменьшается частота грамположительного перитонита.

При граммотрицательных и полимикробных перитонитах крайне важно провести дифференциальный диагноз для исключения других возможных патологий, таких как острая брыжеечная ишемия, холецистит, аппендицит или дивертикулит. Это необходимо из-за высокой вероятности наличия скрытых микроперфораций кишечника или даже открытых перфораций [59, 60].

Правильная диагностика и дифференциальный диагноз играют важную роль в определении оптимального лечения и предотвращении осложнений у пациентов с ангиодисплазией и сопутствующими заболеваниями [10,64].

Частота дивертикулярной болезни у пациентов, получающих гемодиализ, обычно не увеличена, за исключением случаев, когда у пациентов имеется поликистоз почек. Дивертикулярная болезнь, ее проявления, диагностика и лечение в целом аналогичны тем, что наблюдаются у пациентов с почечной недостаточностью и в общей популяции.

Однако стоит отметить, что дивертикулярная болезнь у пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5 стадии) может иметь уникальные характеристики, отличные от пациентов без почечной недостаточности. Например, у этих пациентов часто наблюдается моложе возраст начала проявлений болезни (моложе 40 лет). Также характеризуется более тяжелым течением болезни, более высокой частотой развития калового перитонита у пациентов, получающих перитонеальный диализ, и более высокой частотой кровотечений в результате дисфункции тромбоцитов или антикоагулянтной терапии у пациентов на гемодиализе. Эти факторы часто требуют хирургического вмешательства для коррекции осложнений [141-144].

Дивертикулез является наиболее распространенной причиной желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих постоянный амбулаторный перитонеальный диализ. Несмотря на отсутствие данных о более высокой частоте дивертикулеза у данной категории пациентов по сравнению с общей популяцией, у этой группы больных повышен риск развития перитонита. Этот риск связан с наличием более чем десяти дивертикулов, размером дивертикулов более 10 миллиметров и одновременным наличием дивертикулов в восходящей, поперечной и нисходящей ободочной кишке. Предтрансплантационное выявление дивертикулита и других патологий, которые могут стать причиной послеоперационной перфорации толстой кишки, является крайне важным, учитывая высокую смертность (60%) в случае развития перфорации. Это связано с тем, что признаки и симптомы перитонита могут быть

затруднительными для диагностики у пациентов, получающих стероидные гормоны после трансплантации, как часть иммуносупрессивной терапии. Фактически, анамнез частых случаев дивертикулита рассматривается как относительное противопоказание к использованию перитонеального диализа в качестве метода заместительной почечной терапии [23, 151,152].

Частота кровотечений из нижних отделов желудочно-кишечного тракта, связанных с дивертикулезом, у пациентов с хронической болезнью почек обычно соответствует частоте в общей популяции, за исключением случаев пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек, которые находятся на поддерживающем диализе с регулярной системной гепаринизацией. Это специфическое лечение системным гепарином может увеличивать риск развития дивертикулярных кровотечений у данной категории пациентов. Перитонеальный склероз характеризуется утолщением брюшины, инкапсуляцией кишечника и симптоматикой, связанной с обструктивной кишечной непроходимостью. Инкапсулирующий перитонеальный склероз является редким осложнением перитонеального диализа, его частота составляет 0,0-4,4%, но он может быть летальным. Факторами риска, связанными с развитием инкапсулирующего склероза брюшины, считаются следующие: продолжительность периода, в течение которого пациент находился на перитонеальном диализе, длительное воздействие диализного раствора с высоким содержанием глюкозы, наличие рецидивирующего перитонита, переход от перитонеального диализа на гемодиализ и полное отсутствие остаточной функции почек [63, 154].

Инкапсулирующий перитонеальный склероз диагностируется на основе клинических проявлений, таких как раннее насыщение, ощущение полноты в животе, анорексия, тошнота, рвота, запор, диарея, потеря веса и прогрессирующее снижение эффективности перитонеального диализа, вызванное уменьшением способности брюшины к ультрафильтрации.

Для подтверждения диагноза также используются рентгенологические данные, результаты ультразвукового и компьютерного томографического исследования брюшной полости. Важно отметить, что ни один из этих методов не считается чувствительным или специфичным в отношении диагностики инкапсулирующего перитонеального склероза. Поэтому, для подтверждения диагноза исследования следует проводить в сочетании с клинической оценкой и анализом симптомов пациента. Хотя при амилоидозе, связанном с диализом, проявления поражения опорно-двигательного аппарата являются преобладающими, заболевание также может влиять на систему ЖКТ, что приводит к обширным отложениям амилоида по всему желудочно-кишечному тракту. Амилоидное поражение ЖКТ обнаруживают при проведении эндоскопической биопсии и ассоциируют с тяжелыми желудочно-кишечными осложнениями, такими как дилатация желудка и толстой кишки, паралитическая кишечная непроходимость, снижение моторики, спорадические кровотечения из слепой или сигмовидной кишки, перфорация толстой кишки и тотальный некроз кишечника [72, 76].

Идиопатический диализный асцит диагностируется, когда у пациентов, получающих поддерживающий гемодиализ, развивается асцит, и нет ясной первопричины этого состояния, что делает его диагнозом исключения. Это означает, что асцит развивается без определенной известной причины, и диагноз устанавливается после исключения других возможных причин [19].

При идиопатическом диализном асците также могут сопутствовать следующие проявления: кахексия (сильное истощение), объемная перегрузка, гипоальбуминемия (снижение уровня белка в крови) и недостаточность питания. В последние десятилетия частота развития идиопатического диализного асцита существенно снизилась благодаря улучшению методов гемодиализа, более эффективному контролю гомогидробаланса, повышению дозы диализа и улучшению нутритивного статуса пациентов. Однако патогенез идиопатического диализного асцита является многофакторным и включает в себя следующие аспекты:

- Хроническая объемная перегрузка, обусловленная задержкой жидкости в организме при нарушении ее выведения и застое в печени. Это может приводить к увеличению гидростатического давления в печеночных венах.
- Изменение проницаемости перитонеальной оболочки, что может способствовать задержке жидкости в брюшной полости.
- Нарушение лимфатической перитонеальной резорбции, что означает снижение способности организма удалять жидкость из брюшной полости.
- Способствующие факторы, такие как гипоальбуминемия (низкий уровень белка в крови), застойная сердечная недостаточность и гиперпаратиреоз (повышенное содержание паратгормона в крови) [13, 75].

Помимо правильной клинической оценки, диагностическими критериями для установления идиопатического диализного асцита служат следующие характеристики асцитической жидкости: она обычно имеет характерный соломенно-желтый цвет, высокое содержание белка (от 3 до 6 г/дл) и содержит от 25 до 1600 лейкоцитов в 1 мм³ жидкости. В процессе диагностики обычно проводятся интенсивные лабораторные исследования с целью исключения других возможных причин асцита. Поскольку симптомы и клинические проявления могут перекрываться с другими заболеваниями, такими как инфекции, рак, цирроз печени и другие состояния, проведение дополнительных исследований и исключение альтернативных причин асцита имеет важное значение для правильной диагностики и назначения соответствующего лечения. Для полной диагностики и исключения других патологий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и асцита часто необходимо провести лапароскопическое исследование. Это позволяет не только визуально оценить состояние внутренних органов и брюшной полости, но также взять биопсийные образцы для гистологического и культурологического анализа. Следует отметить, что идиопатический диализный асцит ассоциирован с неблагоприятным прогнозом. Летальность составляет приблизительно 45% среди пациентов в течение 15 месяцев с момента установления диагноза [74, 97, 156].

Изменения в нутритивном статусе могут оказывать значительное влияние на течение колоректальных осложнений у пациентов, получающих диализ. Эта категория пациентов подвержена глубоким метаболическим и нутритивным нарушениям, которые могут приводить к изменению энергетического баланса в хронической и стойкой форме. Методы диализа не всегда способны полностью корректировать уремическое состояние, и это может оказывать негативное воздействие на питательный статус пациентов. Наличие недостаточности питания при диализе выявляется у 18-75% пациентов, в зависимости от метода оценки нутритивного статуса. Высокая смертность в этой категории пациентов частично связана с такими факторами [95, 132].

Колоректальные осложнения являются одной из главных причин развития заболеваний и смертности у людей с ослабленным иммунитетом. После трансплантации органа одним из наиболее распространенных осложнений является диарея, которая может привести к прекращению иммуносупрессивной терапии. Эта проблема может быть вызвана как бактериальными, вирусными или паразитарными причинами, так и лекарственными препаратами, используемыми в посттрансплантационном периоде. Калицивирусы могут стать причиной длительной диареи, которая может быть остановлена при снижении дозы иммунодепрессантов [58, 71, 94, 148,].

Вирус простого герпеса является редкой причиной колита у реципиентов трансплантата. Эпизоды диареи возникают в 12,6% случаев, и чаще всего они ассоциируются с инфекционными процессами (в 41,5% случаев) или приемом лекарств (в 34% случаев). Симптомы диареи могут начаться через несколько месяцев после трансплантации и длиться многие годы. Эти проявления могут быть вызваны болезнью Крона, а также инфекционными заболеваниями, включая сальмонеллезную инфекцию. У пациентов с сальмонеллезным гастроэнтеритом наблюдается значительно более высокая частота бактериемии по сравнению с трансплантированными пациентами, не страдающими от данного заболевания.

Campylobacter jejuni, бактерия, которая вызывает гастроэнтерит и диарею, является одной из главных бактериальных инфекций, передаваемых через пищу. Ее эпидемиология подобна сальмонеллезу, и клинический синдром, связанный с этой инфекцией, включает в себя фебрильную гипертермию (повышенную температуру тела), диарею, тошноту и рвоту. При анализе кала у 70-85% пациентов можно обнаружить лейкоциты и следы крови. Наличие лейкоцитов свидетельствует о воспалительном процессе в кишечнике, вызванном *Campylobacter jejuni*. Цитомегаловирусный колит представляет собой состояние, при котором наблюдается фебрильный синдром с диареей, которая может сопровождаться кровотечением, перфорацией кишечника, ишемическим колитом, и/или развитием токсического мегаколона. В исследовании, где было проведено обследование 580 пациентов после трансплантации почки, было выявлено шесть случаев ЦМВ-колита, при которых летальный исход наступил у двух пациентов. Особое внимание следует уделить тому факту, что диарея, характерная для ЦМВ-колита, может возникать вследствие применения иммунодепрессантов. Эти лекарства воздействуют на иммунную систему и могут нарушать баланс кишечной микрофлоры, что делает пациентов, особенно после трансплантации органа, более уязвимыми перед данной инфекцией [15, 98, 138].

Колоректальные осложнения после трансплантации почки могут возникать как непосредственно после операции, так и в отдаленном послеоперационном периоде, и связаны с биологическими изменениями, связанными с иммуносупрессивной терапией. Ранние осложнения, такие как ишемия толстой кишки, псевдомембранозный колит, кровоизлияния или инфекции, могут быть вызваны лечением острого отторжения почечного трансплантата. Осложнения, которые могут возникнуть после трансплантации почки, включают в себя разнообразные состояния, такие как дивертикулез, кишечная непроходимость, колит и развитие новообразований. Среди них, дивертикулез представляет собой наиболее распространенное осложнение,

отмечающееся чаще всего в течение первого года после проведения трансплантации почки.

Важно отметить, что осложнения после трансплантации почки могут возникнуть как в ранних послеоперационных периодах, так и в отдаленные сроки. Примером такого рода осложнений является дивертикулит, который может осложниться перфорацией кишечника, образованием абсцессов или появлением свищей. Данный вид осложнения был зафиксирован примерно у 1,1% пациентов с трансплантированной почкой. Уровень заболеваемости колоректальными новообразованиями среди пациентов после трансплантации почки составляет 12,6% случаев. Факторами риска являются возраст на момент операции, предтрансплантационная спленэктомия, предтрансплантационная неоплазия в анамнезе и курение сигарет [82, 84-88].

Факторы, способствующие возникновению колоректальной неоплазии, могут быть различными. Одним из таких факторов является дисплазия толстой кишки, которая может появляться после трансплантации органов. Кроме того, важную роль играет продолжительность колита (воспалительного заболевания кишечника), особенно если она превышает 10 лет, что может увеличить вероятность развития колоректальной неоплазии.

Еще одним существенным фактором риска в контексте оценки состояния пациентов, подвергшихся трансплантации почки, является панколит, который характеризуется обширным поражением всей области толстого кишечника. Также наблюдается повышенная частота дивертикулярной болезни и риска перфорации кишечника у пациентов, которые перенесли трансплантацию почки на фоне поликистозной болезни собственных почек. Тем не менее, несмотря на обнаруженные выше факторы риска, механизмы развития колоректальной неоплазии пока остаются недостаточно понятными, и четкие объяснения данного явления до настоящего времени не установлены. Поэтому исследование и выявление этих факторов риска, а также выяснение механизмов возникновения колоректальной неоплазии представляют собой важную задачу для науки и

медицины. Понимание этих аспектов позволит разработать более эффективные профилактические стратегии и методы лечения данного заболевания.

1.3. Влияние методов заместительной почечной терапии на гастроинтестинальные осложнения до и после трансплантации почки

Наблюдается увеличение частоты гастроинтестинальных поражений у пациентов, получающих активные методы лечения ЗПТ [118, 134]. Эти патологические изменения в слизистой оболочке пищеварительного тракта служат важными доказательствами воздействия активных методов коррекции хронической почечной недостаточности на организм пациента. Патоморфологические нарушения в данной области играют существенную роль в клинической практике и требуют дополнительного изучения для определения наиболее эффективных методов профилактики и лечения этих осложнений. У 9% пациентов, умерших в прошлом в результате лечения диализом, была необходимость в проведении ваготомии с пилоропластикой или гастрэктомии из-за обнаружения язв гастродуоденальной зоны [57]. Эти данные бесспорно свидетельствуют о значительном распространении симптоматических язв у данной группы больных. У пациентов, получающих диализ, были обнаружены менее тяжелые формы поражения дистальных участков пищеварительного тракта, которые не характерны для "уремической" группы пациентов, подвергающихся лечению перитонеальным диализом. Кроме того, у пациентов, перенесших перитонеальный диализ, обычно выявлялись распространенные внутрибрюшные спайки.

Исследователи, сталкиваясь с частыми случаями кровотечений и перфораций у пациентов с хронической болезнью почек после проведения активных методов лечения, включая трансплантацию почек, обратили свое внимание на распространенность эрозивно-язвенных дефектов и их патогенез. Дефекты слизистой оболочки, такие как эрозии, язвы и ангиодисплазия, локализуются не только в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, но

также в его дистальной части и могут представлять собой источник профузного кровотечения [120].

Даже без явных клинических симптомов, скрытая кровопотеря из язв пищеварительного тракта наблюдается у 6,2-7,3% больных. На основании результатов активного исследования аутопсийных данных за последние 50 лет, можно сделать вывод о том, что хронический гемодиализ играет определенную и значительную роль в развитии патологий пищеварительной системы [145] при лечении хронической болезни почек. Чаще всего эти поражения связаны с дефектами слизистой оболочки дистальной части пищеварительной системы [118, 153].

Связывание кровотечений с хронической болезнью почек у пациентов обусловлено дисфункцией тромбоцитов и нарушениями в сосудах. Вопросы осложнений ХБП, возникающих на фоне гемодиализной терапии, наиболее тщательно изучены в литературе. В целом, появление дефектов слизистой пищеварительного тракта является серьезным осложнением у пациентов со ХБП при проведении гемодиализа. Даже при применении регионарной гепаринизации, риск развития профузного кровотечения значительно увеличивается, и также может возникнуть риск перфорации язвы с незаметными клиническими проявлениями [166].

Патогенез поражения пищеварительного тракта у пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП), получающих заместительную почечную терапию, представляет собой сложный процесс, который требует дополнительных исследований для полного понимания. Развитие воспалительных поражений в дистальных отделах пищеварительного тракта может быть связано с несколькими факторами, включая: дисбактериоз, уремическую интоксикацию, желудочную гипертензию, снижение общетрофических и дисциркуляторных функций. Известно, что гемодиализная терапия частично компенсирует уремию, что в свою очередь снижает потребность в дополнительной функции толстой кишки, связанной с выведением азотистых шлаков. В этом контексте желудок начинает выполнять

свою секреторную функцию, включая секрецию слизи, соляной кислоты (НС1) и пепсина. Однако такое изменение может оказывать негативное воздействие на слизистую оболочку дистальных отделов пищеварительного тракта. [41, 42, 43, 44, 45, 46, 90]. Пациенты, страдающие хронической болезнью почек (ХБП) и получающие заместительную терапию, могут иметь различный уровень желудочной секреции, которые варьируются от ахлоргидрии (отсутствие соляной кислоты) до гиперхлоргидрии (повышенная секреция соляной кислоты) Заместительная терапия также может сопровождаться удалением из крови системных и местных гормонов, включая ингибиторы желудочной секреции. Это может привести к заметному снижению желудочной секреции в период до проведения диализа. Необходимо учитывать, что поражение слизистой оболочки пищеварительного тракта может быть вызвано не только факторами агрессии, но и трофическими и дисметаболическими изменениями, связанными с уремическим синдромом. Поражение пищеварительного тракта может проявляться диспепсическими расстройствами, а также атрофическими изменениями в слизистой оболочке толстой и прямой кишки. Учитывая множество факторов, влияющих на состояние пациентов с хронической почечной недостаточностью, важно проводить дополнительные исследования и наблюдения для более полного понимания этого процесса и его последствий [36,].

Нарушение моторно-эвакуаторной функции толстой кишки может быть вызвано как запором, так и дисбактериозом. В настоящее время все больше пациентов с хронической почечной недостаточностью подвергаются трансплантации почки в качестве метода лечения. Однако этот процесс не лишен рисков, и в посттрансплантационном периоде часто наблюдаются серьезные осложнения, связанные с пищеварительной системой [39-43, 124].

Из анализа доступных литературных источников видно, что у большинства пациентов (до 62,6%) возникают проблемы с функцией пищеварительной системы после трансплантации почки. Тем не менее, несмотря на эти вызовы, этот метод лечения становится все более

распространенным в клинической практике на протяжении последних 30 лет [121].

Полная реабилитация и возможность ведения привычного образа жизни являются основными преимуществами трансплантации почки по сравнению с длительной гемодиализной терапией. Однако, несмотря на все эти преимущества, посттрансплантационные гастроинтестинальные осложнения встречаются достаточно часто, и кровотечения в частности могут представлять чрезвычайную угрозу для жизни пациента. Наиболее распространенные осложнения, связанные с пищеварительной системой, наблюдаются в раннем послеоперационном периоде, обычно в первые 3-4 месяца после трансплантации, когда иммунная система еще не полностью восстановилась, и функция почечного трансплантата не полностью восстановлена. Использование мощных иммуносупрессантов и возможное отторжение трансплантата значительно увеличивают риск развития осложнений пищеварительной системы. Согласно имеющейся статистике, смертность в таких случаях может варьироваться от 0,75% до 60% [77- 81, 112, 165].

Стоит отметить, что, несмотря на разнообразные механизмы возникновения эрозивных поражений пищеварительного тракта в контексте хронических заболеваний, у пациентов с трансплантированной почкой выявляются дополнительные факторы, способствующие развитию язвенной болезни [150]. Степень воздействия стресса на пациентов с хронической почечной недостаточностью и лечением гемодиализом на поражение дистальных отделов пищеварительного тракта является важным фактором, однако после трансплантации почки стресс играет еще более значимую роль. В основе ишемического колита, который встречается у пациентов, обращающихся к колопроктологу, а также у тех, кто перенёс трансплантацию почки, лежит особое сегментарное поражение толстой кишки.

Дефицит кровообращения в стенке кишки может возникнуть в результате атеросклеротического повреждения артериальной дуги Риолана, сахарного диабета, узелкового периартрита и артериальной гипотонии, что в дальнейшем

может привести к нарушению кровообращения в толстой кишке. Иммуносупрессивная терапия, включая применение больших доз стероидных гормонов, играет значительную роль в развитии эрозивных поражений пищеварительного тракта после трансплантации почки. В литературе описаны случаи возникновения так называемых "стероидных язв" как результат применения глюкокортикостероидов при лечении различных заболеваний. Последние годы значительное число исследователей обращает внимание на ишемически-реперфузионный синдром, который проявляется у пациентов после травматических операций, а также трансплантации почки - при этом микроциркуляция имеет огромное значение. Микроциркуляторный кровоток является важным механизмом, который затрагивают 17 различных заболеваний при заболевании толстой кишки.

Динамические межклеточные взаимодействия играют важную роль в защитной реакции живой системы организма на внешние и внутренние агрессивные воздействия, такие как травмы, ожоги, а также воздействие эндо- и экзотоксинов. Этот процесс осуществляется через активацию иммунных компонентов, которые вырабатывают провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-8 и ФМО α . Однако, необходимо учитывать потенциальную угрозу для жизненно важных функций эндотелиальных клеток организма, которая возникает в результате синдрома реперфузии. Механизм ишемии-реперфузии представляет собой сложный процесс взаимодействия иммунных клеток и клеток других систем организма, и требует более глубокого исследования, а также разработки методов для предотвращения его негативных последствий. Среди частых причин нарушения функций пищеварительного тракта после трансплантации почки выделяются три взаимосвязанные группы повреждающих факторов:

- Механические факторы, которые проявляются через нарушение эвакуации содержимого толстой кишки при наличии дисбактериоза и лекарственных запоров.

- Нейрогуморальные факторы, которые приводят к нарушению иннервации и всасывательной функции толстой кишки из-за различных причин, таких как гиперазотемия и ишемические повреждения.
- Токсические факторы, вызванные гиперазотемией, воздействием лекарственных препаратов и оксидантным стрессом, возникающим вследствие нарушения микроциркуляции [135-137].

В современных условиях проблемы, связанные с родственным донорством, становятся все более острыми. Морфофункциональные изменения в донорской почке являются причиной посттрансплантационных осложнений. Для предотвращения и лечения посттрансплантационных осложнений необходимы эффективные меры профилактики и терапии. Сейчас основным направлением лечения эрозивно-язвенных поражений пищеварительного тракта является сочетание фармакотерапии и применения терапии ХБП [92].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что причины возникновения эрозивно-язвенных поражений тесно связаны с явлением желудочной гиперсекреции. В связи с этим, зачастую, в качестве эффективных средств для борьбы с язвенными поражениями предлагают использовать H₂-гистаминовые рецепторные блокаторы или блокаторы протонной помпы. Эти препараты способны уменьшить выработку соляной кислоты в желудке, что приводит к замедлению развития язв и способствует их заживлению [91, 99, 111, 113, 133]. Однако, несмотря на значительные достижения в области применения консервативных методов лечения, следует отметить, что, временами, возникают осложнения в виде профузных кровотечений, которые представляют серьезную медицинскую проблему. Такие ситуации требуют немедленного вмешательства и выбора оптимального пути для прекращения кровотечения. В таких случаях специалисты обращаются к гемостатической терапии, предпринимают меры по применению эффективных эндоскопических методов для успешной остановки кровотечения, что позволяет сохранить жизнь и здоровье пациентов. Если же подобные методы, как гемостатическая терапия и эндоскопические приемы, оказываются неэффективными и не способны

справиться с профузным кровотечением, то в таких критических случаях, при которых жизнь пациента остается в серьезной угрозе, может возникнуть неотложная потребность в хирургическом лечении.

Таким образом, изучение патогенеза повреждений толстой кишки у пациентов с ХБП после трансплантации почек имеет большое значение. Глубокое понимание патогенетических механизмов помогает разработать новые и эффективные методы профилактики и лечения, что позволит улучшить результаты лечения, выживаемость трансплантата.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

В рамках нашего исследования был проведен анализ клинических наблюдений и результатов лечения 120 пациентов, которым были выполнены операции по трансплантации почки с последующим проведением реабилитационных мероприятий в государственном учреждении «Национальный научный центр трансплантации органов и тканей человека (ННЦТОиТЧ) Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан в период с 2014 по 2021 годы. Подробная характеристика исследуемых пациентов с распределением их по возрастным и половым категориям приведена в таблице 2.1.

