

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА В.ВАХИДОВА»

/На правах рукописи

УДК: 616.152.112:616.61-089.843:615.38-082 (055.5/.7)

КАРИМОВА НОДИРА МИРАЛИШЕРОВНА

**ПАТОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО
СОСТОЯНИЯ И ГЕМОСТАЗА У РЕЦИПИЕНТОВ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ**

03.00.01 – Биохимия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора философии (PhD) по биологическим наукам

Научный руководитель:
д.м.н. Хайбулина З.Р.

Ташкент – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

	ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
	ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I	СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПАТОХИМИИ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО БАЛАНСА И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ, ИХ СВЯЗЬ С ФУНКЦИОНИРОВАНИЕМ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА (обзор литературы)	15
1.1	Потребность в трансплантации почки и преимущества живой родственной трансплантации.....	15
1.2	Основные механизмы регуляции кислотно-щелочного и электролитного баланса, их особенности у реципиентов трансплантации почек.....	19
1.3	Связь метаболического ацидоза и нарушений гемостаза у реципиентов с прогрессированием ХБП и осложнениями после трансплантации почки.....	26
1.4	Спорные вопросы патогенеза и лабораторного мониторинга отсроченной функции трансплантатапочки.....	39
ГЛАВА II	ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1	Клиническая характеристика больных.....	45

2.2	Лабораторные и инструментальные методы исследования.....	48
2.2.1	Методика оценки кислотно-основного состояния.....	48
2.2.2	Методики оценки параметров системы гемостаза, гемограммы и метаболитов.....	49
2.2.3	Методики оценки эндотоксемии, интенсивности липопероксидации и активности каталазы сыворотки крови.....	51
2.2.4	Методика оценки функции трансплантата	53
2.3	Статистические методы исследования и оценка достоверности результатов исследования.....	53
ГЛАВА III	ПАТОХИМИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО БАЛАНСА, ГЕМОСТАЗА И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ДО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ.....	56
	Исходный метаболический статус реципиентов трансплантации почки.....	56
3.1	Исходный метаболический статус реципиентов трансплантации почки.....	56
3.2	Изменения базовых параметров КОС и гемостаза до трансплантации почки.....	60
3.3	Уровень эндотоксемии и окислительного стресса у реципиентов до трансплантации почки.....	64
ГЛАВА IV	СВЯЗЬ ФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СТАТУСОМ РЕЦИПИЕНТА И ЕГО ДИНАМИКОЙ ПЕРИОПЕРАТИВНО.....	71
4.1	Патохимические сдвиги кислотно-основного	72

	состояния и системы гемостаза периоперативно	
	у реципиентов трансплантации	
	почки.....	
4.2	Связь патохимических сдвигов кислотно-основного состояния и системы гемостаза с функцией почечного трансплантата.....	91
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
	ВЫВОДЫ.....	115
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	117
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	118
	СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	145

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения, «...заболевания почек занимают 6 место в структуре общей заболеваемости, составляя 4,7% от всех смертей...»¹. Согласно данным GlobalKidneyHealthAtlas, составленного Международной ассоциацией нефрологов (InternationalSocietyofNephrology (ISN)) на основании анализа в 160 странах мира (7338,5 млн человек), распространённость терминальной стадии хронической болезни почек сильно варьирует, составляя от 4 до 3392 на 1 млн населения (показатель в разных странах отличается в 800 раз)...»². Трансплантация почки осуществляется в 102 странах мира и является наиболее эффективным методом заместительной почечной терапии. Трупная трансплантация «...широко применяется в США, странах Европы, России, Белоруссии, в частности, доля трупной трансплантации почки составляет в России 6:1 млн населения, в Испании – 63:1 млн населения, в США- 47:1 млн населения...»³. Не смотря на неуклонный рост количества трансплантаций почки по всему миру, имеется дефицит донорских органов.

В мире с целью улучшения оценки патохимических аспектов кислотно-основного состояния и гемостаза у реципиентов проводится ряд научных исследований. В связи с этим, для улучшения результатов родственной трансплантации почки от живого донора, а так же диагностики, лечения и профилактики дисфункции трансплантата почки в мире проводится целый ряд целенаправленных научных исследований. Важное значение имеет оценка и определениесдвигов кислотно - основного состояния, гемостаза и мембранодеструктивного процесса у реципиентов трансплантации почки, течение периоперативного периода, и

¹Aminu K Bello, Adeera Levin, Meaghan Lunney. Status of care for end stage kidney disease in countries andregions worldwide: international cross sectional survey // BMJ 2019;367:l5873 | doi: 10.1136/bmj.l5873.

²Aminu K Bello, Adeera Levin, Meaghan Lunney. Status of care for end stage kidney disease in countries andregions worldwide: international cross sectional survey // BMJ 2019;367:l5873 | doi: 10.1136/bmj.l5873.

³Noraee N, Fathi M, GolestaniEraghi M, Dabbagh A, Massoudi N. The Effect of Intraoperative Alkali Treatment on Recovery from Atracurium-Induced Neuromuscular Blockade inRenal Transplantation: A Randomized Trial // Anesth Pain Med. 2017 Jan 1;7(1):e42660. doi: 10.5812/aapm.42660. eCollection 2017 Feb;

их связи с функционированием почечного трансплантата. Особое значение имеет совершенствование оценки лабораторного мониторинга и разработка прогноза отсроченной функции почечного трансплантата, а также устранение факторов риска у реципиентов почечного трансплантата.

В нашей стране за последние годы осуществляются последовательные меры по развитию и адаптации медицинской системы, соответствующие требованиям мировых стандартов по устранению и профилактике хронической болезни почек среди населения «...повышением эффективности, качества и доступности по оказанию медицинской помощи населению в нашей стране, а также, с помощью ранней диагностики и внедрения высокотехнологичных методов лечения болезней, создавая патронажные службы для поддержания здорового образа жизни и устранения болезней...»⁴.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению задач, утверждённых Указом Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2019 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 года, № ПП-3846 «О мерах по повышению эффективности оказания нефрологической и гемодиализной помощи населению Республики Узбекистан» от 12 июня 2018 года, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением

⁴Stamenic D, Rousseau A, Essig M, Gatault P, Buchler M, Filloux M, Marquet P, Prémaud A. A Prognostic Tool for Individualized Prediction of Graft Failure Risk within Ten Years after Kidney Transplantation //J Transplant.2019 Apr ;2019:7245142. doi: 10.1155/2019/7245142.

развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Реципиенты трансплантации почки – больные терминальной стадией ХБП, имеющие исходно неблагоприятный метаболический фон в виде гипопластической анемии, уремической эндотоксемии, нарушений водно-электролитного и кислотно-основного баланса (MessaP.G. et al., 2016). Непременный спутник терминальной стадии ХБП - это хронический метаболический ацидоз (Georges V. et al., 2018; Labouxetal., 2019). Доказана прямая корреляция между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и снижением уровня актуального бикарбоната плазмы по мере прогрессирования ХБП (WeigantA. et al., 2018). Ретроспективное когортное исследование с участием 2318 реципиентов трансплантации почки (1997-2015гг) показало, что низкий уровень CO_2 через 3 месяца после ТП достоверно увеличивает риск потери трансплантата и риск смерти реципиента, даже при восстановлении СКФ (ParkS. et al., 2017). О клинической значимости оценки и мониторинга МА сообщают многие авторы, подчёркивая особенную уязвимость клеток трансплантата почки, а также вклад нарушений КОС в развитие эндотелиальной дисфункции, гипертензии (WessonD.E. et al., 2011), структурных и функциональных изменений в сердечно-сосудистой системе, увеличение экспрессии генов провоспалительных цитокинов. Это ухудшает отдалённый прогноз и увеличивает риск нарушения функционирования ТП (Recio-Mayoral A. et al., 2011; ReineT.M. et al., 2019). В частности, МА и дефицит бикарбоната оказывает непосредственное отрицательное влияние на почки, т.к. увеличение продукции ионов аммония нефронами в условиях МА запускает альтернативный путь активации комплемента, что обуславливает поражение клеток канальцев нефрона (SamirN.SH. et al., 2009; DobreM. Etal.,2015). Увеличение продукции эндотелина при МА инициирует тубуло-интерстициальное повреждение и способствует

снижению СКФ (ҮақобМ.М. etal.,2010); компенсаторное усиление синтеза бикарбоната в почках при утрате способности его реабсорбировать приводит к усилению кальцификации в нефронах. МА способствует ухудшению перфузии на уровне микроциркуляторного русла, гиперкалиемии и повышению внутриклеточного натрия, сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина вправо со снижением сродства гемоглобина к кислороду и десатурации, а также к нарушениям глубокого кислородного статуса (Raphaeletal.,2019).

Для совершенствования диагностики, лечения и профилактики дисфункции трансплантата почки в мире проводится целый ряд целенаправленных научных исследований. Результаты проспективного мультицентрового плацебо-контролируемого исследования показали, что метаболический ацидоз (МА) увеличивает смертность от хронической болезни почек (ХБП), а его своевременная адекватная коррекция у реципиентов трансплантации почки (ТП) способствует большей выживаемости трансплантата (WeigantA. etal, 2018). Важной задачей остаётся изучение механизмов и факторов развития отсроченного функционирования почечного трансплантата и его дисфункции, не связанных с иммунологическими аспектами совместимости донора и реципиента (Мойсюк Я.Г., 2018).

В нашей стране проведены исследования, посвященные усовершенствованию трансплантации у больных с терминальной стадией хронической болезни почек и значения лечения путем заместительной почечной терапии (Ф.Г.Назирова 2010; 2017; Бахритдинов Ф.Ш. 2017), но не проводились исследования направленные на эффективность оценки кислотно-основного состояния и гемостаза у реципиентов трансплантации почки от живого родственного донора.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в

рамках плана научно-исследовательской темы Республиканского специализированного научно-исследовательского медицинского центра хирургии им. ак. В.Вахидова: «Концептуальные основы технологических и научно-методических подходов к развитию программы родственной трансплантации в Республике Узбекистан».

Целью исследования является изучение патохимических сдвигов в системах поддержания гомеостаза у реципиентов трансплантации почки от живого родственного донора и установление их связи с функционированием трансплантата.

Задачи исследования:

изучить метаболический статус и нарушения кислотно-основного состояния у больных терминальной стадией хронической болезни почек - реципиентов близкородственной трансплантации почки от живого донора;

дать оценку патохимическим сдвигам кислотно-основного состояния, гемостаза и интенсивности мембранодеструктивных процессов периоперативно у реципиентов трансплантации почки;

исследовать взаимосвязь патохимических сдвигов кислотно-основного состояния и интенсивности мембранодеструктивных процессов с функцией трансплантата на различных этапах операции;

определить метаболические факторы риска отсроченной функции почечного трансплантата;

оптимизировать лабораторный мониторинг у реципиентов трансплантации почки и предложить стратегию профилактических мероприятий отсроченной функции почечного трансплантата.

Объектом исследования явились 246 реципиентов, оперированных в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре хирургии им. акад. В. Вахидова в период с 2010 по январь 2020гг. Всем больным выполнена гетеротопическая трансплантация почки от живого близкородственного донора, проведён лабораторный мониторинг.

Предмет исследования составили параметры КОС, системы гемостаза, метаболиты, электролиты в крови, уровень которых оценивался на 4 этапах операции ТП и через 24 часа после ТП; состояние функциональной способности трансплантата почки.

Методы исследований. В исследовании были использованы клинические, биохимические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказана связь метаболического ацидоза, выраженности уремии, эндотоксемии, активности антиоксидантной системы крови со стабильностью гомеостаза периоперативно и первичным функционированием почечного трансплантата;

установлено, что недостаточная коррекция метаболического ацидоза (уровень HCO_3 менее 19,8 ммоль/л) и напряжение АОС (увеличение активности каталазы более 24 мкат/л) до операции ассоциируется с лабильностью гомеостаза периоперативно (ΔpH_{2-3} на 2-3 этапах операции более 0,011) и отсроченной функцией трансплантата в 66,1% случаев;

доказано, что поддержание стабильности рН крови ($\Delta\text{pH}_{2-3}=0,008$) и низкая интенсивность окислительного стресса периоперативно за счет состоятельности АОС реципиента, а также сокращения времени вторичной тепловой ишемии трансплантата до 35,1 минут (95%ДИ:28,9-36,9), обеспечивают первичное функционирование трансплантата в 80,9% случаев, что приводит к достижению целевого уровня ВЕ (менее 2,1 ммоль/л) через 24 ч после операции, снижению концентрации креатинина более, чем на 10% от исходного и указывает на первичную функцию с включением почки в регуляцию гомеостаза;

определены неиммунологические механизмы позднего включения почечного трансплантата в функционирование: это мембранодеструктивные процессы в тканях трансплантата, проявившиеся усилением липопероксидации, накоплением МДА и СМП в крови на 1 сутки после операции, развившиеся за счет неблагоприятного

метаболического фона в организме реципиента, как в исходном статусе, так и периоперативно, а также длительности вторичной тепловой ишемии более 45,5(95%ДИ:37,7-47,1) минут;

методом построения характеристических кривых установлены наиболее информативные показатели для мониторинга и прогноза отсроченной функции почечного трансплантата: определение концентрации креатинина, HCO_3 , активности каталазы – на 1 этапе трансплантации почки; это; определение ВЕ, МДА, СМП на 4 этапе ТП после включения почечного трансплантата в кровоток.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определены патохимические сдвиги в системе регуляции кислотно-основного состояния и гемостаза, механизмы их развития на этапах ТП; выявлены метаболические факторы отсроченной функции почечного трансплантата: исходный уровень креатинина более 944 мкмоль/л, некомпенсированный метаболический ацидоз при уровне HCO_3 менее 19,8 ммоль/л, снижение активности каталазы менее 24 мкат/л непосредственно до операции (1 этап), а также увеличение ВЕ более -5,6 ммоль/л, снижение активности каталазы менее 16 мкат/л, увеличение СМП более 0,412 УЕ после включения трансплантата в кровоток в конце операции (4 этап);

оптимизация лабораторного мониторинга трансплантации почки включает поэтапное определение параметров КОС, АОС и эндотоксемии, а стратегия профилактических мероприятий для предотвращения отсроченной функции почечного трансплантата должна быть направлена на снижение поступления H^+ , детоксикацию и мембранопротекцию до операции.

Достоверность результатов исследования обосновывается подтверждением применёнными современными стандартизированными методами биохимических исследований, адекватными поставленным задачам. Достаточное количество клинического материала позволило

провести его статистическую обработку с использованием метода построения характеристических кривых. Все выводы основаны на полученных результатах, которые достоверны.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Теоретическая значимость, т.к. вносят существенный вклад в изучение патохимии важнейших систем регуляции гомеостаза – системы кислотно-основного равновесия, системы гемостаза, механизмов поддержания стабильности биологических мембран у реципиентов близкородственной трансплантации почки от живого донора. Доказано, что стабильность параметров гомеостаза периоперативно определяется исходным статусом у реципиента – степенью компенсации МА, которая выражается уровнем ВЕ и актуального бикарбоната, а также уровнем активации ферментативного звена антиоксидантной системы. Установлен механизм влияния метаболического ацидоза на первичную функцию трансплантата у реципиентов ТП: он состоит в том, что, в условиях нестабильности гомеостаза периоперативно, возникают предпосылки к электрической и структурной нестабильности биомембран клеток, нарушению функционирования ферментативных систем почечного трансплантата, которые обуславливают его отсроченное включение в регуляцию гомеостаза. С учетом постулата регуляторных и компенсаторных механизмов нарушений гомеостаза, включающих генерацию, забуферение, компенсацию и коррекцию, доказано, что единственной точкой приложения для предоперационной коррекции КОС у реципиентов ТП является генерация ионов водорода, которую возможно снизить применением оптимизированной программы подготовки.

Практическая ценность работы заключается в том, что определены основные патохимические сдвиги в регуляции КОС и гемостаза у реципиентов ТП, установлены метаболические факторы риска отсроченной функции трансплантата почки и их пороговые значения для

прогнозирования её риска. Определены новые тактические аспекты лабораторного мониторинга операции ТП, позволяющие своевременно прогнозировать и диагностировать нарушения гомеостаза, что важно для улучшения результатов родственной трансплантации почки от живого донора.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов, при изучении патохимических сдвигов регуляции гомеостаза у реципиентов трансплантации почки

утверждены методические рекомендации: «Патохимические сдвиги в системе регуляции кислотно-основного баланса и гемостаза у реципиентов трансплантации почки от живого донора» (заключение №8н-д/120 Министерства здравоохранения от 2 сентября 2020 года). Настоящие методические рекомендации предоставляют возможность изучить метаболический статус и нарушения кислотно-основного состояния у реципиентов трансплантации почки.

Полученные результаты исследования по изучению метаболического статуса и нарушения гемостаза у реципиентов трансплантации почки от живого родственного донора были внедрены в деятельность Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии имени академика В.Вахидова, а также в клиническую практику Ташкентского областного филиала РНЦЭМП и клиники Андижанского Государственного медицинского института (заключение № 8н-д/183- Министерства здравоохранения от 9 декабря 2020 года). Внедрение полученных результатов исследования позволили улучшить качество диагностики и прогноза отсроченной функции трансплантата почки, а использование оптимизированного лабораторного мониторинга и программы ведения реципиентов позволили достичь компенсации МА до операции и увеличить число реципиентов с первичной функцией ТП с 66,1% до 80,9%.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 международных и 1 республиканской научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 1 методические рекомендации, 4 журнальные статьи, 3 из которых в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов, списка цитированной литературы. Объем текстового материала составляет 117 страниц.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПАТОХИМИИ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО БАЛАНСА И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ, ИХ СВЯЗЬ С ФУНКЦИОНИРОВАНИЕМ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

§1.1 Потребность в трансплантации почки и преимущества живой родственной трансплантации

Кандидатами на трансплантацию почки являются пациенты с ХБП 4-5 стадий по критериям KDOQI, у которых скорость клубочковой фильтрации составляет 29-15 мл/мин/1,72м² и менее [64;1-3с., 97;4-6с.]. Спектр заболеваний, обуславливающих 4-5 стадии ХБП, широк: он включает хронический гломерулонефрит (26-30%), диабетическую нефропатию (22-31%), поликистоз почек (10-15%), нефропатию при артериальной гипертензии (АГ) (6-12%), интерстициальный нефрит, обструктивные уропатии и другие заболевания [100;15-16с.,102;45-46с.]. Если в основе патогенеза хронического гломерулонефрита лежит иммуно-медиаторный механизм, ведущий к мембранозной нефропатии, подоцитопатии и фокально-сегментарному гломерулосклерозу [129;52с.], то диабетическая нефропатия связана с утратой компонентов гликокаликса гломерулярного эндотелия в условиях воспаления: именно ИЛ-1бета, а не гипергликемия увеличивает потери синдикана-4, оказывая эффект, сходный с действием матриксных металлопротеиназ – MMP9 [94;33с.,155;e12534с.]; иммуноглобулин-А-нефропатия ассоциирована с увеличением белков суперсемейства ФНО-альфа - (TNFSF13) и может иметь рекуррентный характер даже после ТП [67;5-9с.].

По данным Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) и The European Renal Association (ERA), количество больных, которым требуются различные виды заместительной почечной терапии, не снижается, составляя около 100 новых случаев на 1 млн населения

ежегодно, а число пересадок почки при этом почти в 2 раза меньше – около 60 на 1 млн. населения [101;S17-20с.,176;154-169с.], что указывает на дефицит донорских органов [117;S0343-0345с.]. Ежегодно в мире выполняется более 90 тысяч трансплантаций почки. Количество новых больных, ежегодно поступающих на различные виды заместительной почечной терапии (ЗПТ), сильно варьирует в разных странах: от 90 человек на 1 млн. населения в Финляндии до 410 человек на 1 млн. населения в Тайване; в России ежегодно поступает на диализ около 110 человек на 1 млн. населения [9;6-28с.]. Существующие методы ЗПТ: гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантация почки, постоянно совершенствуются, что приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов [89;584-592с.,95;259-265с.], однако наилучших результатов можно достичь только посредством пересадки почки [4;47-52с.,18;25с.,24;24-27с.,99;27-28с.]. Выживаемость реципиентов почечного трансплантата значительно выше, чем у больных на гемодиализе и перитонеальном диализе: годовая – 93%, 2-летняя – 90%, 3-летняя – 88%, 4-летняя – 87%, 5-летняя – 84% [5; 56-60.,89;584-592с.,92;1-10с.].

Трансплантация почки – это наиболее эффективный метод ЗПТ [24,100,120]. Трупная трансплантация широко применяется в США, странах Европы, России, Белоруссии, в частности, доля трупной трансплантации почки составляет в России 6:1 млн населения, в Испании – 63:1млн населения, в США- 47:1 млн населения [9;10-14с.,30;98-106с.]. Доля живой трансплантации в России (2017г) составляет 20,5% [9;15с.], а нарушения функции трансплантата отмечаются в 14,1% случаев [114;14923с.]. О преимуществах живой родственной трансплантации убедительно свидетельствуют данные United Network for Organ Sharing, 2013, где указано о 90,4% 5-ти летней выживаемости реципиентов, тогда как при трупной трансплантации этот показатель составляет 80,6%, а на гемодиализе – лишь 48,1% [31;14-15с.,71;4532с.]. Использование почек от живых родственных доноров в ряде случаев позволяет полностью

избежать терапии гемодиализом [95;260-261с.] и снизить дефицит донорских органов. Преддиализная трансплантация существенно улучшает результаты, что выражается в показателях выживаемости как трансплантатов, так и реципиентов [58;47-56с.,95;262,129;26-27с.].

Законодательная база в нашей стране регламентирует выполнение трансплантации от живого родственного донора [28;35-37с.], а преимущества живой трансплантации состоят в следующем: нет необходимости ожидания подходящего донора, высокая иммунологическая совместимость, нет смерти мозга, резкое сокращение времени холодовой ишемии трансплантата и др., что отражено в клинических рекомендациях [23;65с.,134; 96-101с.,176;154-155с.].

В Республике Узбекистан потребность населения в трансплантации почки составляет 3000 на 33 млн. жителей; наибольший вклад в развитие терминальной стадии ХБП вносят гломерулярные и тубуло-интерстициальные заболевания почек [15;486-490с.,27;2-6с.], показатель заболеваемости которыми составил 407,6 на 100 тыс. населения в 2016 году; на сегодняшний день насчитывается более 11 000 больных терминальной стадией ХБП, более 3000 больных на гемодиализе (по данным Республиканского информационно-аналитического Центра и Института «Здоровье»). После принятия Постановления Президента Республики Узбекистан: «О мерах по повышению эффективности оказания нефрологической и гемодиализной помощи населению Республики Узбекистан» от 12.07.2018 г., количество выполняемых близкородственных трансплантации почки увеличилось. Ежегодно, начиная с 2018 года, в ГУ «РСНПМЦХ им. ак.В.Вахидова» выполняется более 90 трансплантаций почки.

Одним из важных аспектов при трансплантации почки является коррекция исходного метаболического статуса реципиента для адекватного функционирования трансплантата. Помимо нарушений, связанных с основным заболеванием, реципиент ТП имеет характерные

сдвиги кислотно-основного равновесия и электролитов в крови, нарушения в системе гемостаза [47;17-37с.,106;307с.,115;825-827с.]. Для ликвидации нарушений гомеостаза, уремического и эндокринного дисбаланса, гипергидратации, гиперкалиемии, нарушений КОС и контроля артериальной гипертензии используется программный гемодиализ (ПГД), который, однако, и сам представляет угрозу для нарушений системы гемостаза, а также и отторжения ТП [29;116с.,114;14923с.]. Влияние предшествующего гемодиализа на коррекцию метаболических расстройств неоднозначно. С одной стороны, ПГД устраняет уремические токсины, азотемию, гипергидратацию, гиперкалиемию [157;CD001890с.], с другой стороны, - вызывает волевические и электролитные нарушения, изменяет чувствительность организма реципиента к ишемии-реперфузии, может усугубить МА, а введение гепарина способствует генерализованному тубулярному ацидозу 4 типа [70;5-8с.,147;5-9с.]. Из метаанализа Tang (2019), а также работ ведущих трансплантологов России, известно, что ПГД длительностью более 6 месяцев – это фактор риска отсроченной функции трансплантата, т.к. каждый год на гемодиализе увеличивает риск потери трансплантата [11;30-31с.,23;26с.,126;225-230с.]. Важное значение также имеет состояние гемодинамики и перфузии трансплантата периоперативно, обеспечение его функционирования в условиях исходно скомпрометированного гомеостаза в организме реципиента [46;2262-2264с.,56;11с.,81;360-365с.,83;1455-1458с.,122;909с.,123;730с.].

Нерешённым остаётся ряд вопросов, связанных с поддержанием сохранности трансплантата при дисметаболическом фоновом состоянии организма реципиента вследствие длительной ХБП; особенности течения периоперативного периода и гомеостаз жизненно-важных констант организма во избежание поражения трансплантата.

§1.2 Основные механизмы регуляции кислотно-щелочного и электролитного баланса, их особенности у реципиентов трансплантации почек

Обеспечение постоянства внутренней среды организма достигается действием мощной системы регуляции кислотно-основного баланса, осморегуляцией вне- и внутриклеточной жидкости, поддержанием электронейтральности суммы анионов и катионов в водных компартментах организма, а также регуляцией системы гемостаза [74;50с.]. При ХБП, когда нарушены все функции нефрона, развиваются сдвиги электролитного и кислотно-основного равновесия [148;140с.].

В норме поддержание рН биологических сред организма осуществляется благодаря функционированию химических (за счёт буферных систем) и физиологических (почки, лёгкие, печень, желудочно-кишечный тракт) механизмов [21;144-145с.]. Поддержание внутриклеточного рН обеспечивается постоянством осмотического давления, рН и объёма межклеточной жидкости и плазмы крови. Постоянство рН внеклеточной жидкости определяется действием почек и лёгких [87;25с.]. Регуляция рН крови обеспечивается буферными системами крови, которые тесно связаны с избирательным выделением кислот и щелочей с мочой и выведением избытка ионов водорода в виде CO_2 лёгкими. Для стабилизации рН крови буферным системам требуется около 30 секунд, дыхательная система устраняет сдвиг рН за 1-3 минуты, а выделительная функция почек – за 10-20 часов. Также имеет значение регуляция концентрации водородных ионов путём распределения их как во внеклеточном, так и во внутриклеточном пространстве [52;25с.].

Среди буферных систем крови первостепенное значение имеет бикарбонатная система буферов, которая функционирует в неразрывной взаимосвязи с гемоглобиновой и оксигемоглобиновой. На гемоглобиновый/оксигемоглобиновый буферы крови приходится до 35%

всей ее буферной ёмкости, на бикарбонатный буфер плазмы - 35%, бикарбонаты эритроцитов – 18%, небольшая часть приходится на белковый – 7% и фосфатный буферы -5% (3% органические фосфаты эритроцитов и 2% неорганические фосфаты эритроцитов и плазмы) [26;98-100с.]. Бикарбонатный буфер представлен слабой кислотой (H_2CO_3) и сопряженным с ней основанием (HCO_3^-), важная роль также принадлежит карбоангидразе, катализирующей реакцию образования угольной кислоты:



Угольная кислота слабо диссоциирует на ионы H^+ и HCO_3^- , поэтому не представляет угрозы для изменения рН крови; внутри эритроцитов H^+ связывается с гемоглобином - HНб (в периферических тканях) и оксигемоглобином HНбO_2 (в лёгких) и в таком виде H^+ тоже не опасны для сдвига рН. Избыток протонов в венозной крови облегчает высвобождение O_2 из HбO_2 с образованием HНб , а в альвеолах O_2 вытесняет H^+ из HНб и способствует образованию HбO_2 [49;1437-1438с.].