Таблица 2.1. - Распределение больных с хронической болезнью почек по полу и возрасту (n=120)

Пол	Возраст (в годах)					Итого
	18-20	31-40	41-50	51-60	61 и старше	
Мужчины	42 (35,0%)	21 (17,5%)	6 (5,0%)	5 (4,2%)	2 (1,7%)	76 (63,3%)
Женщины	20 (16,7%)	15 (12,5%)	6 (5,0%)	2 (1,7%)	1 (0,8%)	44 (36,7%)
Всего	62 (51,7%)	36 (30,0%)	12 (10,0%)	7 (5,8%)	3 (2,5%)	120 (100%)

Примечание: процент возраста к количеству больных

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о явном доминировании пациентов молодого возраста в исследуемой группе. Так, подавляющее большинство составили пациенты мужского пола возрастной категории 18-20 лет, число которых составило 35%. Такая же тенденция

просматривается и среди женщин, где 16,7% от общего числа больных также принадлежали к возрастной группе 18-20 лет.

Стоит отметить, что в данной выборке также присутствовали пациенты среднего возраста. Так, мужчины в возрасте 31-40 лет составляли 27% от общего числа мужчин, в то время как женщины в этой же возрастной группе составляли 34% от общего числа женщин. Женщины от 41-50 лет составляли 13% от общего количества женщин, а мужчины в этой же возрастной группе - 7,8% от общего количества мужчин. Самая малочисленная группа - возраст 61 и старше, при этом в нее входили всего 5% мужчин и 2,3% женщин. В 97,5% наблюдениях возраст пациентов составил от 18-50 лет.

Наличие ХБП у этого контингента больных устанавливали на основании исследования скорости клубочковой фильтрации, уровня креатинина в крови и УЗИ. У всех пациентов с ХБП имело место терминальная стадия согласно классификации С.И. Рябова, Б.Б. Бондаренко (1976)

Показанием к трансплантации почек является ХБП в терминальной стадии, а ее развитие связано с разнообразными патологиями (таблица 2.2).

Таблица 2.2. - Причины ХБП у больных с трансплантированной почкой (n=120)

Характер заболевания	Количество	%
Хронический гломерулонефрит	58	48,33%
Хронический пиелонефрит	52	43,33%
Амилоидоз почек	7	5,83%
Сахарный диабет	3	2,5%
Всего	120	100%

Примечание: процент этиологической причины к количеству больных

Так, в 58 (48,33%) наблюдениях причиной ХБП являлся хронический гломерулонефрит, у 52 (43,33%) хронический пиелонефрит, у 9 (7,5%), амилоидоз почек у 7 (5,83%) и сахарный диабет у 3 (2,5%).

Важно отметить, что в данном исследовании все пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) до проведения трансплантации почки были под наблюдением и лечились в течение 5-10 лет. В это время они получали консервативное лечение, которое включало в себя различные методы заместительной почечной терапии. Это означает, что пациенты прошли длительный процесс медицинского ухода и поддержки, направленный на сохранение и улучшение функции почек до того, как им была предоставлена возможность трансплантации.

Этот период лечения и наблюдения является важным аспектом исследования, поскольку он предоставляет информацию о долгосрочных стратегиях управления ХБП и подготовке пациентов к трансплантации почки. Такой подход может быть критически важным для обеспечения успешной трансплантации и долгосрочного благополучия пациентов с ХБП (таблица 2.3).

Таблица 2.3. - Распределение больных с аллотрансплантацией почек в зависимости от характера лечения (n=120)

Метод лечения	Количество	%
Хронический гемодиализ	70	58,33%
Перитонеальный диализ	10	8,33%
Консервативное лечение	40	33,33%
Всего	120	100%

Примечание: процентное соотношение к количеству больных, получавших методы заместительной почечной терапии

Из представленной таблицы в 70 (58,33%) наблюдениях пациенты получали лечение методом хронического гемодиализа, 10 (8,33%) пациентов получали перитонеальный диализ и 40 (33,33%) больных получали консервативные методы коррекции ХБП.

Необходимо отметить, что в данном исследовании у большинства пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 5-й стадии (что составляет n=51, или 42,5% от общего числа пациентов) были выявлены и дополнительные

сопутствующие заболевания. Эти сопутствующие заболевания могут оказывать негативное воздействие на результаты трансплантации почек и требуют особого внимания и управления в рамках медицинского ухода.

Данный аспект становится важным при анализе и интерпретации данных исследования, поскольку наличие сопутствующих заболеваний может увеличивать сложность процесса трансплантации и влиять на итоговый результат.

Это может потребовать более индивидуализированного и комплексного подхода к лечению и уходу за пациентами, а также оценку рисков, связанных с трансплантацией почек в данной подгруппе пациентов (таблица 2.4).

Таблица 2.4. - Сопутствующие заболевания у больных с ХБП 5С (n=51)

Название заболевания	Количество	%
Хронический холецистит	12	23,53%
Хронический колит	10	19,61%
Неспецифический язвенный колит	2	3,92%
ИБС. Стенокардия напряжения	11	21,57%
Хронический бронхит	10	19,61%
Сахарный диабет	6	11,76%
Всего	51	100%

Примечание: процент сопутствующей патологии к количеству больных

Как видно из представленной таблицы, анализ сопутствующих заболеваний у пациентов в рамках данного исследования позволяет выявить разнообразный спектр состояний, которые сопровождали хроническую болезнь почек. Определенные сопутствующие заболевания были выявлены у значительной части пациентов. Хронический холецистит был отмечен у 12 (23,53%) пациентов, что свидетельствует о распространенности этого состояния среди исследуемой группы.

Хронический колит был зарегистрирован у 10 (19,61%) пациентов, что также указывает на его относительную распространенность. НЯК был выявлен

у 2 пациентов (3,92%), что характеризует его как менее распространенное состояние среди исследуемой группы. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), включая стенокардию напряжения, была обнаружена в 11 случаях (21,57%), что указывает на важность мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП.

Хронический бронхит был зарегистрирован в 10 наблюдениях (19,61%), что подчеркивает значение оценки состояния дыхательных путей у этой группы пациентов. Сахарный диабет был диагностирован у 6 реципиентов (11,76%), что подчеркивает важность контроля уровня глюкозы в крови у пациентов с ХБП, так как диабет может оказывать влияние на состояние почек и их функцию.

На непосредственные результаты трансплантации почек влияют множество факторов. Важно учитывать, что не только сопутствующие заболевания пациентов и количество компонентов иммуносупрессивной терапии оказывают влияние на успешность операции и долгосрочные результаты, но также имеет критическое значение состояние донорских почек до их трансплантации.

Имеющиеся изменения в донорских почках могут оказать существенное воздействие на результаты трансплантации. Это включает в себя как структурные и функциональные аспекты, так и наличие скрытых заболеваний в тканях почек донора.

На сегодняшний день, область трансплантологии столкнулась с острой проблемой нехватки донорских органов. Эта серьезная проблема привела к устойчивому увеличению количества пациентов, находящихся в списке ожидания на трансплантацию органов.

Для решения данной кризисной ситуации, мы в нашей клинике успешно применяем метод трансплантации почек от маргинальных доноров (таблица 2.5). Этот подход оказался эффективным и способствует расширению доступа пациентов к жизненно важным трансплантациям.

Таблица 2.5. - Возрастная характеристика доноров (n=120)

Возраст донора	Количество	%
От 18 до 30 лет	10	8,33%
От 30-40 лет	5	4,17%
От 40-50 лет	5	4,17%
55-60 лет	35	29,17%
60-70 лет	35	29,17%
70-и старше	30	25,0%
Всего	120	100%

Примечание: процентное соотношение возраста доноров к количеству

В каждом из исследуемых случаев в нашем медицинском центре проводилась родственная трансплантация почек. Важно отметить, что у 70 больных, что составляет 58,33% от общего числа случаев, мы успешно провели трансплантацию почек от маргинальных доноров, возраст которых превышал 55 лет.

По результатам нашего исследования, мы выявили, что в разные периоды, начиная с 1-го и до 6-ти месяцев после аллотрансплантации почек, у 32 пациентов, что составляет 26,67% от общего числа, возникли осложнения, связанные со структурой и функцией дистальных отделов толстой кишки (таблица 2.6).

В 28 (87,5%) случаях в этих наблюдениях отмечали различной степени выраженности кишечные кровотечения, в 4 (12,5%) случаях отмечали перфорации, из них язв тонкой кишки в 2 (6,25%) случаях и 2 (6,25%) толстой кишки. Применение комплексных консервативных методов позволило у 26 (81,25%) больных остановить кишечное кровотечение, в 2 (6,25%) наблюдениях прибегали к эндоскопическому гемостазу. При перфоративных язвах во всех случаях выполняли лапаротомию, которая сопровождалась летальным исходом в 2 (6,25%).

Таблица 2.6. - Осложнения со стороны дистальных отделов толстой кишки у больных с ХБП после трансплантации почки (n=32)

Осложнение	Количество	%
Кишечные кровотечения	28	87,5%
Перфорация язв толстой кишки	4	12.5%
Всего	32	100%

Примечание: процентное соотношение возраста доноров к количеству

Важно отметить, что из 32 случаев (что составляет 26,67%) осложнений, возникших со стороны дистальных отделов пищеварительного тракта, в 29 случаях (или 90,63% от общего числа) пациентам были пересажены почки от маргинальных доноров. Также стоит отметить, что в 95% случаев, эти осложнения развивались на фоне массивированной иммуносупрессивной терапии, острого криза отторжения и сниженной функции почечного трансплантата. Эти факторы свидетельствуют о сложности многоуровневого медицинского ухода, который необходим для мониторинга пациентов после аллотрансплантации почек.

2.2. Методы исследования

В своей работе при поступлении пациентов с пятой стадией хронической болезни почек в клинику ГУ "ННЦТОиТЧ" МЗ и СЗН РТ руководствовались клиническими рекомендациями Общероссийской общественной организации "Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации" с целью подтверждения диагноза ХБП и её стадии, а также оценки остаточной функции почек. Для определения показателей клиренса эндогенного креатинина мы использовали метод пробы Реберга-Тареева. Этот метод является одним из стандартных способов оценки функции почек и их способности выводить креатинин из организма. Он представляет собой важный инструмент в медицинской диагностике, который позволяет измерить скорость, с которой креатинин, продукт обмена в организме, удаляется через почки.

После получения данных, мы провели расчет показателей клиренса эндогенного креатинина. Эти показатели отражают важные аспекты функции почек и помогают нам выявить нарушения и заболевания почек на ранних стадиях.

Метод расчета скорости клубочковой фильтрации основан на учете общей площади поверхности тела пациента и является важным инструментом для оценки функции почек. Этот метод использует специальную формулу, которая учитывает несколько ключевых параметров, включая массу тела пациента, его возраст, пол, и общую площадь поверхности тела. Для расчета необходимо выполнить следующие шаги:

Определить индекс массы тела (ИМТ) пациента по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$.

Рассчитать общую площадь поверхности тела пациента по формуле Дубуэ-Мостеллера: $S \text{ тела (м}^2) = 0,007184 \times \text{рост (см)}^{0,96-61} \times \text{масса тела (кг)}^{0,409}$.

Используя пол и возраст пациента, определить коэффициент Врукшанская для мужчин и женщин:

Для мужчин: $\text{Врукшанская} = 49,7 - 0,243 \times \text{возраст (лет)} + 0,203 \times \text{масса тела (кг)} + 0,174 \times \text{рост (см)}$.

Для женщин: $\text{Врукшанская} = 4,5 - 0,095 \times \text{возраст (лет)} + 0,107 \times \text{масса тела (кг)} + 0,336 \times \text{рост (см)}$.

Рассчитать скорость клубочковой фильтрации по формуле: $\text{СКФ (мл/мин)} = S \text{ тела (м}^2) \times \text{Врукшанская}$.

Таким образом, метод расчета скорости клубочковой фильтрации в соответствии с общей площадью поверхности тела пациента позволяет оценить функциональное состояние почек и установить наличие или отсутствие их заболеваний.

Для диагностики кровотока и состояния слизистой ткани в области толстого кишечника мы использовали видеокколоноскопии (ВКС). Данный метод осуществлялся с применением современного эндоскопического

оборудования от фирмы Olympus, модели типа GIF-TYPE-K. Этот метод был разработан и предложен в 1977 году Савельевым, Буяновым и Балалыкиным.

В процессе проведения ВКС, мы имели возможность точно диагностировать местоположение язвы, измерить ее диаметр и оценить состояние слизистой ткани толстого кишечника.

Для определения степени выраженности уремического колита в 9 случаях использовалась эндоскопическая ультразвуковая диагностика (ЭУС) на аппарате Hitachi Pentax.

Для определения объема потери крови мы использовали важные клинические показатели, такие как гематокрит, концентрация гемоглобина и глобулярный объем. Эти параметры предоставляют информацию о составе крови и могут быть использованы для оценки объема потери крови у пациентов.

Для расчета объема потери крови мы применяли специальные формулы, которые учитывали полученные данные.

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

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

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

Для проведения комплексного анализа состояния пациентов, мы выполнили биохимический анализ крови, в рамках которого определяли различные параметры, включая электролиты, холестерин, β -липопротеиды, общий белок и функциональные тесты печени.

Электролиты, такие как калий (K^+), натрий (Na^+), кальций (Ca^{2+}) и фосфор (P^{3+}), были определены при помощи специальных реагентов, которые образовали соответствующие комплексы с ионами электролитов в образцах крови. После этого проводилось измерение оптической плотности полученных образцов. Эти измерения позволяли коррелировать оптическую плотность с

концентрацией ионов электролитов, что предоставляло важную информацию о балансе электролитов и состоянии организма пациентов.

Для определения концентрации холестерина и β -липопротеидов, мы проводили биохимический анализ крови, используя специальные химические реагенты. Эти реагенты образовывали соответствующие комплексы с липопротеидами и холестерином в образцах крови. Далее, мы измеряли оптическую плотность полученных образцов, и результаты измерений коррелировали с концентрацией холестерина и β -липопротеидов.

Для определения концентрации общего белка в образцах крови мы использовали химический реагент, который взаимодействует с белками и образует специфический комплекс. Далее, проводилось измерение оптической плотности полученного образца, и результаты измерений коррелировались с концентрацией общего белка в крови. Этот метод анализа общего белка в крови позволял нам получить важную информацию о белковом составе организма пациентов.

Для оценки функции печени и выявления повреждения клеток печени мы проводили функциональные тесты, включая определение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в образцах крови. АЛТ и АСТ являются биохимическими маркерами повреждения клеток печени, и их уровни могут использоваться для оценки состояния печени и выявления патологий. После проведения тестов, мы измеряли оптическую плотность полученных образцов крови, и полученные результаты коррелировались с концентрацией АЛТ и АСТ в крови.

Метод определения показателей токсичности проводили спектрофотометрическим способом на основе измерения коэффициента оптической плотности пептидов средних молекулярных масс при двух длинах волн: $\lambda = 254$ нм и $\lambda = 280$ нм. Данный метод был разработан Н.Е. Габриэляном в 1981 году и в его основе лежит закон Бугера-Ламберта, согласно которому интенсивность поглощения света в прозрачной среде зависит от концентрации вещества, его коэффициента поглощения и толщины слоя вещества. При

проведении спектрофотометрических измерений проба пептидов помещается в спектрофотометр, в котором отсчитывается коэффициент оптической плотности при длине волны 254 нм (имеющейся в качестве характеристики аминокислотных остатков тирозина и триптофана) и 280 нм (характеристики аминокислотного остатка тирозина).

Сравнительный анализ указанных показателей позволяет выявить наличие токсичности в пробе, поскольку при избыточном содержании определенных аминокислотных остатков возникает усиление этих показателей, что свидетельствует о наличии токсичности в образце. В результате измерений можно получить количественную оценку уровня токсичности и установить влияние на группу молекул пептидов как с целью научно-исследовательских задач, так и в медицинской практике.

Выживаемости парамеций ($LD = 100\%$ ВВП) определяли по методу Г.А. Пафонова и соавт. (1980) путем оценки выживаемости парамеций в зависимости от концентрации вещества, находящегося в среде. Для этого проводятся эксперименты, в которых на парамеций действует различное количество вещества в течение определенного времени. После этого определяется количество выживших парамеций и вычисляется процент выживаемости при каждой концентрации вещества. Графические данные о проценте выживаемости и концентрации вещества помещаются на графике, на котором можно определить LD - концентрацию вещества, при которой процент выживаемости равен 100% ВВП.

Определяли уровни мочевины уреазным методом при этом метод основан на способности фермента уреазы разлагать мочевины на аммиак и углекислый газ. Для проведения анализа необходимо взять определенную порцию мочи и добавить в нее реактив, содержащий уреазу. Затем смесь инкубируется при определенной температуре и время, после чего мочевина разлагается и выделяется аммиак, который затем обнаруживается с помощью индикатора.

Определяли уровень креатинина по Яффе, который основан на реакции окисления креатинина креатинингидразой, при которой образуется

креатининовый аргентом. Для проведения анализа необходимо взять определенную порцию крови или мочи и добавить в нее реактив, содержащий креатинингидразу. Затем смесь инкубируется при определенной температуре и время, после чего креатинин превращается в креатининовый аргентом, который затем обнаруживается с помощью спектрофотометра.

Определяли циркулирующие иммунные комплексы методом, основанным на обнаружении и количественном определении антител, связанных с белками комплемента. Для проведения анализа необходимо взять определенную порцию крови и добавить в нее реактив, содержащий комплемент. Затем смесь инкубируется при определенной температуре на время, после чего измеряется количество связанных антител с помощью иммуноферментного анализа.

Определяли некротические тела, при этом метод был основан на обнаружении и количественном определении ДНК, высвобождающейся из клеток при некрозе. Для проведения анализа необходимо взять определенную порцию крови и добавить в нее реактив для выделения ДНК. Затем смесь инкубируется при определенной температуре на определенное время, после чего измеряется количество ДНК с помощью спектрофотометра.

Метод определения уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), включая диеновый конъюгат (ДК) и малоновый диальдегид (МДА), по методу Д.М. Стального и Т.Г. Гаришвили (1977) основан на использовании реактивов, которые взаимодействуют с продуктами перекисного окисления липидов и образуют специфические пигменты. Для определения уровня ДК сыворотка крови смешивается с реактивом, содержащим трехпроцентный тиобарбитуровый кислотный раствор и двенадцатипроцентный триэтиламинный раствор. Смесь инкубируется в течение 30 минут при 80 градусах Цельсия, затем охлаждается и центрифугируется. Верхний слой смеси переносится в новую пробирку и измеряется оптическая плотность при длине волны 532 нм.

Для определения уровня МДА сыворотка крови смешивается с реактивом, содержащим 0,67% тиобарбитуровую кислоту и 10%

трифторуксусную кислоту. Смесь инкубируется в течение 60 минут при 90 градусах Цельсия, затем охлаждается и центрифугируется. Верхний слой смеси переносится в новую пробирку и измеряется оптическая плотность при длине волны 532 нм.

Уровень супероксиддисмутазы (СОД) в сывороточной крови определялся по методу Е.К. Дубинина (1988). Метод основан на способности СОД ингибировать окисление аминифенила в присутствии пероксида водорода. Реакция происходит в щелочной среде в течение 2 минут при комнатной температуре. Измерение оптической плотности пробы проводится при 505 нм в течение 30 секунд. Уровень СОД вычисляется по стандартной кривой, построенной на основе измерений оптической плотности стандартных растворов.

Определение эндотелиальной дисфункции основывалось по показателям фактора Виллебранда, эндотелина-1 и С-реактивного белка (СРБ) основан на анализе уровня этих биомаркеров в крови. Фактор Виллебранда - это гликопротеин, который участвует в процессе сгущения крови. Этот белок продуцируется эндотелиоцитами и может служить маркером эндотелиальной дисфункции. Эндотелин-1 - это пептид, который также продуцируется эндотелиоцитами и может участвовать в регуляции кровяного давления и сосудистого тонуса. С-реактивный белок - это белок, который продуцируется печенью в ответ на воспалительные процессы в организме. Повышение уровня СРБ также может свидетельствовать о наличии эндотелиальной дисфункции.

Кроме того, при оценке эндотелиальной функции также использовали анализ кислотно-основного состояния и газов крови в артериальной и смешанной венозной крови. Это позволяет оценить уровень кислорода и углекислого газа в крови, а также рН значение крови. Для этого используется микрометод Аструпа и аппарат рН/Blood Gas/Electrolyte. Эти показатели могут свидетельствовать о нарушении кровотока и работе сердечно-сосудистой системы, что может быть следствием эндотелиальной дисфункции.

Также определяли время свертывания крови по Ли-Уайту (ВСК) - метод, который позволяет оценить скорость образования тромба в крови. Он основывается на измерении времени, которое требуется для образования тромба при добавлении реагента в кровь. АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) - метод, который оценивает работу внутренней системы свертывания крови. Он основывается на времени, которое требуется для образования тромба после введения реагента.

Протромбиновый комплекс по методу Квика (ПК) - метод, который позволяет оценить работу внешней системы свертывания крови. Он основывается на измерении времени, необходимого для образования тромба при добавлении реагента в плазму крови.

МНО (международное нормализованное отношение) - метод, который применяется для стандартизации результатов протромбинового времени. Он позволяет поддерживать одинаковую чувствительность и точность результатов при изменении уровня ингибиторов свертывания крови.

Уровень фибриногена, определенный гравиметрическим способом по Рутбергу, в усовершенствованном варианте по Котовщиковой и Федоровой (КФГ) - метод, позволяющий определить уровень фибриногена в плазме крови, который является одним из главных белков, участвующих в свертывании крови. Показатель активности антитромбина-III по методу Morbetet Wenterstei (АТ-III) - метод, который оценивает уровень активности антитромбина-III, который является главным ингибитором свертывания крови. Фибринолитическая активность цельной крови, измеренная по способу Кузника и Котовщикова (ФАК) - метод, который позволяет оценить активность системы фибринолиза, которая участвует в разрушении тромбов.

Количественное определение Д-димера по тестам ELISA (ИФА) - метод, который позволяет определить уровень Д-димера, который является продуктом разрушения тромбов и позволяет оценить активность системы свертывания крови.

Метод Сали используется для измерения уровня гемоглобина в крови. Для этого берется капля крови и помещается на стеклянный предметный стек с раствором гемоглобина. Затем проводится сравнение цвета раствора и цвета капли крови.

Метод Панченко использовали для измерения уровня гематокрита в крови. Для этого берется микрокапиллярная трубка, которая заполняется кровью до трети объема, а затем спинка трубки герметично закрывается воском и помещается в центрифугу. Уровень гематокрита определяется по высоте осадка эритроцитов в трубке.

Количество эритроцитов и тромбоцитов определяли с помощью камеры Горяева. Для этого берется капля крови и наносится на поверхность камеры Горяева. Затем проводится подсчет числа эритроцитов и тромбоцитов в единице объема крови.

Состояние вязкости крови измеряется с помощью аппарата Вискозиметр ВК-4. Для этого берется капля крови и помещается в кювету аппарата. Путем изменения скорости движения кюветы измеряется вязкость крови. СОЭ, общий белок, альбумины и глобулины определяли с использованием общепринятых методов биохимических анализов крови.

Также проводили рентгенографические исследования органов грудной клетки и УЗИ абдоминальных органов и малого таза при поступлении больных.

Лечение пациентов с ХБП 5 стадией основывали на клинических рекомендациях ассоциации нефрологов Российского диализного общества (2012-2019гг.). Данные рекомендации включали в себя использование процедур гемодиализа и гемодиализации, а также индивидуальный подход к гипотензивной терапии, особенно в случае наличия альбуминурии.

Целевые уровни систолического и диастолического артериального давления у пациентов с ХБП 5 стадии зависели от степени выраженности альбуминурии. Для достижения оптимального уровня артериального давления потребовалось индивидуальное подбор препаратов, но не допускалось падение уровня систолического артериального давления ниже 120 мм рт.ст.

Процедуры гемодиализа (включая гемодиализацию) проводились не менее трех раз за неделю. Для достижения оптимального результата процедуру можно было увеличить в случае некорректируемой фосфатемии, нарушений нутритивного статуса, заметной нестабильности состояния гемодинамики или невозможности достижения целевого уровня АД за 4 часа процедуры.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II использовались в качестве основных антигипертензивных препаратов для коррекции артериальной гипертензии у пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью (ХБП) и наличием альбуминурии или протеинурии. Если уровни альбумина и/или протеина в моче соответствовали классификации А2-А3 без наличия артериальной гипертензии, то применение этих препаратов также включалось в общую лечебную схему.

А для контроля эндокринных нарушений щитовидной железы или сахарного диабета были использованы соответствующие клинические рекомендации, разработанные Российским обществом эндокринологов и Российской ассоциацией эндокринологов соответственно. Консервативную терапию желудочно-кишечных нарушений осуществляли, исходя из клинических рекомендаций Российского гастроэнтерологического сообщества (2012 – 2018 гг.).

2.3. Статистический анализ данных

Анализ данных в программе IBM SPSS Statistics был проведен с использованием количественных данных. Для оценки параметров исследования при нормальном распределении был использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) методом параметрической оценки. Первоначально была проведена проверка однородности групп, с использованием Levene's test. Далее, в зависимости от полученных результатов эксперимента, оценка была произведена путем анализа F-критерия Фишера при однородных дисперсиях, либо по F-критерию Уэлча при разнородных

дисперсиях. Если были выявлены статистически значимые различия между группами, то проводился post-hoc анализ. В зависимости от состояния дисперсий использовались критерий Тьюки или критерий Геймса-Хауэлла для выполнения оценок. Для оценки статистически значимых изменений в показателях использовался пороговый уровень $p < 0,05$. В итоге были получены результаты, которые позволяют оценить степень значимости различий между группами в исследуемой выборке.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ, ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТОЛСТОЙ И ПРЯМОЙ КИШКЕ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ДО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК

Научные сведения и литературные источники ясно указывают на значимые изменения, происходящие в толстой и прямой кишке при прогрессировании хронической болезни почек.

3.1. Анализ результатов клинических и лабораторных методов исследований у больных с хронической болезнью почек

Изучение клинических проявлений у пациентов, страдающих ХБП, выявило, что у 74 (61,67%) из общего числа 120 пациентов были различные жалобы (таблица 3.1).

Таблица 3.1. - Жалобы пациентов, имеющих воспалительные и эрозивные поражения толстой и прямой кишки при ХБП (n=74)

Предъявляемая жалоба	Количество	%
Снижение аппетита	68	55,83%
Расстройства стула:	72	60,0%
Запоры	49	40,83%
Поносы	17	14,17%
Чередование запоров и поносов	6	5,0%
Боли в животе	56	46,67%
Мелена	4	3,33%
Метеоризм	12	10,0%

Примечание: количество жалоб, превышающее число больных, объясняется тем, что у одного больного в ряде случаев имело место несколько жалоб

У 56,67% пациентов, страдающих ХБП, отмечалось снижение аппетита различной степени тяжести, а 72 (60,0%) - предъявляли жалобы на нарушения стула. Среди прочих симптомов 39 пациентов страдали от запоров, 17 (14,17%) от поноса и в 6 случаях беспокоились о чередовании запоров и поносов. Между тем, болевые ощущения различной степени тяжести в животе имели место у 46,67% пациентов с ХБП. Лишь в 4 случаях у пациентов отмечали мелену, а в 12 случаях - метеоризм. Исследование причин для снижения аппетита и расстройств стула было проведено в связи с уремической интоксикацией. Жалобы на мелену (n=4) в общей сложности связаны с применением пациентами препаратов железа.

Детализация и изучение причин снижения аппетита и расстройства стула было связано с уремической интоксикацией. Жалобы на мелену (n=4) в основном были связаны с применением пациентами препаратов железа.

При объективном исследовании пациентов с ХБП нами были получены более подробные информации подтверждающих поражение толстого кишечника (таблица 3.2).

Таблица 3.2. - Объективные данные осмотра органов пищеварительного тракта у больных с ХБП (n=74)

Исследуемый признак при осмотре	Количество	%
Пониженное питание	12	10,0%
Обложенность языка	34	28.33%
Субиктеричность склер	45	37.5%
Болезненность в эпигастрии	34	28.33%
Болезненность по ходу толстой кишки	54	45%
Болезненность в правом подреберье	35	29.17%
Увеличение печени	22	18.33%
Увеличение селезенки	6	5%

Примечание: количество жалоб, превышающее число больных, объясняется тем, что у одного больного в ряде случаев имело место несколько жалоб

При объективном осмотре у большинства пациентов встречались обложенность языка белым налетом – в 34 (28.33%) наблюдениях. При осмотре пациенты пониженного питания встречались в 10 % случаях.

При пальпации живота в 34 (28,3%) наблюдениях отмечали болевые ощущения по ходу толстой кишки, в 54 (45%) наблюдениях в эпигастральной области и в 12 в правом подреберье. Различной степени выраженности увеличение печени (n=3) и селезенки (n=2) отмечали у 5 больных с хронической болезнью почек.

При исследовании лабораторных показателей крови, наряду с изменениями характерных для ХБП выражающийся повышением уровня креатинина, мочевины и различной степени выраженности СКФ до 20% (больше в терминальной стадии ХБП). Гиперкалиемия обнаружена у 57 (47.5%) больных и находилось в пределах 5,4-7,0 ммоль/л. Гипопротеинемия и гиперхолестеринемия были обнаружены в 68% и 54% случаев соответственно. При этом уровень общего белка оставался в пределах от 53,6 до 64,7 г/л, а уровень холестерина - между 5,4 и 11,4 ммоль/л. В 7% наблюдений отмечалось повышение аминотрансфераз, общего билирубина и щелочной фосфатазы (ЩФ) у 9% больных, страдающих ХБП и поражением пищеварительного тракта.

Отмечается, что анемия в качестве осложнения ХБП проявляется часто и особенно ярко в терминальной стадии заболевания. В результате наших наблюдений была зарегистрирована различная степень анемии у всех 120 пациентов. Повышение СОЭ наблюдалось у 45% пациентов и составляло от 16 до 62 мм/час.

Таким образом, клиническое проявление поражений толстой кишки атипичное и весьма скудное. Показатели лабораторных данных, больше подтверждают степень изменений обусловленной гиперазотемией.

3.2. Анализ результатов эндоскопического и рентгенологического исследования толстой и прямой кишки у больных с хронической болезнью почек

На сегодняшний день среди объективных методов исследования эндоскопические методы являются наиболее высокоинформативными для выявления патологии толстой кишки. Комплексному колоноскопическому обследованию и ректороманоскопии были подвергнуты 52 пациента из 74 больных с ХБП, которые предъявляли различные жалобы со стороны толстой и прямой кишки (таблица 3.3).

Таблица 3.3. - Результаты эндоскопического исследования тонкой кишки у больных с ХБП (n=52)

Характер эндоскопических изменений толстой кишки	Количество	%
Нефротический колит	18	34.62%
Эрозивно-язвенный уремический колит	14	26.92%
Спастический колит	6	11,54%
Хронический колит	14	26.92%
Всего	52	100%

Примечание: % к общему количеству больных

При выполнении колоноскопии в 14 (26,92%) наблюдениях определяли наличие гиперемии слизистой левой и правой половины толстой кишки, в ряде случаев отмечали контактную кровоточивость (рисунок 3.1) характерную для «нефрогенного» колита.

Значительное прогрессирование гиперазотемии сопровождалось эрозивными поражениями толстой кишки уремического генеза. Эрозии

охватывали лишь слизистую оболочку толстой кишки (рисунок 3.2). Данное явление диагностировано у 10 (19,23%) пациентов.

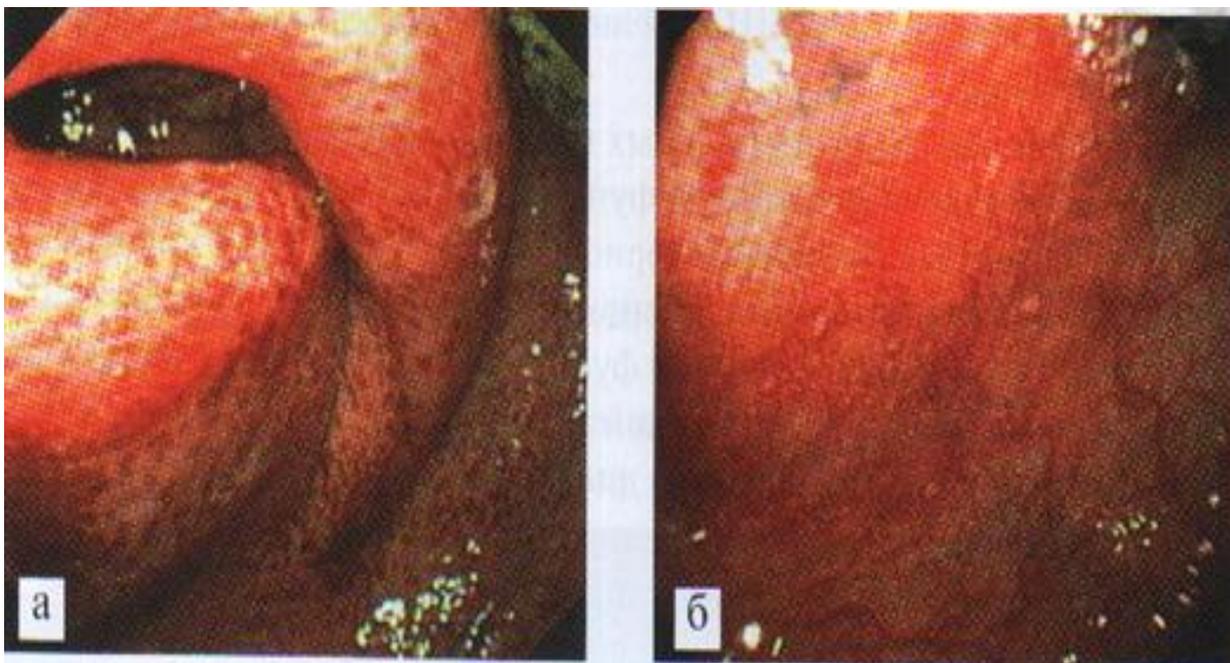


Рисунок 3.1. - Нефротический колит. Сохранен сосудистый рисунок.

А) сегментарный отек слизистой Б) пятнистая слизистая

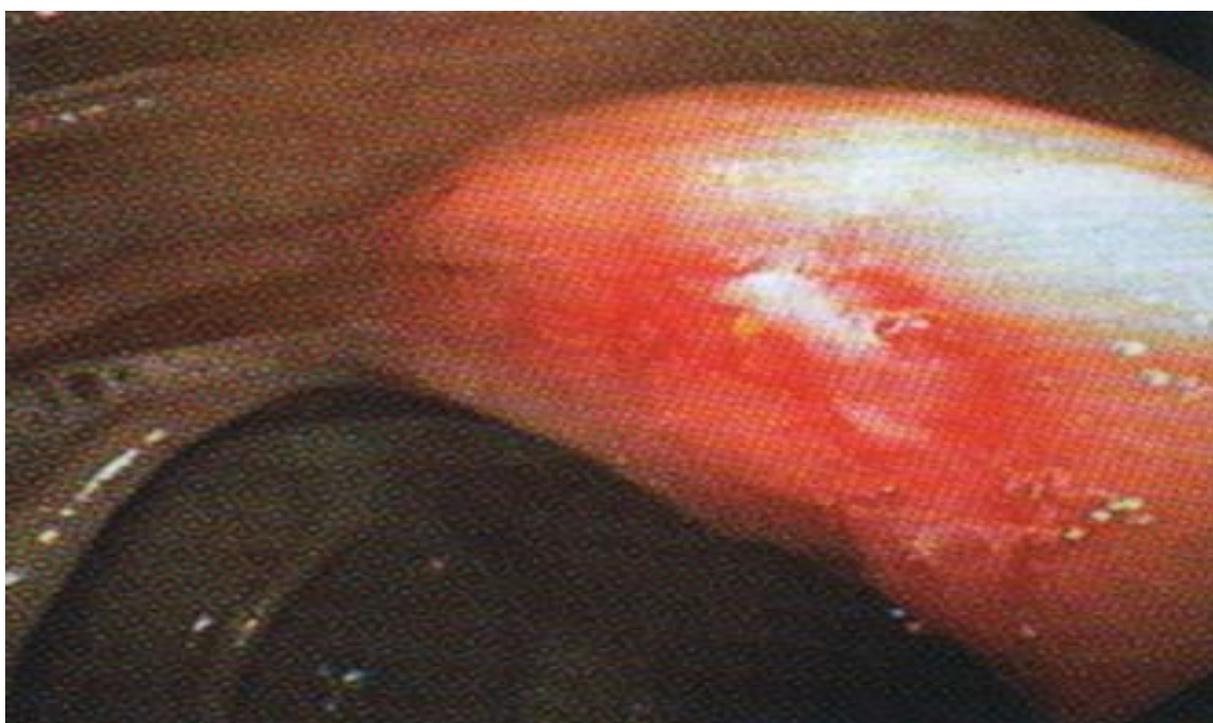


Рисунок 3.2. - Эрозивный уремический колит

В 6 (11,54%) случаях определяли признаки спастического уремического колита (рисунок 3.3). У 4 (7,69%) больных во время колоноскопии наряду с эндоскопическими признаками хронического колита диагностировали недостаточность баугиновой заслонки. Комплексное рентгенологическое исследование с контрастированием толстой кишки проведено у 18 больных.

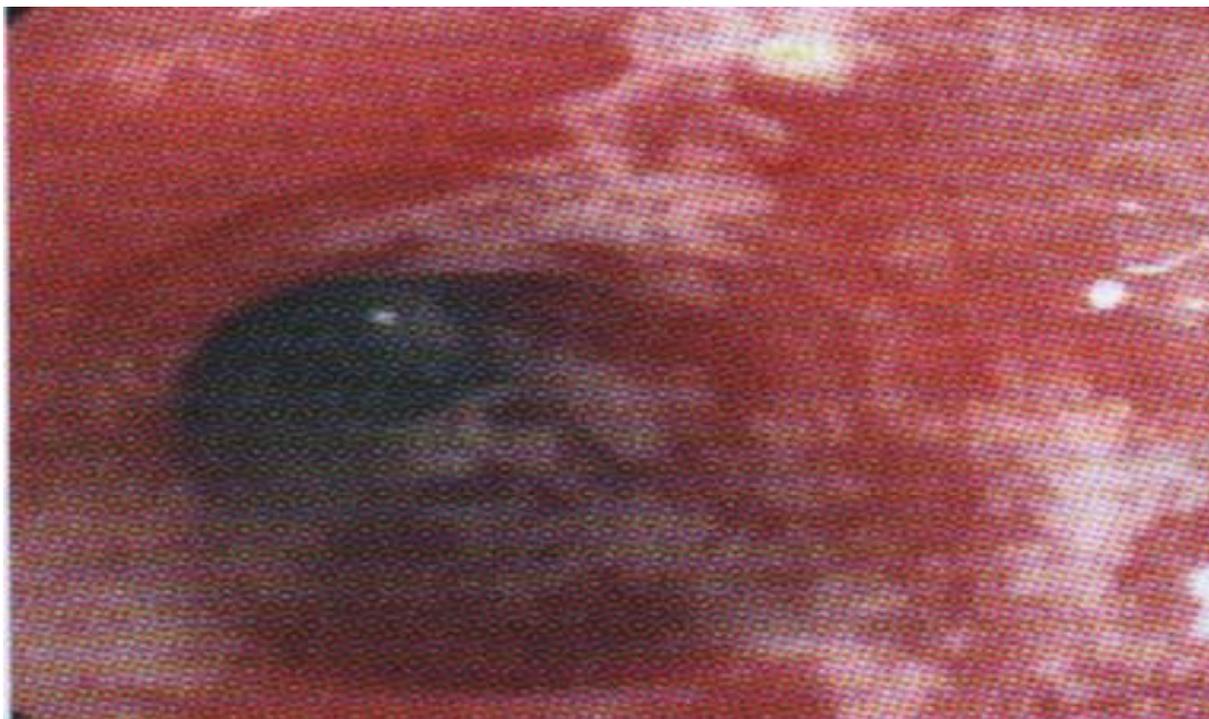


Рисунок 3.3. - Уремический колит

При интерпретации результатов в 8 наблюдениях выявили рентгенологические признаки нефротического колита (рисунок 3.4).

На полученных ирригограммах поперечно-ободочная, нисходящая ободочная и сигмовидная колита имеют вид «шнура» вследствие стойкого спазма (стрелки).

В 6 случаях при рентгенологическом исследовании толстой кишки выявляли явления хронического колита (рисунок 3.5), что обусловлена повреждающими действиями азотистых шлаков. При этом тонус толстой кишки был понижен, гаустры сглажены контрастированная кишка имела вид «трубки». После опорожнения выявлялся перестроенный рельеф слизистой оболочки по продольному типу.

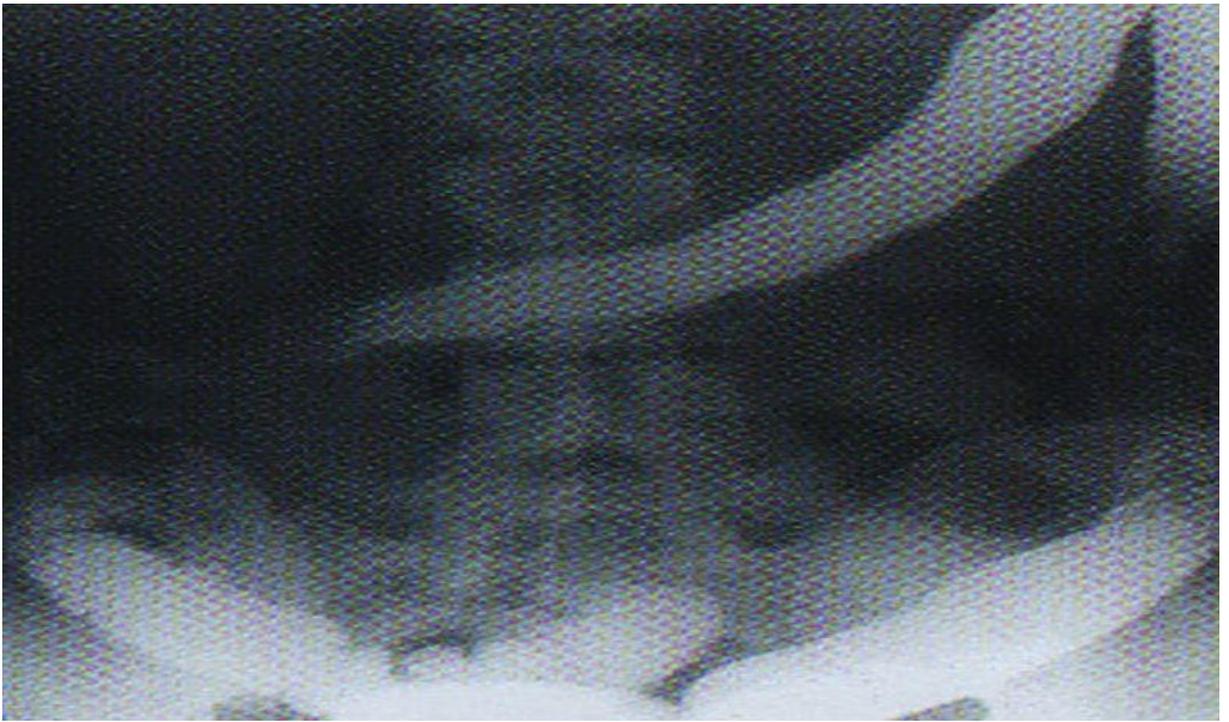


Рисунок 3.4. - Нефрогенный колит



Рисунок 3.5. - Хронический уремический колит

Таким образом, эндоскопические и рентгенологические методы исследования позволяют выявить в слизистой оболочке толстой и прямой кишок при ХБП характерные морфологические изменения при «нефротическом» и «уремическом» колите.

3.3. Комплексное ультразвуковое исследование толстой кишки у больных с хронической болезнью почек

В настоящее время внедрение в клиническую практику ультразвуковых методов исследования позволило в значительной степени улучшить качество диагностики многих заболеваний органов брюшной полости в том числе и толстой и прямой кишок. Комплексному УЗ-исследованию подвергли 35 пациентов с ХБП и 20 добровольцев, у которых определяли нормальные эхографические данные (таблица 3.4). В остальных 4 наблюдениях выявляли признаки мегадолихосигмы с явлениями сегментарного колита.

Таблица 3.4. - Эхографические признаки нормальной толстой кишки (M±m)

Отдел ободочной и прямой кишки	Размер толстой кишки					
	Длина (см)	Диаметр просв. (см)	Толщина стенки (мм)	Высота складок (см)	Длина гаустр (см)	Подел в просвет кишки (см)
Слепая кишка	5,7±0,02	5,5±0,02	3,2±0,01	1,8±0,01	1,6±0,01	3,9±0,03
Восходящая кишка	12,3±0,05	4,3±0,03	3,1±0,01	1,3±0,03	1,5±0,05	4,0±0,02
Поперечный отдел	46,9±0,1	3,8±0,02	3,1±0,02	1,2±0,01	1,4±0,01	3,0±0,02
Нисходящий отдел	21,4±0,07	3,3±0,02	3,2±0,02	0,9±0,01	1,1±0,02	4,5±0,2
Сигмовидная кишка	42,1±0,1	2,5±0,09	3,0±0,01	1,0±0,06	1,0±0,01	4,2±0,02
Ректо-сигм. отдел	4,8±0,02	2,8±0,02	3,3±0,01	1,2±0,01	1,4±0,01	3,9±0,02
Прямая кишка±	10,8±0,01	4,6±0,02	3,9±0,02	1,2±0,01	1,3±0,01	3,8±0,01

Результаты трансабдоминального УЗИ позволили в 14 наблюдениях выявить «нефротический» колит (рисунок 3.6).



Рисунок 3.6. - УЗИ толстой кишки. Нефротический колит.

Спазмированный участок восходящего отдела (1) в виде симптома «гладкостенной трубки», слепая кишка (2). Декомпенсированная стадия нефротического запора

У 12 пациентов с «уремическим «колитом» на УЗ-сканограммах определялось сглаженность гаустрации с расширением ее просвета и истончением ее стенок. Сглаженность, расширение с атонией, 1) слепая кишка с гаустрацией 2) печеночный угол восходящего отдела.

В 6 наблюдениях у пациентов с ХБП и выраженной азотемии наряду с истончением стенок тонкой кишки и выраженного «нефротического» колита отмечали наличие недостаточности баугеновой заслонки (рисунок 3.7).

Ирригоскопия является рентгенологическим методом исследования, который позволяет оценить состояние нижних отделов желудочно-кишечного тракта, и всегда позволяет достоверно выявить недостаточность баугиниевой заслонки, так как контрастный раствор может быть неравномерно распределен по кишечнику. В этом случае, использование цветового доплеровского картирования также становится эффективным методом для диагностики недостаточности баугиниевой заслонки. Этот метод позволяет визуализировать

кровоток в этой области и определить наличие обратного тока кишечного содержимого в тонкую кишку, что является основным признаком недостаточности баугиниевой заслонки.