Общая продукция ионов водорода в процессе катаболизма составляет 20 080 ммоль/сут, при этом 80 ммоль/сут выводится почками, а 20 000 ммоль/сут (или 850 ммоль/ч) выводится лёгкими в виде CO_2 [26;102с.,174;30-32с.]. Углекислый газ образуется в клетках и диффундирует во внеклеточную жидкость, там же часть H^+ нейтрализуется гидрокарбонатным и белковым буфером [96;27-32с.]. Некоторое количество гидрокарбоната образуется в эритроцитах и затем перемещается в плазму, обмениваясь на ионы Cl^- . В результате большая часть CO_2 «переходит» в форму HCO_3^- и в этом виде переносится к лёгким, где реакция происходит в обратном направлении. Только 5% CO_2 переносится плазмой в растворенном виде, 20% транспортируются в эритроцитах, остальные 75% CO_2 переносятся кровью как бикарбонат [21;120-122с.,26;103-104с.]. В результате работы бикарбонатного буфера избыток H^+ транспортируется в крови в виде слабодиссоциирующей

угольной кислоты и бикарбоната, а затем выделяется лёгкими в виде CO_2 , и почками в виде кислых фосфатов и солей аммония. Бикарбонат реабсорбируется, H^+ секретирован в проксимальных канальцах нефрона, а рН удерживается постоянным за счёт изменения переменных в уравнении Гендерсона-Гассельбаха, где отношение HCO_3^- к pCO_2 можно условно изобразить как соотношение «почки/лёгкие», которое при рН 7,4 составляет примерно 20/1 [174;29-30с.] (рис.1).

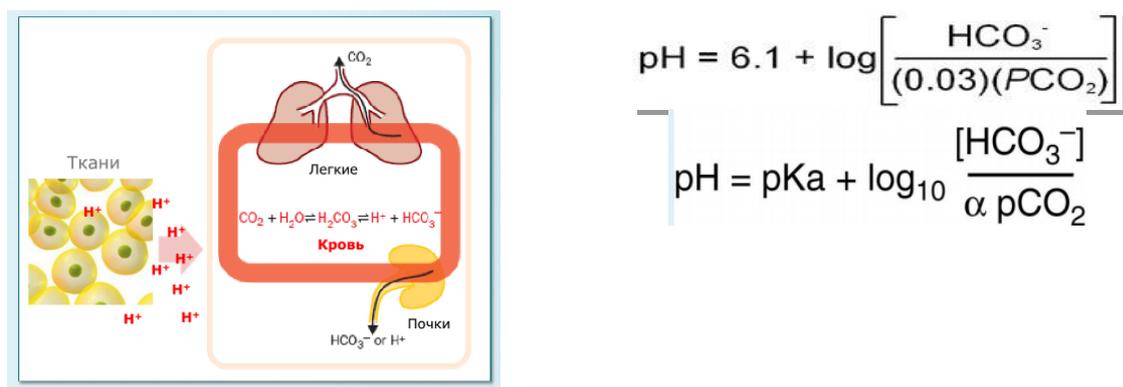


Рис. 1.1 Уравнение Гендерсона-Гассельбаха, участие почек и легких в выведении избытка ионов водорода

При этом концентрация CO_2 регулируется лёгкими (дыхательный компонент регуляции КОС), а HCO_3^- – почками (метаболический компонент регуляции КОС). Концентрация ионов водорода в предельно кислой моче более, чем в 1000 раз превышает таковую в щелочной [195;50-52с.]. Ионы водорода выделяются почкой в виде недиссоциированных кислот – ацетоуксусной, или в виде NH_4^+ , кислых однозамещенных фосфатов H_2PO_4^- .

В почках присутствует глутаминаза, активность которой резко усиливается при ацидозе для компенсации выведения избытка H^+ в виде NH_4 . Кроме того, в почках могут образовываться дополнительные количества бикарбоната из CO_2 , выделенного в результате метаболизма в почечной ткани [206;2390-2391с.], это один из основных механизмов компенсации ацидоза (рис.1.2).

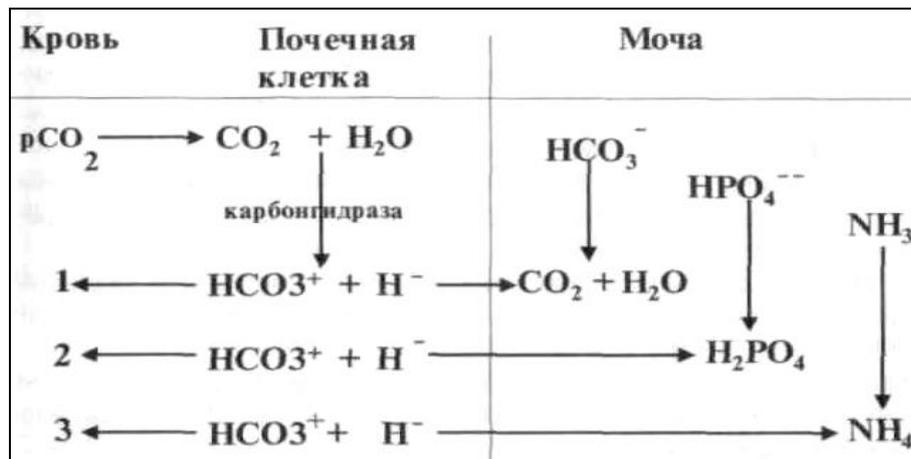


Рис.1.2 Выделение избытка H^+ почками

В целом, почки участвуют в стабилизации внутренней среды путём сохранения постоянного объёма, осмоляльности, рН и концентрации солей во внеклеточной жидкости. Участие почек в поддержании рН среды происходит путём следующих процессов: обмена Na^+ на H^+ , обмена HPO_4^{2-} на H_2PO_4^- ; присоединения H^+ к NH_3 с образованием NH_4^+ , анионы сильных кислот (SO_4^{2-}) образуют аммонийные соли и выводятся с мочой; механизм образования NH_3 под действием глутаминазы позволяет почке выделять анионы нелетучих кислот и реабсорбировать бикарбонат [160;1827с,195;55-56с.].

Главной буферной системой почки является фосфатная, при ее истощении активно вовлекается аммонийный буфер с участием глутаминазы [107;S20-S23с.]. Ферментативные системы, участвующие в ацидогенезе, представлены H^+/K^+ -АТФ-азой и H^+ -АТФазой в дистальных канальцах; Na^+/H^+ антипортом в проксимальных канальцах. Они активно секретируют H^+ в просвет канальцев, где H^+ соединяются с основными фосфатами и аммиаком и выводятся из организма в виде кислых фосфатов (до 30% секретированных H^+) и солей аммония (до 70% H^+) [25;274с.]. Процесс активируется при ацидозе и ингибируется при алкалозе. Также Na^+/K^+ АТФ-аза обеспечивает реабсорбцию натрия из мочи, что

совместно с ацидогенезом и карбоангидразой обеспечивает регенерацию бикарбонатного буфера [132;654-655с.].

Почки участвуют в выведении из организма катионов, т.к. в канальцах активно секретруется K^+ и органические катионы – ацетилхолин, креатинин, адреналин, серотонин. В почечной ткани активно протекает глюконеогенез из лактата и аминокислот, что способствует превращению этих кислых продуктов в нейтральную глюкозу [68;49-52с.]. Снижение рН стимулирует глюконеогенез в почках [154;2335-2337с.]. Также почки участвуют в сохранении осмотического давления и ионного состава плазмы посредством дифференцированного образования мочи разной осмолярности.

Подчеркнём, что водный, электролитный и кислотно-основной баланс тесно связаны друг с другом. Объединяют их два общих физико-химических закона: 1) закон электронейтральности; 2) закон изоосмолярности, а также физиологический закон - стремление организма к постоянству рН [49;1440с.,160;1827-1828с.].

По закону изоосмолярности, во всех жидкостных системах организма, между которыми существует свободный обмен водой, устанавливается одно и то же осмотическое давление - осмолярность плазмы, межклеточной и внутриклеточной жидкости одинакова и равна 285 мОсм/л. В норме для всех жидкостей организма соблюдается закон электронейтральности, когда суммарное содержание анионов и катионов, выраженное в мэкв/л, равны (табл.1.1). Характерен также «доннановский эффект» - различиями между составом электролитов плазмы и внеклеточной жидкости. Белки плазмы не проходят через мембраны, благодаря чему концентрация анионов Cl^- и HCO_3^- в 1,05 раза выше в плазме; для катионов Na^+ , K^+ характерны обратные отношения [178;e0199153с.]. Установление равновесия Доннана в организме сопровождается изменением объёмов внеклеточного пространства за счёт воды, которая всегда устремляется в зону с большим осмотическим давлением.

Таблица 1.1

Анионы и катионы жидкостных пулов организма

Ионы	Внутриклеточная жидкость, мэкв/л	Плазма крови, мэкв/л	Интерстициальная жидкость, мэкв/л
Катионы			
Na ⁺	10	142	144
K ⁺	160	4	4
Ca ²⁺	1	5	2 (1 ммоль/л)*
Mg ²⁺	13	3	2 (1 ммоль/л)*
Сумма	198	154	152
Анионы			
Cl ⁻	3	103	114
HCO ₃ ⁻	11	27 (279 ммоль/л)*	30
HPO ₄ ²⁻	100	2 (1 ммоль/л)*	2 (1 ммоль/л)*
SO ₄ ²⁻	20	1 (0,5 ммоль/л)*	1 (0,5 ммоль/л)*
Органические анионы	-	5	5
Белки	64 (8 ммоль/л)*	16 (2 ммоль/л)*	5(0,1 ммоль/л)*
Сумма	198	154	152

*при неравенстве мэкв/л и ммоль/л дополнительно указан параметр в ммоль/л

Реабсорбция натрия происходит в обмен на экскрецию K⁺ и водорода в просвет почечных канальцев, при ХБП эти процессы нарушаются, обуславливая гиперкалиемию, ацидоз. При ацидозе H⁺ перемещаются в клеточный сектор, а из него во внеклеточное пространство переходит калий – усугубляется гиперкалиемию. Это происходит в виду соблюдения закона электронейтральности, когда заряд недиффундирующих частиц должен быть компенсирован, а раствор по обе стороны мембраны должен быть электронейтральным [26;70-72с.,174;50с.]. Когда почка не справляется с выведением H⁺ и не участвует в реабсорбции бикарбоната, поэтому для поддержания рН усиленно вовлекаются лёгкие, обуславливая респираторный алкалоз. При прогрессировании ацидоза присоединяются электролитные расстройства - гиперхлоремия и увеличение анионной разницы (AP). В норме AP (AG- aniongap) = **AG** = ([Na]⁺ + [K]⁺) – ([Cl]⁻ +

[HCO₃⁻] составляет 8-16 ммоль/л, при ацидозе – увеличивается [21;155-162с.,160;1823-1824с.].

Особенности ацидоза при ХБП: ранний – гиперхлоремический за счёт дефицита мочевого буфера из-за неполноценного аммионогенеза, для него характерно стойкое закисление мочи, нормальное соотношение ренин/альдостерона, гиперкалиемия [180;49-50с.]. На поздних стадиях ХБП ацидоз не только гиперхлоремический, но и с увеличением анионной разницы за счёт задержки фосфатов, сульфатов, органических анионов [193;CD010741с.]. Снижение СКФ при ХБП обуславливает снижение количества фильтруемого натрия и его доступности для обмена на ионы H⁺. Фильтрация фосфата и его доступность для забуферивания также снижается [179;0444-0445с.,201;1799-1800с.].

Ацидоз при ХБП сильно влияет на центральную и периферическую гемодинамику, а также на диссоциацию оксигемоглобина [52;52-53с.]. При ацидозе кривая диссоциации гемоглобина смещается вправо, что облегчает отдачу кислорода тканям, т.к. при сдвиге рН в кислую сторону сродство гемоглобина к кислороду снижается. Но, в тоже время, сдвиг кривой диссоциации вправо увеличивает р₅₀ – такое значение P_{O₂}, при котором гемоглобин насыщен кислородом на 50%, т.е. требуется увеличение р_{O₂}, что достигается гипероксией [163;22с.]. При ацидозе расширяются сосуды мозга и миокарда, но это снижает венозный возврат к сердцу [133;2399-2401с.]. В конечном счёте компенсация МА является результатом развития в организме другого нарушения, имеющего противоположную направленность. При метаболическом ацидозе развивается респираторный алкалоз [201;1796-1797с.]. Устранение ацидоза приведёт к восстановлению равновесия калия и водорода. Очень важна адекватная перфузия почек, чтобы экскреция H⁺ была максимальной.

Таким образом, постоянство внутренней среды организма и рН крови поддерживается с помощью ряда динамических компенсационных механизмов. При ХБП, особенно при ее терминальной стадии, когда

скорость клубочковой фильтрации снижается менее 30 мл/мин, почки не могут выполнять свою гомеостатическую функцию, что обуславливает комплекс метаболических расстройств.

§1.3 Связь метаболического ацидоза и нарушений гомеостаза у реципиентов с прогрессированием ХБП и осложнениями после трансплантации почки

Вне зависимости от основного заболевания, обусловившего ХБП, у пациентов с терминальной стадией ХБП исходно имеются выраженные обменные нарушения в виде уремии, МА, хронической анемии (анемия воспаления, гипорегенераторная анемия), гипопроотеинемии, «хронического нарушения минерализации кости вследствие ХБП» - Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (СКД-MBD) [127;1950-1952с.], гипергидратации, гиперкалиемии, гиперфосфатемии [59;20с.,62;75-77с.,83;1455-1458с.,178;12с.]. Даже после программного гемодиализа на этапе подготовки к ТП у большинства больных сохраняются нарушения КОС, баланса тиреоидных гормонов, фосфорно-кальциевого обмена и содержания активных метаболитов витамина Д, эндогенная интоксикация, нарушения аэробного метаболизма и хроническая гипоксия тканей [44;88-90с.,103;2379-2380с.].

Гиперазотемия, уремия, эндотоксемия. У пациентов с 4-5 стадией ХБП кроме классических маркеров почечной недостаточности - креатинина и мочевины происходит увеличение в крови различных уремических токсинов, среди которых среднемолекулярные и низкомолекулярные соединения, в том числе, связанные с белками крови, что исключает возможность их элиминации при гемодиализе [147;7-9с.]. Классификация уремических токсинов по Vanholder [187;160-161с.] представлена ниже (табл. 1.2). В условиях уремии связывающая способность альбумина резко снижается, поскольку центры связывания блокируются (по механизму конкурентного ингибирования) эндогенными

токсинами [103;2378-2379с.,138;324с.]. Уремия способствует снижению чувствительности рецепторов к ТТГ, что обуславливает снижение ТЗ [128;6с.], увеличивает иммунологическое старение, повышая долю полностью дифференцированных CD8 Т-лимфоцитов, укорочение теломеров хромосом в лимфоцитах, увеличивая риск иммунологических нарушений [67;1-2с.].

Таблица 1.2

Классификация уремических токсинов по Vanholder RC,2003

Водорастворимые вещества малой молекулярной массы	Вещества, связанные с белками	Средние молекулы
Асимметричный диметиларгинин	3-дезоксиглюкозон	β_2 микроглобулин
Бензиловый спирт		β – эндорфин
Креатинин	Фруктолизин	Слага клеточный белок
Гуанидин	Глиоксаль	Фактор комплемента D
Оксалат	Гиппуровая кислота	Цистатин C
Гуанидинянтарная кислота	Гомоцистеин	Ингибирующий дегрануляцию белок I
Гипоксантин	Индол-3-уксусная кислота	Эндотелин
Метилгуанидин	Индоксилсульфат	Гилауроновая кислота
Миоинозитол	Метилглиоксаль	Интерлейкин 1 β
Оротовая кислота	N-карбокси метиллизин	Интерлейкин 6
Оротидин	p-крезол Пентозидин	Легкая цепь κ – Ig Легкая цепь λ - Ig
Псевдоуридин	Фенол	Лептин
Симметричный диметиларгинин	Парагидрокси-гиппуровая кислота	Метионин-энкефалин
Мочевина	Хинолиновая кислота	Паратиреоидный гормон
Мочевая кислота	Спермидин	Ретинол-связывающий белок
Ксантин	Спермин	ФНО α

Снижение СКФ при ХБП ассоциировано с такими нарушениями как окислительный стресс, гипергомоцистеинемия, хронический воспалительный процесс [5;57-58с.,51;453с.,149;752с.], т.к. происходит уменьшение клиренса и ретенция в организме провоспалительных цитокинов ФНО-альфа, ИЛ-1 [94;1222с.,128;3с.].

Водно-электролитные нарушения. Нарушения обмена натрия при терминальной стадии ХБП могут проявляться как гипер-, так и гипонатриемией [44;90с.]. Учитывая, что общее содержание Na^+ определяет объем внеклеточной жидкости, дисбаланс этого иона опасен гипо-гипергидратацией. Гипернатриемия развивается при снижении СКФ менее 25 мл/мин/1,72м², обуславливая отеки, артериальную гипертензию. При снижении СКФ менее 10 мл/мин/1,72м², особенно при канальцево-интерстициальном поражении почек (салурические нефропатии), развивается гипонатриемия и гиповолемия [25;273-274с.]. Экскреция калия при ХБП снижается пропорционально снижению клубочковой фильтрации; увеличение альдостерона и усиление экскреции калия кишечником – это главный компенсаторный механизм гомеостаза калия у реципиентов ТП при СКФ менее 10 мл/мин/1,72м² [174;30с.]. Причинами гиперкалиемии при ХБП также может быть приём нестероидных противовоспалительных препаратов, ACEIs/ARBs, антагонистов альдостерона, неселективных бета-блокаторов, гепарина, триметоприма, ингибиторов кальциневрина (такролимус) [44;88-89с.].

Нарушения кислотно-основного состояния. Частота встречаемости МА у больных ХБП составляет 12-65% [165;1с.] и коррелирует с СКФ [153;447-448с.]. Прогрессирование ХБП и усугубление тяжести МА происходят параллельно. Eustace J.A. et al, 2004, установили корреляционную зависимость между уровнем бикарбоната и СКФ: при СКФ более 60 мл/мин/1,72 м² у 98,7% больных стандартный бикарбонат (SB) был 24,8±2,9ммоль/л; при 4 стадии ХБП при СКФ 15-29 мл/мин/1,72м² SB был всегда менее 23,0±4,3ммоль/л; а при СКФ ниже 20 мл/мин/1,72м² уровень бикарбоната был низким, составив 16-20 ммоль/л [77;1035-1036с.].

Messa P.G. et al (2016) было показано, что при уровне бикарбоната менее 22 ммоль/л в 54% случаев отмечается прогрессирование ХБП, тогда как при концентрации бикарбоната 25-26 ммоль/л – этого не наблюдалось

[123;732-733с.]. Ряд авторов считают, что низкий уровень бикарбоната – самостоятельный фактор прогрессирования ХБП, причем, даже независимо от СКФ, клинических, социоэкономических и демографических факторов [43;959-962с.,158;275-277с.,197;F835-F837с.]. Наличие МА способствует электролитному дисбалансу, усугубляет поражение почек [47;1-3с.]. Анионная разница (anion gap), рассчитываемая как: $([Na]+[K])-([Cl]+[HCO_3])$, выше у больных со СКФ 15-29 мл/мин/1,72м² относительно лиц с СКФ 30-44 мл/мин и более 60 мл/мин, составляя $14,0\pm 3,4$; $13,3\pm 3,4$; и $12,7\pm 2,8$ ммоль/л соответственно [158;446-448с.].

Результаты проспективного мультицентрового плацебо-контролируемого исследования (Weigant A. et al, 2018) показали, что ацидоз увеличивает смертность от ХБП [199;177с.], а введение щелочных растворов значительно снижает количество больных с терминальной стадией ХБП, у реципиентов ТП - способствует большей выживаемости трансплантата [122;910-912с.]. Так, при ХБП на фоне снижения общего количества функционирующей почечной паренхимы, в сохранившихся нефронах компенсаторно возрастает продукция аммония за счет активации глутаминазы почек [150;222-224с.]. Выделение избытка кислот в виде солей аммония частично компенсирует ацидоз [198;400-403с.], однако сам аммоний оказывает нефротоксическое действие: избыток аммония инициирует активацию комплемента по альтернативному пути, что ведет к усугублению воспаления и повреждения канальцевого/интерстициального отдела нефрона [44;87-90с.]. Гепаринотерапия усугубляет МА и почечный тубулярный ацидоз 4 типа [36;385-388с.].

Коррекция КОС способна снизить повреждающий эффект ацидоза: введение бикарбонатов способствовало снижению уровня аммония, а также снижению интенсивности катаболизма белков почечных канальцев [71;1-3с.].

Согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) и "The Working Group of the Polish Society of Nephrology on Metabolic and Endocrine Abnormalities in Kidney Diseases", МА подлежит коррекции посредством введения бикарбонатов при уровне общего aHCO_3 ниже 22 ммоль/л [43;965-967с.,123;732-734с.], т.к. МА – мощный фактор риска прогрессирования ХБП и неблагоприятных исходов ТП [72;515-518с.,99;с27-с28с.].

Ряд авторов рекомендует вводить бикарбонаты энтерально, ограничить суточное потребление белка до 1г/кг/сут и экзогенных кислот для коррекции МА [108;491-493с.,163;E512с.]. Есть исследования, где показан противовоспалительный эффект бикарбоната посредством активации мезотелиоцитов селезенки и холинергической стимуляции нейро-иммунной регуляции [93;440-443с.,152;3568-3570с.]. Wesson DE et al (2019) в мультицентровом рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании доказана эффективность и безопасность Веверимера (Veverimer) - селективного адсорбента соляной кислоты в желудке с целью коррекции МА [197;832-835с.], эффективность TRC101 – без натриевого неабсорбируемого лиганда для HCl [54;27-30с.]. Есть мнение, что использовать хелаторы фосфатов при сопутствующей МА гиперфосфатемии нежелательно, т.к. это может усугубить ацидоз за счет продукции эндогенных кислот [151;165-166с.,157;1-3с,159;2154с.].

МА сохраняется и после ТП у 63% пациентов, несколько снижаясь через 1 год после ТП; при этом авторы указывают на связь уровня бикарбоната с функцией трансплантата (уровень aHCO_3 $20,6 \pm 3,0$ ассоциировался с СКФ= $53,4 \pm 15,8$ мл/мин; тогда как HCO_3 $22,7 \pm 2,7$ – со СКФ – $56,9 \pm 18,5$ мл/мин) [199;177с.].

На основании результатов исследования 2318 реципиентов ТП (1995-2015), Park et al (2017), установили, что МА имеет отдалённые неблагоприятные последствия на функцию ТП. В частности, снижение HCO_3 менее 22 ммоль/л отмечалось у лиц с СКФ менее 60 мл/мин, а у

реципиентов с СКФ менее 30 мл/мин – наблюдалось в 30-70% случаев [143;1886-1890с.]. Более того, эти авторы доказали, что низкий уровень бикарбоната через 3 месяца после ТП связан с отсроченной функцией ТП – HR= 3,17 (2,12-4,73), увеличением риска потери ТП – HR=3,48 и смертью реципиента вследствие потери ТП – HR=1,66 [143;1887-1889с.].

Низкий уровень бикарбоната у реципиентов ТП может обуславливать различные соматические нарушения в послеоперационном периоде. По данным Djamali A. et al. (2019), наличие МА ($\text{HCO}_3^- < 24$ ммоль/л) имеет место почти у 40% реципиентов ТП: у 826 из 2128 больных; из них у 384 (46,5%) реципиентов ТП в послеоперационном периоде наблюдались сердечно-сосудистые нарушения: ишемия (n=241), аритмия (n=137), острый коронарный синдром (n=150); 610 (73,8%) реципиентов ТП умерли в течение 4 лет после операции. Эти авторы пришли к выводу, что МА при уровне $\text{HCO}_3^- < 20$ ммоль/л ассоциировался с увеличением риска сердечно-сосудистых нарушений (aHR=2.00) и с увеличением смерти от всех причин (aHR=1.43) относительно лиц контрольной группы с концентрацией бикарбоната 24,0-25,9 ммоль/л. При этом риск ишемических поражений сердца при наличии МА составил aHR= 2.28 (95% CI, 1.34-3.90), а снижение концентрации бикарбоната на 1 ммоль/л от 24 ммоль/л увеличивало риск ишемии – на 15% (aHR=0,85), риск всех сердечно-сосудистых нарушений - на 17% (aHR=0,83) [71;1-5с.]. Некоторые авторы полагают, что сдвиг pH в тканях в сторону ацидоза у реципиентов ТП – фактор риска артериальной гипертензии, хотя данные Rotterdam study не подтвердили этой связи [58;50-52с.]. В условиях МА снижается выработка лептина адипоцитами, а уремические токсины тормозят экспрессию генов лептина [118;7-8с.].

Метаболический ацидоз у больных ХБП ассоциируется с более низкой СКФ, высоким уровнем паратгормона, высоким содержанием фосфора, холестерина, триглицеридов в крови, а также наличием субклинических маркеров атеросклероза и сердечно-сосудистых

заболеваний [58;49-53с.]. МА провоцирует инсулинорезистентность, чем и объясняется усиление катаболизма периферических мышц в условиях относительного дефицита инсулина [48;1388-1390с.].

Нарушения обмена кальция и фосфатов. Метаболический ацидоз при ХБП протекает на фоне деминерализации костей за счет высвобождения кальция и фосфатов, хронической гипервентиляции, сопровождается мышечной слабостью и атрофией мышц [127;1946-1952с.]. Нарушение минерализации кости - СКD-MBD и обусловленные этим гиперкальциемия и гиперфосфатемия [78;193-197с.] также являются метаболическими факторами риска при ТП [116;1790-1793с.]. Патогенез развития СКD-MBD связывают с гиперпаратиреозом, нарушением метаболизма витамина Д и увеличением продукции склеростина остеоцитами, что ингибирует костеобразование [200;26-28с.]. Доказано, что уровень фосфора, паратгормона, витамина Д и FGF-23 независимо ассоциированы с риском смерти от всех причин у больных 4-5 стадией ХБП на диализе [89;584-587с.].

Коррекция нарушений кальций/фосфорного обмена улучшает результаты ТП, при этом желательно, чтобы гипокальциемия была скорректирована до развития метаболического ацидоза (класс рекомендаций В) [84;340-342с.].

Посттрансплантационная гиперкальциемия развивается у 5-10% больных в первые 3 месяца после ТП и спонтанно регрессирует к концу первого года после операции. После трансплантации почки нарушения минерализации костей персистируют, т.к. гиперпаратиреоз сохраняется, а иммуносупрессивная терапия и некорригированный дефицит витамина Д усугубляют имевшийся остеопороз [78;192-195с.,166;335-336с.]. Причины развития этого состояния – вторичный гиперпаратиреоз, а его следствие - усиление резорбции кости и канальцевой реабсорбции кальция. Еще один из факторов развития гиперкальциемии после ТП – использование кальциймиметиков периоперативно [182;751-753с.]. Важно учитывать, что

гиперкальциемия губительна для трансплантата, т.к. вызывает тубуло-интерстициальную кальцификацию, а персистирующая гиперкальциемия – маркер костных нарушений у реципиентов ТП [179;242-243с.,182;754-757с.,208;2237-2238с.].

Нарушение экскреции кальция почками могут иметь место у реципиентов после ТП с уровнем СКФ более 60 мл/мин, т.е. при нормальной функции почки. Низкая кальцийурия и снижение чувствительности кальций-чувствительных рецепторов может лежать в основе патогенеза гиперкальциемии после ТП [166;335-337с.]. Для профилактики и коррекции посттрансплантационной гиперкальциемии ряд авторов рекомендует применение синокальцета (cinacalcet) в дозе 40+18,9 мг/сут, что позволяет снизить уровень кальция на 10%, паратгормна – с 260 пг/мл до 237 пг/мл [144;2588-2589с.], также рекомендуется паратиреоидэктомия.

Нарушения системы гемостаза у реципиентов ТП. Наличие терминальной стадии ХБП и программный гемодиализ (ПГД) вносят существенный вклад в развитие нарушений системы гемостаза у реципиентов ТП: у них имеется риск кровотечения, тромбоза и тромбоэмболических осложнений, ДВС- синдрома как до, так и после операции. Кровотечения после ТП развиваются примерно в 1,5-5% случаев, факторами их риска является ПГД, прием аспирина, антикоагулянтов, гепарина. Тромбозы как артериальные, так и венозные – в 0,5%-2% случаев; факторы их риска – атеросклероз, дефекты техники сосудистого шва, анатомические особенности - множественные артерии [185;418-420с.,203;811-813с.]. Подозрение на тромбоз возникает при наличии таких признаков, как первичное отсутствие функции ТП, гематурия, анурия [23;50-53с.,110;S36-38с.].

У больных ХБП, обусловленной хроническим гломерулонефритом и нефротическим синдромом, перед операцией имеют место увеличение

уровня фибриногена, фактора Виллебранда и снижение фибринолитической активности плазмы [115;827-830с.,145;3013-3014с.].

Проведение ПГД, который получают более 90% реципиентов ТП, сопряжено с регулярной антитромботической терапией гепарином, низкомолекулярными гепаринами, либо местным введением цитрата натрия, что повышает риск кровотечений. Wu M.Y. et al (2012), на основании анализа результатов 6 РКИ с участием 488 пациентов, утверждают, что местная антикоагулянтная терапия цитратом и гепаринотерапия идентичны по эффективности, однако, использование цитрата снижает риск кровотечений и не увеличивает частоту метаболического ацидоза, в связи с чем цитрат может быть рекомендован реципиентам ТП с повышенным риском кровотечений [202;70-73с.]. По данным Ng J.C. et al (2016), сравнительный анализ вариантов антитромботической терапии показал, что гепаринотерапия в терапевтической дозе увеличивает риск кровотечения после ТП, но, обеспечивает надежную защиту от тромбоза; гепаринотерапия в профилактической дозе не увеличивает частоту кровотечений (она составляет 3-3,4%) и обеспечивает профилактику тромбозов, тогда как при отсутствии гепаринотерапии тромбозы в послеоперационном периоде отмечались достоверно чаще - 1,1% против 0,4% [136;119-120с.]. В тоже время, антитромботическая профилактика увеличивает риск геморрагических осложнений. По данным Pawlicky J et al (2011), гематома области трансплантата была у 57,9% лиц, получавших антитромботическую профилактику и у 12,5% - не получавших таковую. У больных, получавших гепаринотерапию, на 1 сутки после ТП было удлинение АЧТВ - 45.9 ± 53.2 против 30.9 ± 7.5 сек у лиц без гематом; у них была высокая активность фактора Виллебранда вплоть до 7-14 суток: 348.8 ± 122.2 (при 218.5 ± 125.5 у лиц без осложнения); на 10 сутки у этих пациентов был увеличен уровень Д-димера до 1662 ± 894 (при 757 ± 708 в группе сравнения), причем это увеличение сохранялось до 14 суток

[145;3015-3016с.]. Авторы пришли к выводу, что изменения в системе гемостаза не влияют на частоту тромботических и геморрагических осложнений ТП, хотя у лиц, получавших гепарин, риск гематомы был повышен. По данным van den Berg TAJ et al (2019), на фоне использования антитромботической терапии тромбоэмболические осложнения (ТЭО) были в 1,1% случаев, а кровотечения – 4,4% [185;10-12с.].

Nieuwenhuijs-Moeke GJ et al (2018) показали, что тромбоз почечной артерии возникает у лиц, склонных к тромбофилии, при наличии множественных артерий трансплантата или атеросклеротических изменениях сосудов, осложнение развивается на 2-3 сут после ТП, проявляется внезапным сокращением диуреза, тромбоцитопенией, гиперкалиемией вследствие накопления тромбоцитов в трансплантате [137;1-3с.]. Тромбоз почечной вены может быть результатом перегиба, скручивания вены, стеноза анастомоза, гипотензии, гиперкоагуляции, острого отторжения [84;337-339с.]. Тромбоз может развиваться интраоперационно или отсрочено, почка становится отечной, цианотичной [142;719-721с.]. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей может распространиться и на почечную вену или стать причиной ТЭЛА [63;17с.]. Следует учитывать, что гепарин инактивируется почками, и при неадекватной функции ТП возможна передозировка антикоагулянта. Также гепарин действует через антитромбин III, поэтому важно мониторировать его активность у больных ХБП [115;827-828с.].

Геморрагические и тромботические осложнения после ТП представляют риск для потери ТП, а также угрозу жизни реципиента [130;1-3с.]. ТП запускает каскад воспалительного ответа, что отражается на системе гемостаза. У реципиентов ТП увеличивается уровень Д-димера, тромбомодулина, особенно у лиц с высоким уровнем креатинина [93;438-440с.]. Нарушения гемостаза не сразу купируются после ТП. Thölking G et al (2015) для предупреждения и лечения эндотоксемии, расстройств гемостаза и резистентных кризов отторжения почечного трансплантата

считает эффективным плазмообмен [177;1-2с.], а Зулкарнаев А.Б. (2015) - метод экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ) [12;22-25с.,33;84-87с.].

Таким образом, как видно из вышеизложенного, у реципиентов ТП имеют место нарушения в системе гемостаза, обусловленные ХБП и ПГД, при этом данные о характере этих нарушений неоднозначны. В тоже время, все авторы едины во мнении, что ПГД и проведение антитромботической терапии обуславливает особенности гомеостаза у реципиентов ТП, у которых присутствует риск как тромботических, так и геморрагических осложнений, а адекватность перфузии трансплантата зависит от гемореологии [40;123-127с.]. Учитывая, что активность компонентов системы гемостаза – эндотелия, тромбоцитов, плазменных факторов коагуляции и др. тесно связана с факторами воспаления, экзо- и эндогенными регуляторными стимулами, операционной травмой, представляет интерес изучение состояние гемостаза у реципиентов ТП периоперативно для установления связи с функцией трансплантата.

Неблагоприятный метаболический фон и течение периоперативного периода ТП. Важными факторами периоперативного риска при ТП являются волевические и электролитные нарушения, изменения кислотно-основного состояния, которые зависят от программы инфузионной терапии. Гиперхлоремия вызывает сужение почечных артериол и снижение СКФ [90;264-266с.]. По данным Nessler N et al (2020), применение хлорида натрия 0,9% периоперативно в количестве 4832 мл и в первые 24ч после операции ТП, обусловило гиперхлоремический ацидоз в 11% случаев, приведший к отсроченной функции ТП у 20% больных [135;5с.]. Этими же авторами было показано, что время холодной ишемии, уровень креатинина донора и периоперативный объем 0,9%NaCl являются независимыми предикторами отсроченной функции ТП. О преимуществах низко-хлоридных солевых растворов у реципиентов ТП указывается в работах Wan S., 2016. На основании метаанализа с участием

477 пациентов, 70% из которых перенесли ТП от живого донора, авторы полагают, что сбалансированные кристаллоидные растворы с низким содержанием хлоридов уменьшают риск гиперкалиемии и нарушений функции трансплантата [85;573-575с.,86;569-570с.,193;1с.].

Среди периоперативных факторов риска отсроченной функции ТП Freitas MNB et al (2018) выделяют технику комбинированной анестезии (OR=3,7), диализ более 60 месяцев (OR=4,77), время холодной ишемии более 12 часов (OR=5,66), тогда как живой донор и ранее восстановление диуреза считаются протективными факторами; частота отсроченной функции ТП по данным этих авторов составила 76,1% [81;360-363с.].

Механизм неблагоприятного эффекта ПГД состоит в том, что он сопряжен с колебаниями ОЦК, электролитов, калия, волемическими изменениями (потерей ОЦК), что в свою очередь обуславливает предпосылки к снижению перфузии почки и тубулярному некрозу, а также изменяет чувствительность организма к ишемии/реперфузии, ухудшая ее [124;5-7с.,1695-7с.].

МА, в свою очередь, обуславливает нарушения центральной и периферической гемодинамики [123;730-731с.], повышение агрегации тромбоцитов и тромбогенного потенциала плазмы, гиперкалиемию, изменение чувствительности к катехоламинам [73;36-37с.]. МА угнетает нейромышечную передачу и таким образом влияет на течение анестезии при ТП. Обнаружено, что у больных, которым была проведена коррекция КОС периоперативно, время пробуждения от наркоза составило 23.75 ± 5.32 против 41.80 ± 5.2 мин у пациентов, без интраоперационной коррекции КОС [139;1-3с.]. Ряд авторов утверждают, что проведение сеанса плазмафереза с целью удаления токсинемии, диеноконъюгатов непосредственно после ТП улучшает функцию почечного трансплантата [33;83-86с.,121;178-182с.,177;402с.].

Не менее важны последствия МА для сдвига рН для ферментных систем клеток, особенно почечного трансплантата [109;20с.]. Исходно для

реципиентов ТП характерно отсутствие участия почек в регуляции КОС, развитие метаболического ацидоза у них происходит вследствие снижения почечной секреции водорода в виде кислых фосфатов и солей аммония, и отсутствия почечной реабсорбции бикарбоната [83;1455-1456с.,199;177с.]. Задержка избытка ионов водорода в условиях дефицита бикарбоната у реципиентов ТП компенсируется респираторным алкалозом, однако эта компенсация частична, а полная компенсация – невозможна [61;406-416с.]. Сдвиг баланса ионов водорода во вне- и внутриклеточной жидкости при этом обуславливают инактивацию ферментов, проявляющих активность исключительно при рН optima [4;50-52с.,5;56-60с.,17;55-58с.]. Сдвиг концентрации водородных ионов ведет к изменению заряда молекулы, потере конформации активного центра и утрате активности белка-фермента [45;439с.]. Инактивация ферментов дыхательной цепи митохондрий и клеточных трансмембранных ионных каналов – натрий-калий АТФ-аз, кальций-АТФаз, Н-АТФаз неизбежно ведет к усилению генерации активных форм кислорода, потере мембранного потенциала и гибели клеток [98555647с.,112;3506с.]. В случае почечного трансплантата – острому канальцевому некрозу и гибели нефронов [41;1-8с.,80;2610с.]. Поэтому важность обеспечения стабильного постоянства внутренней среды организма у реципиентов ТП трудно переоценить.

В исследованиях O'Hare A.M. et al (2007), Park S. Et al (2017) показано, что МА увеличивает риск нарушений функционирования трансплантата почки [140;2758-2762с.,143;1886-1897с.], а Tejchman et al (2020), указывают на связь ацидоза и реперфузии почечного трансплантата [173;848-849с.]. Эти авторы выявили, что начало реперфузии сопряжено с усилением ацидоза и дыхательной компенсацией, что вело к снижению рСО₂, а это, в свою очередь, было связано с увеличением частоты ранней потери трансплантата; более того, МА периоперативно коррелировал с потерей ТП в течение 6 месяцев после операции [173;849-851с.,204;8с.], а также и через 1 год [79;262с.].

Как видно из вышеизложенного, реципиенты ТП имеют целый комплекс метаболических расстройств. Поддержание сохранности трансплантата в условиях исходно скомпрометированного гомеостаза в организме реципиента требует выяснения механизмов его нарушения на всех этапах вмешательства для своевременной коррекции. Учитывая высокий риск тромботических и геморрагических нарушений вследствие длительного ПГД, а также высокую частоту встречаемости метаболического ацидоза у реципиентов ТП и его тесную связь с вазомоторными, гемодинамическими нарушениями и непосредственное влияние на активность внутриклеточных ферментных систем, представляет интерес изучение систем кислотно-основного состояния и гемостаза у реципиентов ТП периоперативно.

§1.4 Спорные вопросы патогенеза и лабораторного мониторинга отсроченной функции почечного трансплантата

Дифференциальная диагностика клинико-лабораторной дисфункции трансплантата включает исключение хирургических (урологических и сосудистых) [55;15873с.], иммунологических (отторжение), нефротоксических факторов [24;16-20с.,65;1342с.,75;1-2с.,76;145с.,88;3309с.]. Факторами, влияющими на нарушения функции почечного трансплантата, в первую очередь, являются иммунологические: степень сенсибилизации к HLA-антигенам, а также к донор-специфическим анти-HLA-антителам, степень HLA-несоответствия [162;157-160с.], погрешности иммуносупрессивной терапии, некоторые вирусные инфекции (ЦМВ), отягощённость анамнеза по эпизодам отторжения трансплантата ранее [13;54-58с.,1423-24с.,111;37с.]. Несмотря на то, что основной причиной утраты функции ТП остаётся отторжение (82-87%) [183;18с.], морфологическим субстратом которого является повреждение капилляров и паренхимы с последующим прогрессирующим склерозом и уменьшением числа функционирующих нефронов [22;8-

9с.,175;10-12с.], неиммунологические причины имеют место в 14-18% случаев утери трансплантата также вносят вклад в развитие осложнений ТП.

Ведущими причинами нарушений функции и потерь ТП периоперативно и в ранние сроки после операции являются следующие: тяжёлое ишемическое и реперфузионное повреждение, иммунологический конфликт, проявляющийся реакцией отторжения, а также инфекции [14;3-5с.,16;25-28с.,79;144с.,97;S87-90с.,113;E1187-1190с.,131;5с.].

Среди неиммунологических нарушений функции трансплантата выделяют отсроченную функцию (вследствие ишемии-реперфузии, апоптоза и дисметаболических причин) [60;e27586с.,113;E1191с.,204;8с.], прекращение функции начавшего функционировать трансплантата (вследствие преренальной, ренальной, постренальной острой почечной недостаточности из-за гиповолемии и неадекватной инфузионной терапии) [161;1233с.,173;848-845с.]; постоперационный гиперкальциемический криз вследствие предшествовавшей гиперплазии парашитовидных желез [13;54-56с.,40;122-130с.]. В более поздние сроки развивается хроническая трансплантационная нефропатия, проявляющаяся стойкой прогрессирующей дисфункцией ТП; реакция опосредуется, клеточным, гуморальным или смешанным механизмами [181;489-492с.,207;2-5с.].

По данным Мойсюк Я.Г. и Шаршаткина А.В. (2008), в структуре причин утраты трансплантата, на хроническую трансплантационную недостаточность приходится 84,6%, причём 53,8% - вследствие несоблюдения режима иммуносупрессивной терапии, а в остальных случаях имеют место другие причины [39;34-36с.].

Функция ТП оценивается по уровню креатинина и СКФ, а также почасовому диурезу [23;44с.]. Наиболее объективным критерием является динамика уровня креатинина крови. Первично функционирующим считается трансплантат в случае снижения уровня креатинина сыворотки крови на 10% и более от исходного в течение первых суток после ТП;

отсроченная функция трансплантата - при снижении креатинина в эти сроки менее 10% от исходного уровня. Первично нефункционирующий трансплантат (дисфункция трансплантата) констатируется при увеличении уровня креатинина на 10% и более в первые сутки, либо в течение 2 месяцев после операции с сохранением потребности в гемодиализе [23;50-52с.,99;27-28с.,102;30-33с.].

Для прогнозирования криза отторжения в раннем посттрансплантационном периоде информативными являются следующие показатели: белок мочи, уровень мочевины и креатинина, уровень CD4+ лимфоцитов, ИЛ-10 [20;120-125с.,188;515-519с.,189;3546-3550с.,208;2235-2236с.].

В литературе описаны различные маркеры острого тубулярного некроза, наиболее часто являющегося причиной дисфункции ТП: интерлейкин (ИЛ)-18, липокалин (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin -NGAL), молекула почечного повреждения KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1- KIM-1) и L-FABP в моче [167;1219-1222с.]. Эти биомаркеры увеличиваются ещё до азотемии [82;95-98с.] и указывают на плохой прогноз. Асимметричный диметиларгинин – ингибитор синтазы оксида азота и микро-РНК – рассматриваются как потенциальные маркеры прогрессирования поражения почек [82;116-119с.]. Индекс [TIMP2] × [IGFBP7] более 0,3 в моче – ранний маркер острого почечного повреждения. В тоже время, некоторые исследователи высказывают сомнения относительно информативности KIM и NGAL в моче [59;263-265с.]. Цистатин С и низкомолекулярный белок подобный бета-2-микроглобулину – маркеры гломерулярной фильтрации, альтернатива креатинину и СКФ, рекомендованным MDRD (Modification of Dietin Renal Disease Study) и СКД-EPI (СКД-Epidemiology Collaboration Study) [194;3-5с.].

Для прогноза риска потери трансплантата в отдалённом периоде предложена шкала iBox, ее эффективность подтверждена в РКИ, что

отражено в метаанализе Loupy, проанализировавшем результаты 7557 ТП [114;255с.]. Для прогноза выживания трансплантата при антитело-опосредованном отторжении ТП предложена шкала ABMR, включающая оценку СКФ, наличие интерстициального фиброза/тубулярной атрофии, перитубулокапиллярит по шкале Banf и уровень донор-специфических антител [8;46-49с.,190;606-610с.]. Также для оценки и прогноза повреждения трансплантата предложена шкала, учитывающая динамику креатинина сыворотки, уровень пост-образованных донорспецифических антител (ДСА), при этом диагностическая эффективность шкалы составила 85% для реципиентов без ДСА, тогда как при наличии иммунологической несовместимости эта шкала не была эффективной [169;42-45с.].

В последнее время для оценки функции трансплантата и риска его отторжения предложены такие неинвазивные и высокоинформативные показатели как внеклеточная донорская ДНК, внеклеточные нуклеосомы, внеклеточные везикулы, которые выделяются из донорской почки только при ее отторжении [182;751-757с.]. Альфа-1 антитрипсин, апо-А1, и пептид 5191Да предложены как молекулярные маркеры острого отторжения ТП [146;111-115с.,209;388-392с.].

Не смотря на обилие предлагаемых биомаркеров нарушений функций почечного трансплантата, включая показатели, характеризующие фильтрационную и канальцевую функции нефрона, программа мониторинга метаболического статуса у реципиентов ТП периоперативно не стандартизована, а метаболические факторы риска дисфункции трансплантата зачастую упускаются из виду. Реципиенты ТП подвергаются анестезиологическому и хирургическому риску, в связи с чем, для увеличения показателей выживаемости реципиента и трансплантата необходимо их тщательное дооперационное обследование (сила рекомендаций – 2B). Общепринято оценивать состояние системы гемостаза до операции на предмет коагулопатий, т.к. нарушения гемостаза увеличивают риск потери трансплантата вследствие тромбоза сосудов ТП,

а также тромботических осложнений после ТП. В тоже время, в клинических рекомендациях отсутствуют указания на мониторинг системы гемостаза периоперативно. На наш взгляд, это существенное упущение.

Как видно из вышеизложенного, патогенез отсроченной функции трансплантата почки и ее дисфункции включает не только иммунологический конфликт, но и метаболические факторы. Метаболическими факторами риска при ТП являются волевические и электролитные нарушения, изменения кислотно-основного состояния, гемостаза. Мы полагаем, что своевременное внимание к данным аспектам, гомеостазиологический контроль и учет модифицируемых метаболических факторов риска является важной составляющей для обеспечения успешной трансплантации здоровой почки в скомпрометированный организм реципиента.

Резюме по главе.

Для улучшения результатов близкородственной трансплантации почки от живого донора необходимо тщательное изучение всех модифицируемых факторов риска неблагоприятных результатов лечения, где важное значение, помимо аспектов иммунологической совместимости, имеет длительность холодовой и тепловой ишемии трансплантата, течение периоперативного периода и, особенно, течение этапа реперфузии трансплантированной почки. Важными факторами периоперативного риска при ТП являются волевические и электролитные нарушения, изменения кислотно-основного состояния, нарушающие клеточный метаболизм в первую очередь в наиболее уязвимых клетках ЦНС и почечного трансплантата. В связи с тем, что метаболический ацидоз нарушает внутриклеточные процессы анаболизма, показатели системы кислотно-основного состояния в периоперативном периоде должны удерживаться в пределах физиологических колебаний. Поддержание сохранности трансплантата в условиях исходно скомпрометированного

гомеостаза в организме реципиента вследствие терминальной стадии хронической болезни почек требует выяснения механизмов нарушения КОС на всех этапах вмешательства для своевременной коррекции.

Учитывая высокую частоту встречаемости метаболического ацидоза у реципиентов ТП и его тесную связь с вазомоторными, гемодинамическими нарушениями и непосредственное влияние на активность внутриклеточных ферментных систем, представляет интерес изучение кислотно-основного состояния у реципиентов ТП периоперативно.

ГЛАВА II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1 Клиническая характеристика больных

В исследование вошло 246 реципиентов родственной трансплантации почки от живого донора, оперированных в ГУ «РСНПМЦХ им. ак. В. Вахидова» в период с 2010 по январь 2020г. Из 246 реципиентов мужчин было – 204 (82,9%), женщин – 42 (17,1%), средний возраст составил $31,7 \pm 0,6$ лет, преобладали мужчины трудоспособного возраста 20-44 лет (табл.2.1).

Таблица 2.1

Распределение больных по полу и возрасту

пол	Возрастные группы								всего	
	До 19 лет		20-24года		45-59лет		60-65лет			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Муж	7	2,8	176	71,2	19	7,7	2	0,8	204	82,9
Жен	5	2,0	32	13,0	5	2,0	0	0	42	17,1
всего	12	4,8	208	84,5	24	9,7	2	0,8	246	100

Донорами были родственники: матери, отцы, братья, сестры, дяди; возраст доноров был от 20 до 56 лет, средний возраст доноров составил $42,2 \pm 1,2$ года, более 45% доноров составили мужчины (отцы и братья). Принцип групповой совместимости (ABO) был соблюден в 100%, учитывалась совместимость по HLA-DRB1, HLA-DQA1, DQB1, miss-match.

У реципиентов в качестве первичной патологии почек, приведшей к терминальной стадии ХБП, в 94,7% (n=233) случаев был хронический гломерулонефрит, у остальных пациентов были диабетическая нефропатия, поликистоз почек, хронический пиелонефрит, мочекаменная

болезнь, оксалоз. У 9 (3,7%) больных проведена додиализная ТП, 3 (1,2%) пациента получали перитонеальный диализ, а в 95,1% случаев (234 реципиента) больные получали программный гемодиализ (ПГД), длительность которого у 184 (74%) больных составила от 1 до 12 месяцев (рис.2.1), у остальных больных она была в пределах от 1,5 (min) до 95 (max) месяцев.

Средняя длительность ПГД составила $14,5 \pm 2,5$ месяцев с 95%ДИ для среднего 9,5;19,5 месяцев. Всем больным, находящимся на ПГД, очередной сеанс проводился за 18-30 часов до операции.

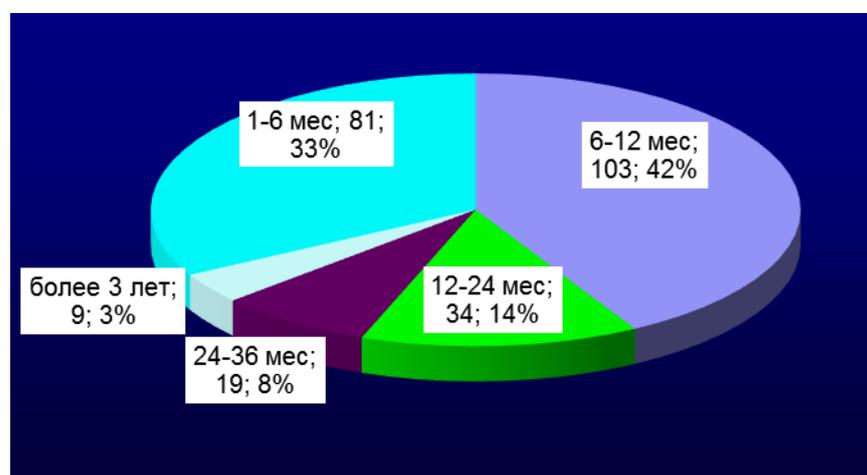


Рис.2.1 Распределение больных в зависимости от длительности ПГД

Трансплантация почки от живого близкородственного донора была внедрена в ГУ «РСНПМЦХ им.ак.В.Вахидова» в 2010 году и ее эволюционное развитие претерпело 2 этапа. Это разделение обосновывается тем, что с декабря 2017 года была применена модифицированная оперативная техника наложения венозного анастомоза, была оптимизирована программа предоперационной подготовки и периоперационного ведения реципиентов ТП. Поскольку в наши задачи входило изучение периоперативной динамики КОС и ее влияние на непосредственный результат ТП – первичную функцию трансплантата, то все реципиенты были разделены на 2 группы. В 1 группу вошли лица, оперированные в период с 2010 по 2017 год ($n=62$); во 2 группу - лица,

оперированные в 2018-2019 гг (n=184) по усовершенствованной методике наложения венозного анастомоза, что позволило сократить время вторичной тепловой ишемии донорской почки в 1,3 раза [134;96-99с.].

Группы были идентичны по полу, возрасту, антропометрическим параметрам, уровню СКФ и длительности ПГД. Так в 1-й и 2-й группах средний возраст составил $31,5 \pm 0,7$ и $32,1 \pm 0,7$ лет ($p > 0,05$), ИМТ - $24,1 \pm 1,8$ и $24,2 \pm 1,9$ кг/м² ($p > 0,05$), соотношение мужчин и женщин сохранялось, величина СКФ составила $7,5 \pm 0,7$ и $7,1 \pm 0,5$ мл/мин*1,73 ($p > 0,05$), продолжительность ПГД составила $13,9 \pm 2,5$ и $18,3 \pm 3,9$ ($p > 0,05$), соответственно.

У всех обследованных реципиентов имелась терминальная стадия ХБП, о чем свидетельствует уровень креатинина более 140 мкмоль/л и СКФ менее 30 мл/мин. Расчёт СКФ производили по формулам MDRD (Modification of Dietin Renal Disease) и СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), рекомендованных для определения СКФ у пациентов с терминальной стадией ХБП, и по формуле Cockcroft и Gault в послеоперационном периоде, когда предполагаемый уровень СКФ был выше 60мл/мин*1,73м².

Формулы MDRD (мл/мин/1,73 м²): $СКФ = 170 \times (\text{креатинин сыворотки, мг/дл})^{-0,999} \times \text{возраст}^{-0,176} \times \text{мочевина (мг/дл)}^{-0,17} \times \text{альбумин (г/л)}^{0,318}$ (для женщин $\times 0,762$). Формула СКД-EPI: $СКФ = a \times (\text{креатинин сыворотки (мг/дл)}/b)^c \times (0,993)^{\text{возраст}}$. Переменная $a = 144$ для женщин и 141 для мужчин; переменная $b = 0,7$ и $0,9$ для женщин и мужчин соответственно; переменная c имеет следующие значения в зависимости от уровня креатинина: для женщин с уровнем креатинина в крови $\leq 0,7$ мг/дл = $-0,329$; при уровне креатинина крови $> 0,7$ мг/дл = $-1,209$; для мужчин эти значения = $-0,411$; и $-1,209$ соответственно.