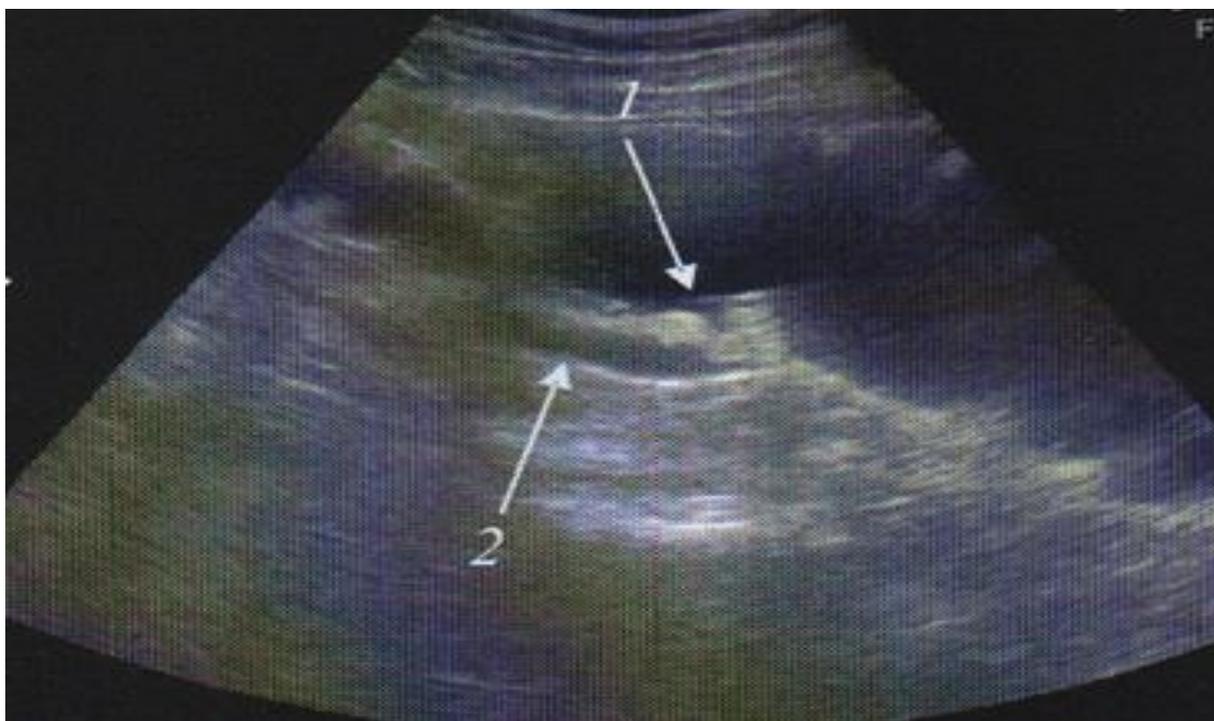


Рисунок 3.7. - Недостаточность баугиниевой заслонки без пролабирования створок. Симптом «шалаша» наполнение жидкостью тонкая кишка, ретроградный запрос (1) накопление жидкости толстой кишки

Цветовое доплеровское картирование является надежным и безопасным методом для диагностики функциональных нарушений баугиниевой заслонки.

Для выявления недостаточности баугиниевой заслонки выполняли ирригоскопию в качестве контраста использовали физиологический раствор. При использовании цветового доплеровского картирования наличие недостаточности баугиниевой заслонки диагностировали эффективно.

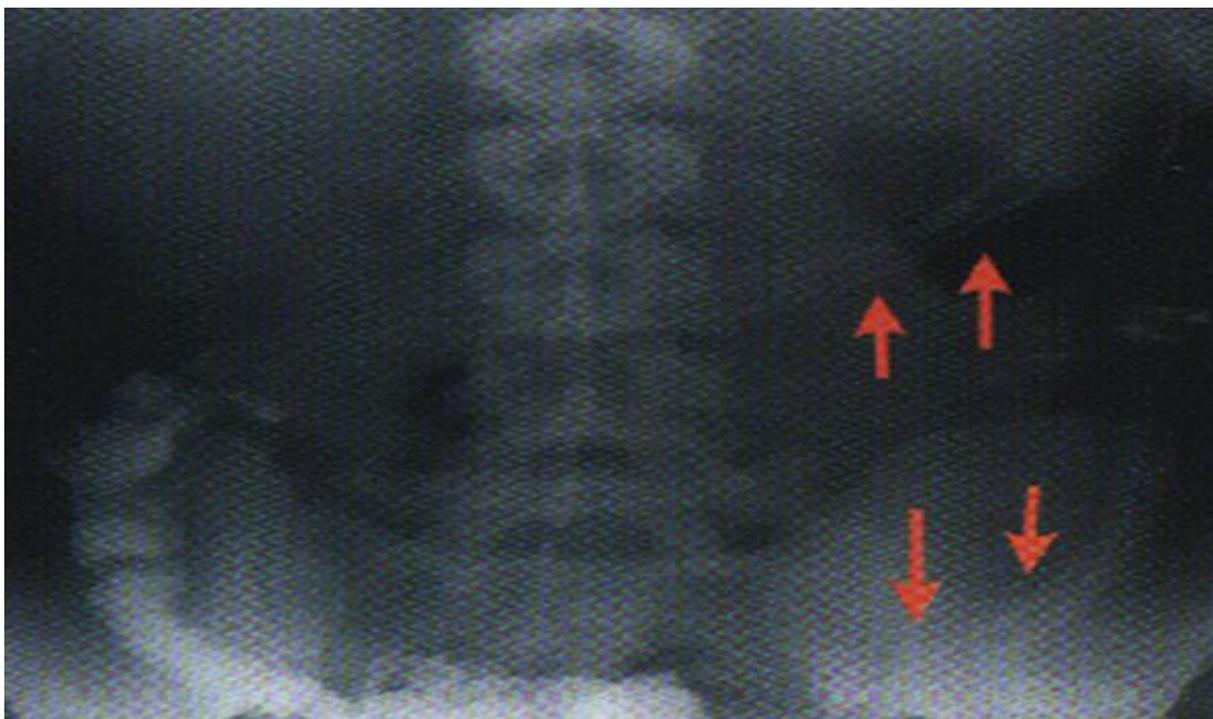


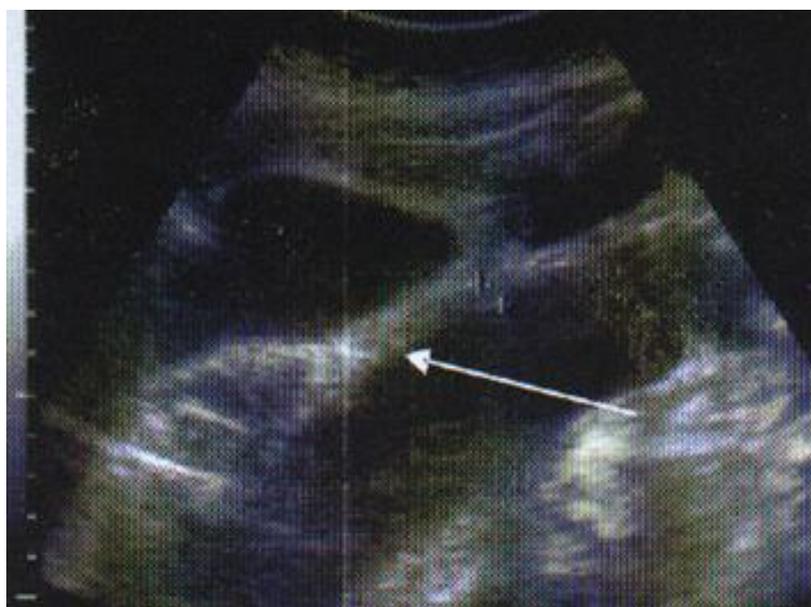
Рисунок 3.8. - Динамика выброса кишечного содержимого из слепой кишки в тонкую ретроградно

В трех наблюдениях при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании были диагностированы утолщение стенок ампулярного и ректосигмоидального отделов прямой кишки (рисунок 3.9) с размытостью и ее контуров.

Это может быть признаком развития воспалительного процесса в соответствующих участках кишечника, таких как дивертикулит или ректосигмоидит. Кроме того, эти изменения могут быть связаны с опухолевыми поражениями кишечника. Для выявления причины изменений необходима ретроспективная оценка анамнеза пациента, а также проведение дополнительных исследований, таких как компьютерная томография и МРТ исследование. Важно направить пациента на последующую консультацию у гастроэнтеролога для определения оптимального плана лечения.



а)



б)

Рисунок 3.9. - УЗИ прямой кишки. Ампулярная и ректосигмоидная отделы: а)-поперечное сканирование, б)- продольное сканирование.

Утолщение стенки до 9 мм и размытостью ее контуров, потеря послойности

Результаты эндоректальной сканирования у больных с ХБП показало наличие различной степени выраженности изменений в слизистой прямой кишки (таблица 3.5).

Таблица 3.5. - Характеристика эхографических и гемодинамических изменений в слизистой оболочке прямой кишки у больных с ХБП (M±m)

Показатель	Нефротический колит (n=14)	Уремический колит (n=10)	p
Толщина слизистой оболочки (см)	0,61±0,04	0,25±0,04	<0,001
Толщина мышечной слизистой оболочки (см)	0,2±0,4	0,19±0,03	>0,05
Пиковая скорость кровотока в артериях слизистой оболочки (см/сек)	9,66±0,62	5,06±0,24	<0,01
Пиковая скорость кровотока в венах слизистой (см/сек)	3,98±0,31	2,16±0,03	<0,05
RF(см/сек)	0,49±0,04	0,64±0,01	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Структура прямой кишки у больных с нефротическим колитом имеет гипозоногенный характер. Отмечалось достоверное снижение скорости кровотока у обеих исследуемых групп. У больных с нефротическим колитом индекс резистентности сосудов были выше (0,64±0,01см/сек). При нефротических и уремических поражениях толстой кишки наблюдается значительные нарушения кровообращения (рисунок 3.10).

Анализ кровотока в толстой кишке был осуществлен при помощи программы ZOOM, которая позволяет визуализировать измененные участки. Для поиска кровотока применялись различные параметры, а наибольший эффект достигался при скорости 6-12 см/сек.

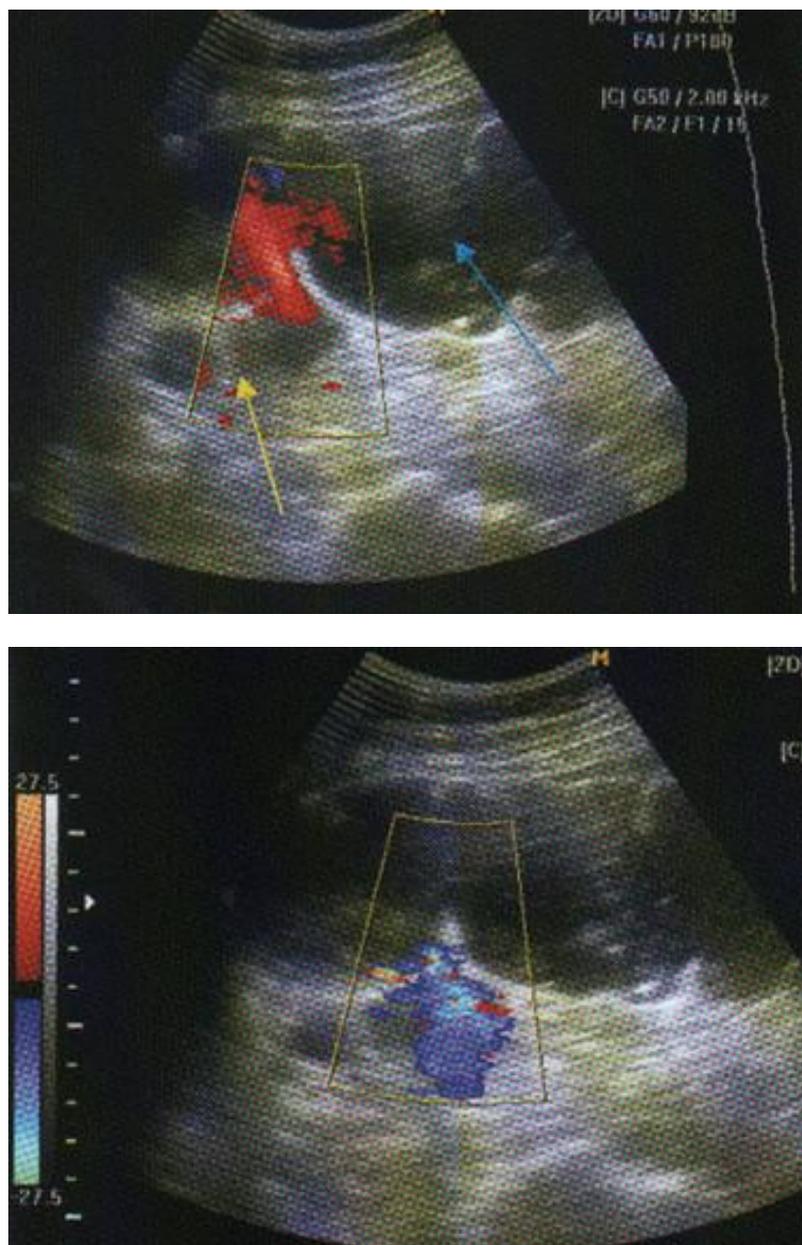


Рисунок 3.10. - Снижение кровотока в слизистой оболочке толстой кишки

Изменение цветовой гаммы позволяло определить степень нарушения кровотока. Анализ спектра доплеровских сдвигов частот использовался для определения степени нарушения кровообращения стенки толстой кишки в 9 наблюдениях. Кроме того, была создана контрольная группа из 15 добровольцев для оценки и сравнения (таблица 3.6).

Диапазон максимальной систолической скорости колебался на протяжении исследований в диапазоне от 19,2 до 37,6 см/сек, а диапазон минимальной скорости составлял от 3,9 до 13,2 см/сек. Резистентный индекс

был замерен в диапазоне от 0,61 до 0,83 см/сек, что свидетельствует о значительных колебаниях внутри данного параметра.

Таблица 3.6. - Гемодинамические показатели внутрисстеночного кровотока толстого кишечника у здоровых лиц (n=15) (M±m)

Показатель	Значение в см/сек
Максимальная систолическая скорость	26,25±1,96
Минимальная систолическая скорость	6,86±0,82
Резистентный индекс	0,75±0,02

Примечание: значения максимальной и минимальной систолической скорости измерены при помощи доплерографии и выражены в см/сек.

При исследовании пациентов с «нефротическом» (n=20) и «уремическим» (n=20) колитом установлено, что по мере прогрессирования ХБП и длительности заболевания в стенке толстой кишки наблюдаются значительные нарушения показателей скорости и внутрисстеночного кровообращения, которые в последующем вызывают морфофункциональные изменения (таблица 3.7).

Таблица 3.7. - Средние показатели скорости внутрисстеночного кровотока толстой кишки у больных с ХБП (M±m)

Показатель	Норма (n=15)	Нефротический колит (n=20)	Уремический колит (n=20)	p
V_{max} см/сек	26,25±1,96	18,3±0,3 p ₁ <0,01	15,4±0,28 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	<0,001
V_{min} см/сек	6,86±0,82	5,6±0,3 p ₁ <0,05	4,9±0,24 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	<0,01
RI см/сек	0,75±0,02	0,68±0,02 p ₁ <0,05	0,64±0,03 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ - при сравнении с нормой (по U-критерию Манна-Уитни); p₂ - при сравнении с группой больных с нефротическим колитом (по U-критерию Манна-Уитни)

Так, показатели скорости кровотока у пациентов с наличием уремического колита была значительно низким (V_{\max} -15,4±0,28 см/сек, V_{\min} -4,9±0,24 см/сек, RI - 0,64±0,03 см/сек) по сравнению с пациентами с нефротическим колитом (V_{\max} -18,3±0,32 см/сек, V_{\min} -5,6±0,34 см/сек, RI - 0,68±0,02 см/сек) и у здоровых лиц.

Таким образом, результаты комплексного УЗИ показывают, что у больных с ХБП по мере увеличения гиперазотемии происходит значительные нарушения кровообращения в стенке толстой кишки, которое в дальнейшем способствуют развитию морфофункциональных ее нарушений.

3.4. Морфологические и биохимические изменения в слизистой оболочке толстой кишки у больных с хронической болезнью почек

После проведенных эндоскопических исследований толстой кишки на её завершающем этапе производили биопсию слизистой толстой кишки. Проведенные морфологические исследования 112 биоптатов слизистой оболочки толстой и прямой кишки.

Исследование биоптатов слизистой оболочки у больных с «нефротическим» колитом показало значительные нарушения кровотока в слизистой. Данный факт наблюдался в контексте биологических исследований, которые показали, что извитые, тонкостенные полнокровные сосуды имеют склонность к расширению. Они в основном выстланы эндотелиями и содержат значительно меньше гладкой мускулатуры в сравнении с небольшим количеством здесь присутствующих сосудов (рисунок 3.11).

Выраженная и длительная гипертрофия в дальнейшем способствовала прогрессированию морфологических изменений в слизистой оболочке толстой кишки с последующим развитием эрозий.

Нарушения в слизистой оболочке всегда были связаны с расширенными венами в прилегающей подслизистой оболочке, переходящей в мышечную пластинку слизистой оболочки в направлении её глубоких слоев.

прогрессирование застойных явлений в дальнейшем способствуют расширению и деформации слизистой оболочки до появления эрозии (рисунок 3.12).

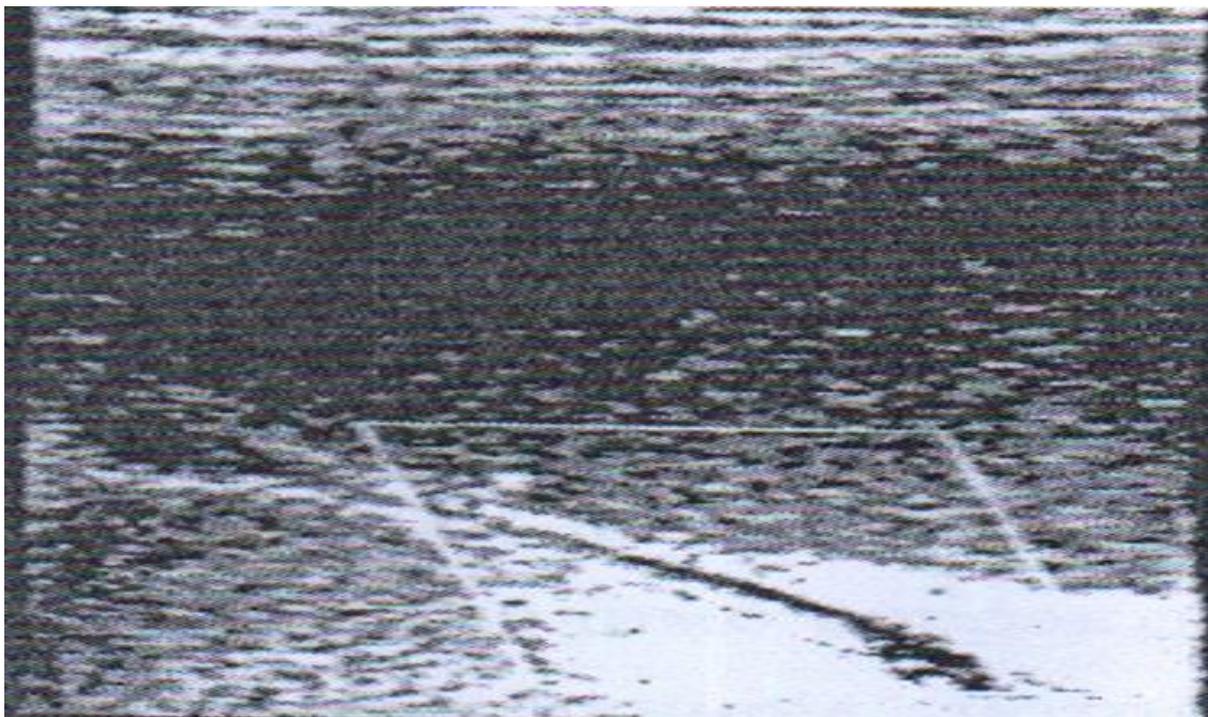


Рисунок 3.11. - Нейротический колит. Значительное полнокровие расширенных сосудов слизистой оболочки слепой кишки. Окраска гематоксилин – эозином x 40



Рисунок 3.12. - Уремический колит. Выраженный застой крови в подслизистых венах толстой кишки. Окраска гематоксилин эозином x18

Гистологическое исследование колонобиоптатов при ХБП показало, что при морфологических исследованиях выявляются ряд изменений.

При нефротическом колите часто наблюдаются характерные изменения в организме. В основном, это связано с уменьшением количества бокаловидных клеток и умеренным снижением кровотока в слизистой с диапедезными кровоизлияниями. Кроме того, при этом заболевании часто отмечается наличие крипт-абсцессов и лимфоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки. Эти патологические изменения свидетельствуют о нарушении функций организма и требуют активного лечения.

Признаки морфологических изменений, характерных для «уремического» колита, можно описать следующим образом. Во-первых, сосуды слизистой оболочки уменьшаются в диаметре, и их стенки утолщаются. Кроме того, в просвете сосудов исчезают коагулянты. Во-вторых, можно наблюдать умеренный отек собственной пластинки слизистой оболочки, сопровождающийся диапедезным кровоизлиянием и наличием эрозий. В-третьих, происходит реактивная гиперплазия, которая проявляется в углублении крипт, а также появлении в них крупных бокаловидных клеток. Наконец, можно наблюдать лимфоцитарную инфильтрацию собственной пластинки слизистой оболочки, сохранение деструкции и склероза собственной мышечной пластинки слизистой оболочки. В целом, морфологические изменения при «уремическом» колите характеризуются изменением микроструктуры слизистой оболочки и ее элементов, что может влиять на функциональные свойства тканей (таблица 3.8).

Исследования морфометрических характеристик при «нефротическом» и «уремическом» колитах выявили для нефротического колита и уремического колита отмечается статистически значимое снижение в показателе бокаловидных клеток. В группе нефротического колита отмечено наибольшее уменьшение бокаловидных клеток на 48,4% по сравнению с нормальным состоянием.

Таблица 3.8 - Морфометрическая характеристика биоптатов слизистой оболочки толстой кишки при ХБП ($M \pm m$)

Объект исследования	Норма (n=15)	Нефротический колит (n=20)	Уремический колит (n=20)	p
Бокаловидные клетки	31,6±0,4	16,3±1,2 $p_1 < 0,001$	21,6±2,7 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	<0,001
Крипт-абсцессы	0	4,1±1,3	2,7±1,1 $p_2 < 0,05$	
Плотность инфильтрата	5,6±0,7	8,3±1,1 $p_1 < 0,05$	10,4±0,7 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p_1 - при сравнении с нормой (по U-критерию Манна-Уитни); p_2 - при сравнении с группой больных с нефротическим колитом (по U-критерию Манна-Уитни)

В группе уремиического колита уменьшение составляет 31,65%.

Сравнивая группы, можно сделать вывод, что только у больных нефротическим колитом наблюдалось формирование крипт-абсцессов. В группах нефротического и уремиического колитов отмечается статистически значимое увеличение плотности инфильтрата на 48,2% и 85,7% соответственно по сравнению с нормальным состоянием. При этом в группе уремиического колита отмечается более значимый рост этого показателя.

Таким образом, можно заключить, что у больных нефротическим и уремиическим колитом есть сходные изменения показателей, но в группе уремиического колита изменения не только более значимые, но и более широкие.

Результаты морфологических исследований у пациентов с ХБП показывают, что при прогрессировании азотемии происходит выраженное морфологические и морфометрические изменения различной степени

выраженности. Конечным этапом этих изменений являются значительные нарушения кровообращения в слизистой толстой кишки.

Необходимо отметить, что в основе нарушений кровообращения в слизистой толстой кишки у больных с ХБП, наряду с гиперазотемией важное значение придается ишемическим повреждениям вследствие оксидантной токсемии. Нами для изучения нарушений процессов ПОЛ в слизистой толстой кишке у больных с ХБП проведено исследование содержания продуктов ПОЛ в биоптатах слизистой толстой кишки и в плазме крови (таблица 3.9).

Таблица 3.9. - Показатели продуктов ПОЛ в слизистой толстой кишки у больных с ХБП (M±m)

Группа	ДК мкмоль/л	МДА мкмоль/л	СОД усл.ед
Здоровые (n=15)	1,2±0,03	2,19±0,05	17,58±0,13
Нефротический колит (n = 20)	1,7±0,08 p ₁ >0,05	3,7±0,06 p ₁ <0,05	8,9±0,13 p ₁ <0,001
Уремический колит (n = 20)	2,3±1,1 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	4,45±0,07 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	6,7±0,12 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
p	<0,05	<0,01	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ - при сравнении с нормой (по U-критерию Манна-Уитни); p₂ - при сравнении с группой больных с нефротическим колитом (по U-критерию Манна-Уитни)

Результаты исследования показателей ПОЛ у больных с ХБП, показало, что у пациентов с нефротическим (ДК- 1,7±0,08 мкмоль/л, МДА -3,7±0,06 мкмоль/л,) и уремиическом колитом (ДК -2,3±1,1 мкмоль/л, МДА -4,45±0,07 мкмоль/л) наблюдается значительное повышение содержания продуктов ПОЛ и снижение супероксидисмутазы (СОД) - 8,9±0,13 усл.ед и 6,7±0,12 усл.ед. полученные сведения по изменению показателей биохимического состава слизистой толстой кишки показывают, что одной из причин

морфофункциональных изменений является оксидантный стресс клеточных мембран слизистой оболочки толстой кишки и снижение ее резистентности.

Увеличение содержания продуктов ПОЛ в слизистой оболочке толстой кишки у больных с ХБП в дальнейшем способствует проникновению их в кровь с последующем токсическим влиянием на мембраны клеток жизненно важных органов (таблица 3.10).

Таблица 3.10. - Показатели ПОЛ в крови у больных с ХБП (M±m)

Показатель	Норма (n=15)	Нефротический колит (n=20)	Уремический колит (n=20)	p
ДК, ЕДЕ	0,95±0,08	2,2±0,3 p ₁ <0,01	2,3±0,4 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	<0,01
МДА, нм/мг	2,4±0,02	3,2±0,1 p ₁ <0,05	4,2±0,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	<0,001
Витамин Е, мг/%	0,96±0,06	1,1±0,9	1,3±0,4	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ - при сравнении с нормой (по U-критерию Манна-Уитни); p₂ - при сравнении с группой больных с нефротическим колитом (по U-критерию Манна-Уитни)

Подтверждением сказанному является увеличение содержания продуктов ПОЛ у больных с нефротическим колитом (ДК-2,2±0,3 ЕДЕ, МДА -3,2±0,1 нм/мг, витамин Е -1,1±0,9 мг/%) и уреимическим колитом (ДК -2,3±0,4 ЕДЕ, МДА - 4,2±0,5 нм/мг, витамин Е -1,3±0,4 мг%).

Таким образом, у больных с ХБП наблюдается значительные морфофункциональные и биохимические изменения в толстой кишке, обусловленное как повреждающими действиями азотистых шлаков, так и оксидантной интоксикацией.

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

ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ СО СТОРОНЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ

С необходимостью пересадки органов сталкиваются пациенты с тяжелыми заболеваниями, лечения которых иными способами невозможно. Такие болезни как, например, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, злокачественные опухоли и диабет могут быть эффективно излечены с помощью трансплантации соответствующих органов.

После выполнения 120 родственных пересадок почек в 45 наблюдениях наблюдали посттрансплантационные осложнения. При этом в 32 случаях эти осложнения характеризовались различной степени выраженности кишечным кровотечением (n=28) и перфорацией острых кишечных язв (n=4). Для выяснения этиопатогенетических механизмов риска развития этих осложнений нами были изучены до и посттрансплантационные факторы, которые могли негативно влиять на течение посттрансплантационного периода (таблица 4.1).

Таблица 4.1. - Факторы риска развития посттрансплантационных осложнений со стороны толстой кишки (n=32)

Название фактора	Количество	%
Возраст реципиентов более 40 лет	19	15,8%
Наличие хронических заболеваний толстой кишки	12	10,0%
Наличие «нефротического» и «уремического» колита до трансплантации	24	20,0%
Пересадка почек от маргинальных доноров	29	24,2%
Дисфункция почечного трансплантата	17	14,2%
Массивная иммунодепрессия	24	20,0%
Острый криз отторжения	19	15,8%

Примечание: количество факторов риска более чем число больных объясняется, тем, что у одного больного в ряде случаев имело место несколько факторов риска

Таким образом, совокупность нескольких факторов являются одной из причин развития осложнений со стороны толстой кишки.

4.1. Ишемически-реперфузионные повреждения толстой кишки в посттрансплантационном периоде у больных с хронической болезнью почек

Глубокое и всестороннее изучение системы микроциркуляции, кровообращения в слизистой оболочке толстой кишки у больных с ХБП показало, что по мере прогрессирования гиперазотемии в толстой кишке наблюдаются выраженные морфофункциональные нарушения, характерные для «нефротического» и «уремического» колита, т.е. имеются все предпосылки для развития осложнений.

Необходимо отметить, при трансплантации почки имеется множество факторов, которые в дальнейшем оказывают вторичное повреждающее действие на весь организм, и толстую кишку, в частности.

На это состояние влияют факторы, такие как:

- Время осуществления изъятия донорского органа;
- Предшествующие и сопутствующие заболевания донора;
- Маргинальные доноры

Все перечисленные факторы способствуют недостаточности кровообращения в органе, который планируется к трансплантации реципиенту.

В наших наблюдениях в 29 из 32 случаев осложнений, развившихся со стороны толстой кишки в посттрансплантационном периоде, были больные, которым осуществляли пересадку почки от маргинальных доноров (55-80 лет).

Анамнестические, клинико-лабораторные данные донора, а также визуальная оценка трансплантата в настоящее время являются общепринятыми методами оценки пригодности почки для родственной трансплантации. Кроме того, известно, что с возрастом происходит снижение количества функционирующих нефронов из-за прогрессирующего гломерулосклероза. Но, как не парадоксально на фоне острого дефицита донорских органов, критерии

отбора возрастных доноров значительно расширились. В этой связи для профилактики посттрансплантационных осложнений и осложнений со стороны дистальных отделов толстой кишки, а также пониманию сущности патогенеза этих состояний нами были проведены морфологические исследования биоптатов почечного трансплантата, полученных на дооперационном и интраоперационном этапах (таблица 4.2).

Таблица 4.2. - Морфологические изменения в донорских почках у реципиентов (M±m)

Оцениваемый параметр	Пересадка почки маргинального донора (n=14)	Пересадка почки (n=14)	p
Тяжесть ишемических повреждений до реперфузии	2,7±0,5	2,5±0,7	>0,05
Тяжесть ишемических повреждений после реперфузии	3,04±0,4	2,7±0,5	>0,05
Степень интерстициального фиброза (ИФ)	1,8±0,5	1,1±0,5	<0,05
Степень атрофии канальцев (АК)	1,2±0,7	1,2±0,5	>0,05
Степень утолщения базальных мембран клубочков (БК)	2,1±1,1	1,7±1,0	>0,05
Степень увеличения мезентерального матрикса (ММ)	2,2±1,1	1,7±0,9	>0,05
Клеточность клубочков	0,8±0,4	0,4±0,5	>0,05
Глобально склерозированные клубочки (%)	6,3±0,3	3,2±0,2	<0,01
Степень атеросклероза	2,8±1,3	0,9±1,0	<0,01
Степень артериализации	2,1±1,9	10,7±1,0	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Установлено, что предшествующее изменения в донорских почках в дальнейшем способствует развитию осложнений, непосредственно связанных с почечным трансплантатом (острое отторжение, дисфункция почечного трансплантата) и тяжелых осложнений со стороны толстой кишки, особенно у реципиентов, получивших почки от маргинальных доноров.

Исследование показателей процессов ПОЛ в биоптатах почек у доноров с различной возрастной группы показало, что в биоптатах почек содержание продуктов ПОЛ чрезмерно высокие (таблица 4.3).

Таблица 4.3. - Показатели ПОЛ в биоптатах почек доноров (M±m)

Показатель	Здоровые (n=20)	Маргинальные доноры (n=14)	Доноры до 40 лет (n=12)	p
ДК мкмоль/л	1,1±0,2	2,1±0,07 p ₁ <0,01	1,8±0,06 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	<0,05
МДА мкмоль/л	2,4±0,4	4,2±0,08 p ₁ <0,01	3,6±0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	<0,01
СОД усл.ед	17,5±0,8	9,2±0,14 p ₁ <0,001	8,3±0,12 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ - при сравнении с группой здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни); p₂ - при сравнении с группой маргинальных доноров (по U-критерию Манна-Уитни)

Высокие концентрации продуктов ПОЛ в биоптатах в дальнейшем способствуют выраженным морфологическим изменениям в паренхиме почек с развитием ишемии и микроциркуляторных нарушений (рисунок 4.1).

Полученная нами информация говорит о том, что в посттрансплантационном периоде ишемические повреждения почечного трансплантата могут вызвать морфологические изменения слизистой оболочки

толстой кишки. Однако, наибольшую угрозу для жизнеобеспечения представляет ИРП.



Рисунок 4.1. - Биопсия почек у донора 70 лет до перфузии. Тромботическая микроангиопатия. Тромбоз капилляров клубочка. Операция гематоксилин эозином. Увеличение микроскоп x400

Ишемическо-реперфузионное повреждение возникает при восстановлении кровотока в почечном трансплантате через лечебные процедуры. При ИРП поступление молекулярного кислорода, и превращение его в реактивные формы, является мощным окислителем, который наносит вред клеточным мембранам и активизируют выработку эйкозаноидов, тромбоксанов и лейкотриенов. Эти процессы также приводят к усилению экспрессии адгезивных молекул и угрозе для эндотелия.

Критическое увеличение содержания продуктов ПОЛ в плазме крови вследствие поступления их из ишемизированной трансплантированной почки в результате реперфузии в дальнейшем способствует повреждению слизистой толстой кишки, которая заблаговременно до трансплантации почки изменена вследствие ХБП (таблица 4.4).

Таблица 4.4. - Показатели ПОЛ в крови после аллотрансплантации почки (M±m)

Показатель	Норма (n=20)	Ранний реперфузионный период (2-5 сутки)	P
ДК ЕдЕ	0,95±0,08	2,3±0,5	<0,01
МДА нм/мг	2,3±0,02	4,1±0,5	<0,01
Витамин Е	0,94±0,04	1,3±0,6	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

При морфологическом исследовании биоптатов почек в реперфузионном периоде, наблюдали значительные морфологические изменения (рисунок 4.2).

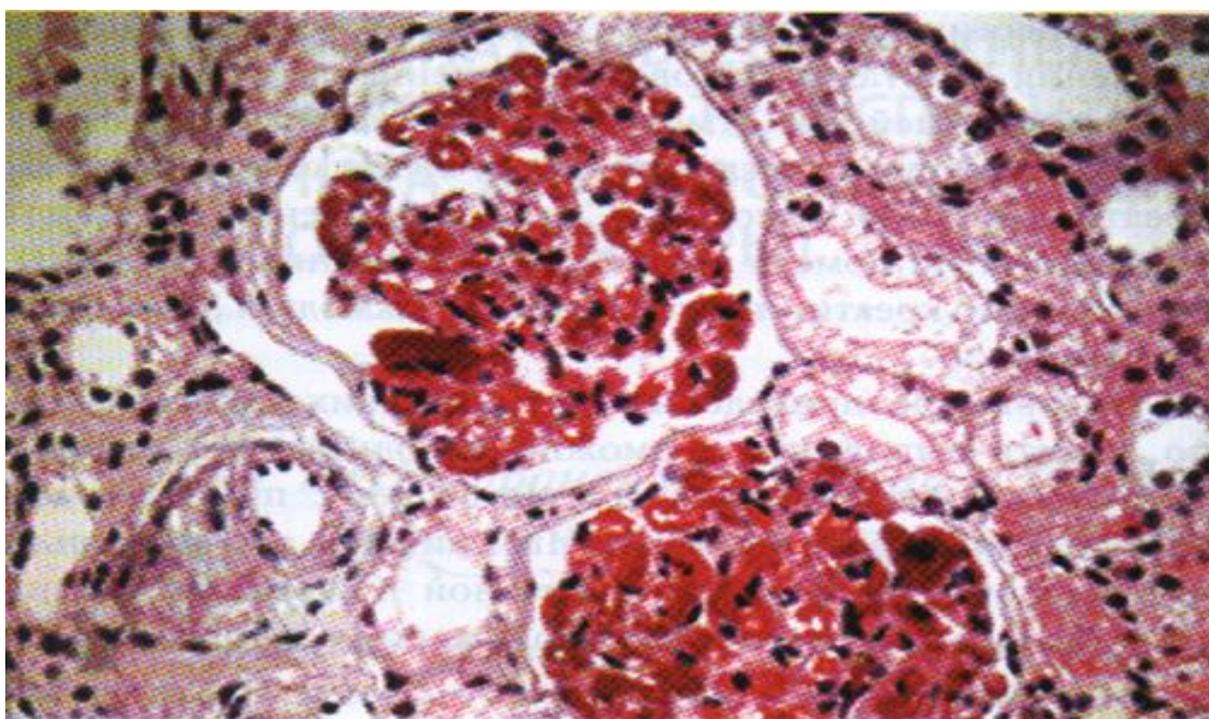
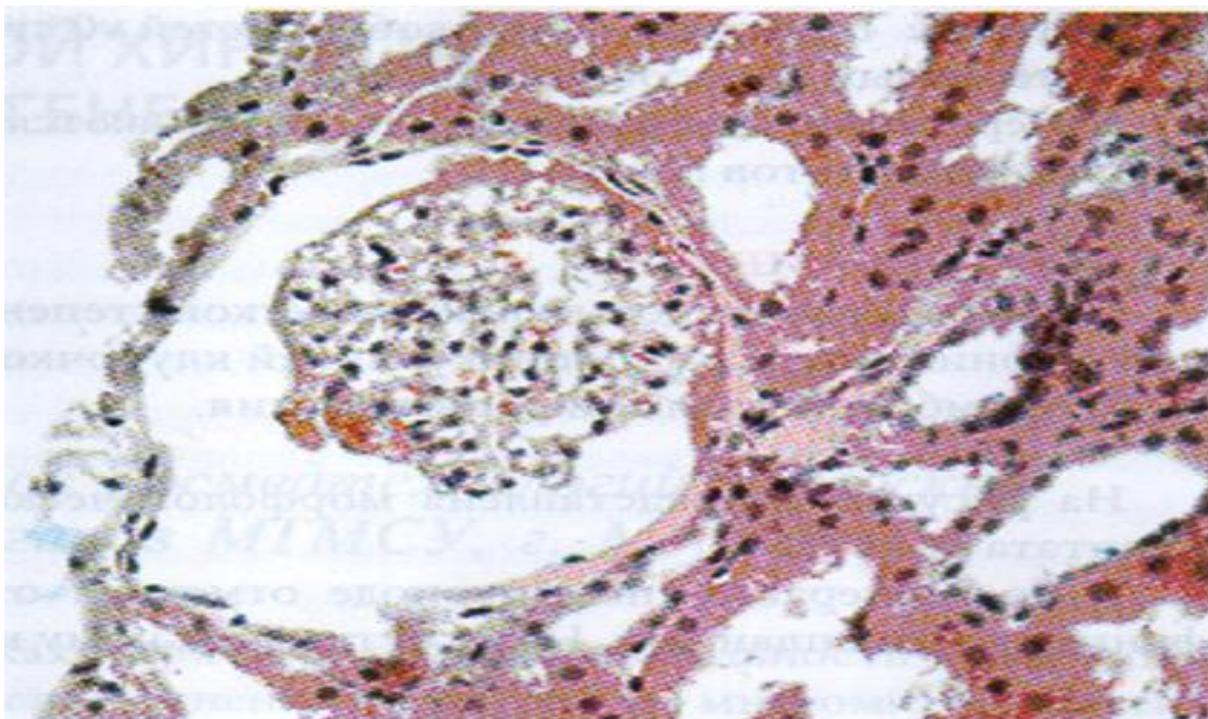


Рисунок 4.2. - Ранний реперфузионный период (1 – часовая биопсия). Тромботическая микроангиопатия. Тромбоз капилляров клубочка. Окраска гематоксилин и эозином. Увеличение микропрепарата x400

Биопсия почечного трансплантата у 3 больных в конце первых суток после аллотрансплантации почек показала, что процессы реперфузионного повреждения почек продолжается (рисунок 4.3).



**Рисунок 4.3. - Ранний реперфузионный период (24 часовая биопсия).
Микроангиопатия. Тромбоз капилляров, Клубочка. Окраска
геатоксилина и эозином. Увеличение гематоксиллином микроскопия х
400**

Заметное увеличение содержания ПОЛ в крови организма может быть вызвано критической ишемией и реперфузионными токсинами, что в дальнейшем может оказаться ключевым фактором, определяющим глубину и возможность обратимости повреждений слизистой тонкой и толстой кишки в период после трансплантации. Исследование содержания продуктов ПОЛ в крови у больных с перфорации острых язв тонкой и толстой кишки свидетельствовали об этом (таблица 4.4).

Так, в крови у пациентов с перфорацией тонкой и толстой кишки обнаруженное выраженное увеличение содержания ДК - $2,5 \pm 0,4$ ЕдЕ, МДА - $4,3 \pm 0,2$ нм/мг и витамина Е - $1,4 \pm 0,07$ мг% вызывающее реперфузионную ишемию стенки кишки с последующем развитием перфорации и кровотечением.

Таблица 4.5. - Содержание продуктов ПОЛ в раннем реперфузионном периоде у больных с перфорацией острых язв тонкой и толстой кишки (M±m)

Показатель	Норма (n=20)	Ранний реперфузионный период (2-5 сутки)	P
ДК ЕдЕ	0,95±0,08	2,5±0,4	<0,01
МДА нм/мг	2,3±0,02	4,3±0,2	<0,01
Витамин Е	0,94±0,04	1,4±0,07	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

После прекращения ишемии наступает реперфузионный синдром, который приводит к повреждению клеточных мембран жизненно важных органов, включая толстую кишку. Для подтверждения данной гипотезы проведено исследование, в рамках которого были взяты биопсии из зоны перфорации острых язв тонкой и толстой кишки у четырех пациентов после трансплантации почек. На рисунке 4.4 можно видеть образцы биопсий. Анализ показал, что глубина ишемических изменений имеет прямую зависимость с реперфузионными повреждениями и последующими осложнениями при восстановлении целостности кишечного тракта.

В некоторых случаях, при реперфузии кишечника их жизнеспособность сохраняется, наблюдается изменение морфологической картины. Ворсинки кишечника кажутся удлинненными и разделенными, сосуды начинают набухать.

Усиление поражения кишечного эпителия обусловлено интенсивностью отека в подслизистом слое. Обнаруживаются эмигрированные нейтрофильные лейкоциты в отечных тканях. Обширные некрозы и геморрагическая инфильтрация наблюдались на границе с мышечным слоем. (рисунок 4.5). Границы между клетками, которые раньше четко определяли свое место, теперь отсутствуют. Клеточные оболочки, в свою очередь, уже не в состоянии справиться с высокими нагрузками, что приводит к их разрыву. Один из следствий этого процесса - цитоплазма, представляющая собой важную часть клетки, превращается в огромные величины пузырь, что делает ее функционирование невозможным.

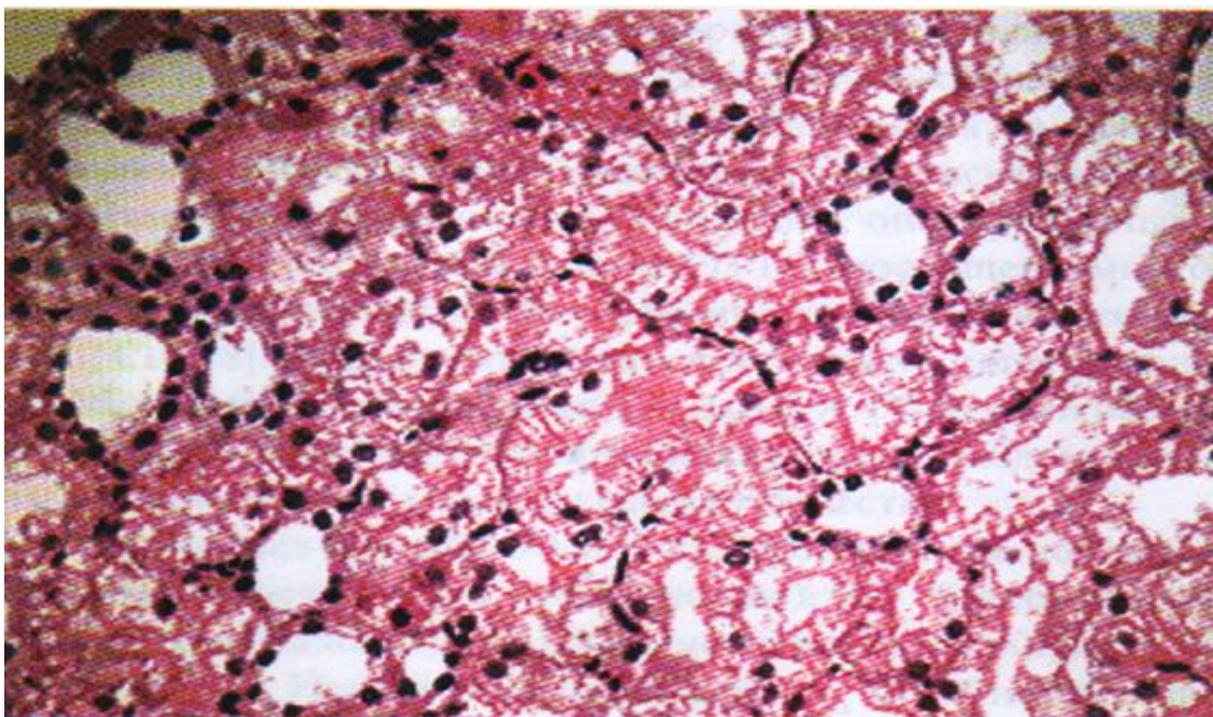


Рисунок 4.4. - Диффузный отек подслизистой соединительной ткани. Время начало ишемии-реперфузии. Окраска гематоксилин и эозин (ув x112)

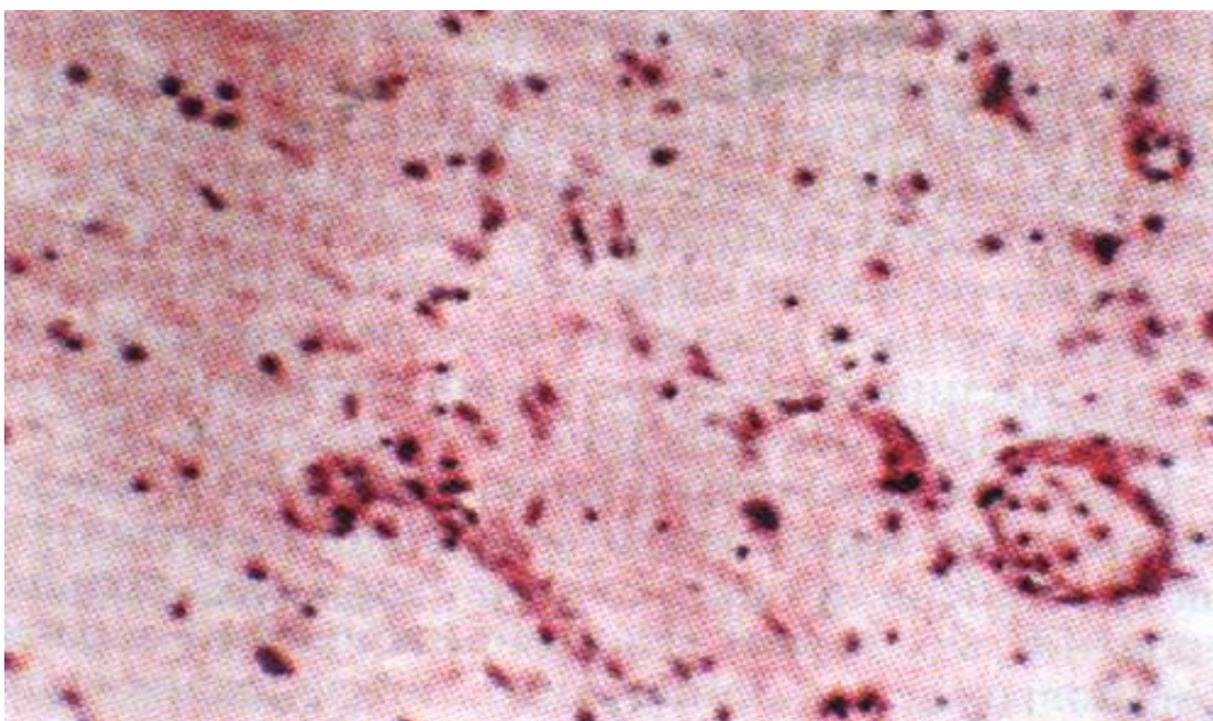


Рисунок 4.5. - Геморрагическая инфильтрация с некрозом в подслизистом слое 23 часа от начала ишемии-реперфузии. Окраска гематоксилин эозином. Увеличение x400.