Формула Cockcroft и Gault: $СКФ = (140 - \text{возраст в годах}) \times \text{масса тела (кг)} \times (1,23 \text{ для мужчин или } 1,05 \text{ для женщин}) / \text{креатинин крови (мкмоль/л)}$.

§2.2 Лабораторные и инструментальные методы исследования

2.2.1 Методика оценки кислотно-основного состояния

Параметры КОС (pO_2 , pCO_2 , HCO_3^- , BE, pH), лактат, гемоглобин, глубокий кислородный статус ($p50$); электролиты (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-) определяли в артериальной крови, взятой интраоперационно в гепаринизированный шприц PICO-70 на аппарате ABL 800 (Radiometer, США). Анионную разницу (AG) рассчитывали, как $([Na] + [K]) - ([Cl] + [HCO_3])$ [42]. Простые виды нарушений КОС диагностировали на основании 3 параметров, определяемых в образце артериальной крови – pH, актуальный бикарбонат ($aHCO_3^-$), и парциальное давление CO_2 (pCO_2) [50], остальные параметры обладали различной диагностической эффективностью. Выявление основного и сопряжённого с ним расстройства КОС, проводили по алгоритмам, которые заложены в программное обеспечение анализатора газов крови, электролитов, метаболитов, фракций гемоглобина и глубокого кислородного статуса ABL-800 (рис.2.2).

Параметры КОС	Кислородный статус	Метаболиты	Электролиты
pH(a)	pO_2	ctBil	cK+(aP), cNa+(aP), cCl-(aP), cCa2+(aP), Anion Gap(K+)
$pCO_2(a)$	ctHb	cGlu(P)	
cHCO ₃ ⁻	sO ₂	cLac(P)	
-(aP)	FO2Hb		pH
cHCO ₃ ⁻	FCOHb		pCO₂
-(aP,st)	FMetHb		BE
cBase(a)	FHbF		HCO₃
cBase(Ecf)	ctO ₂		pO₂
	p50		P50
	$pO_2(x)$ og p_x		Лактат
	FShunt		AG
	cLactat(P)		



Рис. 2.2 Анализатор ABL-800 и спектр выполняемых тестов в 1 пробе крови одномоментно

2.2.2 Методики оценки параметров системы гемостаза, гемограммы и метаболитов

При анализе гемостазиограммы применяли как скрининговые (глобальные) тесты, так и дополнительные методики [2;56с.]. Изучали сосудисто-тромбоцитарный гемостаз (определение количества тромбоцитов, среднего объема тромбоцитов -MPV, показателя анизоцитоза тромбоцитов- PDW, функциональной способности тромбоцитов); клоттинговые тесты и исследование фибринолиза. В зависимости от периода исследований (2010-2020гг), использовали наборы реагентов производства «Вектор-БЕСТ» (Россия), «Human» (Germany), анализатор «Humaclot-unior» (Germany).

Из скрининговых тестов системы гемостаза определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); протромбиновое время (ПВ) и международное нормализованное отношение (МНО); тромбиновое время (ТВ); фибриноген; количество тромбоцитов. Из дополнительных методик применяли оценку фибринолитической активности плазмы (ФА) по Котовщиковой, ретракцию кровяного сгустка по Котовщиковой, толерантность плазмы к гепарину. В ряде наблюдений использованы устаревшие тесты: время рекальцификации как альтернатива АЧТВ, тромботест как альтернатива ТВ, толерантность плазмы к гепарину как альтернатива антитромбину III.

АЧТВ исследовали в бедной тромбоцитами плазме с помощью наборов реагентов «АЧТВ-Бест», (Россия); АЧТВ - это время образования сгустка в рекальцифицированной цитратной плазме при добавлении частичного тромбопластина - фосфолипидной взвеси мозга или легких млекопитающих; тест относится к общим коагуляционным тестам, характеризующим образование протромбиназы и тромбина по внутреннему механизму свёртывания (факторы VIII, IX, XI – антигемофильные глобулины) [17;256с.].

Оценку ПВ проводили с помощью наборов «Техпластин-тест», Россия; ПВ – это время свертывания плазмы при добавлении тромбопластина с известной активностью (в присутствии тромбопластина время образования сгустка зависит от концентрации протромбина, V, VII, X факторов свёртывания); тест позволяет провести исследование внешнего механизма образования протромбиназы и факторов протромбинового комплекса - (тестирование активности факторов VII, X, V, II), рассчитывали МНО.

ТВ исследовали с помощью наборов «Техпластин-тест», Россия, либо аналогичными наборами фирмы «Human» (Германия); ТВ – это время свёртывания плазмы при добавлении раствора тромбина со стандартной активностью, тест отражает изменения концентрации и структуры фибриногена.

Фибриноген определяли по Рутберг, а также тестами «Фибриноген-Бест» (Россия), либо аналогичными тест-наборами производства «Human».

Количество тромбоцитов, MPV, PDW определяли в пробах цельной крови на автоматическом гематологическом анализаторе BC-5800 Mindray (China). Функциональную способность тромбоцитов исследовали в тесте ретракции по Котовщиковой.

Из компонентов противосвертывающей системы оценивали фибринолитическую активность плазмы по Котовщиковой.

Время рекальцификации плазмы исследовали по Bergerhof Roka в богатой тромбоцитами плазме, тромботест – по Фуэнте-Ита.

Общий анализ крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе BS-5800 Mindray (China), учитывали концентрацию гемоглобина, эритроцитарные индексы: MCV, MCH, MCHC, количество лимфоцитов (абсолютное и относительное).

Концентрацию креатинина и мочевины, общего белка, альбумина, СРБ, липидного спектра в сыворотке крови определяли на автоматическом

биохимическом анализаторе VITROS-350 (USA), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по MDRD, СКД-EPI.

Лабораторные тесты проводились на 5 этапах наблюдения: непосредственно перед операцией (перед интубацией трахеи – 1 этап), до пуска кровотока по трансплантату (2 этап), после включения трансплантата в кровоток (3 этап), в конце операции (4 этап), через 24 часа после операции (5 этап). Часть тестов проведена в течение 3 недель нахождения реципиентов ТП в стационаре.

2.2.3 Методики оценки эндотоксемии, интенсивности липопероксидации и активности каталазы сыворотки крови

Концентрацию малонового диальдегида (МДА) определяли тестом с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) по методу Н. Ohkawa et all [141;351-352с.]. Инкубационная смесь состояла из 0,2 мл сыворотки крови и 0,8 мл трис HCl буфера (pH 7,4). Смесь термостатировали при 37⁰С в течение 30 мин, реакцию останавливали путем добавления 2 мл 17% трихлоруксусной кислоты (ТХУК), после чего пробы центрифугировали 15 минут при 3000 об/мин. После центрифугирования отделяли 2 мл надосадочной жидкости, к которой добавляли 1 мл 0,5% раствора 2-тиобарбитуровой кислоты. Затем пробы помещали в кипящую водяную баню на 10 минут для развития окраски. После охлаждения с помощью двухлучевого спектрофотометра "F 96" (China) регистрировали спектр поглощения триметинового комплекса, образующегося при реакции ТБК с МДА, который был в области 535-540 нм. В качестве сравнения использовали образец, содержащий все компоненты среды инкубации, но не подвергавшийся инкубации при 37⁰С. Накопление продуктов ПОЛ выражали в нмоль МДА / мг белка x 30 мин.

Активность каталазы исследовали по Королук М.А. и соавт. (1988) с помощью молибдата аммония полуавтоматическом анализаторе

«ScreenMasterPlus» фирмы «HospitexDiagnostics» (Италия) по скорости разложения перекиси водорода в реакционной среде, содержащий 0,05 М фосфатный буфер рН 8,0 [19;16-19с.]. Принцип метода основан на образовании под действием перекиси водорода желтого хромогена с солями молибдена. Для осуществления анализа к 2 мл 0,03% перекиси водорода добавляли 0,05 мл крови, перемешивали и инкубировали 10 мин при 37⁰С. В холостую пробу вместо крови добавляли дистиллированную воду. Реакцию останавливали через 10 минут добавлением 1 мл 4% молибдата аммония, интенсивность развившейся окраски измеряли на спектрофотометре при 410 нм против контрольной пробы, в которую вместо перекиси водорода добавляли 2,0 мл дистиллированной воды. Расчет производили по разнице абсорбции между холостой и опытной пробой при коэффициенте молярной экстинкции $22,2 \times 10^3 \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$, активность каталазы выражали в мкат/л.

Уровень СМП в плазме крови оценивали с помощью скринингового метода Н.И.Габриэлян и соавт [6;3-6с.]. Регистрацию спектров поглощения супернатанта осуществляли с помощью двухлучевого спектрофотометра "F 96" при длинах волн от 220 до 310 нм с построением спектрограммы. Пробы плазмы крови из каждого образца в количестве 0,5 мл депротеинизировали 0,25 мл 17%-ного раствора ТХУК и центрифугировали со скоростью 3000 об/мин в течение 30 мин. Полученный супернатант разводили ТРИС-НСl буфером (рН-7,4) в соотношении 1:9 и фотометрировали против контроля (раствор содержал все компоненты, кроме 0,5 мл сыворотки, которая была заменена на 0,5 мл ТРИС-НСl буфера). Супернатант последовательно фотометрировали при длинах волн 220, 254, 260, 272, 280, 310нм, строили спектрограммы, где определяли длину волны, при которой было максимальное поглощение. Исходя из результатов фотометрирования супернатанта, выявляли компонент общей фракции СМП, величина экстинкции которого является максимальной на одной из указанных длин волн. Содержание этого

компонента общей фракции СМП считали уровнем СМП, который количественно выражали в условных единицах (УЕ). При этом максимум поглощения у 212 (86%) больных приходился на длину волны 272 нм, у 22 (9%) - на 220 нм, у 12 (5%) - на 260 нм. На остальных длинах волн (из числа указанных) отмечались относительные пики поглощения.

2.2.4 Методика оценки функции трансплантата

Операция ТП была выполнена хирургами-трансплантологами под руководством профессора Бахриддинова Ф.Ш. Во всех случаях использовали гипотермическую консервацию аллопочек в растворе «Кустодиол», учитывали время первичной тепловой ишемии, первичной холодовой ишемии, вторичной тепловой ишемии во время наложения анастомоза. Функция трансплантата почки начиналась уже во время операции, что проявлялось диурезом, учитывали почасовой диурез после пуска кровотока. Качество функции трансплантата оценивали по динамике креатинина, СКФ, контролю внутриорганного кровотока. Выделяли первично-функционирующий ТП, отсроченную функцию ТП, первично не функционирующий ТП. Первично функционирующим считали трансплантат в случае снижения уровня креатинина сыворотки крови на 10% и более в течение первых суток после ТП, отсроченная функция трансплантата была констатирована при снижении креатинина в эти сроки менее 10% от исходного уровня. Первично нефункционирующий трансплантат (дисфункция трансплантата) констатировалась при увеличении уровня креатинина на 10% и более в первые сутки, либо в течение 2 месяцев после операции с сохранением потребности в гемодиализе.

§2.3 Статистические методы исследования и оценка достоверности результатов исследования

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ Medic-Calc. Нормальность распределения проверяли с помощью

критериев асимметрии, эксцесса и критерия Колмогорова - Смирнова. Использовали стандартные методы описательной статистики. Полученные данные представлены в виде среднего (M), стандартной ошибки среднего (m), 95% доверительного интервала (95ДИ) для среднего при нормальном распределении признака в выборочной совокупности.

Различия между двумя независимыми группами оценивали при помощи непараметрического критерия Манна - Уитни. При сравнении групп по качественному показателю использовалось построение таблиц сопряженности с последующим расчетом χ^2 Пирсона (при количестве менее 10 пациентов применялась поправка Йетса на непрерывность), точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью (если одно из значений было меньше 5). Взаимосвязь между количественными признаками оценивали с помощью корреляционного анализа по Пирсону; силу и направление связи отражал коэффициент корреляции r. С помощью критерия Wilkoxson оценивали значимость динамики количественных признаков в выборке. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом и уровня статистической значимости. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ для всех видов статистического анализа.

Резюме по главе

В исследование включено 246 больных терминальной стадией ХБП, реципиентов ТП от живого родственного донора, которые были разделены на 2 группы, в зависимости от применённой оперативной тактики, длительности тепловой ишемии трансплантата и программы предоперационной подготовки. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести ХБП, уровню СКФ и количеству сеансов предшествовавшего гемодиализа. Для оценки патохимических сдвигов в системе регуляции КОС и гемостаза были использованы анализаторы ABL-800, Vitros-350, BS-5800, Humaclot-Unior, стандартные наборы реагентов. Использованные методы исследований позволили выявить патохимические сдвиги в системе КОС и гемостаза, связанные с функционированием ТП. Это позволило определить перспективы в направлении дальнейших исследований по установлению метаболических факторов риска отсроченной функции и дисфункции трансплантата.

ГЛАВА III. ПАТОХИМИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО БАЛАНСА, ГЕМОСТАЗА И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ДО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

§3.1 Исходный метаболический статус реципиентов трансплантации почки

Все обследованные реципиенты ТП имели идентичную тяжесть исходного состояния, которая была обусловлена 5 стадией ХБП. Средний уровень креатинина в сыворотке крови у них составил 944,6 (95% ДИ: 863,5; 1025,5) и 922,9 мкмоль/л (95% ДИ: 873,2; 972,7) в 1 и 2 группах соответственно ($p>0,05$); СКФ была менее 15 мл/мин*1,73 и статистически значимо не отличалась у больных 1 и 2 групп ($p>0,05$), средние показатели СКФ составили 7,5 (95%ДИ 6,1;8,8) и 7,1 (95% ДИ: 6,2;8,0) мл/мин*1,73 соответственно. Увеличение концентрации мочевины в 3-3,2 раза по сравнению с референс-значениями отмечено на фоне незначительной гипоальбуминемии (в пределах 39-44г/л) и удовлетворительного содержания общего белка в сыворотке крови. Уровень гликемии натощак и параметры липидного спектра крови также были в пределах референс-интервала, хотя у 25 пациентов отмечалась гиперхолестеринемия, что, однако, не привело к статистически значимому отклонению средних значений этого показателя от референс величин в обеих группах. Снижение концентрации ЛПВП было на уровне 0,93-0,90 ммоль/л, что указывает на дислипидемию, одинаково выраженную у пациентов обеих групп. Параметры, характеризующие состояние печени (АЛТ, АСТ, билирубин и его фракции) и поджелудочной железы (амилаза) находились в пределах референс интервала; уровень ферментов и метаболитов до операции статистически значимо не отличался у пациентов 1 и 2 групп (табл.3.1). Это указывает на то, что реципиенты ТП непосредственно перед

операцией имели скорректированные базовые параметры белкового, углеводного и липидного обмена.

Таблица 3.1

Показатели метаболитов и ферментов в сыворотке крови до ТП

Показатель	1 группа, n=62		2 группа, n=184		Референс-интервал
	М	95%ДИ	М	95%ДИ	
Общий белок, г/л	68,2	62,5-73,9	68,8	67,2-70,4	63-82
Альбумин, г/л	43,0	39,9-44,1	40,8	39,3-42,5	40-50
Мочевина, ммоль/л	26,6	24,2-29,1	24,5	22,9-26,1	2,5-8,3
Креатинин, мкмоль/л	944,6	863,5-1025,5	922,9	873,2-972,7	62-130
Мочевая кислота, мкмоль/л	237	199-320	265	200-299	149-508
Глюкоза, ммоль/л	4,9	4,6-5,2	5,3	4,6-5,9	3,3-5,5
Общий холестерин, ммоль/л	3,77	3,24-4,56	3,86	3,40-4,34	3,3-5,2
ЛПВП, ммоль/л	0,93	0,87-0,98	0,92	0,84-0,99	>0,9
ЛПНП, ммоль/л	2,01	1,91-2,24	2,24	2,01-2,43	1,3-3,3
ТГ, ммоль/л	1,33	1,12-1,98	1,53	1,20-1,77	<1,7
АЛТ, Е/л	54,4	41,7-63,0	58,3	51,9-61,9	11-66
АСТ, Е/л	30,5	27,4-32,9	33,1	27,1-34,8	15-46
Билирубин общий, мкмоль/л	10,8	9,4-12,0	8,8	8,4-10,5	3,0-22,0
Билирубин прямой, мкмоль/л	1,1	0,9-1,2	0,9	0,8-1,1	0-5,1
Амилаза, Е/л	99	85-109	103	88-105	30-110

**-статистически значимо относительно 1 группы, p<0,05*

Изучение параметров гемограммы выявило наличие ренальной анемии 1 степени у реципиентов ТП, анемия была гипорегенераторной, нормохромной, нормоцитарной, о чем свидетельствуют эритроцитарные индексы МСН и МСНС, характеризующие степень насыщения эритроцита гемоглобином и среднюю концентрацию Hb в эритроците (табл.3.2). Относительное содержание лимфоцитов до операции было не менее 20%, т.к. больные еще не начали иммуносупрессивную терапию, количество общих лейкоцитов, а также их морфологических форм (сегментоядерные и

палочкоядерные нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты) не выходило за пределы референс интервала.

Таблица 3.2

Показатели гемограммы реципиентов ТП

Показатель	1 группа, n=39		2 группа, n=184		Референс-интервал
	М	95%ДИ	М	95%ДИ	
Нв, г/л	90,1	79,1-101,1	88,5	82,4-94,6	130-160м 120-140ж
Нт, %	27,8	25,6-28,9	28,4	27,1-29,7	42-48м 36-44ж
RBC, $10^{12}/л$	3,1	2,9-3,3	3,2	2,9-3,5	3,5-5,5
MCV, фл	96,6	94,3-98,8	90,8*	89,5-92,3	82-95
MCH, пг	32,8	31,9-33,73	29,7	29,2-30,2	27-32
MCHC, г/л	337,9	328,4-347,3	323,0	320,0-325,8	320-360
WBC, $10^9/л$	6,61	5,98; 6,24	6,68	6,02; 7,35	4,0-9,0
Лимфоциты, %	25,9	23,1-28,8	23,1	21,7-24,6	19-39

**-статистически значимо относительно 1 группы, $p < 0,05$*

Примечательно, что у больных 1 группы имело место статистически значимое ($p < 0,05$) относительно лиц 2 группы увеличение среднего объема эритроцитов MCV, что может быть обусловлено гипотоническим характером нарушений водно-электролитного обмена за счет гипергидратации.

Общей тенденцией электролитных нарушений у пациентов обеих групп была гипокальциемия, гиперхлоремия, которые у больных 1 группы были более выражены ($p < 0,05$) относительно лиц 2 группы (табл.3.3).

Таблица 3.3

Показатели электролитного обмена у реципиентов ТП до операции

Параметр	1-группа, n=62		2-группа, n=184		Референс интервал	Ед.измер.
	М	95% ДИ	М	95% ДИ		
Na⁺	138,5	137,3-139,7	136,1	135,1-137,2	135-145	ммоль/л
K⁺	4,73	4,28-5,28	5,30	4,48-6,12	3,5-5,0	ммоль/л
Ca⁺⁺	0,91	0,64-1,01	1,01	0,97-1,06	1-1,25	ммоль/л
Cl⁻	108,2	104,1-110,4	103,3*	101,4-105,4	95-105	ммоль/л
AG	17,7	16,3-19,2	12,5*	10,1-14,8	8-16	ммоль/л

*-статистически значимо относительно 1 группы, $p < 0,05$

Полученные нами результаты согласуются с литературными. Исследователи констатируют, что гиперхлоремия наблюдается при терминальной стадии ХБП, а гиперкальциемия вследствие гиперпаратиреоза у больных ХБП встречается лишь в 10% случаев [42;1033-1035с.,44;87-90с.,72;515-518с.]. Считают, что распознать вторичный гиперпаратиреоз у пациентов 4-5 стадии ХБП представляет определённые трудности как до, так и после операции, т.к. у 80% реципиентов после ТП содержание кальция и фосфатов в плазме крови не изменено [78;191-193с.,116;1790-1791с.]. Авторы рекомендуют определение уровня паратгормона (ПТГ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), а также метаболитов витамина Д, т.к. увеличение ЩФ отмечается у 60% пациентов, увеличение ПТГ – у 90%, снижение активных метаболитов витамина Д – у 99%; препараты витамина Д при этом получают 98% больных на гемодиализе и только 28% реципиентов ТП [116;1792-1793с.].

В наших наблюдениях гиперкалиемия у больных обеих групп была в пределах 4,28-6,12 ммоль/л, хотя средний показатель K⁺ был достоверно выше во 2 группе ($p < 0,05$). Также обращает внимание то, что показатель

анионной разницы AG был статистически значимо выше у больных 1 группы относительно 2 группы ($p < 0,05$), что может быть обусловлено как гиперхлоремией, так и дефицитом бикарбонатов в плазме крови.

§3.2 Изменения базовых параметров КОС и гемостаза до трансплантации почки

Анализ параметров КОС показал, что в общей группе ($n=246$) показатель pH артериальной крови составил 7,35 (95%ДИ:7,33-7,37), уровень актуального бикарбоната - 20,2 (95%ДИ:19,4-21,0) ммоль/л; BE – (-5,1) (95%ДИ: -4,2- -5,9) ммоль/л; pCO_2 - 35,1 (95%ДИ:33,4-36,8) ммHg; pO_2 - 165,2 (95%ДИ:149,0-181,3) ммHg; $p50$ – 87 (95%ДИ:77-97) ммHg.

Детализация патохимических сдвигов КОС показала, что исходно у больных 1 группы имелось статистически значимое относительно больных 2 группы отклонение pH в сторону ацидемии, МА носил субкомпенсированный характер. Во 2 группе МА был компенсированный, т.к. pH был в пределах референс интервала (табл.3.4). Обращает внимание разница в величине актуального бикарбоната ($aHCO_3$) и дефицита оснований (BE) у больных 1 и 2 групп, что указывает на недостаточность метаболического компонента компенсации в 1 группе. Так, $aHCO_3$ был статистически значимо снижен у больных 1 группы, как относительно референс интервала, так и пациентов 2 группы; уровень BE в 1 группе был снижен в 3,4 раза относительно нижней границы референс показателей, тогда как у реципиентов 2 группы снижение BE отмечено в 2,1 раза. Снижение $aHCO_3$ и BE указывает на недостаточность метаболического компонента регуляции КОС в виду снижения выведения избытка ионов водорода почками и реабсорбции бикарбоната в почечных канальцах. В этом случае компенсаторной реакцией является усиление выведения H^+ легкими, что обусловило снижение pCO_2 ниже 35 ммHg в обеих группах.

Результатом гипервентиляции было также увеличение pO_2 до 125-200 ммНг, т.е. гипероксия.

Таблица 3.4

Показатели КОС у реципиентов ТП до операции

Параметр	1-группа, n=62		2-группа, n=184		Референс интервал	Ед. измер
	М	95% ДИ	М	95% ДИ		
StO2	98	97-99	98	97-99	>98	
pH	7,25	7,22-7,31	7,36*	7,34-7,38	7,35-7,45	
pCO2	33,1	32,0-34,8	35,7	33,4-38,1	35-45	mm Hg
pO2	190,4	170,4-210,4	148,4*	125,4-171,4	>80	mm Hg
HCO3	17,9	15,8-20,6	20,7*	19,6-21,6	22-28	Ммоль/л
BE	-6,9	-5,4- -8,3	-4,3*	-3,2- -5,1	-2...+2	Ммоль/л
Na⁺	138,5	137,3-139,7	136,1	135,1-137,2	135-145	Ммоль/л
K⁺	4,73	4,28-5,28	5,30	4,48-6,12	3,5-5,0	Ммоль/л
Ca⁺⁺	0,91	0,64-1,01	1,01	0,97-1,06	1,0-1,25	Ммоль/л
Cl⁻	108,2	104,1-110,4	103,3*	101,4-105,4	95-105	Ммоль/л
AG	17,7	16,3-19,2	12,5*	10,1-14,8	8-16	Ммоль/л
Лактат	0,77	0,63-0,91	0,62	0,55-0,70	0,4-1,5	Ммоль/л
Hb	90,1	79,1-101,0	88,5	82,4-94,6	130-160 (м) 120-140 (ж)	г/л
p50	97	86-118	76*	79-97	24-28	mm Hg

**-статистически значимо относительно 1 группы, $p < 0,05$*

Более того, наличие МА способствовало сдвигу кривой диссоциации гемоглобина вправо, увеличению $p50$ у реципиентов ТП в обеих группах.

Обсуждая полученные результаты, отметим, что регуляторные и компенсаторные механизмы нарушений гомеостаза – постоянный предмет исследований клинической химии и патофизиологии. Патофизиология нарушений КОС включает 4 компонента – генерацию, забуферивание, компенсацию и коррекцию ионов водорода [50;1423-1425с.,164;372-377с.].

Избыточная генерация H^+ при терминальной стадии ХБП незначительна, тогда как забуферение снижено в виду дефицита бикарбоната, обусловленного резким снижением его реабсорбции в почках и недостаточностью регенерации, даже при гипервентиляции. Компенсации ацидемии также не происходит, т.к. почки не способны к выведению H^+ ни в виде кислых фосфатов, ни в виде солей аммония, даже при том условии, что активность глутаминазы почек возрастает более, чем в 1000 раз при МА. Единственный механизм поддержания КОС у больных терминальной стадией ХБП – это частичная лёгочная компенсация.

Как видно из наших данных, у больных 1 и 2 группы уровень pCO_2 статистически значимо не отличаются, что указывает на идентичность состояния лёгочной вентиляции и перфузии и напряжение данного компенсаторного механизма. В этой ситуации для поддержания баланса КОС необходимо обеспечить функцию почек по выведению избытка H^+ , т.е. провести ТП. Единственным звеном в цепи регуляции КОС, на которое можно воздействовать консервативно до операции, остаётся генерация H^+ , которую надо снизить. В нашем исследовании это достигалось применением оптимизированной предоперационной подготовки реципиентов ТП.

Наши исследования показали, что уровень pH в исходном статусе соответствует субкомпенсации у больных 1 группы и компенсации – во 2 группе. Отметим, что pH ниже 7,24 указывает на декомпенсированный ацидоз, а пределы колебаний pH 7,25-7,34 указывают на субкомпенсированное состояние, а pH 7,35-7,45 свидетельствует о компенсации ацидоза [164;380-390с.].

Имеющуюся разницу в параметрах КОС в 1 и 2 группах мы объясняем тем, что пациенты 2 группы получили терапию, направленную на единственное управляемое звено патогенеза МА при ХБП – на снижение продукции H^+ . Эта терапия включала диету с ограничением кислот, обогащённую щелочными продуктами, ограничение хлорида

натрия, детоксикацию в виде дополнительного введения энтеросорбентов энтерально, а также препаратов кальция в виде кальция карбоната. Данная тактика, учитывающая патохимические механизмы регуляции КОС при терминальной стадии ХБП, обусловила лучшее качество подготовки к операции, обеспечив резерв для увеличения бикарбоната и снижения дефицита оснований. Дальнейшее ведение реципиентов периоперативно (объем инфузионной терапии и компоненты инфузионной программы) были выбраны индивидуально, исходя из данных анализа КОС, электролитов, параметров центральной гемодинамики – САД, ДАД, ЦВД. Как рекомендует большинство авторов, при компенсированных состояниях прежде всего необходимо устранить первопричину, затем - расстройства кровообращения, нормализовать внешнее дыхание, наладить оксигенацию и только затем проводить коррекцию рН [35;35-36.,37;50-52с.,38;44-48с.,57;1800с.,85;572-575с.], что и было реализовано в наших исследованиях.