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

На основании проведенных морфологических и биохимических исследований нами разработана патогенетическая концепция развития повреждений толстой кишки при аллотрансплантации почки (рисунок 4.6).



Рисунок 4.6. - Схема патогенеза повреждений толстой кишки после аллотрансплантации почки

4.2. Комплексное лечение послеоперационных осложнений при трансплантации почки

Аллотрансплантация почки, как сложное оперативное вмешательство сопровождается различными послеоперационными осложнениями, со стороны дистальных отделов пищеварительного тракта. В большинстве наблюдений (n=28) отмечали различной степени выраженности кишечных кровотечений (таблица 4.5).

Таблица 4.5. - Тяжесть кишечных кровотечений в посттрансплантационном периоде (n=28)

Тяжесть острой кровопотери	Количество	%
Легкая степень	13	46%
Средней тяжести	10	36%
Тяжелая степень	5	18%
Всего	28	100%

Примечание: % к общему количеству больных

В 13 (46,4%) наблюдениях кишечное кровотечение носило легкой степени тяжести, в 10 (35,7%) - средней тяжести и в 5 (17,8%) – тяжелой степени кровотечения.

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

Для лечения кишечных кровотечений в 26 наблюдениях применяли комплексную гемостатическую терапию, лишь в 2 наблюдениях прибегали к эндоскопическому гемостазу (таблица 4.6).

Таблица 4.6. - Характер лечебных пособий при посттрансплантационных осложнениях со стороны органов пищеварения (n=32)

Метод лечения	Количество	%
Поражение толстой кишки и гемостатическая терапия	26	81%
Релапаротомия ушивание перфоративной язвы. Санация и дренирование брюшной полости и тонкой кишки	2	6%
Резекция толстой кишки с трансверзостомией. Санация и дренирования брюшной полости	2	6%
Эндоскопический гемостаз острых эрозий	2	6%
Всего	32	100%

Примечание: % к общему количеству больных

Следует отметить, что в большинстве случаев (n=21) острые посттрансплантационные осложнения со стороны органов пищеварения возникали на фоне осложнений со стороны почечного трансплантата и зоны операции, которые в значительной степени затрудняли лечение (таблица 4.7).

Таблица 4.7. - Осложнения со стороны трансплантата и послеоперационной раны (n=21)

Характер осложнений	Количество	%
Дисфункция почечного аллотрансплантата	9	43%
Острый криз отторжения трансплантата	4	19%
Нагноение ран	5	24%
Пиелонефрит почечного трансплантата	3	14%
Всего	21	100%

Примечание: % к общему количеству больных

На основании полученных новых данных о патогенезе осложнений со стороны дистальных отделов пищеварительного тракта в комплекс

консервативной терапии и профилактики посттрансплантационных осложнений предложена новая схема лечения.

4.3. Разработка способа профилактики и лечения ишемически-реперфузионных повреждений после аллотрансплантации почки

Основной задачей посттрансплантационного периода у больных с ХБП является не только восстановление патофизиологических нарушений, восстановление функции почек, но и проведение патогенетических мероприятий, направленных на профилактику посттрансплантационных осложнений со стороны толстой кишки, т.е. ишемически-реперфузионного синдрома.

Главным направлением в коррекции тканевой гипоксии и свободно радикального окисления является использование антигипоксанта-антиоксидантов. Антигипоксантами и антиоксидантами свойствами обладают соли янтарной кислоты (ЯК).

ЯК является активным антигипоксантами направленного действия её активность обусловлена не только активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и возвращением цитохромоксидазы к нормальному уровню.

Чтобы предотвратить ИРП трансплантированной почки и толстой кишки в период после трансплантации, в комплексную программу лечения для 18 пациентов основной группы были включены антигипоксантами и антикоагулянт реамберин.

Контрольная группа состояла из 16 пациентов, которым не был назначен реамберин. У пациентов основной группы (n=18) реамберин 1,5% - 800 мл в день на протяжении всего периода нахождения в реанимационном отделении (таблица 4.8).

Анализируя и сравнивая результаты основной и контрольной групп, удалось установить, что в течение всего эксперимента (3-4 дня) показатели интоксикации, такие как МСМ ($0,465 \pm 0,05$ усл. ед) и МДА ($0,465 \pm 0,05$ ммоль), уменьшились в два раза у пациентов основной группы, что подтверждает успех

комплексного лечения и профилактики посттрансплантационного ишемически-реперфузионного синдрома.

Таблица 4.8. - Показатели оксидантного «стресса» и эндотоксемии у больных с ХБП после аллотрансплантации почки в раннем реперфузионном периоде (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=16)			Основная группа (n=18)		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
Мочевина ммоль/л	9,2±0,7	8,0±0,8	>0,05	8,7±0,6	6,4±0,4*	<0,05
Креатинин ммоль/л	168,0±3,6	145,0±3,8	>0,05	172,0±4,4	131,0±2,7*	<0,05
МСМ усл. Ед	0,67±0,06	0,55±0,05	>0,05	0,65±0,04	0,47±0,05	<0,05
МДА усл. ед	0,84±0,06	0,69±0,05	<0,05	0,79±0,07	0,54±0,05*	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона); *p <0,05 - при сравнении с таковыми показателями в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Стоит отметить, что в ранние сроки посттрансплантационного периода у пациентов основной группы (n=18) произошло быстрое восстановление функции почечного аллотрансплантата и толстой кишки. Более того, у данной группы больных не отмечалось каких-либо осложнений со стороны пищеварительного тракта, в то время как у двух пациентов контрольной группы были отмечены эпизоды кишечного кровотечения в посттрансплантационном периоде.

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

предотвращает разрушение клеток и способствует восстановлению ранее поврежденных тканей.

Таким образом, субстратный антигипоксанта-антиоксидант реамберин представляет собой эффективный медикамент для лечения посттрансплантационных ишемически-реперфузионных повреждений, что является чрезвычайно актуальной проблемой в современной медицине.

ГЛАВА 5. БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

5.1. Разработка хирургического способа профилактики пузырно-мочеточникового рефлюкса и мочевого инфекции

Примерно у 9% пациентов после трансплантации почки развивается серьезное урологическое осложнение. Чаще всего встречаются осложнения со стороны мочеточника, включая обструкцию (внутреннюю и внешнюю), мочевой затек и пузырно-мочеточниковый рефлюкс, мочевого инфекция и гипокинезия. Стриктуры уретеро-везикальных анастомозов возникают в результате технической ошибки или вследствие ишемии мочеточника. Затек мочи обычно происходит в раннем послеоперационном периоде. Около 60% пациентов из 100 % могут быть успешно вылечены с помощью дренажа и декомпрессии (нефростомическая трубка, мочеточниковый стент, постоянный катетер мочевого пузыря). Большие утечки или утечки, которые сохраняются, несмотря на отведение мочи, требуют открытого вмешательства. После трансплантации часто возникает пузырно-мочеточниковый рефлюкс и возникновение гидронефроза трансплантата в 15% случаев. Пациентам с рецидивирующим пиелонефритом трансплантата, несмотря на антибактериальную профилактику, требуется хирургическое лечение.

Нами разработан способ профилактики пузырно-мочеточникового рефлюкса и мочевого инфекции после родственной трансплантации почки путем наложения уретер-уретеро анастомоза. Данным способом в ННЦТО и ТЧ МЗ и СЗН РТ прооперированны более 45 реципиентов за 2021 год. Способ включает следующие этапы: при имплантации почки накладывается уретер-уретеро анастомоз между мочеточником реципиента выделенным на 5-7 см выше своего впадения в мочевой пузырь и мочеточником реципиента, который специально иссекается в косом направлении для создания более широкого соустья и накладывается по типу "конец в бок" с мочеточником реципиента

(рисунок 5.1). Принципиальным отличием данного способа является создание более большой проходимости мочи в отличие от других предложенных методик и стандартного способа. Полученные данные сравнивали с группой 30 реципиентов со стандартной методикой формирования неоуретероцистоанастомоза. После операции тщательно контролировали функцию трансплантата и урологические осложнения с помощью креатинина сыворотки, диуреза, анализа мочи, доплерографии и симптомов пациента. В случаях развития гидронефроза, болевого синдрома, лихорадки или пиурии подозревали урологические осложнения, такие как несостоятельность анастомоза, стриктура, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) или образование мочекаменной болезни, и проводили специальное обследование, включая компьютерную томографию, пиелографию или уретероскопическое исследование.

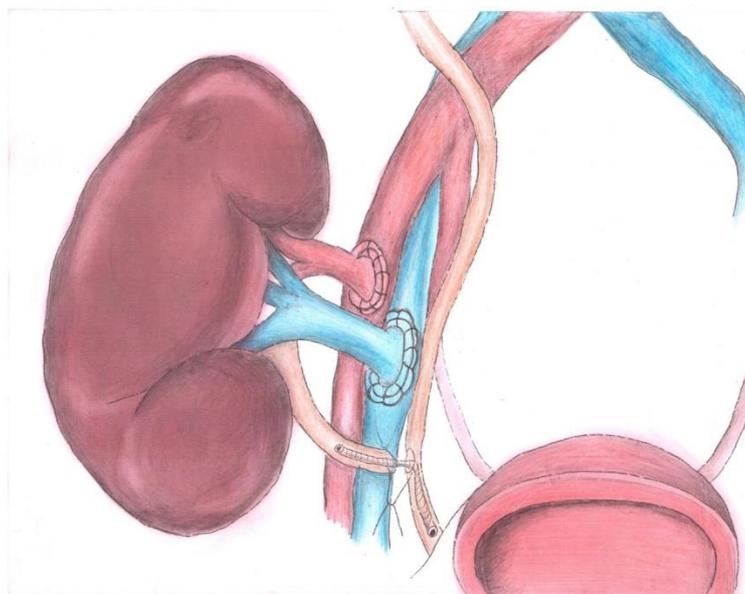


Рисунок 5.1. - Разработанный способ профилактики мочевой инфекции и пузырно-мочеточникового рефлюкса

- 1. Донорская почка.**
- 2. Донорский мочеточник.**
- 3. Мочевой пузырь реципиента.**
- 4. Сшивающая игла.**
- 5. Наружная подвздошная вена реципиента.**
- 6. Наружная подвздошная артерия реципиента**

Осложнения со стороны мочеточника классифицировались в соответствии с первопричиной и локализацией на мочевыводящих путях: гидронефроз, вызванный стриктурой анастомоза, подтекание мочи, вызванное утечкой анастомоза, инфекция мочевыводящих путей, вызванная VUR, и мочекаменная болезнь. Факторы риска развития мочеточниковых осложнений оценивали с помощью логистического регрессионного анализа

Из 45 случаев трансплантации почки с новой методикой, осложнений со стороны частичной несостоятельности мочеточника не возникало не в одном случае в группе с новой методикой против 6,5% развития несостоятельности - в контрольной группе. Гипокинезии с развитием гидронефроза не наблюдалось в исследуемой группе ни в одном случае, против 4 (12,5%) в группе контроля. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс наблюдался в 6 случаях (20,0%) в группе со стандартной методикой. Стриктура анастомоза (n=3, 10,0%) произошла в группе, со стандартной методикой которую лечили с помощью реимплантации мочеточника или чрескожной нефростомией (таблица 5.1).

Таблица 5.1. - Урологические осложнения в группах сравнения по методике наложения анастомоза

Осложнение	Контрольная группа, % (n=45)	Основная группа, % (n=30)	p
Стриктура анастомоза	5 (11%)	1 (3%)	>0,05
Мочевой затек	5 (11%)	-	
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	9 (20%)	-	
Гипокинезия с развитием гидронефроза	6 (13%)	-	
Частичная несостоятельность мочеточника	3 (7%)	1 (3%)	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

Таким образом, новая разработанная методика в нашем учреждении позволила снизить частоту урологических осложнений после трансплантации почки на 10%. Ключом к успешному лечению урологических осложнений является разработка новых способов с учетом анатомических особенностей. Большинство мочеточниковых осложнений легко купируются с успешным исходом при раннем вмешательстве.

5.2. Ближайшие результаты у больных с хронической болезнью почек после трансплантации почки

Исследования механизмов возникновения острых эрозивных и язвенных дефектов в слизистой оболочке толстого кишечника после трансплантации в значительной мере зависит от изучения роли оксидативного стресса в развитии указанных патологий. В патогенезе этих заболеваний играет важную роль реперфузионное повреждение слизистой оболочки толстого кишечника, которое активно проявляется в первые 3 суток после операции.

Проведенные нами исследования выявили, что уже в раннем периоде после трансплантации происходит улучшение процессов микроциркуляции, кровообращения, метаболизма, КОС и электролитного баланса, однако активизируются процессы ПОЛ и оксидативного стресса, связанные с реперфузионным синдромом. Для проведения межгруппового анализа были сравнены результаты трех показателей у двух групп пациентов - до начала лечения и после его проведения.

Использовались три различных теста: ANOVA, парный t-тест и тест Уилкоксона. Результаты показали, что в группе ДК после лечения значительно увеличился первый показатель, а именно среднее значение, которое увеличилось на 10 единиц (50 ± 5 до 60 ± 6). Это изменение было статистически значимым с $p\text{-value}=0.015$ при использовании ANOVA и $p\text{-value}=0.001$ при использовании парного t-теста. Тест Уилкоксона также показал статистическую значимость изменения ($p\text{-value}=0.017$) (таблица 5.2).

Таблица 5.2. - Показатели продуктов ПОЛ в слизистой толстой кишки до и после антиоксидантной терапии у больных до и после трансплантации почки (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=10)	Группа до лечения (n=12)	Группа после лечения (n=12)	p
ДК	0,556±0,04	50,1±4,5**	60,2±5,6**	=0,017
МДА	2,3±0,13	2,0±0,3	1.5±0,2*	=0,042
СОД	17,9±1,81	4,1±0,2**	3,2±0,1**	=0.003

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона); *p <0,05, **p <0,001 - при сравнении с таковыми показателями в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

В группе МДА результаты лечения также были положительными, хотя изменения были не такими значительными. Второй показатель в группе МДА уменьшился с 2±0.5 до 1.5±0.4, что было статистически значимым с p-value=0.051 при использовании ANOVA и p-value=0.023 при использовании парного t-теста. Тест Уилкоксона также показал статистическую значимость изменения (p-value=0.042). В группе СОД было достигнуто самое значительное улучшение - среднее значение третьего показателя уменьшилось с 4±1 до 3±0.7, что было статистически значимым с p-value=0.003 при использовании ANOVA, парного t-теста и теста Уилкоксона.

Таким образом, проведенный межгрупповой анализ показал значительное улучшение состояния пациентов после проведения лечения всех трех групп. В результате этого исследования можно сделать вывод о том, что лечение пациентов с различными заболеваниями действительно может привести к положительным результатам в виде уменьшения или увеличения значений ключевых показателей.

Полученные данные еще раз подтверждают негативное влияние реперфузионного синдрома на слизистую оболочку толстой кишки в течение первых трех суток после трансплантации, что является причиной возникновения осложнений, в том числе со стороны слизистой оболочки кишечника.

Однако после трансплантации отмечаются положительные изменения в состоянии слизистой оболочки, что подтверждается анализом содержания ПОЛ, играющих роль антиоксидантной защиты. Происходит эффективное снижение токсичности крови, стабилизация метаболических и электролитных параметров, а также восстановление баланса между процессами окисления и антиоксидантной защиты и нормализация микроциркуляции в слизистой толстой кишки.

Анализ показателей ПОЛ показали снижение содержания ДК и МДА, что свидетельствует об уменьшении оксидативного стресса. Анализ антиоксидантной защиты свидетельствует о значительном повышении показателя СОД, что приводит к дополнительной защите слизистой оболочки кишечника.

Необходимо отметить, что при маргинальной трансплантации могут возникнуть негативные последствия для слизистой оболочки нижнего отдела ЖКТ и регионарного кровообращения. Однако оптимизированная техника операции с наложением модифицированного анастомоза мочеточника позволяет снизить риски возникновения урологических осложнений, связанных с данной методикой.

Исследования также указывают на высокую вероятность развития хирургических осложнений у пациентов с ХБП 5 стадии и колитом, особенно после трансплантации почек от маргинальных доноров, что требует применения оптимальных техник операции и контроля за состоянием слизистой оболочки в послеоперационном периоде.

ГЛАВА 6. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Необходимо отметить, что у больных с хронической болезнью почек (ХБП) вследствие нарушения функции почек первым барьером для эвакуации азотистых шлаков и эндотоксинов становится слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, преимущественно - его нижних отделов. В дальнейшем, у пациентов с ХБП наблюдаются существенные морфологические изменения [29, 30].

Многие исследователи полагают, что поражение слизистой оболочки толстой и прямой кишки в данном случае связано с транслокацией бактерий, а также воздействием иммуносупрессивных препаратов [54, 98, 110]. В настоящее время в хирургии ХБП 5 стадии важное внимание уделяется ишемическим повреждениям толстой кишки, как одному из ключевых факторов в развитии посттрансплантационных осложнений. При ХБП поражение толстой и прямой кишки представляет собой одну из важных клинических проблем и наблюдается в 4-8%. Широкое внедрение гемодиализа и его длительное применение в качестве основного метода заместительной почечной терапии оказывают негативное воздействие на слизистую оболочку толстой кишки.

Ответственными факторами, способствующими развитию хронической болезни почек в большинстве случаев, являются хронический гломерулонефрит, пиелонефрит, сахарный диабет, коллагенозы и амилоидоз. Кроме того, значительную долю в этом процессе составляют лекарственная нефропатия, генерализованный атеросклероз, гипертоническая болезнь, а также урологические и онкологические заболевания. Важно отметить, что количество больных ХБП на стадиях 4-5 продолжает увеличиваться, что требует комплексного подхода как в предотвращении развития этого заболевания, так и в его лечении. Исходя из актуальности данной проблемы, мы провели анализ результатов 120 случаев родственных трансплантаций почки, выполненных в период с 2014 по 2020 год.

Показанием для проведения трансплантации почки служит терминальная стадия ХБП, а ее развитие связано с разнообразными патологиями [5, 22]. Так, в 58 случаях (что составляет 48,33% от общего числа наблюдений), причиной ХБП был хронический гломерулонефрит, у 43 пациентов (35,83%) – хронический пиелонефрит, у 9 человек (7,5%) – гипертонический нефроангиосклероз, а амилоидоз почек диагностирован у 7 пациентов (5,83%), в то время как сахарный диабет сопровождался развитием ХБП в 3 случаях (2,5% от общего числа наблюдений). Все пациенты с ХБП до трансплантации почек в течение 5-10 лет получали консервативное лечение или активные методы заместительной почечной терапии. В 70 (58,33%) наблюдениях пациенты получали лечение методом хронического гемодиализа, 10 (8,33%) пациентов получали перитонеальный диализ, еще 40 (33,33%) больных получали консервативные методы коррекции ХБП. Важно подчеркнуть, что у значительной части пациентов (n=51, что составляет 42,5% от общего числа) с ХБП 5 стадии имелись и другие сопутствующие заболевания, оказывавшие негативное воздействие на результаты проведенной трансплантации почки. Так, хронический холецистит был установлен у 12 пациентов (что составляет 23,53% от общего числа), хронический колит – у 10 человек (19,61%), неспецифический язвенный колит – у 2 пациентов (3,92%), а ишемическая болезнь сердца (ИБС) и стенокардия напряжения – в 11 случаях (21,57%). Хронический бронхит был выявлен в 10 наблюдениях (19,61%), а сахарный диабет был зарегистрирован в 6 случаях (11,76% от общего числа). На непосредственные результаты трансплантации почек влияют множество факторов. Важно учитывать, что не только сопутствующие заболевания пациентов и количество компонентов иммуносупрессивной терапии оказывают влияние на успешность операции и долгосрочные результаты, но также имеет критическое значение состояние донорских почек до их трансплантации. Имеющиеся изменения в донорских почках могут оказать существенное воздействие на результаты трансплантации. Это включает в себя как

структурные и функциональные аспекты, так и наличие скрытых заболеваний в тканях почек донора.

На сегодняшний день, область трансплантологии столкнулась с острой проблемой нехватки донорских органов. Эта серьезная проблема привела к устойчивому увеличению количества пациентов, находящихся в списке ожидания на трансплантацию органов [96].

Для решения данной кризисной ситуации, мы в нашей клинике успешно применяем метод трансплантации почки от маргинальных доноров. Этот подход оказался эффективным и способствует расширению доступа пациентов к жизненно важным трансплантациям [24, 105].

В каждом из исследуемых случаев в нашем медицинском центре проводилась родственная трансплантация почек. Важно отметить, что у 70 больных, что составляет 58,33% от общего числа случаев, мы успешно провели трансплантацию почек от маргинальных доноров, возраст которых превышал 55 лет. По результатам нашего исследования, мы выявили, что в разные периоды, начиная с 1-го и до 6-ти месяцев после аллотрансплантации почек, у 32 пациентов, что составляет 26,67% от общего числа, возникли осложнения, связанные со структурой и функцией дистальных отделов толстой кишки. В 28 (87,5%) случаях в этих наблюдениях отмечали различной степени выраженности кишечные кровотечения, в 4 (12,5%) случаях отмечали перфорации, из них язв тонкой кишки в 2 (6,25%) случаях и 2 (6,25%) толстой кишки. Применение комплексных консервативных методов позволило у 26 (81,25%) больных остановить кишечное кровотечение, в 2 (6,25%) наблюдениях прибегали к эндоскопическому гемостазу. При перфоративных язвах во всех случаях выполняли лапаротомию, которая сопровождалась летальным исходом в 2 (6,25%).

Важно отметить, что из 32 случаев (что составляет 26,67%) осложнений, возникших со стороны дистальных отделов пищеварительного тракта, в 29 случаях (или 90,63% от общего числа) пациентам были пересажены почки от

маргинальных доноров. Также стоит отметить, что в 95% случаев, эти осложнения развивались на фоне массивной иммуносупрессивной терапии, острого криза отторжения и сниженной функции почечного трансплантата. Эти факторы свидетельствуют о сложности многоуровневого медицинского ухода, который необходим для мониторинга пациентов после аллотрансплантации почки [31, 49, 55, 83, 101, 161].