Детализация частоты встречаемости нарушений КОС во временном аспекте показала, что в период с 2010 по 2017 годы МА, констатируемый при уровне бикарбоната ниже 22 ммоль/л, согласно критериям KDIGO, до операции был у 80-100% пациентов, тогда как в 2018 и 2019 году число лиц с МА снизилось до 55-84% (рис 3.1).

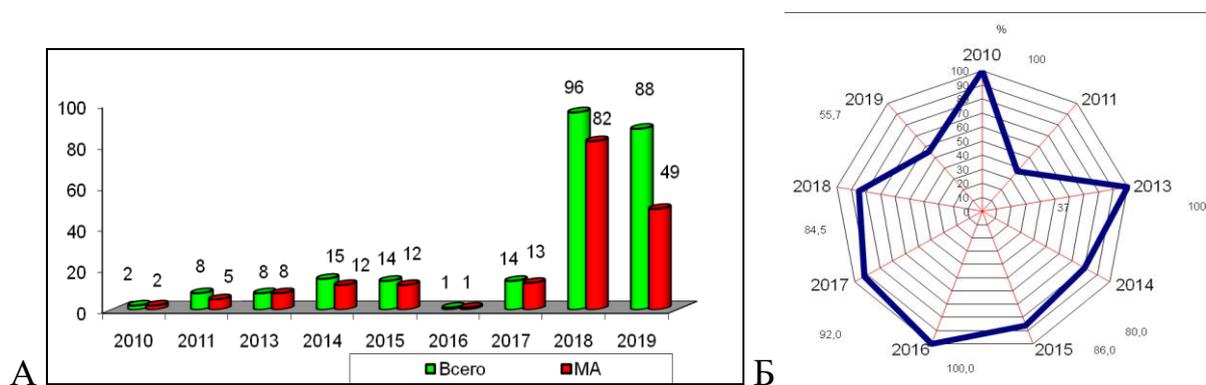


Рис.3.1 Частота встречаемости МА у реципиентов ТП до операции (А – абсолютное число больных, Б –в %).

Таким образом, изучение параметров КОС выявило, что уровень актуального бикарбоната менее 22 ммоль/л отмечен у 74,7% пациентов, при этом в 1 группе – 85,4%; во 2 группе – 71,2%, что статистически значимо реже ($p < 0,05$).

Отдельного внимания заслуживает наличие эндогенной интоксикации у больных перед ТП.

§3.3 Уровень эндотоксемии и окислительного стресса у реципиентов до трансплантации почки

Ретенция уремических токсинов у реципиентов ТП усугубляется активацией свободно-радикальных процессов липопероксидации и деградации белков, что проявляется в увеличении концентрации МДА в 1,7-2,2 раза относительно контроля, СМП 272 – в 5,3-7,1 раза, увеличении активности фермента АОС каталазы – в 1,1-1,4 раза относительно контроля. Обращает внимание, что уровень МДА у реципиентов ТП 1 и 2 групп различался статистически незначимо ($p > 0,05$), тогда как активация ферментативного звена крови была достоверно выше у больных 1 группы, что указывает на максимальное компенсаторное увеличение АОС (табл.3.5).

Таблица 3.5

Показатели эндотоксемии, липопероксидации и АОС крови до ТП

Показатель	Контроль, n=20		1 группа, n=14		2 группа, n=109	
	М	95%ДИ	М	95%ДИ	М	95%ДИ
СМП, УЕ	0,059	0,038-0,079	0,42*	0,357-0,485	0,306*,**	0,259-0,353
МДА, нмоль/мг белка	4,03	3,76-4,31	8,90*	7,44-10,40	6,94*	5,81-8,08
Каталаза, мкат/л	20,5	19,7-21,3	28,9*	27,0-30,8	24,3*,**	22,3-26,4

*-статистически значимо относительно контрольной группы, $p < 0,05$;

** - статистически значимо относительно 1 группы, $p < 0,05$

Мы полагаем, что проведение предоперационной дезинтоксикационной программы у реципиентов 2 группы предотвратило срыв компенсаторных возможностей АОС, тогда как у реципиентов ТП 1 группы в 84,8% случаев была резкая активация каталазы, а в 15,2% пациентов – ее угнетение до значений менее 15 мкат/л, что указывает на напряжение АОС и ее декомпенсацию.

Более того, уровень СМП 272 у больных 1 группы был статистически значимо выше, чем во 2 группе ($p < 0,05$), что обусловлено выраженной окислительной модификацией клеточных белков и их деградацией до среднемолекулярных пептидов, которые составляют более 80% фракции СМП 272.

Известно, что СМП представлены компонентами с молекулярной массой 10-500 Да, среди которых продукты гидролиза фибриногена, глобулинов, катаболизма гликопротеидов, олигосахариды, фрагменты некоторых гормонов - АКТГ, ангиотензина, эндорфинов, энкефалинов, паратгормона, а также нейротоксины, ингибиторы фагоцитоза, гемопоэза, утилизации глюкозы и транспорта аминокислот; факторы разобщения дыхания и фосфорилирования [6;3-8с.,53;287-290с.]. Широкий спектр молекул фракции СМП определяет их токсичность и негативное влияние на эритропоэз, торможение реакции розеткообразования и ингибирования дыхания митохондрий; нарушения синтеза ДНК в лимфоцитах; нарушения синтеза и утилизации глюкозы, активности ферментов, выведения креатинина [74;25-29с.,192;111-114с.].

Отличительной чертой белково-пептидного компонента СМП является высокое содержание дикарбоновых аминокислот, что имеет значение для повышения тромбогенного потенциала плазмы крови, т.к. карбоксильные группы белковых факторов коагуляционного гемостаза являются сайтами для связывания их друг с другом и реализации каскада реакций свертывания крови [2;38-42с.]. В литературе есть указания на то, что состояние гиперкоагуляции перед ТП – это фактор риска отторжения

ТП [137;12с.], Ziegler M. E. Et al (2011), указывают, что увеличение в крови реципиентов альфа-1антитрипсина, апо-А1 и недифференцированного пептида 5191Да, достоверно связано с острым повреждением трансплантата и его отторжением [209;388-390с.]. В тоже время, Селезнев А.В. и соавт. выявили гипокоагуляционные сдвиги в системе гемостаза до операции у реципиентов ТП с геморрагическими/тромботическими осложнениями: авторы указывают на персистирующую тромбинемии, стойкое увеличение РФМК в течение 2 недель после ТП при нормальном уровне антитромбина III и МНО [32;126-128с.]. Наши результаты показали, что исходно были изменены только 3 показателя: ТВ, ФА, ретракция, характеризующие активацию сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и нарушения в системе фибринолиза (табл.3.6).

Таблица 3.6

Показатели гемостазиограммы у реципиентов ТП до операции

Параметр	Референс-интервал	1 группа, n=39		2 группа, n=184	
		М	95%ДИ	М	95%ДИ
АЧТВ, с	27-40	38,1	33,6-42,1	39	36,4-40,2
ПВ, с	12-16	15,5	13,2-16,0	14	13,7-15,1
МНО	0,8-1,5	1,4	1,2-1,5	1,3	1,2-1,4
ТВ, с	14-17	20*	18-21	19*	18-21
Фибриноген, мг	2000-4000	3077	2797-3358	2729	2631-2827
ФА, %	14,6-16,2	10,2*	8,1-11,3	11,9*,**	11,8-12,7
Plt, 10 ⁹ /л	170-350	211,6	188,2-235,0	208,9	195,8-221,9
MPV, фл	9,5-10,6	8,9*	8,3-9,2	9,1*	8,4-9,4
RDW, %	1-20	16,3	15,2-17,8	15,9	15,0-16,4
Ретракция, %	38	44,5*	40,3-48,6	43,7*	41,2-46,1

*- за пределами референс-интервала;

** - статистически значимо относительно 1 группы, $p < 0,05$.

Тесты, характеризующие коагуляционный гемостаз, - АЧТВ и ПВ, были в пределах референс-значений, отмечено значимое относительно референс интервала удлинение тромбинового времени (ТВ) в 1,1-1,2 раза ($p < 0,05$), что может быть связано как с гепаринотерапией при ПГД, так и нарушением структуры и качества фибрина у реципиентов ТП. Как известно, ТВ увеличивается при дефиците фибриногена и аномалиях в его молекуле и при увеличении ПДФ или гепарина. Выявленное нами снижение фибринолитической активности (ФА) плазмы крови в 1,4-1,5 раза ($p < 0,05$) характеризует повышение тромбогенного потенциала плазмы у реципиентов ТП, возможно вследствие хронического ДВС, обусловленного как ХБП, так и ПГД. Увеличение агрегационной способности тромбоцитов (величина ретракции кровяного сгустка) в 1,1-1,2 раза при их среднем содержании $208-212 \cdot 10^9/\text{л}$ у реципиентов ТП также свидетельствует в пользу предтромботического состояния, не исключая и фазу гиперкоагуляции ДВС-синдрома.

Тромбоцитарный индекс MPV, характеризующий объем тромбоцитов, был ниже референс интервала, указывая на преобладание «старых» тромбоцитов, т.к. их объем уменьшается с «возрастом» кровяных пластинок. Преобладание тромбоцитов малого объема указывает на замедление тромбоцитопоэза. Средний срок жизни Plt составляет 7-11 суток, и, возможно, удлиняется при терминальной стадии ХБП. Распределение Plt по объёму – PDV характеризует баланс их синтеза и распада, который, однако, не был нарушен у реципиентов ТП обеих групп. Отметим, что статистически значимые отличия между 1 и 2 группами были лишь для одного показателя – ФА, что указывает на больший риск нарушений системы гемостаза периоперативно у этих больных.

В тоже время, как видно из таблицы, АЧТВ и ПВ у реципиентов ТП были 38-39сек и 14-15сек соответственно, что близко к верхней границе референс интервала и характеризует удовлетворительную функцию внешнего и внутреннего механизма активации протромбиназы с участием

плазменных факторов коагуляции, синтезируемых в печени. АЧТВ относится к стандартизованным скрининговым коагуляционным пробам, характеризующим образование протромбиназы и тромбина по внутреннему механизму свертывания с участием факторов XII, XIII, IX, XI, а также активность непосредственно самой протромбиназы (Ха, Va, Па) и состояние антитромботической активности плазмы (гепарин+антитромбин/тромбин). ПВ позволяет провести исследование внешнего механизма образования протромбиназы и факторов свертывания протромбинового комплекса - VII, X, V, II. Значимые изменения ПВ и АЧТВ происходят при изменении активности хотя бы одного из факторов на 30—40% [2;75-77с.,7;46-49с.].

Полученные нами результаты указывают на состоятельность плазменных факторов коагуляции, однако отсутствие изменений коагуляционного гемостаза на фоне активации сосудисто-тромбоцитарного звена и угнетения фибринолиза свидетельствуют о напряжении системы гемостаза и развитии фазы гиперкоагуляции ДВС-синдрома, что представляет риск у реципиентов ТП. Обсуждая результаты, отметим, что изменения в системе гемостаза у реципиентов ТП, вероятнее всего, связаны с ПГД. Непосредственно ПГД обуславливает развитие эндотелиальной дисфункции, снижение количества тромбоцитов до $200-210 \cdot 10^9/\text{л}$, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) до 40-42с и тромбоцитопатии [32;126-127с.]. Исследователи едины во мнении о том, что нарушения в системе гемостаза до ТП – это фактор риска тромботических и геморрагических осложнений после ТП. ТП сопряжена с увеличением противосвертывающей активности плазмы в раннем послеоперационном периоде, тогда как увеличение Д-димера указывает на риск тромботических процессов [145;3013-3015с.].

Резюме по главе

Реципиенты ТП – это больные терминальной стадией ХБП, имеющие уровень СКФ 7,1-7,5 мл/мин*1,73 и концентрацию креатинина 922-944 мкмоль/л. Непосредственно перед операцией все реципиенты ТП имели скорректированные базовые параметры белкового, углеводного и липидного обмена. В тоже время, у них имелась анемия с уровнем Hb 88,5-90,1 г/л, гипорегенераторная, нормохромная, нормоцитарная; электролитные нарушения проявились гипокальциемией, тенденцией к гиперкалиемии, гиперхлоремией, которая у больных 1 группы была статистически значимо более выражена ($p < 0,05$) относительно лиц 2 группы. Также у них имело место статистически значимое ($p < 0,05$) относительно лиц 2 группы увеличение среднего объема эритроцитов MCV, что может быть обусловлено гипотоническим характером нарушений водно-электролитного обмена за счет гипергидратации.

Анализ параметров КОС показал, что частота встречаемости МА у реципиентов ТП составила 74,7%, при этом использование оптимизированной программы предоперационной подготовки способствовало снижению частоты МА с 85,4% до 71,2%. Исходно у больных 1 группы имелось отклонение значения рН в сторону ацидемии, МА носил субкомпенсированный характер. Во 2 группе МА был компенсированный, т.к. рН был в пределах референс интервала. В тоже время, обращает внимание разница в величине актуального бикарбоната (aHCO_3) и дефицита оснований (BE), что указывает на недостаточность метаболического компонента компенсации в 1 группе.

Регуляторные и компенсаторные механизмы нарушений гомеостаза – включают 4 компонента – генерацию, забуферение, компенсацию и коррекцию. Единственным звеном в цепи регуляции КОС, на которое можно воздействовать консервативно до операции, остаётся генерация H, которую возможно снизить применением оптимизированной предоперационной подготовки реципиентов ТП. Эта терапия включала

диету с ограничением кислот, обогащённую щелочными продуктами, ограничение хлорида натрия, детоксикацию в виде дополнительного введения энтеросорбентов энтерально, а также препаратов кальция в виде кальция карбоната. Данная тактика, учитывающая патохимические механизмы регуляции КОС при терминальной стадии ХБП, обусловила лучшее качество подготовки к операции, обеспечив резерв для увеличения бикарбоната и снижения дефицита оснований.

Ретенция уремических токсинов у реципиентов ТП усугубляется активацией свободно-радикальных процессов липопероксидации и деградации белков, что проявляется в увеличении концентрации МДА в 1,7-2,2 раза относительно контроля, СМП 272 – в 5,3-7, раза, увеличении активности фермента АОС каталазы – в 1,1-1,4 раза относительно контроля.

Нарушения в системе гемостаза у реципиентов ТП проявились активацией сосудисто-тромбоцитарного звена и угнетением фибринолиза, которые представляют риск для развития тромбо - геморрагических осложнений ТП. Таким образом, у реципиентов ТП имеет место уремия, анемия, метаболический ацидоз, эндотоксемия, напряжение систем гемостаза и антиоксидантной защиты. Выявление патохимии регуляции КОС позволило внедрить оптимизированную программу предоперационного мониторинга и подготовки, направленной на снижение поступления и продукции H^+ , снижение эндотоксемии. Доказательством ее эффективности явилось снижение частоты МА, его компенсации, а также расширению резерва антиоксидантной системы.

ГЛАВА IV. СВЯЗЬ ФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СТАТУСОМ РЕЦИПИЕНТА И ЕГО ДИНАМИКОЙ ПЕРИОПЕРАТИВНО

Залогом благоприятного исхода ТП и немедленной первичной функции почечного трансплантата является поддержание стабильности гомеостаза как донорского органа, так и организма реципиента периоперативно. Приоритетными задачами при этом являются: эффективное анестезиологическое обеспечение операции и достаточная антиноцицептивная защита, поддержание гемодинамической и метаболической стабильности, создание оптимальных условий для перфузии и функционирования трансплантата; активное ведение раннего послеоперационного периода для предотвращения нарушений гомеостаза, которые возникают в трансплантированной почке [156;2910-2911с.,173;848-450с.,196;606-608с.].

Факторами метаболической стабильности трансплантата являются следующие: 1) поддержание рН оптимума для функционирования ферментативных систем клеток, что обеспечивается балансом КОС [105;274-279с.]; 2) адекватность перфузии, что обеспечивается гемореологическими параметрами и системой гемостаза [113;E1192-1194с.,204;55-58с.]; 3) адекватность энергообеспечения и электрической стабильности биомембран клеток трансплантата, что достигается равновесием содержания активных форм кислорода (АФК), интенсивностью липопероксидации и активностью противостоящей ей АОС [3;70-71с.,119;219-221с.,125;305-307с.,171;130-132с.,186;8-9с.].

В связи с этим нами проведён динамический лабораторный мониторинг параметров систем КОС, гемостаза, генерации АФК и АОС у реципиентов ТП периоперативно и изучены взаимосвязи патохимических сдвигов в этих системах регуляции гомеостаза со следующими факторами: исходным метаболическим статусом реципиента, длительностью тепловой

и холодной ишемии трансплантата, функциональным состоянием трансплантата через 24 часа после операции.

Лабораторные тесты проводились на 5 этапах наблюдения: непосредственно перед операцией (перед интубацией трахеи – 1 этап), до пуска кровотока по трансплантату (2 этап), после включения трансплантата в кровоток (3 этап), в конце операции (4 этап), через 24 часа после операции (5 этап).

§ 4.1 Патохимические сдвиги кислотно-основного состояния и системы гемостаза периоперативно у реципиентов трансплантации почки

Интегральным показателем, характеризующим КОС, является рН крови, который также является главным ориентиром его сдвигов в сторону ацидоза, либо алкалоза [50;155-156с.,52;1-3с.,164;375-377с.]. Изучение величины рН периоперативно показало, что у реципиентов 2 группы на протяжении всей операции ТП не отмечалось резких сдвигов рН, даже в наиболее уязвимом периоде – после включения трансплантата кровотока (3 этап). Отметим, что именно на этом этапе ТП в общий кровоток выбрасываются недоокисленные продукты метаболизма, образовавшиеся во время консервации и тепловой ишемии донорского органа, что может влиять на базовые параметры гомеостаза и активизировать механизмы компенсации и коррекции. Так, у больных 2 группы рН периоперативно держался практически на одном уровне, изменения рН между этапами операции были статистически незначимы ($p > 0,05$) (рис.4.1). Разница (дельта) ΔpH_{2-3} между 2 и 3 этапами составила 0,008 (95%ДИ 0,007-0,009), тогда как у реципиентов 1 группы этот показатель составил 0,011 (95% ДИ 0,010-0,018) ($p < 0,05$), а разница ΔpH между 1 и 2 этапом, 2 и 3, 3 и 4 этапом в 1 группе была статистически значимо ($p < 0,05$) больше, чем во 2 группе.

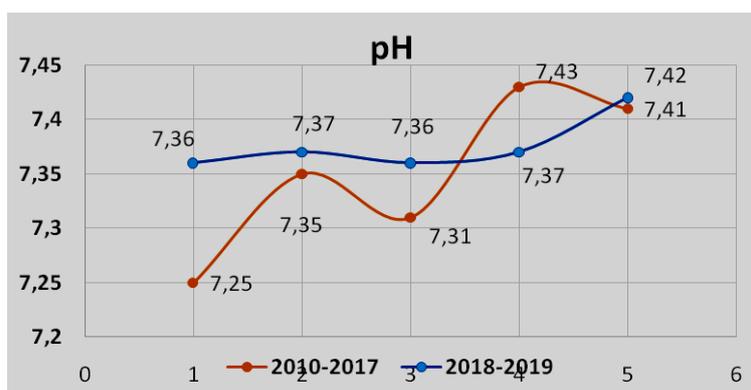


Рис.4.1 Динамика рН периперативно у реципиентов ТП

Дефицит оснований ВЕ у реципиентов 2 группы на 1 этапе операции не превышал 4,4 ммоль/л и не менялся на 2 и 3 этапе наблюдения. После включения трансплантата в кровоток дефицит буферных оснований достоверно снизился относительно предыдущего этапа ($p < 0,05$), а к концу первых суток после операции, благодаря включению в регуляцию КОС почки, достиг нормальных значений референс интервала.

У больных 1 группы была иная динамика ВЕ, который не достигал целевого уровня к концу 1 суток после операции, хотя имел тенденцию к снижению на протяжении операции (рис.4.2).



Рис.4.2 Средний уровень ВЕ (ммоль/л) в крови периперативно

Уровень актуального бикарбоната был в пределах 20 ммоль/л у пациентов 2 группы, а его колебания на этапах операции были статистически не значимы ($p > 0,05$). К концу первых суток после операции

уровень актуального бикарбоната увеличивался относительно данных к концу операции вследствие включения почки в регуляцию КОС ($p < 0,05$). У реципиентов 1 группы величина актуального бикарбоната имела иную динамику – она постепенно увеличивалась к концу операции, а через 24ч после ТП не достигала нижнего предела референс-интервала, статистически значимо отличалась от аналогичного показателя во 2 группе ($p < 0,05$) (рис.4.3).



Рис.4.3 Средний уровень актуального бикарбоната (ммоль/л) у реципиентов ТП периоперативно

При этом анализ газов крови показал, что имелась гипероксия и гипокапния, более выраженные у реципиентов 1 группы (рис.4.4).

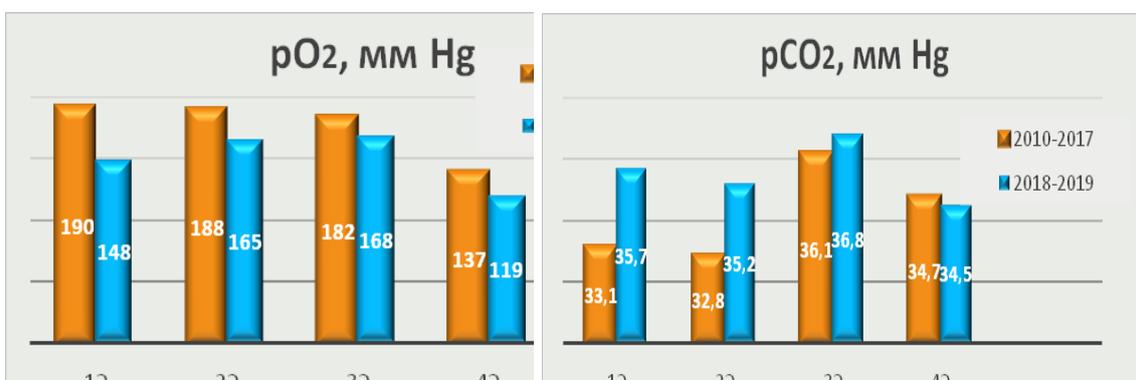


Рис.4.4 Средний показатель pO₂ и pCO₂ периоперативно

Гипероксия в данном случае не может рассматриваться как исключительно положительное явление, т.к. является фактором риска усиления генерации АФК со всеми его отрицательными последствиями. Также, по данным Зулькарнаева А.Б., утилизация кислорода на этапе пуска кровотока в трансплантате значительно ниже нормальной: 14,5% против 24-28% в норме, т.е. потребность и доставка кислорода не соответствуют [12;22-23с.].

Т.о., у больных 1 группы имелись сдвиги рН периперативно и отсутствие нормализации дефицита оснований к концу первых суток. Напротив, исходно скомпенсированный МА во 2-й группе, способствовал тому, что на этапах операции периперативно мы не наблюдали резких колебаний параметров КОС, была стабильность рН во время операции (отсутствие его скачков) (рис.4.5), а пересаженная почка донора обеспечила выведение избытка ионов водорода к концу первых суток.



Рис.4.5 Средний показатель разницы параметров КОС на 1 и 4 этапе

Это указывает на благоприятные условия для функционирования ферментативных клеточных систем в отсутствии колебаний рН внеклеточной жидкости. У реципиентов ТП 1 группы, с исходно субкомпенсированным МА, имелось замедление включения трансплантата в регуляцию КОС, т.к. сохранялся дефицит бикарбоната и ВЕ. Это свидетельствует о том, что функционирование клеток трансплантата отреагировало на изменения рН внеклеточной жидкости угнетением активности ферментов и мембранных транспортеров, что снизило

эффективность выведения ионов водорода и реабсорбцию бикарбоната в почках.

Изучение баланса электролитов плазмы крови периоперативно показало, что у реципиентов 1 группы как в исходном статусе, так и периоперативно имело место увеличение анионной разницы (AG) относительно верхнего предела референс интервала, преимущественно за счет гиперхлоремии и снижения HCO_3^- , тогда как у реципиентов 2 группы AG была в пределах референс интервала. Более того, этот показатель статистически значимо ($p < 0,05$) отличался на всех этапах наблюдения от такового у реципиентов 1 группы (рис.4.6).

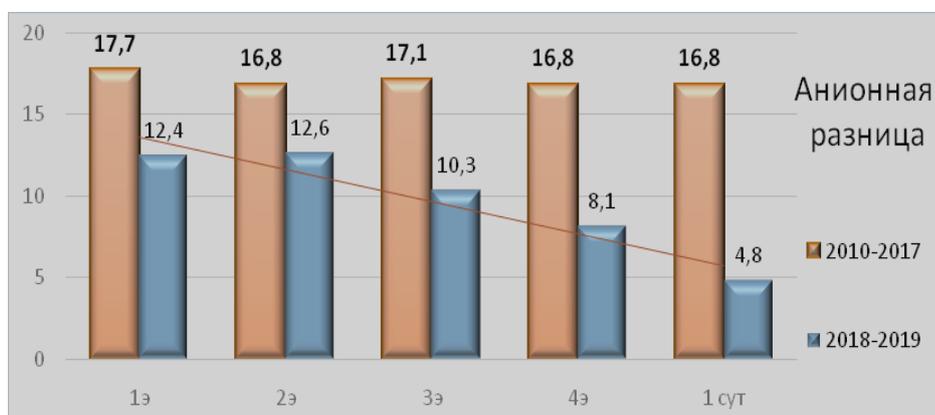


Рис.4.6 Значения AG крови у реципиентов ТП периоперативно

Более высокий уровень хлоридов периоперативно у реципиентов 1 группы (рис.4.7) сопутствовал субкомпенсированному метаболическому ацидозу, тогда как у реципиентов 2 группы уровень хлоридов был ниже на фоне компенсированного МА.

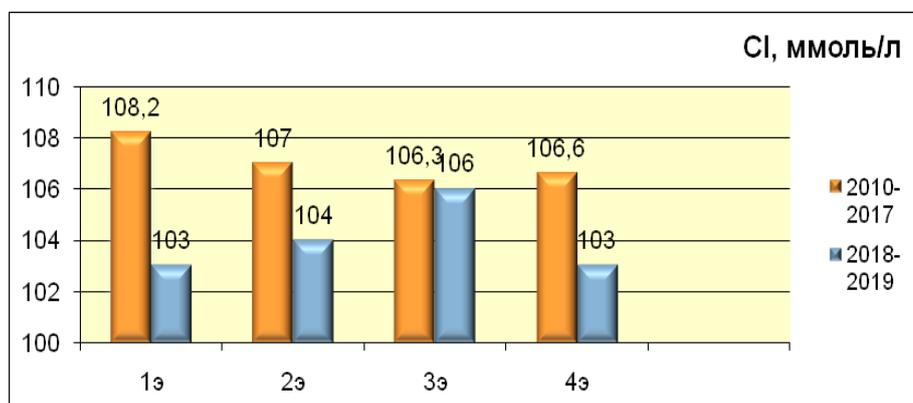


Рис.4.7 Уровень хлоридов в крови у реципиентов ТП периоперативно

Во время операции все реципиенты ТП получали кристаллоидные растворы: 0,9%NaCl, 5% глюкозы; коллоидные растворы: 10% альбумин, свежзамороженную плазму, эритроцитарную массу. Состав инфузионной терапии подбирали, исходя из АД, степени гипергидратации, кровопотери, электролитов плазмы. Кровопотеря была минимальной в обеих группах, средняя кровопотеря составила $0,32 \pm 0,04$ л и $0,29 \pm 0,01$ л в 1 и 2 группах соответственно.

Как показали результаты, реципиенты обеих групп были гемодинамически стабильны на всех этапах операции, что подтверждается физиологическим уровнем САД, ДАД, ЦВД, ЧСС. Выбор программы и объема инфузионной терапии производился анестезиологом.

В наши задачи входила оценка электролитного баланса у реципиентов ТП и установление механизмов патохимических сдвигов в системе регуляции водно-солевого обмена. Периоперативно нами не было выявлено патологических сдвигов в содержании основных анионов и катионов внеклеточной жидкости, а также гиперкалиемии (табл.4.1).

Таблица 4.1

Уровень калиемии у реципиентов ТП периоперативно

Показатель	1 группа, n=62		2 группа, n=184	
	М	95%ДИ	М	95%ДИ
К, ммоль/л 1 этап	4,73	4,43-5,09	4,86	4,69-5,03
К, ммоль/л 2 этап	4,82	4,43-5,50	4,88	4,72-5,06
К, ммоль/л 3 этап	4,77	4,48-5,07	4,75	4,59-4,92
К, ммоль/л 4 этап	4,32	3,88-4,75	4,57	4,32-4,83
К, ммоль/л 5 этап	4,60	4,02-4,89	4,17*	4,00-4,35
Статистическая значимость отличий между 1 и 5 этапом	P>0,05		P<0,05	

Наши результаты показали, что уровень калиемии на 1 этапе операции был не более 5,1 ммоль/л, т.е. реципиенты были адекватно подготовлены к операции, а гиперкалиемия более 5,5 ммоль/л, которая отмечалась у них при поступлении, была скорректирована гемодиализом и предоперационной подготовкой. Более того, периоперативная инфузионная программа была сбалансированной, т.к. не вызывала сдвигов в содержании Cl^- , Na^+ , K^+ в течение всех этапов операции.

Как известно, 0,9% NaCl имеет проацидемические свойства, что неоднократно демонстрировалось исследователями. В частности, Weinber et al, 2017, провели сравнительный анализ влияния периоперативного и послеоперационного введения 0,9%NaCl относительно раствора Plasma-Lyte480 у реципиентов ТП на функцию трансплантата. Авторы показали, что рН крови составил 7,32 против 7,39, а хлориды – 107 против 101 ммоль/л у реципиентов, получавших 0,9%NaCl и соответственно; в тоже время, это не повлияло на клинические исходы и функцию трансплантата [196;610-612с.]. По данным Arslantas R. Et al (2019), применение 0,9%NaCl в количестве 1500мл периоперативно вызывает гиперхлоремию до 103 ммоль/л и не влияет на уровень креатинина и исходы в течение 5 суток после операции ТП от живого донора [46;2263с.]. Есть указания на связь гиперхлоремического ацидоза с гиперкалиемией (Gonzales-Castro, 2017 [85;573-575с.]. Было показано, что объем 0,9%NaCl, введенный периоперативно, влияет на калиемию в течение первых 24ч после операции (уровень K^+ был 4,85 (4,53-5,15) ммоль/л, тогда как у больных, получавших сбалансированный кристаллоидный раствор, - 4,17 (3,7-4,56) ммоль/л) [86;570-571с.].

Как показали наши результаты, периоперативно калиемия оставалась в пределах 4,6-4,9ммоль/л у реципиентов обеих групп, статистически значимых различий не было выявлено между 1 и 2 группами на 1,2,3,4 этапах операции. Это указывает на высокую эффективность инфузионной программы, применяемой в нашем Центре. В

тоже время, через 24 часа после операции у реципиентов 2 группы концентрация калия снижалась статистически значимо относительно исходного показателя, чего не наблюдалось у реципиентов 1 группы. Это указывает на более эффективное включение почечного трансплантата в регуляцию гомеостаза у реципиентов 2 группы.

Тенденция изменений уровня ионизированного кальция была идентичной в обеих группах реципиентов: концентрация Ca^{2+} увеличивалась к 3 этапу операции, а в конце операции и через 24 часа после нее снова снижалась ниже нижней границы референс интервала. У реципиентов обеих групп отмечалась гипокальциемия, различия между группами были статистически значимы на 1,2 и 4 этапах наблюдения (рис.4.8).

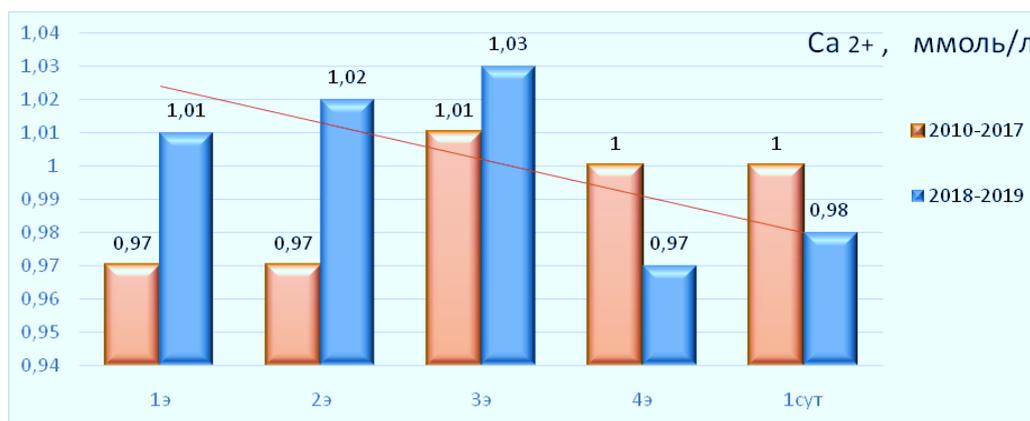


Рис.4.8 Уровень ионизированного кальция у реципиентов ТП периоперативно

Объяснение подобной динамике уровня кальциемии у реципиентов ТП состоит в том, что периоперативно уровень кальция корригируется введением препаратов кальция и инфузионной терапией, а через 24 ч после операции, когда у пациентов восстанавливается диурез и исчезает необходимость и коррекции волемии и электролитов, уровень кальция вновь снижается. В литературе указывается, что для больных терминальной стадией ХБП в 10% характерен гиперпаратиреоз и

гиперкальциемия, в 80% случаев - нормокальциемия на фоне измененного уровня паратгормона [179;242-243с.].

Также исследователи сообщают, что содержание активных метаболитов витамина Д у реципиентов ТП в 99% случаев снижено; препараты витамина Д при этом получают 98% больных на гемодиализе и только 28% реципиентов ТП [127;1950-1952с.]. Выяснение причин гипокальциемии у наших пациентов нуждается в дальнейшем исследовании.

Отметим, что гипокальциемия представляет меньшую угрозу трансплантату, нежели гиперкальциемия, которая вызывает тубуло-интерстициальную кальцификацию [181;490-495с.], обуславливая нарушения функционирования трансплантата. Гиперкальциемия и гиперфосфатемия у реципиентов ТП сопровождается увеличением продукции фактора роста фибробластов-23 (FGF-23), который является антагонистом витамина Д [89;585-587с.], а FGF-23, по данным Kuro-O.M et al (2011) блокирует образование активного метаболита витамина Д - 1,25(OH)D посредством ингибирования почечной 1-альфа-гидроксилазы и активации 24-гидроксилазы, осуществляющей деградацию 1,25(OH)D. Кроме того, FGF-23 обуславливает фосфатурию за счет подавления экспрессии натрий/фосфат котранспортеров NaPi-2a и NaPi-2c в проксимальных канальцах почек. Специфические сигнальные пути FGF-23 в почках, паращитовидных железах и других тканях активизируются при уремии и МА [107;S20-21с.].

В целом, как показали наши результаты, динамика параметров КОС периоперативно не менялась на протяжении всей операции во 2й группе, за исключением изменений анионной разницы. Другая картина отмечалась у больных 1 группы, у них имелись различия параметров рН, ВЕ, бикарбоната, особенно после пуска кровотока, что указывает на лабильность гомеостаза, возможно, нежелательную для трансплантата. Возможно, такая динамика МА периоперативно связана с исходно

болееблагополучным состоянием больных 2 группы, а также и оптимизацией тактико-технических аспектов ТП.

Следует отметить, что на функциональную активность трансплантата существенное влияние оказывает само качество органа, которое определяется временем консервации (холодовая ишемия) и временем наложения сосудистых и уретральных анастомозов пересаживаемой почки (тепловая ишемия) [104;5-6-9с.,113;E1190-E1192с.].

В нашем исследовании влияние первичной холодовой ишемии на трансплантат было минимальным, т.к. производилась ТП от живого донора, при которой консервация донорского органа происходит кратковременно - несколько минут, по сравнению с трупной ТП, когда консервация (холодовая ишемия) длится от нескольких часов до 1 суток. Это во многом определяет преимущества живой ТП и низкую частоту эпизодов острого канальцевого некроза трансплантата в послеоперационном периоде и живой ТП [1;207-209с., 23;44-45с.]. В литературе есть убедительные доказательства того, что наличие и количество перенесенных эпизодов острого повреждения почек являются предикторами хронической трансплантационной недостаточности [80;1-3с.,113;E1190-E1192с.,173;849-850с.,194;355-357с.,204;5-6с.]. Также на выживаемость трансплантата оказывает влияние наличие метаболического ацидоза [45;255с.,122;907-910с.,150;226-228с.]. При живой ТП особую важность приобретает сокращение времени вторичной тепловой ишемии [134;96-98с.].

Как показали наши наблюдения, имелись статистически значимые различия в длительности как холодовой, так и тепловой ишемии между реципиентами 1 и 2 групп ($p < 0,05$). У реципиентов обеих групп общее время операции было идентичным, однако сместилась пропорция длительности ее этапов. У больных 2 группы продолжительность вторичной тепловой ишемии (2 этап), 3 и 4 этапов – наложения

анастомозов и завершения операции, была существенно меньше ($p < 0,05$) (табл.4.2).

Таблица 4.2

Продолжительность ишемии донорской почки

показатель	1 группа, n=62		2 группа, n=184	
	М	95%ДИ	М	95%ДИ
Длительность холодовой ишемии, мин	17,6	15,6-19,6	12,8*	11,9-13,7
Длительность вторичной тепловой ишемии, мин	45,5	37,7-47,1	35,1*	28,9-36,9
Длительность операции	219,1	209,8-228,6	223	210,9-233,0
Длительность 3 и 4 этапа операции, мин	113	90-137	101*	97-107

*-статистически значимо относительно 1 группы, $p < 0,05$

Сокращение времени тепловой и холодовой ишемии, а также стабильный уровень рН и ВЕ во 2 группе указывает на устойчивость/стабильность механизмов компенсации и обеспечение нормальных условий для функционирования клеток трансплантата у реципиентов этой группы. Это также подтверждается низким уровнем лактата в крови реципиентов ТП. Средний уровень лактата был в пределах референс интервала на протяжении всего периоперативного периода у пациентов обеих групп, что доказывает хорошее качество трансплантата от живого донора. Минимальное время первичной тепловой (время изъятия донорской почки) и холодовой ишемии, когда происходит консервация трансплантата в ледяном растворе «Кустодиола», характерные для живой трансплантации, способствовали поддержанию функциональной активности клеток трансплантата и минимизации метаболических расстройств во всех случаях.

Консервация донорских почек производилась в охлаждённом растворе «Кустодиол» (содержит смесь органических кислот и аминокислот - гистидина, триптофана, кетоглутарата), который, согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов, наряду с

раствором UWи, входит в число наиболее приемлемых растворов для консервации ТП (рекомендация А) [97;S45-52с.]. Применение раствора призвано предотвратить развитие клеточного отека в фазу гипотермической ишемии; поддерживать внутри- и внеклеточный электролитный градиент в фазу ишемии; обеспечить компенсацию ацидоза и энергетический резерв, минимизировать оксидативное реперфузионное повреждение [23;35-38с.].

Общее время консервации донорской почки в нашем исследовании составило $74,9 \pm 4,01$ и $47,9 \pm 1,0$ минуты соответственно в 1 и 2 группах. Сокращение времени общей консервации донорского органа у реципиентов 2 группы привело к статистически значимому относительно реципиентов 1 группы ($p < 0,05$) снижению концентрации лактата на 3 этапе наблюдения – после пуска кровотока, т.е. в наиболее критический период операции, когда в общий кровоток идет выброс продуктов катаболизма трансплантированной почки (рис.4.9). Поддержание стабильности гомеостаза именно на этом этапе операции приобретает особую важность.



Рис. 4.9 Уровень лактата (ммоль/л) крови у реципиентов ТП периперативно и через 24 ч после операции

Принципиальным моментом является сокращение длительности тепловой ишемии, т.к. именно в этот период происходит ишемически-гипоксическое повреждение клеток трансплантата, гиперпродукция АФК и катаболическая направленность обмена веществ в трансплантате [45;65-

67с.,66;10-12с.]. Известно, что 1 минута тепловой ишемии «весит» как 10 минут холодовой, увеличение времени ишемии – риск тубулярного некроза, т.к. именно ишемия/реперфузия ведет к острому некрозу канальцев трансплантата [80;1-5с.].

Изучение интенсивности генерации АФК периоперативно показало, что увеличение концентрации МДА на 2 этапе операции было статистически незначимым относительно 1 этапа в обеих группах ($p>0,05$), однако, резкий рост его концентрации отмечен на 3 этапе - после пуска кровотока по трансплантату. При этом у больных 1 группы отмечался прогрессивный рост МДА до конца операции, а у больных 2 группы статистически значимых изменений концентрации МДА между 3 и 4 этапом не было ($p>0,05$). У реципиентов 2 группы на 3 и 4 этапах наблюдения уровень МДА был статистически значимо ($p<0,05$) ниже такового у реципиентов 1 группы, хотя в исходном статусе концентрация МДА у реципиентов 1 и 2 групп не различалась ($p>0,05$). Важно отметить, что в исходном статусе у них была разница в показателях активности каталазы, которая была увеличена у реципиентов 1 группы, указывая на напряжение АОС перед операцией. Возможно, это повлияло на динамику интенсивности генерации АФК периоперативно у реципиентов 1 группы.

Мы полагаем, что во время тепловой ишемии произошло незначительное гипоксическое повреждение клеток трансплантата, выраженность которого зависела от времени тепловой ишемии, а степень компенсации и репарации в организме реципиента – от исходной активности АОС до операции и периоперативно. Так, у больных 2 группы с исходно умеренно повышенной активностью АОС организма периоперативно произошла мобилизация резервной мощности АОС, что оказалось достаточным для сдерживания роста генерации АФК. Поэтому в данной группе не отмечено роста МДА и СМП после ТП в течение 24 часов, т.е. прогрессирования мембранодеструктивных процессов не было. Тогда как у реципиентов 1 группы, у которых исходно АОС была

максимально напряжена, периоперативно произошёл срыв компенсаторных возможностей, что привело к угнетению активности каталазы и усилению продукции АФК, развитию мембранодеструктивных процессов, обусловивших периоперативное нарастание концентрации МДА и СМП (табл.4.3).

Таблица 4.3

Периоперативная динамика параметров СМП, МДА, каталазы в крови у реципиентов ТП

Показатель	1 группа, n=14		2 группа, n=109	
	М	95%ДИ	М	95%ДИ
СМП, УЕ. Контроль=0,059; 95%ДИ (0,038-0,079)				
1 этап	0,421	0,357-0,485	0,306*	0,259-0,353
2 этап	0,478	0,455-0,599	0,324*	0,287-0,368
Р 1:2	P>0,05		P>0,05	
3 этап	0,695	0,599-0,790	0,456*	0,387-0,503
Р 2:3	P<0,05		P>0,05	
4 этап	0,810	0,650-0,954	0,410*	0,356-0,478
Р 3:4	P<0,05		P>0,05	
5 этап	0,636	0,590-0,785	0,216*	0,190-0,278
Р 4:5	P<0,05		P<0,05	
МДА, нмоль/мг белка. Контроль= 4,03; 95%ДИ (3,76-4,31)				
1 этап	8,90	7,44-10,40	6,94	5,81-8,08
2 этап	9,1	8,9-13,3	7,3	6,9-8,1
Р 1:2	P>0,05		P>0,05	
3 этап	14,7	13,0-16,3	8,9*	6,8-9,9
Р 2:3	P<0,05		P>0,05	
4 этап	16,3	15,8-18,3	8,2*	7,3-9,0
Р 3:4	P<0,05		P>0,05	
5 этап	15,9	14,0-16,5	5,6*	5,0-7,1
Р 4:5	P>0,05		P<0,05	
Каталаза, мкат/л. Контроль= 20,5; 95%ДИ (19,7-21,3)				
1 этап	28,9	27,0-30,8	24,3*	22,3-26,4
2 этап	18,3	17,9-19,3	26,5*	25,2-27,6
Р 1:2	P<0,05		P>0,05	
3 этап	16,4	13,6-19,7	29,4*	27,8-31,0

Р 2:3	P>0,05		P>0,05	
4 этап	11,3	9,5-14,8	27,5*	26,3-28,7
Р 3:4	P<0,05		P>0,05	
5 этап	13,8	10,3-17,6	23,1*	19,5-24,2
Р 4:5	P>0,05		P<0,05	

*-статистически значимо относительно 1 группы, $p<0,05$

К концу первых суток уровень МДА в 2 группе снижался, хотя и не достигал уровня контроля, а в 1 группе оставался повышенным. Аналогичная динамика отмечена для СМП. У реципиентов 1 группы периоперативно отмечался рост СМП, особенно на 3 этапе после включения трансплантата в кровоток; к концу операции и далее – через 24 часа после ТП уровень СМП оставался повышенным. У реципиентов 2 группы концентрация СМП несколько нарастала на 3 этапе, однако изменения были статистически незначимы относительно 1 и 2 этапа; к концу операции уровень СМП оставался на прежнем уровне, а через 24 часа после ТП – достоверно снижался ($p<0,05$). Активность каталазы у больных 1 группы периоперативно прогрессивно снижалась, тогда как во 2 группе – несколько увеличивалась на 3 этапе и сохранялась таковой до конца операции, снижаясь к концу 1 суток.

Высокий уровень МДА и СМП, оказывающих цитотоксическое и цитопатическое действие [34;66-67с.,184;49-52с.], наряду с нарушениями регуляции КОС, могут быть одной из предпосылок к отсроченной функции ТП, которая значимо чаще отмечена у больных 1 группы. Снижение резервной антиоксидантной мощности организма у реципиентов ТП при этом является предрасполагающим фактором развития окислительного стресса [91;2335-2338с.]. В экспериментальных работах показан эффект природного антиоксиданта ресвератрола [168;1-5с.] и прекондиционирования озоном при трансплантации почки у крыс [172;1950-1952с.].

Изучение системы гемостаза у реципиентов ТП периоперативно показало, что показатель АЧТВ, характеризующий коагуляционный гемостаз и свертывание крови в целом, достоверно не изменялся на 1-3 этапах операции, находился в пределах референс интервала, составив в среднем 38,1-40,4с и 39-42,1с в 1 и 2 группах соответственно. В тоже время, на 4 этапе наблюдения имело место удлинение АЧТВ на 25% и 29% от данных на 3 этапе в 1 и 2 группе реципиентов соответственно (рис.4.10).



Рис. 4.10 Динамика АЧТВ у реципиентов ТП

Удлинение АЧТВ на 5 этапе (через 24 ч после ТП) мы связываем с эффективной гепаринопрофилактикой, которая проводилась всем реципиентам для предотвращения тромбоэмболических осложнений, которых мы не наблюдали у наших пациентов. Гематома в ложе трансплантата была у 16 (6,5%) пациентов, из которых 5 были из 1 группы, а 11 из 2; частота этого осложнения составила 8,1 и 5,9% в 1 и 2 группах соответственно ($p > 0,05$). Подкожная гематома была у 3 пациентов (1,2%). Тромбиновое время -ТВ было удлинено на 2,3,4 этапах до 19-22с, при этом достоверных отличий этого показателя между группами не было ($p > 0,05$). Показатели ПВ и МНО как между 1-5 этапом, так и между группами реципиентов статистически значимо не отличались, ПВ было на уровне 14-16с у всех реципиентов ТП (рис 4.11).

Удлинение ТВ до- и во время операции мы связываем с гепаринотерапией, однако на 5 этапе – через 24ч после ТП, у реципиентов ТП 1 группы удлинение ТВ может быть также обусловлено и патологическим характером фибринолиза

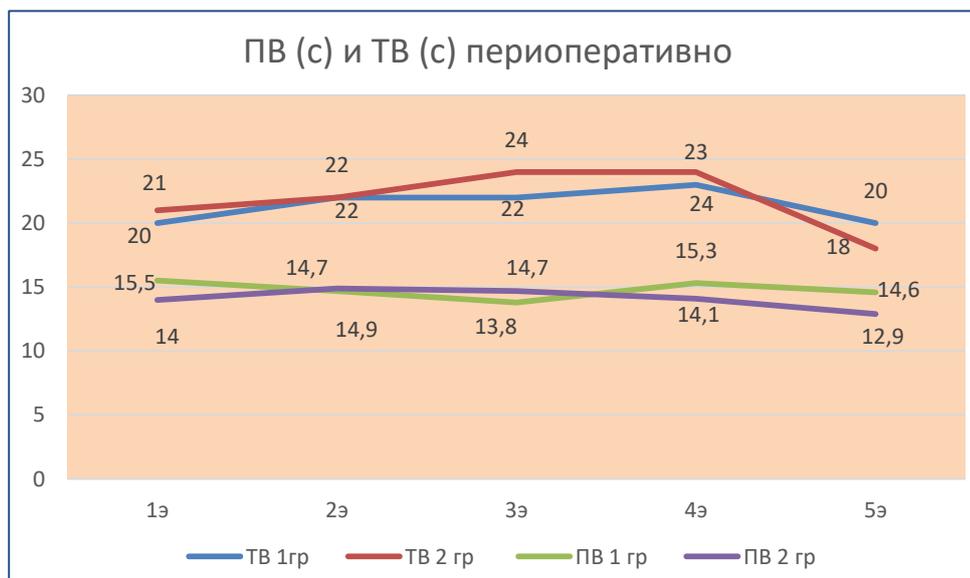


Рис. 4.11 Динамика ПВ и ТВ у реципиентов ТП

Несмотря на то, что концентрация фибриногена у всех реципиентов ТП оставалась в пределах 2550-3590 мг%, фибринолитическая активность была снижена статистически значимо у больных 1 группы. Фибринолитическая активность увеличивалась к 4 этапу операции, причем различия между 1 и 2 группами были статистически значимы ($p < 0,05$). Функциональная способность тромбоцитов оставалась повышенной на протяжении всей операции (1-4 этап), тогда как их количество было в пределах $210-230 \cdot 10^9/\text{л}$ у реципиентов обеих групп, а различия между группами и между 1-4 этапами были недостоверны ($p > 0,05$). (рис.4.12).



Рис.4.12 Динамика показателей ретракции и фибринолитической активности у реципиентов ТП

Таким образом, как видно из этих данных, существующие в исходном статусе реципиентов ТП усиление тромбогенного потенциала крови в виде снижения ФА и усиления агрегационной способности тромбоцитов, периоперативно не претерпевают статистически значимых изменений, несколько ($p > 0,05$) усугубляются на 3 этапе и имеют тенденцию к нормализации к концу первых суток. Примечательно, что у реципиентов 1 группы показатели ФА и ретракции на 5 этапе статистически значимо отличаются от таковых во 2 группе. Это указывает на более благоприятное течение послеоперационного периода во 2 группе.

В целом, как показали наши исследования, риск отсроченной функции трансплантата зависит от исходного метаболического статуса реципиента, что, в свою очередь, определяют стабильность параметров КОС периоперативно, а динамика рН внеклеточной жидкости в совокупности с состоянием АОС влияют на включение трансплантата в поддержание гомеостаза и на полноценность его функционирования.

Так, высокий уровень креатинина на фоне дефицита бикарбоната и буферных оснований, т.е. уремия и субкомпенсированный метаболический ацидоз у реципиентов ТП в исходном статусе могут обусловить нестабильность рН крови периоперативно. Это является предпосылкой к нарушению баланса ионов межклеточной и внутриклеточных жидкости [41;12-16с.], электрической нестабильности биомембран и нарушению

функционирования ферментативных систем почечного трансплантата, в первую очередь – клеток канальцев [45;1-5с.].

Усиление генерации АФК и увеличение концентрации МДА, СМП на 4 и 5 этапе наблюдения указывают на усиление мембранодеструктивных процессов. При этом клетки оказываются в невыгодных условиях, требующих дополнительных энергозатрат на восстановление трансмембранного потенциала. При достаточном напряжении АОС мембранодеструктивные процессы удается сдерживать, что мы наблюдаем во 2 группе, однако, при срыве компенсаторных возможностей АОС и угнетении ее активности, что имеет место у реципиентов 1 группы, прогрессирование липопероксидации в совокупности с изменением внутриклеточной среды обуславливает нарушение деятельности ферментативных систем клеток почечного трансплантата и его отсроченную функцию.

Возможно, стабильность КОС периоперативно также имеет значение для центральной и периферической гемодинамики. При умеренном снижении рН происходит расширение сосудов и снижение венозного возврата к сердцу, что ухудшает центральную гемодинамику [56;1928-1920с.]. При выраженном МА – развивается генерализованный спазм сосудов и гипоперфузия тканей (т.е. присоединяются нарушения внутриорганной гемодинамики), в том числе нарушается питание головного мозга, легких, конечно же, трансплантированной почки [17;152с.]. МА способствует усилению агрегации тромбоцитов, повышая тромбогенный потенциал в сосудистом русле, МА как правило сочетается с электролитными нарушениями, гиперкалиемией, в условиях которой снижается чувствительность к катехоламинам [27;2-6с.]. Также при МА в виду сдвига рН и изменения кислотности биологических сред изменяется активность ферментов и фармакокинетика лекарственных веществ [30;98-102с.]. Наши данные показали, что, если, исходно МА и АОС компенсированы, что мы наблюдаем во 2й группе, периоперативный

период протекает гладко. Недостаточная коррекция МА до операции ведет к лабильности гомеостаза и КОС периоперативно. Исходно компенсированный рН крови, нормальная (не повышенная) активность АОС и сокращение времени тепловой ишемии – это протективные факторы в отношении первичной функции ТП.

Стабильность КОС интраоперационно также крайне важна, т.к. дисбаланс КОС и эндотоксемия ухудшают адаптационные реакции больного в целом и функцию трансплантата в частности. Мы проследили на 246 пациентах частоту отсроченного функционирования трансплантата и ее связь с состоянием КОС, активностью АОС, показателями эндотоксемии как в исходном состоянии, так и на этапах операции ТП.

§ 4.2 Связь патохимических сдвигов гомеостаза с отсроченной функцией почечного трансплантата

Первично функционирующим считали трансплантат, в случае, когда динамика снижения креатинина сыворотки на 1 сутки после ТП была более 10% от исходного. Дисфункцию ТП констатировали при увеличении концентрации сывороточного креатинина от исходного на 1 сутки после ТП.

Оценка функции трансплантата по уровню снижения креатинина в крови у реципиентов ТП (n=246) показала, что через 24 часа после операции первично-функционирующий трансплантат имел место у 190 (77,2%) больных, отсроченная функция трансплантата была у 51 (20,8%) больных, дисфункция трансплантата – у 5 (2,0%) больных, из них вследствие острого отторжения – в 2 (0,8%) случаев (рис.4.13).