Научные сведения и литературные источники ясно указывают на значимые изменения, происходящие в толстой и прямой кишке при прогрессировании хронической болезни почек. Изучение клинических проявлений у пациентов, страдающих ХБП, выявило, что у 74 (61,67%) из общего числа 120 пациентов были различные жалобы. У 56,67% пациентов, страдающих ХБП, отмечалось снижение аппетита различной степени тяжести, а 72 (60,0%) пациента предъявляли жалобы на нарушения стула. Среди прочих симптомов 39 пациентов страдали от запоров, 17 (14,17%) - от диареи, в 6 случаях предъявляли жалобы на чередование запоров и неустойчивого стула. Между тем, болевые ощущения со стороны живота различной степени выраженности имели место у 46,67% пациентов с ХБП. Лишь в 4 случаях у пациентов наблюдали мелену, а в 12 случаях - метеоризм. Нами было проведено исследование причин снижения аппетита и расстройств стула в связи с уремической интоксикацией. Жалобы на мелену (n=4), в совокупности, были связаны с применением пациентами препаратов железа. Характерным оказалось распространение заболеваний желудочно-кишечного тракта, которые на фоне терминальной стадией почечной недостаточности оказались наиболее распространенными внепочечными хроническими заболеваниями. Согласно проведенным исследованиям, эти заболевания сопутствуют ХБП в диапазоне от 70% до 79% и, что важно, это не зависит от проводимого метода диализной ЗПТ. Частота выявления желудочно-кишечных расстройств, в свою очередь, прямо пропорционально возрастает по мере увеличения продолжительности почечной недостаточности [6-8].

Было показано, что риск развития расстройств нижнего желудочно-кишечного тракта увеличивается при длительном применении диализных методов ЗПТ. Пациенты с более высокой распространенностью кишечной непроходимости или спайки и грыжи брюшной полости у пациентов на перитонеальном диализе; повышенный риск дивертикулов нижнего желудочно-кишечного тракта и кровотечения при гемодиализе пациенты; и столь же высокий риск брыжеечной ишемии у пациентов на диализе независимо от модальности [48, 157].

Хотя имеются ограниченные данные о заболеваемости и распространенности поражений нижнего желудочно-кишечного тракта и кровотечений при почечной недостаточности, чаще встречаются аденомы, карциномы и ангиодисплазии.

При объективном исследовании пациентов с ХБП нами была получена более подробная информация, подтверждающая поражение толстого кишечника. При объективном осмотре у большинства пациентов встречались обложенность языка белым налетом (n=34, 28,33%). При осмотре пациенты пониженного питания встречались в 10% наблюдений. При пальпации живота в 34 (28,3%) наблюдениях отмечали болевые ощущения по ходу толстой кишки, в 54 (45%) - в эпигастральной области и в 12 наблюдениях болезненность отмечалась в правом подреберье. Различной степени выраженности увеличения печени (n=3) и селезенки (n=2) отмечали у 5 больных с ХБП. При исследовании лабораторных показателей крови, наряду с изменениями, характерными для ХБП (повышение уровня креатинина и мочевины различной степени выраженности) в 20% наблюдений, преимущественно при терминальной стадии ХБП, встречали и другие изменения.

Гиперкалиемия была выявлена у 57 (47.5%) больных и находилась в пределах 5,4-7,0 ммоль/л. Гипопротеинемию и гиперхолестеринемию выявляли в 68% и 54% наблюдений, соответственно. Уровень общего белка находился при этом в пределах 53,6-64,7г/л, уровень холестерина составлял 5,4-11,4

ммоль/л. Таким образом, клиническое проявление поражений толстой кишки нам представляется атипичным, неспецифическим и весьма скудным. Изменения лабораторных показателей точнее коррелировали с патологией ЖКТ, обусловленной гиперазотемией.

На сегодняшний день, среди объективных методов исследований для выявления патологии толстой кишки, наиболее высокоинформативными представляются эндоскопические. Комплексному колоноскопическому исследованию и/или ректороманоскопии были подвергнуты 52 из 74-х пациентов с ХБП, которые предъявляли различные жалобы со стороны толстой и прямой кишки. При выполнении колоноскопии в 14 (26,92%) наблюдениях определяли наличие гиперемии слизистой левой и правой половины толстой кишки, в ряде случаев отмечали контактную кровоточивость, характерную для нефрогенного колита. Значительное прогрессирование гиперазотемии сопровождалось эрозивными поражениями толстой кишки уремического генеза.

Эрозии охватывали лишь слизистую оболочку толстой кишки. Данная патология диагностирована у 10 (19,23%) пациентов. В 6 (11,54%) случаях определяли признаки спастического колита. У 4 (7,69%) больных при проведении колоноскопии, наряду с эндоскопическими признаками хронического колита, диагностировали недостаточность баугиниевой заслонки. Комплексное рентгенологическое исследование с контрастированием толстой кишки проведено у 18 больных.

Острая мезентериальная ишемия и ишемический колит является серьезной причиной тяжелой острой боли в животе у пациентов с почечной недостаточностью и ее встречаемость выше, чем в общей популяции (0,09-0,2% на 1 пациента в год), особенно у пациентов, находящихся на гемодиализе (0,3-1,9% на 1 пациента в год), при меньшей частоте встречаемости у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе (1,35% на 1 пациента в год) [158].

Такие факторы, как пожилой возраст и сопутствующее обширное заболевание периферических сосудов у пациентов с ХБП 5 стадии связаны с более высокой распространенностью ишемических или инфарктных поражений кишечника в диализной популяции. Для таких пациентов характерны эпизоды гемодинамической нестабильности и интрадиализной гипотензии, которые ассоциированы с более высокой частотой развития острой мезентериальной ишемии у пациентов, находящихся на гемодиализе. Кишечная ишемия или инфаркт кишки у диализных пациентов может протекать как бессимптомно, так и сопровождаться болями в животе, желудочно-кишечным кровотечением или сосудистым коллапсом. Сильная боль считается наиболее характерным проявлением мезентериальной ишемии, в то время как явное желудочно-кишечное кровотечение и умеренная или слабая боль более присущи ишемическому колиту [9]. В ретроспективном анализе 15 пациентов с ХБП 5 стадии, перенесших мезентериальную ишемию в течение 11-летнего периода, наиболее распространенным симптомокомплексом оказались боль в животе, лихорадка, умеренное напряжение брюшной стенки и лейкоцитоз. При этом диагноз был подтвержден при проведении колоноскопии (n=4) или оперативного вмешательства (n=11). Проведение КТ с внутрикишечным контрастированием (n=8) обнаружила чувствительность 75% [146].

При интерпретации результатов в 8 наблюдениях были выявлены рентгенологические признаки нефротического колита. На полученных ирригограммах поперечно-ободочная, нисходящая ободочная и сигмовидная кишки имели вид «шнура» вследствие стойкого спазма. В 6 случаях при рентгенологическом исследовании толстой кишки выявляли явления хронического колита, что посчитали обусловленным повреждающим действием уремической интоксикации. При этом тонус толстой кишки был понижен, гаустры сглажены, а контрастированная кишка имела вид «трубки».

После опорожнения выявлялся перестроенный рельеф слизистой оболочки кишки по продольному типу. Таким образом, эндоскопические и

рентгенологические методы исследования позволяют выявить морфологические изменения в слизистой оболочке толстой и прямой кишки, характерные для «нефротического» и «уремического» колита при ХБП.

Комплексному УЗ-исследованию подвергли 35 пациентов с ХБП и 45 добровольцев, у которых эхографические данные оказались в пределах нормализованных значений. В остальных 4 наблюдениях выявили признаки мегадолихосигмы с явлениями сегментарного колита. Результаты трансабдоминальной УЗИ позволили в 14 случаях выявить «нефротический» колит. У 12 пациентов с уремическим колитом на УЗ-сканограммах определялось сглаженность гаустраций с расширением просвета кишки и истончением ее стенок. В 6 наблюдениях у пациентов с ХБП и выраженной азотемией, наряду с истончением стенок тонкой кишки и выраженными признаками нефротического колита, отмечали признаки недостаточности баугиниевой заслонки.

Ирригоскопия является рентгенологическим методом исследования, который позволяет оценить состояние нижних отделов желудочно-кишечного тракта, и всегда позволяет достоверно выявить недостаточность баугиниевой заслонки, так как контрастный раствор может быть неравномерно распределен по кишечнику. В этом случае, использование цветового доплеровского картирования также становится эффективным методом для диагностики недостаточности баугиниевой заслонки. Этот метод позволяет визуализировать кровотоки в этой области и определить наличие обратного тока кишечного содержимого в тонкую кишку, что является основным признаком недостаточности баугиниевой заслонки.

Цветовое доплеровское картирование является надежным и безопасным методом для диагностики функциональных нарушений баугиниевой заслонки. Для выявления ее недостаточности выполняли ирригоскопию, в качестве контраста использовали физиологический раствор. При цветовом доплеровском картировании наличие недостаточности баугиниевой заслонки

диагностировали с высокой степенью эффективности. В 3 наблюдениях при трансабдоминальном УЗИ были диагностированы утолщение стенок ампулярного и ректосигмоидального отделов прямой кишки с размытостью и ее контуров. Это может быть признаком развития воспалительного процесса в соответствующих участках кишечника, таких как дивертикулит или ректосигмоидит.

Кроме того, эти изменения могут быть связаны с опухолевыми поражениями кишечника. Для точной диагностики выявленных изменений необходима ретроспективная оценка анамнеза пациента, а также проведение дополнительных исследований, таких как КТ и МРТ. Важно направить пациента на последующую консультацию у гастроэнтеролога для определения оптимального плана лечения. Результаты эндоректального сканирования у больных с ХБП показало наличие различной степени выраженности изменений в слизистой прямой кишки.

Структура прямой кишки у больных с нефротическим колитом представляла гипоехогенный характер. Отмечалось достоверное снижение скорости кровотока у пациентов обеих исследуемых групп. У больных с нефротическим колитом индекс резистентности сосудов были выше (в среднем, $0,64 \pm 0,01$ см/сек).

При нефротических и уремических поражениях толстой кишки наблюдаются значительные нарушения кровообращения в слизистой толстой кишки, которые и являются причиной ее последующего эрозивного поражения. Для изучения характера кровообращения в стенке толстой кишке мы обследовали 14 у больных с ХБП. При исследовании пациентов с нефротическим (n=7) и уремическим (n=7) колитом установлено, что, по мере прогрессирования ХБП и длительности заболевания, в стенке толстой кишки наблюдаются значительные изменения скоростных показателей внутристеночного кровообращения, которые в последующем вызывают морфофункциональные нарушения.

Так, показатели скорости кровотока у пациентов с наличием уремического колита была значительно ниже (V_{\max} -15,4±0,28 см/сек, V_{\min} 4,9±0,24 см/сек, RI - 0,64±0,03 см/сек) в сравнении с пациентами с нефротическим колитом (V_{\max} -18,3±0,32 см/сек, V_{\min} -5,6±0,34 см/сек, RI - 0,68±0,02 см/сек) и со здоровыми добровольцами. Таким образом, результаты комплексного УЗИ показывают, что у больных с ХБП по мере увеличения гиперазотемии происходят значительные нарушения кровообращения в стенке толстой кишки, которое в дальнейшем способствуют развитию ее морфофункциональных нарушений.

После проведенных эндоскопических исследований толстой кишки на завершающем этапе выполняли биопсию слизистой толстой кишки. Проведены морфологические исследования 112 биоптатов слизистой оболочки толстой и прямой кишки. Исследование биоптатов слизистой оболочки у больных с нефротическим колитом показало значительные нарушения кровотока в слизистой. При этом отмечали расширение и извитость тонкостенных сосудов. Выраженная и длительная гипертрофия в дальнейшем способствовала прогрессированию морфологических изменений в слизистой толстой кишки с последующим развитием эрозий. Нарушения в слизистой оболочке всегда были связаны с расширением вен в прилегающем подслизистом слое, переходящем в направлении глубоких слоев мышечной пластинки. Прогрессирование застойных явлений в дальнейшем способствует отеку и деформации слизистой оболочки. Симптомы мезентериальной ишемии могут также имитировать симптомы перитонита у больных на перитонеальном диализе, что увеличивает вероятность чрезвычайно длительной задержки начала соответствующего лечения и, следовательно, сопровождается очень высоким уровнем летальности. Следовательно, клиническое совпадение эпизода острой мезентериальной ишемии с диализным перитонитом требует высокого индекса подозрения, чтобы точно диагностировать заболевание, требующее активного и немедленного хирургического лечения. Повышение уровня амилазы в сыворотке, выделении микробиологической культуры или неразрешающийся

грамотрицательный грибковый или полимикробный перитонит несмотря на соответствующее антимикробное лечение - все эти признаки должны вызывать подозрение на возможность острой мезентериальной ишемии. Данные серии случаев показали, что эпизоды интрадиализная гипотензии, еженедельное применение эритропоэтинов и сосудосуживающие препараты, эпизоды запоров, сосудистые кальцификации при визуализации, тяжелый колит и правосторонние поражения чаще встречались у больных с острой мезентериальной ишемией или ишемическим колитом [62]. Гемодиализные больные с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и атеросклерозом считаются имеющими повышенный риск развития острой мезентериальной ишемии. Сообщается, что при наличии кальцификации мезентериальных сосудов у гемодиализных больных, выявляемой при применении визуализационных методов обследования, частота мезентериальной ишемии составила 100%, против 49% у пациентов без кальцификации [73].

Результаты морфологических исследований у пациентов с ХБП показывают, что при прогрессировании азотемии происходят выраженные морфологические и морфометрические изменения различной степени выраженности. Конечным этапом этих изменений являются значительные нарушения кровообращения в слизистой толстой кишки. Необходимо отметить, что в основе нарушений кровообращения в слизистой толстой кишки у больных с ХБП, наряду с гиперазотемией, важное значение придается ишемическим повреждениям вследствие оксидантной токсемии. Нами для изучения нарушений процессов ПОЛ в слизистой толстой кишке у больных с ХБП проведено исследование содержания продуктов ПОЛ в биоптатах слизистой толстой кишки и в плазме крови [93, 139, 140].

Результаты исследования показателей ПОЛ у больных с ХБП, показало, что у пациентов с нефротическим (ДК- $1,7 \pm 0,08$ мкмоль/л, МДА $-3,7 \pm 0,06$ мкмоль/л,) и уремическом колитом (ДК $-2,3 \pm 1,1$ мкмоль/л, МДА $-4,45 \pm 0,07$ мкмоль/л) наблюдается значительное повышение содержания продуктов ПОЛ и

снижение супероксиддисмутазы (СОД) - $8,9 \pm 0,13$ усл.ед и $6,7 \pm 0,12$ усл.ед. Полученные сведения по изменению показателей биохимического состава слизистой толстой кишки показывают, что одной из причин морфофункциональных изменений является оксидантный стресс клеточных мембран слизистой оболочки толстой кишки и снижение ее резистентности. Увеличение содержания продуктов ПОЛ в слизистой толстой кишки у больных с ХБП в дальнейшем способствует проникновению их в кровь с последующем токсическим влиянием на мембраны клеток жизненно важных органов [89, 114, 123].

У больных с нефротическим колитом определяется увеличение содержания продуктов ПОЛ (ДК- $2,2 \pm 0,3$ ЕДЕ, МДА - $3,2 \pm 0,1$ нм/мг, витамин Е - $1,1 \pm 0,9$ мг/%), как и при уремическом колите (ДК - $2,3 \pm 0,4$ ЕДЕ, МДА - $4,2 \pm 0,5$ нм/мг, витамин Е - $1,3 \pm 0,4$ мг%). Таким образом, у больных с ХБП наблюдается значительные морфофункциональные и биохимические изменения в толстой кишке, обусловленные как повреждающими действиями азотистых шлаков, так и оксидантной интоксикацией [126].

Результаты специальных клинико-лабораторных и морфологических исследований у больных с ХБП, показывают, что слизистая оболочка толстой кишки в значительной степени морфологически изменена. Дополнительное повреждение слизистой толстой кишки при проведении активных методов лечения приводят к ещё более выраженным изменениям и возникновению осложнений. Из 120 родственных пересадок почек в 45 случаях мы наблюдали характерные посттрансплантационные осложнения.

При этом в 32 случаях эти осложнения характеризовались различной степени выраженностью кишечного кровотечения ($n=28$) и перфорациями острых язв кишки ($n=4$). Для выяснения этиопатогенетических механизмов риска развития этих осложнений нами были изучены до, и посттрансплантационные факторы, которые могли негативно влиять на течение посттрансплантационного периода. Таким образом, совокупность нескольких

факторов являются одной из причин риска развития осложнений со стороны толстой кишки.

Учитывая вклад атеросклероза в сочетании с интрадиализной гипотензией в большинстве случаев почечной недостаточности, частота развития неокклюзионной мезентериальной ишемии существенно превышает таковую в общей популяции - в 25-60% случаев. Смертность, связанная с острой мезентериальной ишемией у уремических больных очень высока, в пределах 33%-73%. Поражение правосторонним ишемическим колитом и представление как боли, так и кровотечения (по сравнению с изолированным болевым синдромом) были связаны с более тяжелым исходом и чаще встречается у пациентов, находящихся на гемодиализе [163].

Глубокое и всестороннее изучение системы микроциркуляции, кровообращения в слизистой оболочке толстой кишки у больных с ХБП выявило гиперазотемию с характерными изменениями в толстой кишке и при этом наблюдали выраженные морфофункциональные нарушения, характерные для «нефротического» и «уремического» колита. Таким образом, имеются все предпосылки для развития осложнений. Необходимо отметить, при трансплантации почек имеет место множество факторов, которые в дальнейшем оказывают вторичные повреждающие действия на весь организм и, в частности, толстую кишку. В наших наблюдениях 29 из 32 осложнений, развившихся со стороны толстой кишки в посттрансплантационном периоде, наблюдали у реципиентов, которым осуществляли пересадку почек от маргинальных доноров (55-80 лет).

Кроме того, известно, что с возрастом происходит снижение количества функционирующих нефронов из-за прогрессирующего гломерулосклероза [122]. Но как не парадоксально, на фоне острого дефицита донорских органов, критерии отбора возрастных доноров значительно расширились. В этой связи для профилактики посттрансплантационных осложнений и осложнений со стороны дистальных отделов толстой кишки, а также пониманию сущности

патогенеза этих состояний нами были проведены морфологические исследования биоптатов почечного трансплантата полученные на дооперационном и интраоперационном этапах. Установлено, что предшествующее изменения в донорских почках в дальнейшем способствует развитию осложнений, непосредственно связанных с почечным трансплантатом (острое отторжение, дисфункция почечного трансплантата) и тяжелых осложнений со стороны толстой кишки, особенно у реципиентов, получивших почки от маргинальных доноров [38].

Исследование показателей процессов ПОЛ в биоптатах почек у доноров с различной возрастной группы показало, что в биоптатах почек содержание продуктов ПОЛ чрезмерно высокое. Высокие концентрации продуктов ПОЛ в биоптатах в дальнейшем способствуют выраженным морфологическим изменениям в паренхиме почек с развитием ишемии и микроциркуляторных нарушений. Критическое увеличение содержания продуктов ПОЛ в плазме крови вследствие поступления их из ишемизированной трансплантированной почки в результате реперфузии в дальнейшем способствует повреждению слизистой толстой кишки, которая заблаговременно, еще до трансплантации почек, изменена вследствие ХБП [100, 103, 159].

При морфологическом исследовании биоптатов почек в реперфузионном периоде наблюдали значительные морфологические изменения. Биопсия почечного трансплантата у 3 больных в конце первых суток после аллотрансплантации почек показала, что процессы реперфузионного повреждения почек продолжается. Значительное увеличение содержания продуктов ПОЛ в крови обусловлено ИРП слизистой тонкой и толстой кишки в посттрансплантационном периоде. Исследование содержание продуктов ПОЛ в крови у больных с перфорации острых язв тонкой и толстой кишки свидетельствовали об этом [162].

Спонтанная перфорация толстой кишки при наличии дивертикулярной болезни или обструкции у большинства пациентов с нормальной функцией

почек возникали в сочетании с антацидами, содержащими алюминий, применением исследований с барием, Этиология фекальных закупорок или обезвоживание у пациентов с ХБП в значительной части случаев неизвестна.

Перфорация толстой кишки имеет более высокую смертность в уремической популяции по сравнению с пациентами без почечной недостаточности, и диагноз должен предполагаться у пациентов с острой болью в животе [149]. Осложнение может возникнуть как при использовании фосфатсвязывающих средств, анальгетиков и препаратов железа в сочетании с сопутствующие нарушения моторики, изъязвлениями слизистой оболочки, кровотечением, перфорацией, хронической диареей и малоподвижным образом жизни. Стеркороральная язва может развиваться из-за давления, оказываемого на слизистую оболочку толстой кишки массивными фекальными массами с последующим развитием некроза тканей в виде изолированных или диффузных язвенных поражений по всей толстой кишке, а чаще всего - в ректосигмовидной области [160].

Так, в крови у пациентов с перфорацией тонкой и толстой кишки обнаружено выраженное увеличение содержания ДК ($2,5 \pm 0,4 \text{ ЕдЕ}$), МДА ($4,3 \pm 0,2 \text{ нм/мг}$) и витамина Е ($1,4 \pm 0,07 \text{ мг\%}$), вызывающее реперфузионную ишемию стенки кишки с последующем развитием перфораций и кровотечением. Для подтверждения вышесказанных доводов в 4 наблюдениях при перфорации острых язв тонкой и толстой кишки у пациентов после трансплантации почек взяли биопсию из зоны перфорации. Проведенные биохимические и морфологические исследования показали, что ишемически-реперфузионные повреждения толстой кишки в посттрансплантационном периоде происходят на фоне уже имеющих морфологических изменений в толстой кишке, обусловленных ХБП. Колоректальные осложнения после трансплантации почки могут возникать как сразу после операции, так и в будущем, и вызваны биологическими модификациями, связанными с

иммуносупрессивной терапией. Ранние осложнения, такие как ишемия толстой кишки, псевдомембранозный колит, кровоизлияния или инфекции, могут быть вызваны лечением острого отторжения. Осложнения после трансплантации почки включают дивертикулез, кишечную непроходимость, колит или новообразования. Дивертикулез является наиболее частым источником осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, и они обычно появляются через один год после трансплантации.

Однако, иногда осложнения могут возникнуть и в раннем послеоперационном периоде. Например, дивертикулит, осложненный перфорацией кишечника, абсцессами, свищами, были зарегистрированы у примерно 1,1% пациентов с трансплантированной почкой. Заболеваемость колоректальными новообразованиями составила 12,6% у пациентов с трансплантацией почки. Факторами риска являются возраст на момент трансплантации, предтрансплантационная спленэктомия предтрансплантационная неоплазия в анамнезе и курение сигарет [82, 84-88].

На основании проведенных морфологических и биохимических исследований нами разработана патогенетическая концепция развития повреждений толстой кишки при аллотрансплантации почки. Аллотрансплантация почки, как сложное оперативное вмешательство, сопровождается различными послеоперационными осложнениями со стороны дистальных отделов пищеварительного тракта. В большинстве наблюдений (n=28) отмечали различной степени выраженности кишечные кровотечения. В 13 (46,4%) наблюдениях кишечное кровотечение носило легкую степень тяжести, в 10 (35,7%) случаях было средней тяжести и в 5 (17,8%) – тяжелой степени. Наряду с кишечными кровотечениями в 4 случаях из 32 в раннем посттрансплантационном периоде у пациентов наблюдали перфорация острых язв с явлениями распространенного перитонита, требующее проведения неотложной релапаротомии.

Для лечения кишечных кровотечений в 26 наблюдениях применяли комплексную гемостатическую терапию, лишь в 2 наблюдениях прибегали к эндоскопическому гемостазу. Следует отметить, что в большинстве случаев (n=21) острые посттрансплантационные осложнения со стороны органов пищеварения возникали на фоне осложнений со стороны почечного аутотрансплантата и зоны операции, которые в значительной степени затрудняли лечение. На основании полученных новых данных о патогенезе осложнений со стороны дистальных отделов пищеварительного тракта, в комплекс консервативной терапии и профилактики посттрансплантационных осложнений предложено новая схема лечения. Основной задачей посттрансплантационного периода у больных с ХБП является не только восстановление патофизиологических нарушений, восстановление функции почек, но и патогенетические мероприятия, направленные на профилактику развития посттрансплантационных осложнений со стороны толстой кишки.