Рис.4.13 Доля реципиентов ТП с первичной функцией ТП на 1 сутки

Динамика креатинина была благоприятной в обеих группах. Так содержание креатинина, выраженное в процентах от исходного, в 1 группе составило 69% (95% ДИ: 44,7-93,5%), а во 2 группе – 76% (95%ДИ: 68,5-83,6%) (рис.4.14).

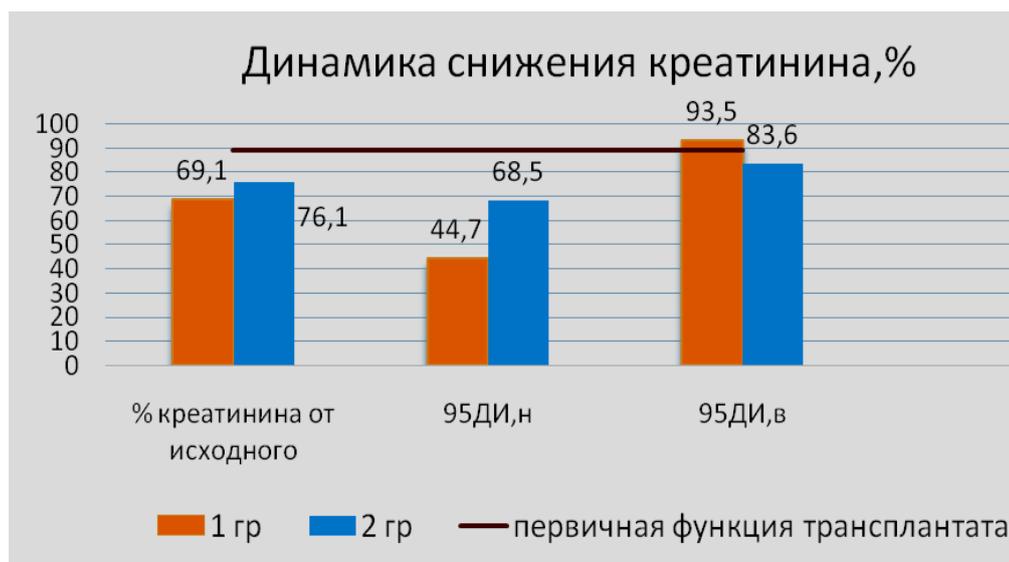


Рис. 4.14 Содержание сывороточного креатинина (% от исходного уровня) на 1 сутки после операции у реципиентов ТП

Средние цифры % снижения креатинина в обеих группах характеризуют первичную функцию ТП (% креатинина на 1 сутки после операции менее 90% от исходного уровня). В тоже время, персонафицированный учет снижения креатинина позволил выявить, что его уровень, превышающий 90% от исходного, характеризующий отсроченную функцию трансплантата, а также увеличение на 10% и более

от исходного, свидетельствующее о дисфункции трансплантата, имели место у ряда больных обеих групп. Так, в 1 группе реципиентов отсроченная функция ТП наблюдалась у 17 из 62 больных -27,4% случаев, а во 2 группе - у 34 из 184 случаев – 18,5% случаев, что статистически значимо реже ($p<0,05$). Дисфункция ТП выявлена у 5 больных, 1 – из 2 группы и 4 из 1 группы, что составило 0,54% против 6,5% случаев во 2 и 1 группах соответственно.

Все наши пациенты ($n=246$) получали иммуносупрессивную терапию. На 1-3 сутки после трансплантации мы также не наблюдали острого канальцевого некроза, сверхострого, Т-клеточного, антителоопосредованного, комбинированного отторжения и пограничных изменений в трансплантате у 244 из 246 пациентов; у них на первые и последующие сутки имелся диурез и положительная динамика снижения сывороточного креатинина. Иммунологически опосредованное острое отторжение ТП в 1 сутки после операции было у 2 пациентов (0,8%), они были из 2 группы. Исключив иммунологические причины дисфункции ТП у 99,2% реципиентов в первые сутки после операции, а также последующую положительную динамику фильтрационной и выделительной функции почки, мы предположили, что причиной отсроченной функции ТП в первые сутки были другие факторы, включая нарушения КОС, АОС, гемостаза.

Корреляционный анализ процента снижения уровня креатинина на 1 сутки после операции с параметрами КОС показал, что достоверные связи имелись только для показателя актуального бикарбоната до операции ($r= -0,29$, $p<0,05$), а с остальными параметрами КОС корреляционные связи были слабыми недостоверными ($p>0,05$). Использование метода построения характеристических кривых (ROC-анализ) подтвердило состоятельность данного теста в прогнозировании отсроченной функции трансплантата, т.к. AUC для aHCO_3 составила 0,668 ($p=0,005$), при 95% ДИ: 0,574-0,754 (рис.4.15).

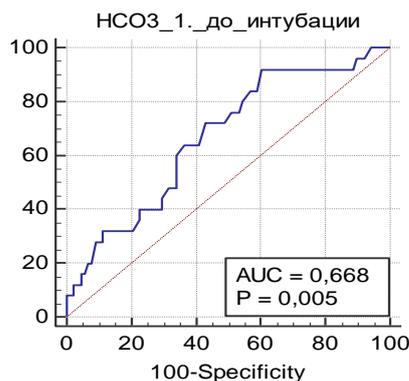


Рис. 4.15 ROC-кривая для актуального бикарбоната на 1 этапе операции, качество теста (AUC)

Как известно, величина площади под характеристической кривой - AUC показывает качество «модели», в данном случае – выбранного теста для оценки его информативности в прогнозировании отсроченной функции ТП. Согласно экспертной шкале оценки AUC при ее величине = 0,9-1,0 – качество модели отличное, при AUC = 0,8-0,9 - очень хорошее, Если AUC = 0,7-0,8 - хорошее, 0,6-0,7 - среднее, 0,5-0,6 – неудовлетворительное. Примечательно, что уровень бикарбоната на 3,4 этапах операции не имел прогностической ценности, т.к. качество «модели» (теста) было неудовлетворительным, о чем свидетельствует площадь под кривой AUC, которая составила 0,634 (0,465- 0,782), 0,523 (0,357 -0,685) и 0,535 (0,369-0,696) для HCO₃ на 2,3 и 4 этапах соответственно (рис.4.16).

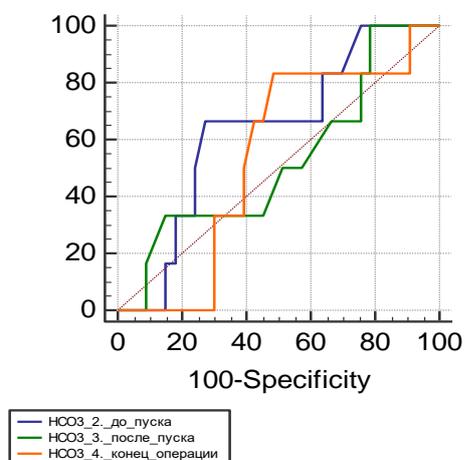


Рис. 4.16 Сравнительный анализ ROC-кривых для актуального бикарбоната на этапах операции, качество теста (AUC)

Также с помощью ROC- анализа нами было определено, что информативным является определение ВЕ на 4 этапе операции (рис.4.17).

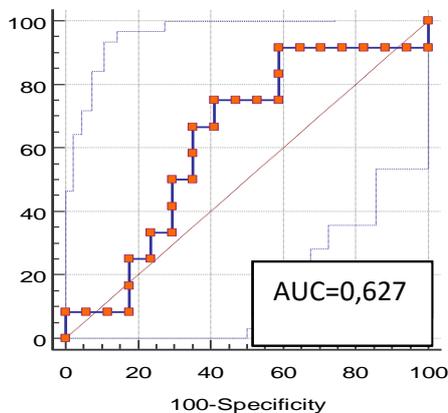


Рис. 4.17 ROC-кривая для ВЕ на 4 этапе, качество теста (AUC)

При этом установлены критические уровни для HCO_3 и ВЕ, превышение которых ассоциировано с риском отсроченной функции ТП. При уровне aHCO_3 менее 19,8 ммоль/л на 1 этапе ТП (чувствительность 91,6%, специфичность 55,6%; Youden index $J=0,472$) и уровне ВЕ на 4 этапе операции более – 5,6 ммоль/л (чувствительность 75%, специфичность 58,8%; Youden index $J=0,413$) имеется отсроченная функции ТП.

Таким образом, из параметров КОС для прогнозирования отсроченной функции ТП информативно определение уровня HCO_3 на 1 этапе операции и ВЕ на 4 этапе. Порог отсечения для прогнозирования отсроченной функции ТП для HCO_3 составляет 19,8 ммоль/л, а для ВЕ -5,6 ммоль/л.

Из показателей исходного метаболического статуса для прогнозирования отсроченной функции ТП информативным оказался исходный уровень креатинина. При концентрации сывороточного креатинина – более 927 мкмоль/л (чувствительность 90,5%, специфичность 60,5%; Youden index $J=0,510$) имеется риск отсроченной функции трансплантата (рис.4.18).

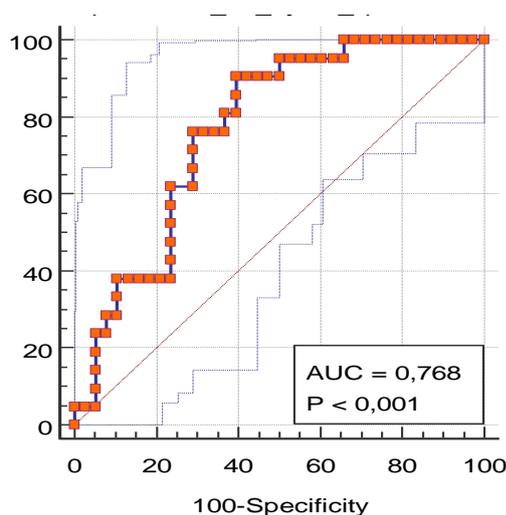


Рис.4.18 ROC-кривая для креатинина перед ТП, качество теста (AUC)

Анализ связи уровня МДА, СМП, активности каталазы с первичной функцией трансплантата показал, что из всех изученных показателей, информативным для прогноза отсроченной функции ТП является увеличение активности каталазы более 24 мкат/л на 1 этапе наблюдения (с чувствительностью 90,5%, специфичностью – 86%, индекс Йодена – 0,76), снижение активности каталазы менее 16 мкат/л на 4 этапе операции (с чувствительностью 93,5%, специфичностью 99%, Youden index – 0,93), увеличение концентрации МДА более 10 нмоль/мг белка на 4 этапе операции (с чувствительностью 99,1%, специфичностью 96,4%, Youden index – 0,96), повышение концентрации СМП более 0,412 УЕ на 4 этапе (с чувствительностью 68,9%, специфичностью 76,1%, Youden index – 0,455) и увеличение СМП более 0,344 УЕ через 24 ч после ТП (с чувствительностью 86,2%, специфичностью 60,9%, Youden index – 0,47). При этом уровень МДА и СМП как в исходном статусе, так и 2,3 этапах операции имели низкую информативность для прогноза отсроченной функции ТП. (рис.4.19).

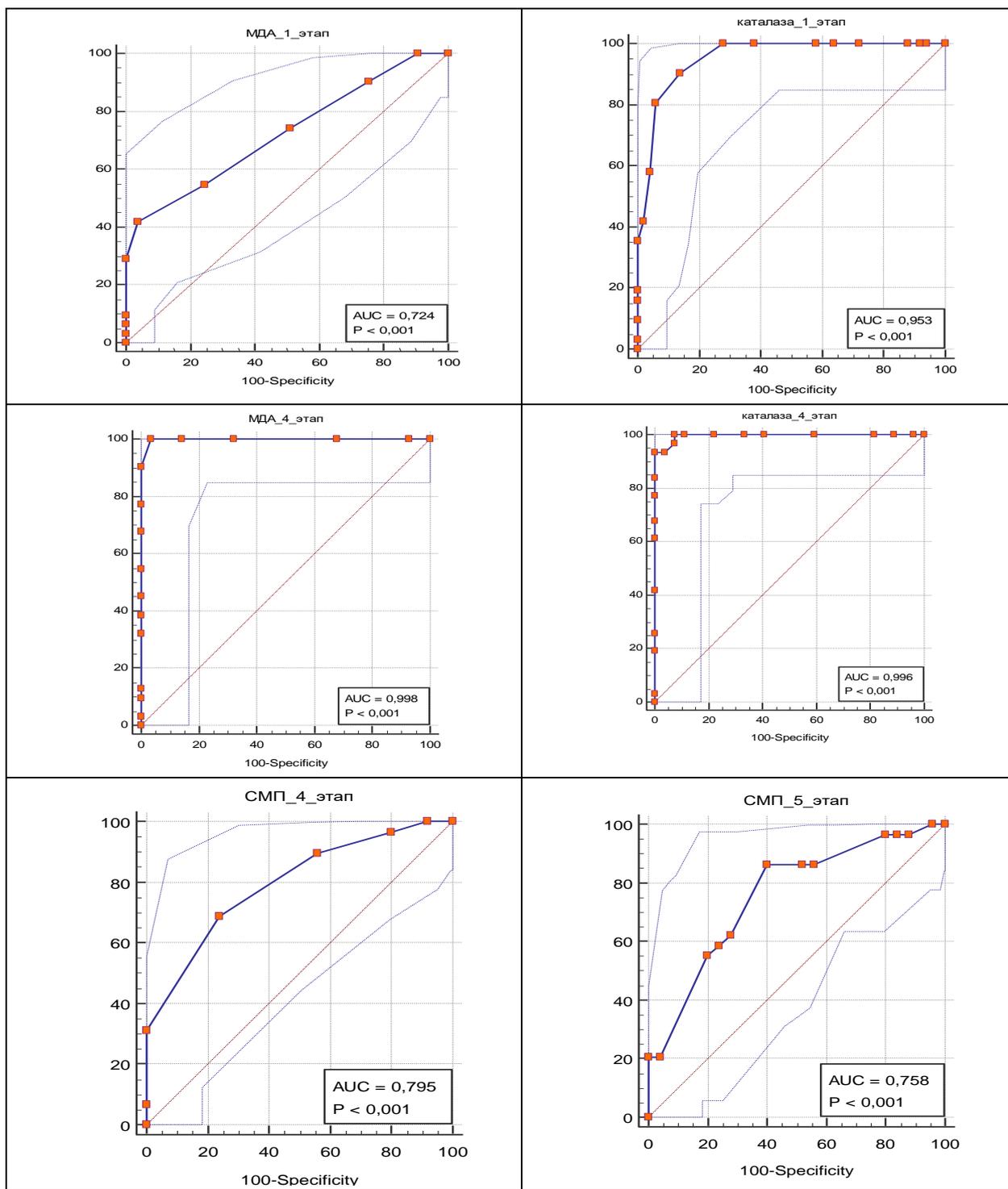


Рис.4.19 Показатели активности АОС и уровня генерации АФК у реципиентов ТП, качество тестов (AUC)

Корреляционный анализ взаимосвязи уровня МДА, СМП, каталазы на 1 этапе и % убыли креатинина (%УКр) показал, что имелась обратная слабая связь МДА/% УКр ($r = -0,25$, $p < 0,05$), прямая обратная средней силы связь СМП/%УКр ($r = -0,57$, $p < 0,05$), обратная средней силы связь

каталаза/% УКр ($r = -0,64, p < 0,05$). Как видно из этих данных, для развития отсроченной функции ТП имеет значение исходный антиоксидантный статус реципиента, который определяет степень компенсации избыточной генерации АФК.

Анализ связи параметров гемостаза с первичной функцией трансплантата не выявил удовлетворительного качества тестов ни для одного показателя: АЧТВ, ПВ, ТВ, ФА, ретракции, количества тромбоцитов и уровня фибриногена. В тоже время, наши наблюдения показали, что изменения в виде удлинения АЧТВ и времени рекальцификации, увеличении показателя ретракции сохранялись на протяжении 10-16 дней послеоперационного периода. Так, АЧТВ на 10 сутки после операции было в пределах референс интервала у 84% больных, показатель ретракции составил 49% (95%ДИ:45-52) у реципиентов 1 группы и 39% (95%ДИ:35-42) у больных 2 группы ($p < 0,05$), появилась динамика в сторону увеличения количества тромбоцитов у реципиентов 2 группы (табл.4.4).

Таблица 4.4
Динамика количества тромбоцитов после операции у реципиентов ТП

Plt	Референс-интервал	1 группа, n=39		2 группа, n=184	
		М	95%ДИ	М	95%ДИ
1 этап	170-350 *10 ⁹ /л	212	188-235	209	196-222
1сут п/о		221	192-239	213	202-225
3сут п/о		195	169-222	203	163-243
7сут п/о		210	177-231	266*	244-288
10сут п/о		212	170-230	284*	248-323

*-статистически значимо относительно 1 группы, $p < 0,05$.

Т.е., у реципиентов 2 группы в течение 10 суток послеоперационного периода отмечалось достоверное увеличение количества тромбоцитов в

купе с нормализацией их функциональных способностей, тогда как у реципиентов 1 группы сохранялось снижение количества Plt на фоне усиления ретракции, что указывает на расстройства сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза.

Другими авторами обнаружено, что увеличение растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) после ТП наблюдалось в течение 2 недель, которое достигало пика (было в 4 раза выше относительно контроля) на 13-15 сутки после ТП [32;126-128с.]. По мнению Pawlicky J et al (2011), величина АЧТВ, протромбинового времени (ПВ) и фибриногена может не отличаться до и после ТП, однако уровень антитромбина III после операции увеличивается с 80 до 114%, также увеличивается уровень протеинов С и S, D-димера, что имеет место до 14 суток после ТП [79;144-146с.,145;3013-3015с.].

Таким образом, наши результаты показывают, что исходное состояние ферментативного звена АОС у реципиента наряду с длительностью тепловой ишемии и степенью компенсации КОС влияют на функциональное состояние трансплантата. Эффективность оптимизированной программы периоперативного ведения реципиентов ТП подтвердилась в улучшении как промежуточных точек (стабильность течения периоперативного периода, положительная динамика параметров КОС), так и конечных точек - исходов операции – первичном функционировании трансплантата. Имея исходно скомпенсированный МА и состояние АОС, сокращение времени тепловой ишемии в 1,3 раза ($p < 0,05$), общего времени консервации донорского органа в 1,5 раза ($p < 0,05$) во 2-й группе, периоперативно мы не наблюдали статистически значимых изменений рН и $a\text{HCO}_3$ и роста МДА, СМП. Изменения метаболического статуса отразились на функционировании трансплантата – фильтрационной и концентрационной функции почек.

Почасовой диурез периоперативно составил 548 мл (416-679) и 630 (528-732) у реципиентов 1 и 2 групп соответственно ($p > 0,05$). При этом

min/мах составил для 1 группы 5-2000 мл, а во 2 группе – 70-4160мл. На 1 сутки средние значения почасового диуреза были сравнимы в обеих группах, составив 172 (158-187) и 182 (165-199) мл соответственно.

При этом у ряда больных суточный диурез был 12-18 литров, указывая на полиурию и позднее восстановление концентрационной способности почек. Удельный вес мочи у этих пациентов был снижен, отмечалась изостенурия, которая проходила к 3-5 суткам. СКФ через 24 часа после операции у реципиентов 2 группы была статистически значимо выше, чем у лиц 1 группы ($p < 0,05$) (рис.4.20).

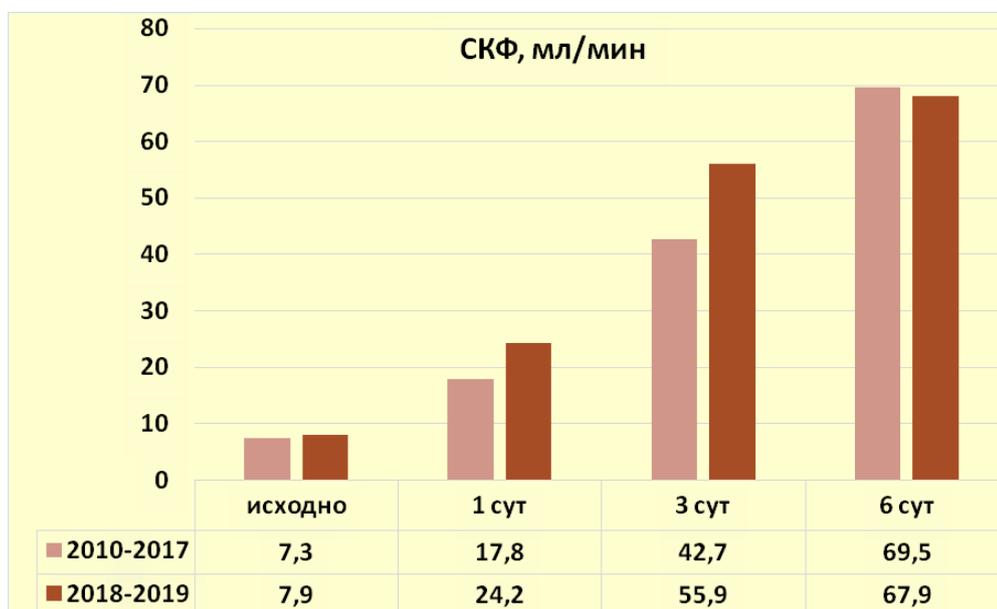


Рис. 4.20 СКФ у реципиентов ТП в раннем послеоперационном периоде.

На 5-7 сутки как СКФ, так почасовой диурез статистически значимо не отличались в 1 и 2 группах, средние значения почасового диуреза были 139 (131-148) и 146 (137-155) мл у больных 1 и 2 групп соответственно.

Таким образом, как показали наши результаты, предпосылками к отсроченной функции трансплантата через 24 часа после ТПмогут быть метаболические факторы. Для прогнозирования отсроченной функции ТП наиболее информативно определять в исходном статусе непосредственно перед операцией концентрацию креатинина, уровень HCO_3 , каталазы. В

конце операции - определять ВЕ, МДА, СМП. Пороги отсечения при прогнозировании риска отсроченной функции ТП составляют для HCO_3 в исходном статусе – менее 19,8 ммоль/л; для ВЕ на 4 этапе операции - более 5,6 ммоль/л; для каталазы – более 24 мкат/л на 1 этапе и менее 16 мкат/л – на 4 этапе; для СМП – более 0,412 УЕ на 4 этапе и более 0,344 на 1 сутки после ТП.

Отметим, что другие исследователи рекомендуют определение ряда других параметров при прогнозировании дисфункции ТП и его отторжения. Так, по данным Мазеина Д.А., превышение пороговых значений уровня мочевины (>17 ммоль/л), креатинина ($>0,2$ ммоль/л), протеинурии ($>0,3$ г/л), уровня CD4^+ лимфоцитов периферической крови ($<40\%$) и концентрации ИЛ-10 (>10 пг/мл) на 10 сутки после ТП, а также наличие у реципиента некоторых HLA-антигенов (B5, B17, B3S, B48) и совпадение менее 3 антигенов HLA в паре «донор-реципиент» позволяет прогнозировать вероятность развития криза отторжения в раннем послеоперационном периоде [20;15с.].

Мы полагаем, что у реципиентов ТП целесообразно оценивать и мониторировать КОС и АОС на этапе предоперационной подготовки, периоперативно, а также и после операции, в том числе в отдаленные сроки. Изучение состояния КОС и АОС в отдаленном периоде – перспектива для дальнейших исследований.

Из данных литературы известно, что МА - независимый фактор риска сердечно-сосудистых нарушений: ишемии, аритмии, ОКС, общей смертности [10;68-70с.,69;1511-1513с.,122;907-909с.,191;5-7с.]. Так, в исследованиях O'Hare A.et al (2007), показано, что метаболический ацидоз увеличивает риск смерти и нарушений функционирования трансплантата почки [140;2758-2760с.]. Наличие МА после ТП через 1 год ($\text{HCO}_3 < 24$ ммоль/л) имелось у 826 из 2128 реципиентов ТП, что составило 38,8%; из них у 384 (46,5%) реципиентов в послеоперационном периоде

наблюдались сердечно-сосудистые нарушения, а 610 (73,8%) умерли в течение 4 лет после ТП [58;47-50с.].

Отдельное внимание следует уделять аспекту увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности от них у больных терминальной стадией ХБП и реципиентов ТП [10;67-69с.,17010-12с.,205;], что также увеличивает риск неблагоприятных результатов при трансплантации почки. Так, смертность, обусловленная ССЗ, в 10-20 раз выше у больных на гемодиализе относительно общей популяции [159;6-8с.], а, по данным Регистра Великобритании, установлено, что причиной смерти после ТП в первый год является инфекция (21,6%) и сердечно-сосудистые события (22,9%) [79;155с.]. В отчете «United States Renal Data System (USRDS) Report - 2013» ССЗ послужили причиной смерти у 31% реципиентов ТП в отдаленном периоде [64]. Уровень NT-proBNP (≥ 89 пмоль/л, HR 2.5, $p < 0.05$) и высокочувствительного СРБ более 4.7 мг/л, HR 1.9, $p < 0.05$) – независимые предикторы смерти, в том числе у больных с СКФ ниже 60 мл/мин/1,72 м² [69;1515-1517с.].

В качестве предикторов сердечно-сосудистого риска у реципиентов ТП предложено использовать кардиомаркеры – тропонины, NTproBNP; адипонектин и лептин, секретируемые адипоцитами; фактор роста фибробластов, секретируемый остеоцитами; фетуин-А и кальпротектин, вырабатываемые в гепатоцитах; липокалин, параоксаназу-1, склеростин [118;8-10с.], однако диагностическую эффективность определения этих биомаркеров необходимо подтвердить дальнейшими исследованиями.

Резюме по главе

Метаболические факторы риска отсроченной функции трансплантата почки — это нарушения КОС в виде субкомпенсированного МА, напряжение АОС в исходном статусе реципиента, которые обуславливают нестабильность рН периперативно и усиление мембранодекструктивных процессов, что приводит к более позднему включению трансплантата в регуляцию гомеостаза. Стабильность параметров гомеостаза

периоперативно (рН, уровень СМП, МДА) определяется исходным статусом у реципиента – степенью компенсации МА, которая выражается уровнем ВЕ и актуального бикарбоната, а также уровнем активации ферментативного звена АОС.

Недостаточная коррекция МА и напряжение (активация) АОС до операции ведет к лабильности гомеостаза и КОС периоперативно, что отражается на времени начала и полноценности деятельности ТП.

Частичная компенсация метаболического компонента МА до операции, сокращение времени тепловой ишемии в 1,3 раза ($p < 0,05$), общего времени консервации донорского органа в 1,5 раза ($p < 0,05$) способствует стабильности уровня рН и HCO_3 и ВЕ периоперативно и достижению целевого уровня ВЕ через 24 ч после операции.

Сокращение времени вторичной тепловой ишемии с 45,7 до 35,1 минут, малая продолжительность холодовой ишемии при живой родственной трансплантации и отсутствие колебаний рН крови периоперативно обеспечивают первичное немедленное функционирование ТП в 80,9% случаев, тогда как в 1 группе – в 66,1% случаев.

Стабильность рН крови и параметров КОС периоперативно обеспечивают первичное функционирование трансплантата в 80,9% случаев, тогда как при исходном некомпенсированном МА и длительности тепловой ишемии более 45,5 – в 66,1% случаев.