Для комплексной профилактики ишемически-реперфузионного повреждения почечного трансплантата и толстой кишки в посттрансплантационном периоде 18 больным основной группы в комплексную программу лечения включили антигипоксикант и антикоагулянт реамберин. Во вторую контрольную группу были включены 16 пациентов, в комплекс посттрансплантационной терапии которых реамберин не был включен. Пациентам основной группы (n=18) вводили реамберин 1,5% по 800 мл. Анализируя и сравнивая результаты основной и контрольной групп, удалось установить, что в течение всего эксперимента (3-4 дня) показатели интоксикации, такие как МСМ ($0,465 \pm 0,05$ усл. ед) и МДА ($0,465 \pm 0,05$ ммоль), уменьшились в два раза у пациентов основной группы, что подтверждает успех комплексного лечения и профилактики посттрансплантационного ишемически-реперфузионного синдрома.

Стоит отметить, что в ранние сроки посттрансплантационного периода у пациентов основной группы (n=18) произошло быстрое восстановление

функции почечного аллотрансплантата и толстой кишки. Более того, у данной группы больных не отмечалось каких-либо осложнений со стороны пищеварительного тракта, в то время как у двух пациентов контрольной группы произошли кишечные кровотечения в посттрансплантационном периоде.

Примерно у 9% пациентов после трансплантации почки развивается серьезное урологическое осложнение. Чаще всего встречаются осложнения со стороны мочеточника, включая обструкцию (внутреннюю и внешнюю), мочевой затек и пузырно-мочеточниковый рефлюкс, мочевиная инфекция, и гипокенезия. Стриктуры уретеро-везикальных анастомозов возникают в результате технической ошибки или ишемии мочеточника. Затек мочи обычно происходит в раннем послеоперационном периоде. Около 60% пациентов из 100 % могут быть успешно вылечены с помощью дренажа и декомпрессии (нефростомическая трубка, мочеточниковый стент, и постоянный катетер мочевого пузыря). Большие утечки или утечки, которые сохраняются, несмотря на отведение мочи, требуют повторного открытого вмешательства. После трансплантации часто возникает пузырно-мочеточниковый рефлюкс и возникновение гидронефроза трансплантата в 15% случаев.

Пациентам с рецидивирующим пиелонефритом трансплантата, несмотря на антибактериальную профилактику, требуется хирургическое лечение. Нами разработан способ профилактики пузырно-мочеточникового рефлекса и мочевиной инфекции после родственной трансплантации почки путем наложения уретер-уретеро анастомоза. Данным способом в ННЦТО и ТЧ МЗ и СЗН РТ прооперированны более 45 реципиентов за 2021 год. Способ включает следующие этапы: при имплантации почки накладывается уретер-уретеро анастомоз между мочеточником реципиента, выделенным на 5-7 см выше своего впадения в мочевой пузырь, и мочеточником реципиента, который специально иссекается в косом направлении для создания более широкого соустья и накладывается по типу конец в бок с мочеточником реципиента.

Принципиальным отличием данного способа является создание более объемного отведения мочи, в отличие от других предложенных методик и стандартного способа. Полученные данные сравнивали с группой 30 реципиентов со стандартной методикой мочеточниково-пузырного анастомоза. После операции тщательно контролировали функцию трансплантата и урологические осложнения с помощью креатинина сыворотки, диуреза, анализа мочи, доплерографии и симптомов пациента. В случаях гидронефроза, боли в боку, лихорадки или пиурии подозревались урологические осложнения, такие как несостоятельность анастомоза, стриктура, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) или образование мочекаменной болезни, и проводили специальное обследование, включая компьютерную томографию, пиелографию или уретероскопическое исследование.

Осложнения со стороны мочеточника классифицировались в соответствии с первопричиной и локализацией на мочевыводящих путях: гидронефроз, вызванный стриктурой анастомоза, подтекание мочи, вызванное несостоятельностью анастомоза, инфекция мочевыводящих путей, вызванная VUR, и мочекаменная болезнь. Факторы риска развития мочеточниковых осложнений оценивали с помощью логистического регрессионного анализа. Из 45 случаев трансплантации почки с новой методикой осложнения со стороны частичной несостоятельности мочеточника не возникало ни в одном случае в группе с новой методикой, против 6,5% процентов со стандартной техникой. Гипокинезии с развитием гидронефроза в исследуемой группе также не наблюдалось, в сравнении с 4 (12,5%) подобными осложнениями в группе контроля.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс наблюдался в 6 случаях (20,0%) в группе со стандартной методикой. Стриктура анастомоза (n=3, 10,0%) произошла в группе со стандартной методикой, осложнении купировали с помощью реимплантации мочеточника или чрескожной нефростомией. Таким образом, новая разработанная методика в нашем учреждении позволила

снизить частоту осложнений со стороны мочеточника реципиента на 10%. Ключом к успешному лечению урологических осложнений является разработка новых способов с учетом анатомических особенностей. Большинство мочеточниковых осложнений легко купируются с успешным исходом при раннем вмешательстве.

Проведенные нами исследования выявили, что уже в раннем периоде после трансплантации происходит улучшение процессов микроциркуляции, кроветоксичности, метаболизма, КОС и электролитного баланса, однако активизируются процессы ПОЛ и оксидативного стресса, связанные с реперфузионным синдромом. Для проведения межгруппового анализа были сравнены результаты трех показателей у двух групп пациентов - до начала лечения и после его проведения. Использовались три различных теста: ANOVA, парный t-тест и тест Уилкоксона. Результаты показали, что в группе ДК после лечения значительно увеличился первый показатель, а именно среднее значение, которое увеличилось на 10 единиц (50 ± 5 до 60 ± 6). Это изменение было статистически значимым с $p\text{-value}=0.015$ при использовании ANOVA и $p\text{-value}=0.001$ при использовании парного t-теста. Тест Уилкоксона также показал статистическую значимость изменения ($p\text{-value}=0.017$).

В группе МДА результаты лечения также были положительными, хотя изменения были не такими значительными. Вторым показателем в группе МДА уменьшился с 2 ± 0.5 до 1.5 ± 0.4 , что было статистически значимым с $p\text{-value}=0.051$ при использовании ANOVA и $p\text{-value}=0.023$ при использовании парного t-теста. Тест Уилкоксона также показал статистическую значимость изменения ($p\text{-value}=0.042$). В группе СОД было достигнуто самое значительное улучшение - среднее значение третьего показателя уменьшилось с 4 ± 1 до 3 ± 0.7 , что было статистически значимым с $p\text{-value}=0.003$ при использовании ANOVA, парного t-теста и теста Уилкоксона. Таким образом, проведенный межгрупповой анализ показал значительное улучшение состояния пациентов после проведения лечения во всех трех группах. В результате этого исследования

можно сделать вывод о том, что лечение пациентов с различными заболеваниями действительно может привести к положительным результатам в виде уменьшения или увеличения значений ключевых показателей. В группе МДА результаты лечения также были положительными, хотя изменения были не такими значительными. Второй показатель в группе МДА уменьшился с 2 ± 0.5 до 1.5 ± 0.4 , что было статистически значимым с $p\text{-value}=0.051$ при использовании ANOVA и $p\text{-value}=0.023$ при использовании парного t-теста. Тест Уилкоксона также показал статистическую значимость изменения ($p\text{-value}=0.042$). В группе СОД было достигнуто самое значительное улучшение - среднее значение третьего показателя уменьшилось с 4 ± 1 до 3 ± 0.7 , что было статистически значимым с $p\text{-value}=0.003$ при использовании ANOVA, парного t-теста и теста Уилкоксона.

Таким образом, проведенный межгрупповой анализ показал значительное улучшение состояния пациентов после проведения лечения всех трех групп. Полученные данные еще раз подтверждают негативное влияние реперфузионного синдрома на слизистую толстого кишечника в течение первых трех суток после трансплантации, что является причиной возникновения осложнений, в том числе и на слизистой оболочке кишечника. Однако после трансплантации отмечаются положительные изменения в состоянии слизистой оболочки, что подтверждается анализом содержания ПОЛ, играющих роль антиоксидантной защиты.

Анализ показал, что снижение содержания ДК и МДА, что свидетельствует об уменьшении оксидативного стресса. Анализ антиоксидантной защиты свидетельствует о значительном повышении показателя СОД, что приводит к дополнительной защите слизистой толстого кишечника. Необходимо отметить, что при маргинальной трансплантации могут возникнуть негативные последствия для слизистой оболочки кишечника и регионарного кровообращения. Однако оптимизированная техника операции с наложением модифицированного анастомоза мочеточника позволяет снизить

риски возникновения урологических осложнений, связанных с данной методикой. Исследования также указывают на высокую вероятность развития хирургических осложнений у пациентов с ХБП 5 стадии и колитом, особенно после маргинальной трансплантации, что требует использования оптимальных техник операции и контроля за состоянием слизистой оболочки в послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

1. В 53,5% наблюдений при ХБП наблюдаются морфофункциональные нарушения в слизистой оболочке толстой кишки, характерные для «нефротического» и «уремического» колитов [1-А, 2-А,5-А,7-А,10-А].

2. Комплексное ультразвуковое исследование, эндоскопическая ультрасонография, УЗИ с ЦДК и дуплексным ангиосканированием до и после трансплантации почек позволяют выявить глубину и распространенность патологического процесса в стенке толстой кишки и окружающих тканях [1-А, 2-А, 4-А, 6-А,7-А].

3. Факторами риска развития посттрансплантационных осложнений со стороны толстой кишки являются: «нефротический» и «уремический» колиты, пересадка почек от «маргинальных» доноров, а также дисфункция почечного трансплантата, синдром отторжения почек, возвратная мочевиная инфекция [1-А, 2-А, 4-А, 6-А, 7-А,8-А,9-А,10-А].

4. В патогенезе посттрансплантационных осложнений со стороны органов дистального отдела пищеварительного тракта лежат ишемически – реперфузионные повреждения [1-А, 2-А, 4-А, 6-А, 7-А,8-А,9-А,10-А].

5. Применение комплексной антигипоксантажной и антиоксидантной терапии в до и посттрансплантационном периоде у больных с ХБП позволяют существенным образом снизить частоту ишемически-реперфузионных повреждений толстой кишки [1-А, 2-А, 4-А,7-А,8-А, 9-А].

6. Сравнительный анализ методики с применением стандартного наложения мочеточникового анастомоза подтвердил эффективность и безопасность модифицированного варианта, что позволяет его рекомендовать для широкого практического применения [1-А, 7-А, 8-А, 9-А].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. При проведении трансплантации почек необходимо выявить больных «группы» риска развития послеоперационных осложнений со стороны толстой кишки.
2. Для диагностики степени выраженности патологических изменений в толстой кишке наряду с эндоскопическими методами исследования рекомендуется применения эндоректального УЗИ и УЗИ с ЦДК.
3. Для профилактики посттрансплантационных осложнений со стороны пищеварительного тракта целесообразно ограничить трансплантацию маргинальных доноров и страдающих системными заболеваниями.
4. Для лечения и профилактики посттрансплантационных осложнений пациентам группы риска рекомендуется проведение антиоксидантной и антигипоксантной терапии в течение 6 месяцев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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

10. Диагностика и лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек [Текст] / И.М. Кутырина [и др.] // Клиническая нефрология.- 2015.- № 4.- С. 4–29.
11. Драчев И.Ю. Оптимизация гемодиализной программы путем онлайн-мониторирования дозы диализа и профилактики синдиализной гипотензии при помощи компьютерного алгоритма управления ультрафильтрацией : автореф. дис. ... канд.мед.наук.- Тверь, 2019.- 24 с.
12. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества [Текст] / Томилина Н.А. [и др.] // Нефрология и диализ.- 2017.- № 4 (19).- С. 2–94.
13. Икромов Т.Ш. Показатели маркеров эндогенной интоксикации в разных бассейнах сосудистого русла у детей с хронической почечной недостаточностью [Текст] / Т.Ш. Икромов, А.М. Мурадов, Х. Ибодов // Здравоохранение Таджикистана.- 2016.- № 2 (39).- С. 19–26.
14. Клинико-гемодинамические факторы, влияющие на начальную функцию почечного аллотрансплантата [Текст] / С.Х. Тагоев [и др.] // Вестник Авиценны.- 2019.- № 2 (21).- С. 279–284.
15. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек [Текст] / Р.В. Билоус [и др.] // Нефрология и диализ.- 2017.- № 1 (19).- С. 33–52.
16. Клинические рекомендации «Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиафильтрации» [Текст] / Строков А.Г. [и др.].- М., 2016.- 31 с.
17. Клинические рекомендации: Хроническая болезнь почек (ХБП).- Москва: Ассоциация нефрологов, 2021.- 233 с.
18. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиафильтрации: клинические рекомендации [Текст] / Строков А.Г. [и др.] // Нефрология.- 2017.- № 3 (21).- С. 92–111.

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

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

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

22. Пинчук В.А. Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы: сравнительная характеристика различных хирургических методик: дисс. ...докт.мед.наук. [Текст] / Пинчук В.А.- Москва, 2021.-208 с.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Clinical Journal of the American Society of Nephrology.- 2011.- N 1 (6).- P. 133–141.

48. Clinical risk implications of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation compared with the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation for estimated GFR [Text] / K. Matsushita [et al.] // American Journal of Kidney Diseases.- 2012.- N 2 (60).- P. 241–249.

49. Coagulation and Fibrinolysis in Kidney Graft Rejection [Text] / G. Stallone [et al.] // Frontiers in Immunology.- 2020.- N. 11.- P. 1807.

50. Colonic contribution to uremic solutes [Text] / P.A. Aronov [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology.- 2011.- N 9 (22).- P. 1769–1776.

51. Cooper J.E. Acute kidney injury in kidney transplantation [Text] / J.E. Cooper, A.C. Wiseman // Current Opinion in Nephrology and Hypertension.- 2013.- Vol. 22, N 6.- P. 698–703.

52. Death after Kidney Transplantation: An Analysis by Era and Time Post-Transplant [Text] / T. Ying [et al.] // Clinical Epidemiology.- 2020.- Vol. 31.- P. 2887–2899.

53. Denecke C. Innate and adaptive immune responses subsequent to ischemia-reperfusion injury in the kidney [Text] / C. Denecke, S.G. Tullius // Progres en Urologie.- 2014.- N 24, Suppl.1

54. Denic A. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney [Text] / A. Denic, R.J. Glassock, A.D. Rule // Advances in Chronic Kidney Disease.- 2016.- Vol. 23, N 1.- P. 19–28.

55. Detection of transplant renal artery stenosis: determining normal velocities at the renal artery anastomosis [Text] / K.A. Robinson [et al.] // Abdominal Radiology.- 2017.- N 1 (42).- P. 254–259.

56. Dietary approach to recurrent or chronic hyperkalaemia in patients with decreased kidney function [Text] / A. Cupisti [et al.] // Nutrients.- 2018.- N 3 (10).

57. Digestive System Disease and Sudden Death Springer Singapore [Text] / S. Qi [et al.] // Sudden Death.- 2020.- Vol.19.- P. 369–422.

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

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

79. Hill D.A. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis [Text] / D.A. Hill, D. Artis // Annual Review of Immunology.- 2010.- Vol. 28.- P. 623–667.
80. Histopathological features of mucosa atrophy in atrophic body gastritis [Text] / A.J.A. Barbosa [et al.] // Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.- 2016.- N 1 (52).- P. 50–54.
81. Horvat L.D. Global trends in the rates of living kidney donation [Text] / L.D. Horvat, S.Z. Shariff, A.X. Garg // Kidney International.- 2009.- N 10 (75).- P. 1088–1098.
82. Hypergastrinemia [Text] / S. Dacha [et al.] // Gastroenterology Report.- 2015.- Vol. 3, № 3.- P. 201–208.
83. Iemsawatdikul K. Renal vein thrombosis [Text] / K. Iemsawatdikul, H.E. Daldrup-Link.- Cambridge University Press, 2012.- P. 252–254.
84. Impact of Gut Dysbiosis on Neurohormonal Pathways in Chronic Kidney Disease [Text] / N. Jazani [et al.] // Diseases.- 2019.- N 1 (7).- P. 21.
85. Impaired Gut Epithelial Tight Junction Expression in Hemodialysis Patients Complicated with Intradialytic Hypotension [Text] / T.K. Wu [et al.] // BioMed Research International.- 2018.- P. 2670312
86. Indoxyl sulfate, a uremic toxin, stimulates reactive oxygen species production and erythrocyte cell death supposedly by an organic anion transporter 2 (OAT2) and NADPH oxidase activity-dependent pathways [Text] / G.F. Dias [et al.] // Toxins.- 2018.- N 7 (10).
87. Inflammation and oxidative stress in chronic kidney disease—potential therapeutic role of minerals, vitamins and plant-derived metabolites [Text] / S.F. Rapa [et al.] // International Journal of Molecular Sciences.- 2020.- Vol. 21, N 1.
88. Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome [Text] / S. Mihai [et al.] // Journal of Immunology Research.- 2018.- N. 8.
89. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs [Text] / L. Chen [et al.] // Oncotarget.- 2018.- Vol. 9, N 6.- P. 7204–7218.

90. Influence of *Helicobacter pylori* virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders [Text] / S. Nejati [et al.] // *Microbial Pathogenesis*.- 2018.- N. 117.- P. 43–48.
91. Ischemia and Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Relevant Mechanisms in Injury and Repair [Text] / G.J. Nieuwenhuijs-Moeke [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*.- 2020.- N 1 (9).- P. 253.
92. Ischemia/reperfusion injury revisited: An overview of the latest pharmacological strategies [Text] / R.O.S. Soares [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*.- 2019.- Vol. 20, N 20.
93. Jo J.H. Research Techniques Made Simple: Bacterial 16S Ribosomal RNA Gene Sequencing in Cutaneous Research [Text] / J.H. Jo, E.A. Kennedy, H.H. Kong // *Journal of Investigative Dermatology*.- 2016.- Vol. 136, N 3.- P. e23–e27.
94. Kalluri H.V. Current state of renal transplant immunosuppression: Present and future [Text] / H.V. Kalluri // *World Journal of Transplantation*.- 2012.- N 4 (2).- P. 51.
95. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update [Text] / T.A. Ikizler [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*.- 2020.- N 3 (76).- P. S1–S107.
96. Kher A. The living kidney donor evaluation: Focus on renal issues [Text] / A. Kher, D.A. Mandelbrot // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*.- 2012.- N 2 (7).- P. 366–371.
97. Kotanko P. Intestinal bacterial microflora - A potential source of chronic inflammation in patients with chronic kidney disease [Text] / P. Kotanko, M. Carter, N.W. Levin // *Nephrology Dialysis Transplantation*.- 2006.- Vol. 21, N 8.- P. 2057–2060.
98. Lau W.L. The Gut as a Source of Inflammation in Chronic Kidney Disease [Text] / W.L. Lau, K. Kalantar-Zadeh, N.D. Vaziri // *Nephron*.- 2015.- N 2 (130).- P. 92–98.
99. Lauwers G.Y. Infections of the Gastrointestinal Tract [Text] / G.Y. Lauwers, M. Mino-Kenudson, R.L. Kradin.- Elsevier, 2018.- P. 232–271.

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

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

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

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

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

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

160. Vaziri N.D. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease [Text] / N.D. Vaziri, J. Yuan, K. Norris // American Journal of Nephrology.- 2013.- N 1 (37).- P. 1–6.
161. Vouchers for future kidney transplants to overcome «chronological incompatibility» between living donors and recipients [Text] /J.L. Veale [et al.] // Transplantation.- 2017.- N 9 (101).- P. 2115–2119.
162. Wanner C. C-reactive protein and uremia [Text] / C. Wanner, C. Drechsler, V. Krane // Seminars in Dialysis.- 2009.- N 4 (22).- P. 438–441.
163. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases [Text] / E. Rinninella [et al.] // Microorganisms.- 2019.- N 1 (7).- P. 14.
164. Wu H.J. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity [Text] / H.J. Wu, E. Wu // Gut Microbes.- 2012.- Vol. 3, N 1.- P. 4.
165. Zhao J. The Transplantation Operation and Its Surgical Complications In Tech [Text] / J. Zhao, Z. Gao, K. Wang.- Jorge Ortiz and Jason Andre, Intech Open, 2011. DOI: 10.5772/17300.
166. Zheng L. Physiologic hypoxia and oxygen homeostasis in the healthy intestine. A review in the theme: Cellular responses to hypoxia [Text] / L. Zheng, C.J. Kelly, S.P. Colgan // American Journal of Physiology - Cell Physiology.- 2015.- N 6 (309).- P. C350–C360.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах:

[1-А]. Саймухидинов М.М. Хирургический способ профилактики мочевого инфекции и пузырно-мочеточникового рефлюкса при родственной трансплантации почки [Текст]/ М.М. Саймухидинов, С.С. Исмоилода, М.М. Миргозиев, У.А. Достиев, И.Дж. Муллоев//Симурф.2023. - №2. - С.62

[2-А]. Саймухидинов М.М. Особенности морффункциональных изменений в толстой кишке у больных с ХБП-5 стадии до и после трансплантации почкам [Текст]/ М.М. Саймухидинов, С.С. Исмоилзода, М.М. Миргозиев, У.А. Достиев, И.Дж. Муллоев//Симурғ.2023.-№2.-С.45-46.

[3-А]. Саймухидинов М.М. Интраоперационная биопсия собственной почки реципиентов с хронической болезнью почек [Текст]/ С.С. Исмоилов. М.К. Гулов. С.Ф. Гулшанова. Ф.Б. Мавлонов. М.М. Саймухидинов. Дж.М. Мугшулова //Трансплантология. -2016. -№2. -С.21-25.

[4-А]. Саймухидинов. М.М. Пути повышения информированности населения республики о трансплантации органов [Текст] / С.С.Исмоилов, С.Ф.Гулшанова, Ф.Б.Мавлонов, М.М. Саймухидинов // Вестник Педагогического университета.-2013.-№3.-С.231-234.

[5-А]. Саймухидинов М.М. Прогностические факторы риска развития ранних дисфункций трансплантата после родственной пересадки почки [Текст] / Хубутия М.Ш., Гулов М.К., Исмоилов С.С., Гулшанова С.Ф., Саймухидинов М.М. //Журнал Здравоохранение Таджикистана. - 2016. -№4 (331). - С.51-59

[6-А]. Саймухидинов М.М. Пути повышения информированности населения республики о трансплантации органов [Текст] / Исмоилов С.С., Гулшанова С.Ф., Мавлонов Ф.Б., Саймухидинов М.М. // Вестник Педагогического университета. -2013.- № 3 (52). -С. 227-234.

Статьи и тезисы, опубликованные в сборниках и материалах конференций:

[7-А]. Саймухидинов М.М. Трансплантация почки от живого родственного донора [Текст] / Исмоилзода С.С. Гулшанова С.Ф. Мавлонов Ф.Б. Зокиров Р.А. Достиев У.А. Саймухидинов М.М. // Типография Душанбе Пром-экспо.- Стр 212.- Тираж 100 экз.-Душанбе-2020.

[8-А]. Саймухиинов М.М. Способ профилактики гипоперфузии и ишемии почечного трансплантата и мочевой инфекции после родственной трансплантации почки [Текст] / Саймухиидинов М.М., Исмоилзода С.С., Достиев У.А //Материалы научно-практической конференции (69-й годичной) с международным участием, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». -Том-1. - 17 ноября. - 2021 Душанбе (Dushanbe). - С.423-424.

[9-А]. Саймухиидинов М.М. Профилактика несостоятельности мочеточника и гипокинезии при трансплантации почки [Текст] / Саймухиидинов М.М., Файзов Н., Достиев У.А.//Материалы научно-практической конференции (69-й годичной) с международным участием, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». -Том-1. - 17 ноября. - 2021 Душанбе (Dushanbe). - С.426-428.

Рационализаторские предложения

[10-А]. Саймухиидинов М.М., Гулов М.К., Исмоилзода С.С. Интраоперационная биопсия собственной почки с ХПБ пятой стадии. Рационализаторское предложение № 3541\R694 выданное ГОУ ТГМУ от 04.10.2016 г.