Для прогнозирования отсроченной функции ТП наиболее информативно определять в исходном статусе непосредственно перед операцией концентрацию креатинина, уровень HCO_3 , каталазы. В конце операции - определять ВЕ, МДА, СМП. Пороги отсечения при прогнозировании риска отсроченной функции ТП составляют для HCO_3 в исходном статусе – менее 19,8 ммоль/л; для ВЕ на 4 этапе операции - более 5,6 ммоль/л; для каталазы – более 24 мкат/л на 1 этапе и менее 16 скат/л – на 4 этапе; для СМП – более 0,412 УЕ на 4 этапе и более 0,344 на 1 сутки после ТП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансплантация почки – это наиболее эффективный метод заместительной почечной терапии. Не смотря на неуклонный рост количества трансплантаций почки по всему миру, имеется дефицит донорских органов. В Республике Узбекистан потребность населения в трансплантации почки составляет 3000 на 33 млн. жителей.

Законодательная база в Республике Узбекистан регламентирует выполнение трансплантации от живого родственного донора, преимущества которой состоят в том, что имеется высокая иммунологическая совместимость и хорошее качество трансплантата за счет сокращения времени холодовой ишемии трансплантата, отсутствия гемодинамических нарушений и смерти мозга у реципиента. Кроме того, при живой родственной ТП нет необходимости в листе ожидания подходящего донора.

Для улучшения результатов родственной трансплантации почки от живого донора необходимо тщательное изучение всех модифицируемых факторов риска неблагоприятных исходов лечения. При этом важное значение, помимо аспектов иммунологической совместимости, имеет степень выраженности нарушений метаболического фона в организме реципиента, длительность вторичной тепловой ишемии трансплантата, течение периоперативного периода и, особенно, течение этапа реперфузии трансплантированной почки, что оказывает влияние на поддержание стабильности биомембран трансплантата и связано с его адекватной функцией.

В исходном статусе неперенный спутник терминальной стадии ХБП у реципиентов ТП — это хронический метаболический ацидоз, который усугубляется уремией, гиперкалиемией и нарушениями в системе гемостаза. Важными факторами периоперативного риска при ТП являются волевические и электролитные нарушения, изменения кислотно-основного

состояния, нарушающие метаболизм в клетках почечного трансплантата. В связи с тем, что изменение гомеостаза нарушает внутриклеточные процессы анаболизма, трансмембранного транспорта и энергообмена, поддержание основных констант крови и стабильность биомембран у реципиентов ТП имеет особую значимость.

Поддержание сохранности трансплантата в условиях исходно скомпрометированного гомеостаза в организме реципиента вследствие терминальной стадии хронической болезни почек требует выяснения механизмов нарушения КОС на всех этапах вмешательства.

Учитывая высокую частоту встречаемости метаболического ацидоза у реципиентов ТП и его тесную связь с вазомоторными, гемодинамическими нарушениями, его непосредственное влияние на активность внутриклеточных ферментных систем, особый интерес представляет исследование дыхательного и метаболического компонентов компенсации нарушений КОС, т.к. от этого зависит решение вопроса об объёме корригирующих мероприятий.

Также необходимо выяснить метаболические факторы риска отсроченного функционирования почечного трансплантата и установить «пороговые уровни» наиболее информативных тестов в прогнозе этого осложнения.

Целью исследования было изучение патохимических сдвигов в системе поддержания кислотно-основного состояния у реципиентов живой родственной трансплантации почки и установление их связи с функционированием трансплантата.

В исследование включено 246 больных терминальной стадией ХБП, реципиентов ТП от живого родственного донора, которые были разделены на 2 группы, в зависимости от применённой оперативной тактики и периоперативного ведения. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести ХБП, уровню СКФ и количеству сеансов предшествовавшего гемодиализа. Для оценки патохимических сдвигов в системе регуляции

КОС и гемостаза были использованы анализаторы ABL-800, Vitros-350, BS-5800, Humaclot-Unior, стандартные наборы реагентов. Верификация диагноза и оперативное вмешательство проведено хирургом-нефрологом; при обработке результатов применён метод построения характеристических кривых (ROC-анализ).

Использованные методы исследований позволили выявить патохимические сдвиги в системе КОС и гемостаза, влияющие на функционирование почечного трансплантата. Это позволило определить перспективы в направлении дальнейших исследований по установлению метаболических факторов риска отсроченной функции и дисфункции трансплантата почки.

Был изучен исходный метаболический статус и частота нарушений кислотно-основного состояния у больных терминальной стадией ХБП - реципиентов близкородственной трансплантации почки от живого донора. Дана оценка патохимическим сдвигам КОС и гемостаза периоперативно у реципиентов ТП. Проведен анализ взаимосвязи патохимических нарушений в системе регуляции КОС и гомеостаза с функцией трансплантата. Определены метаболические факторы риска нарушений функции трансплантата почки, на основании чего оптимизирован лабораторный мониторинг у реципиентов ТП и обоснована стратегия профилактических мероприятий.

Установлено, что реципиенты ТП – это больные терминальной стадией ХБП, имеющие уровень СКФ 7,1-7,5 мл/мин*1,73м² и концентрацию креатинина 922-944 мкмоль/л. Непосредственно перед операцией все реципиенты ТП имели скорректированные базовые параметры белкового, углеводного и липидного обмена. В тоже время, у них имелась анемия с уровнем Hb 88,5-90,1 г/л, гипорегенераторная, нормохромная, нормоцитарная; электролитные нарушения проявились гипокальциемией, тенденцией к гиперкалиемии, гиперхлоремией, которая у больных 1 группы, оперированных в период 2010-2017гг, была

статистически значимо более выражена ($p < 0,05$) относительно лиц 2 группы, леченных по оптимизированной программе в 2018-2019 гг. Также имело место статистически значимое ($p < 0,05$) относительно лиц 2 группы увеличение среднего объема эритроцитов MCV, что может быть обусловлено гипотоническим характером нарушений водно-электролитного обмена за счет гипергидратации.

Анализ параметров КОС показал, что частота встречаемости МА у реципиентов ТП, констатируемая при величине актуального бикарбоната менее 20 ммоль/л, составила 74,7% в общей группе больных. Детализация частоты МА в зависимости от периодизации развития и совершенствования операции ТП в ГУ «РСНПМЦХ им. ак. В. Вахидова», показала, что использование оптимизированной программы предоперационной подготовки способствовало снижению частоты МА с 85,4% в 1 группе до 71,2% во 2 группе реципиентов ТП.

Исходно у больных 1 группы имелось отклонение значения рН в сторону ацидемии ($pH = 7,25$ (95%ДИ: 7,22-7,31), МА носил субкомпенсированный характер, что проявилось дефицитом оснований $BE = -6,9$ (95%ДИ: -5,4- -8,3) и снижением $aHCO_3$ до 17,9 (95% ДИ 15,8-20,6) ммоль/л. Во 2 группе МА был компенсированный, т.к. рН был в пределах референс интервала, составив 7,36 (95%ДИ: 7,34-7,38), $BE = -4,3$ (95%ДИ: -3,2 - -5,1), $aHCO_3 = 20,7$ (95%ДИ: 19,6-21,6) ммоль/л. Обращает внимание разница в величине актуального бикарбоната ($aHCO_3$) и дефицита оснований (BE) у пациентов 1 группы, что указывает на недостаточность у них метаболического компонента компенсации МА.

Учитывая, что регуляторные и компенсаторные механизмы нарушений гомеостаза включают 4 компонента – генерацию, забуферение, компенсацию и коррекцию. Единственным звеном в цепи регуляции КОС, на которое можно было воздействовать консервативно до операции у реципиентов ТП, — это была генерация протонов водорода. Снизить продукцию H^+ оказалось возможным применением оптимизированной

предоперационной подготовки реципиентов ТП. Эта подготовка включала диету с ограничением кислот, обогащённую щелочными продуктами, ограничение хлорида натрия, детоксикацию в виде дополнительного введения энтеросорбентов энтерально, а также препаратов кальция в виде кальция карбоната. Данная тактика, учитывающая патохимические механизмы регуляции КОС при терминальной стадии ХБП, обусловила лучшее качество подготовки к операции, обеспечив резерв для увеличения бикарбоната и снижения дефицита оснований.

Периоперативными факторами метаболической стабильности трансплантата являются следующие: 1) поддержание рН оптимума для функционирования ферментативных систем клеток, что обеспечивается балансом КОС; 2) адекватность перфузии, что обеспечивается гемореологическими параметрами и системой гемостаза; 3) адекватность энергообеспечения и электрической стабильности биомембран клеток трансплантата, что достигается равновесием содержания активных форм кислорода (АФК), интенсивностью липопероксидации и активностью противостоящей ей АОС. Стабильность гомеостаза интраоперационно крайне важна, т.к. дисбаланс КОС, эндотоксемия и окислительный стресс ухудшают адаптационные реакции больного в целом и функцию трансплантата в частности.

Наши наблюдения показали, что у больных 2 группы ΔpH_{2-3} составила 0,008 (95%ДИ:0,007-0,009), тогда как у реципиентов 1 группы этот показатель составил 0,011 (95%ДИ:0,010-0,018) ($p < 0,05$). Дефицит оснований ВЕ у реципиентов 2 группы на 1 этапе операции не превышал 4,4 ммоль/л и не менялся на 2 и 3 этапе наблюдения. После включения трансплантата в кровоток дефицит буферных оснований достоверно снизился относительно предыдущего этапа ($p < 0,05$), а к концу первых суток после операции, благодаря включению в регуляцию КОС почки, достиг нормальных значений референс интервала. У больных 1 группы была иная динамика ВЕ, который не достигал целевого уровня к концу 1

суток после операции, хотя имел тенденцию к снижению на протяжении операции. Таким образом, у реципиентов ТП 2й группы параметры КОС периперативно не менялись на протяжении всей операции, а у больных 1 группы имелись различия параметров рН, ВЕ, бикарбоната, особенно после пуска кровотока, что указывает на лабильность гомеостаза, нежелательную для трансплантата.

Возможно, такая динамика МА периперативно была связана с исходно более благополучным состоянием больных 2 группы, а также и оптимизацией тактико-технических аспектов ТП. Сокращение времени общей консервации донорского органа у реципиентов 2 группы привело к статистически значимому относительно реципиентов 1 группы ($p < 0,05$) снижению концентрации лактата на 3 этапе наблюдения – после пуска кровотока, т.е. в наиболее критический период операции, когда в общий кровоток идет выброс продуктов катаболизма трансплантированной почки.

Донор-ассоциированные факторы при трансплантации почки от живого донора минимизированы: воздействие ишемии, которая является пусковым фактором активации генерации АФК, лимитировано за счет сокращения периода холодовой консервации органа, однако повреждающее действие тепловой ишемии имеет место быть, поэтому принципиальным моментом было сокращение длительности тепловой ишемии, т.к. именно в этот период происходит ишемически-гипоксическое повреждение клеток трансплантата, гиперпродукция АФК и катаболическая направленность обмена веществ в трансплантате. Известно, что 1 минута тепловой ишемии «весит» как 10 минут холодовой, увеличение времени ишемии – риск тубулярного некроза, т.к. именно ишемия/реперфузия ведет к острому некрозу канальцев трансплантата вследствие мембранодеструктивных процессов. Длительность тепловой ишемии в 1 группе составила 45,5 минут (95%ДИ:37,7-47,1) против 35,1 минут (95%ДИ:28,9-36,9) во 2 группе, что статистически значимо больше ($p < 0,05$). Дополнительным предрасполагающим фактором к усилению

генерации АФК у всех реципиентов ТП была гипероксия с увеличением pO_2 более, чем в 2 раза относительно порогового значения в 80 ммHg ($p < 0,05$), в сочетании с достоверным увеличением $p50$ - парциального давления кислорода, при котором гемоглобин насыщен кислородом на 50% до 87 ммHg ($p < 0,05$).

Изучение интенсивности генерации АФК и липопероксидации до операции показало увеличение концентрации МДА в 1,7-2,2 раза относительно контроля, СМП 272 – в 5,3-7,1 раза, увеличение активности фермента АОС каталазы – в 1,1-1,4 раза относительно контроля. Обращает внимание, что уровень МДА у реципиентов ТП 1 и 2 групп различался статистически незначимо ($p > 0,05$), тогда как активация ферментативного звена крови была достоверно выше у больных 1 группы, что указывает на максимальное компенсаторное увеличение АОС.

Периоперативно увеличение концентрации МДА на 2 этапе операции было статистически незначимым относительно 1 этапа в обеих группах ($p > 0,05$), однако, резкий рост его концентрации отмечен на 3 этапе - после пуска кровотока по трансплантату. При этом у больных 1 группы отмечался прогрессивный рост МДА до конца операции, а у больных 2 группы статистически значимых изменений концентрации МДА между 3 и 4 этапом не было ($p > 0,05$). У реципиентов 2 группы на 3 и 4 этапах наблюдения уровень МДА был статистически значимо ($p < 0,05$) ниже такового у реципиентов 1 группы, хотя в исходном статусе концентрация МДА у реципиентов 1 и 2 групп не различалась ($p > 0,05$). Важно отметить, что в исходном статусе у них была разница в показателях активности каталазы, которая была увеличена у реципиентов 1 группы, указывая на напряжение АОС перед операцией. Возможно, это повлияло на динамику интенсивности генерации АФК периоперативно у реципиентов 1 группы.

Мы полагаем, что во время тепловой ишемии произошло незначительное гипоксическое повреждение клеток трансплантата, выраженность которого зависела от времени тепловой ишемии, а степень

компенсации и репарации в организме реципиента – от исходной активности АОС до операции и периоперативно. Так, у больных 2 группы с исходно умеренно повышенной активностью АОС организма периоперативно произошла мобилизация резервной мощности АОС, что оказалось достаточным для сдерживания роста генерации АФК. Поэтому в данной группе не отмечено роста МДА и СМП после ТП в течение 24 часов после ТП, т.е. прогрессирования мембранодеструктивных процессов не было. Тогда как у реципиентов 1 группы, у которых исходно АОС была максимально напряжена, периоперативно произошёл срыв компенсаторных возможностей, что привело к угнетению активности каталазы и усилению продукции АФК, развитию мембранодеструктивных процессов, обусловивших периоперативное нарастание концентрации МДА и СМП и как следствие, - отсроченную функцию почечного трансплантата.

Таким образом, наши результаты показывают, что исходное состояние ферментативного звена АОС у реципиента наряду с длительностью тепловой ишемии и степенью компенсации КОС влияют на функциональное состояние трансплантата. Эффективность оптимизированной программы периоперативного ведения реципиентов ТП подтвердилась в улучшении как промежуточных точек (стабильность течения периоперативного периода, положительная динамика параметров КОС), так и конечных точек - исходов операции – первичном функционировании трансплантата. Имея исходно скомпенсированный МА и состояние АОС, сокращение времени тепловой ишемии в 1,3 раза ($p < 0,05$), общего времени консервации донорского органа в 1,5 раза ($p < 0,05$) во 2-й группе, периоперативно мы не наблюдали статистически значимых изменений рН и $a\text{HCO}_3$ и роста МДА, СМП. Изменения метаболического статуса отразились на функционировании трансплантата – фильтрационной и концентрационной функции почек.

Мы проследили на 246 пациентах частоту отсроченного функционирования трансплантата и ее связь с состоянием КОС, активностью АОС, показателями эндотоксемии как в исходном состоянии, так и на этапах операции ТП. Как показали наши результаты, предпосылками к отсроченной функции трансплантата через 24 часа после ТП могут быть метаболические факторы. Оценка функции трансплантата по уровню снижения креатинина в крови у реципиентов ТП показала, что через 24 часа после операции первично-функционирующий трансплантат имел место у 190 (77,2%) больных, отсроченная функция трансплантата была у 51 (20,8%) больных, дисфункция трансплантата – у 5 (2,0%) больных, из них вследствие острого отторжения – в 2 (0,8%) случаев.

Корреляционный анализ процента снижения уровня креатинина на 1 сутки после операции с параметрами КОС показал, что достоверные связи имелись только для показателя актуального бикарбоната до операции ($r = -0,29$, $p < 0,05$), а с остальными параметрами КОС корреляционные связи были слабыми недостоверными ($p > 0,05$).

С помощью ROC-анализа было определено, что при уровне aHCO_3 менее 19,8 ммоль/л (чувствительность 91,6%, специфичность 55,6%; Youden index $J = 0,472$), и концентрации сывороточного креатинина – более 927 мкмоль/л (чувствительность 90,5%, специфичность 60,5%; Youden index $J = 0,510$), увеличении активности каталазы более 24 мкат/л (с чувствительностью $\text{Ч} = 90,5\%$, специфичностью $\text{С} = 86\%$) до операции, имеется риск отсроченной функции трансплантата.

Как известно, величина площади под характеристической кривой - AUC показывает качество «модели», в данном случае – выбранного теста для оценки его информативности в прогнозировании отсроченной функции ТП. Согласно экспертной шкале оценки AUC при ее величине = 0,9-1,0 – качество модели отличное, при $\text{AUC} = 0,8-0,9$ - очень хорошее, если $\text{AUC} = 0,7-0,8$ - хорошее, 0,6-0,7 - среднее, 0,5-0,6 – неудовлетворительное.

Из показателей метаболического статуса до операции для прогнозирования отсроченной функции ТП информативным оказался уровень креатинина ($AUC=0,77$), актуального бикарбоната $-aHCO_3$ ($AUC=0,67$), активности каталазы ($AUC=0,95$) на 1 этапе наблюдения. Примечательно, что уровень $aHCO_3$ на 2,3,4 этапах операции не имел прогностической ценности для отсроченной функции ТП, т.к. качество «модели» (теста) было неудовлетворительным, о чем свидетельствует площадь под кривой AUC, которая была менее 0,5.

На этапах операции для прогноза отсроченной функции ТП были информативны показатель дефицита оснований ВЕ на 4 этапе ($AUC=0,63$), малонового диальдегида - МДА ($AUC=0,99$) и среднемолекулярных пептидов СМП на 4 и 5 этапе, когда AUC составила 0,79 и 0,76 соответственно.

Эти результаты исследования указывают на связь метаболического ацидоза, выраженности уремии, эндотоксемии, активности антиоксидантной системы крови со стабильностью гомеостаза периоперативно и первичным функционированием почечного трансплантата. На основании полученных данных установлены неиммунологические механизмы позднего включения почечного трансплантата в функционирование: это мембрано-деструктивные процессы в тканях трансплантата, проявившиеся усилением липопероксидации, накоплением МДА и СМП в крови на 1 сутки после операции, резвившиеся за счет неблагоприятного метаболического фона в организме реципиента, как в исходном статусе, так и периоперативно, а также длительности вторичной тепловой ишемии более 45,5 (95%ДИ 37,7-47,1) минут.

Практические результаты исследования состоят в том, что определены патохимические сдвиги в системе регуляции кислотно-основного состояния и гемостаза, пороговые значения метаболических факторов риска отсроченной функции трансплантата почки; доказана

информативность и целесообразность периоперативного мониторинга КОС, гемостаза и эндотоксемии для прогнозирования функции трансплантата почки и выбора тактики профилактики этих нарушений.

Пороговыми уровнями (cut off) для риска отсроченной функции ТП являются: 1) ВЕ более $-5,6$ ммоль/л на 4 этапе; 2) снижение активности каталазы менее 16 мкат/л на 4 этапе ($Ч=93,5\%$, $С=99\%$); 3) концентрация МДА более 10 нмоль/мг белка на 4 этапе ($Ч=99,1\%$, $С=96,4\%$); 4) концентрация СМП более $0,412$ УЕ на 4 этапе ($Ч=68,9\%$, $С=76,1\%$); 5) увеличение СМП более $0,344$ УЕ на 5 этапе ($Ч=86,2\%$, $С=60,9\%$). При этом уровень рН, МДА и СМП крови как в исходном статусе, так и 2,3 этапах операции имели низкую информативность для прогноза отсроченной функции ТП. Таким образом, наше исследование позволило решить ряд актуальных вопросов для улучшения результатов живой родственной трансплантации почки, т.к. раскрыло механизмы нарушений гомеостаза и их компенсации у реципиентов ТП.

ВЫВОДЫ

В результате исследования по диссертационной работе доктора философии (PhD) на тему: «Патохимические аспекты кислотно-основного состояния и гемостаза у реципиентов трансплантации почки» были сформулированы следующие выводы:

1. Метаболический статус у реципиентов трансплантации почки перед операцией характеризуется гипорегенераторной анемией с Hb 88,5-90,1 г/л, гиперкалиемией до 4,7-5,3 ммоль/л, уремией, эндотоксемией с увеличением уровня СМП в 5,3-7,1 раза и МДА – в 1,7-2,2 раза относительно контроля; снижением тромбоцитов до $209-212 \cdot 10^9/\text{л}$, а также фибринолитической активности крови в 3,5-3,9 раза.

2. Патохимические сдвиги в системе КОС у реципиентов ТП на 1 этапе операции включают дефицит актуального бикарбоната на уровне 20,2 ммоль/л (95%ДИ:19,4-21,0); дефицит оснований $\text{BE} = (-5,1)$ (95%ДИ:-4,2- -5,9) ммоль/л; гипероксию при $\text{pO}_2=165,2$ ммHg (95%ДИ:149,0-181,3) и $\text{p50}=87$ ммHg (95% ДИ:77-97), что указывает на наличие МА ацидоза с недостаточностью метаболического компонента регуляции.

3. Недостаточная компенсация МА (уровень HCO_3 менее 19,8 ммоль/л) и напряжение АОС (увеличение активности каталазы более 24мкат/л) на 1 этапе операции ассоциируется с лабильностью гомеостаза периоперативно, особенно после включения трансплантата в кровоток ($\Delta\text{pH}_{2-3}>0,011$) и отсроченной функцией трансплантата в 66,1% случаев.

4. Поддержание стабильности pH крови ($\Delta\text{pH}_{2-3}<0,008$) и низкая интенсивность окислительного стресса периоперативно за счет состоятельности АОС реципиента, а также сокращения времени вторичной тепловой ишемии трансплантата до 35,1 мин (95%ДИ:28,9-36,9), обеспечивают первичное функционирование трансплантата в 80,9% случаев, достижение целевого уровня BE (менее 2,1 ммоль/л) через 24 ч после операции, снижение концентрации креатинина более, чем на 10% от

исходного и указывает на первичную функцию с включением почки в регуляцию гомеостаза.

5. Метаболическими факторами риска отсроченной функции ТП является некомпенсированный метаболический ацидоз, снижение активности АОС в исходном статусе; эндотоксемия, сохраняющаяся на 1 сутки после ТП, дефицит оснований и увеличение МДА после включения трансплантата в кровоток периоперативно.

6. Методом ROC-анализа установлены наиболее информативные показатели для мониторинга и прогноза отсроченной функции почечного трансплантата: на 1 этапе операции это концентрация креатинина, HCO_3^- , активность каталазы; после включения трансплантата в кровоток (3 этап) – это уровень ВЕ, МДА, СМП в крови.

7. Оптимизация лабораторного мониторинга трансплантации почки включает определение параметров КОС периоперативно с акцентом на дефицит оснований ВЕ на 4 этапе, а также определение СМП и активности каталазы до вмешательства и на 1 сутки после операции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для улучшения результатов ТП необходимо проводить лабораторный мониторинг у реципиентов ТП, обращая внимание на параметры aHCO_3 , ВЕ, активность АОС до операции и уровень эндотоксемии после операции.

Стратегия предоперационных мероприятий по коррекции КОС должна быть направлена на снижение продукции протонов водорода, т.к. другие механизмы компенсации и коррекции не могут быть задействованы при терминальной стадии ХБП.

При прогнозировании риска отсроченной функции ТП пороговые уровни наиболее информативных показателей составляют для HCO_3 в исходном статусе – менее 19,8 ммоль/л; для ВЕ на 4 этапе операции - более 5,6 ммоль/л; для каталазы – более 24 мкат/л на 1 этапе и менее 16 мкат/л – на 4 этапе; для СМП – более 0,412 УЕ на 4 этапе и более 0,344 на 1 сутки после ТП.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баймаханов Б.Б., Ж.Н. Кыжыров, М. М. Сахипов, А.Т. Чорманов, Р.П. Ибрагимов, Байдаулетов Ж.Ж., Стамкулов Ф.Т. Совершенствование технологии трансплантации родственной почки // Вестник КазНМУ, №1 – 2013.-С.205-209.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза //М.: Ньамед, 2001-180с.
3. Бурлакова Е.Б. Биоантиоксиданты. Наномир слабых воздействий – «карликов», его законы, общность и различия с миром «гигантов» // Биоантиоксидант: Тез. докл. УШ Междунар. конференции 4-6 окт. 2010. - Москва. - С.69-71.
4. Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б. Трансплантация почки как оптимальный метод лечения хронической болезни почек // Лечебное дело. - 2013.-№3.-С.47-52.
5. Ватазин А.В., Синютин А.А., Зулькарнаев А.Б., Патюков К.А., Кантария Р.О., Крстич М. Метаболические нарушения в интра-и послеоперационном периоде при трансплантации почки // Клиническая нефрология.- 2014.-N 2.-С.56-60.
6. Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Дмитриев А.А. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях // Методические рекомендации, М.: БИ, 1985. - с. 3-6, 9-18.
7. Голухова Е.З., Рябинина М.Н. Современные аспекты антиагрегантной терапии /Креативная кардиология. -2013.- № 1.-С.46-58.
8. Горяйнов В.А., М.М. Каабак, М.М. Морозова, Л.А. Шишло, Н.Н. Бабенко, Зокоев А.К. Формирование донор-специфической иммунотолерантности у реципиентов аллогенных родственных почек // Трансплантология. -2009.-№1.-С.46-49.
9. Готье С. В., С.М. Хомяков. Донорство и трансплантация органов в Российской федерации в 2017 году (X сообщение регистра

российского трансплантологического общества) //Вестник трансплантологии и искусственных органов.-2018.- том XX.- № 2–2018: 6-28.

10. Даминов Б.Т., Шарапов О.Н. Состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической болезнью почек терминальной стадии // Мед. журнал Узбекистана. -2018.-№2.-С.68-71.

11. Данович Г.М. Трансплантация почки: перевод с англ. под ред. Я.Г.Мойсюка // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

12. Зулькарнаев А.Б. Сорбционно-фильтрационные методы экстракорпоральной гемокоррекции при трансплантации почки // Автореф. Д.м.н., Москва, 2015.-42с.

13. Зыблева С.В., Зыблев С.Л., Свистунова Е.А., Кабешев Б.О., Злотникова М.В. Клинико-генетические особенности реципиентов аллотрансплантации почки // Трансплантология и искусственные органы. - 2017.-№16(3). -С.54-61.

14. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов / Под ред. С. В. Готье. – М. – Тверь: ООО «ИздательствоТриада», 2011.

15. Иногамова В.В., Гиясова З.Ш. Факторы риска заболеваний почек и мочевыводящих путей в современных условиях // Молодой ученый. -2016.-№10.-С.486-490.

16. Инфекции в трансплантологии / Под ред. С. В. Готье// М.: Тверь «ООО Издательство Триада», 2010.

17. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики // ГЭОТАР,2007.

18. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение болезней трансплантированной почки» // Москва. -2014.-25с

19. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы //Лабораторное дело. -1988.-№1.- С.16-19.

20. Мазеин Д.А. Оптимизация лабораторного мониторинга при трансплантации почки // Автореф. Дисс. к.м.н., Екатеринбург, 2006.-19с.
21. Маршал В. Дж. Клиническая биохимия (3 издание)// Mosby, «Невский диалект», Санкт-Петербург, 1999.- 367с.
22. Мойсюк Я. Г., Столяревич Е. С., Томилина Н. А. Болезни почечного трансплантата / Нефрология: национальное руководство // под ред. Н. А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. (Серия «Национальные руководства»).
23. Мойсюк Я.Г. Трансплантация почки от живого родственного донора // Учебно-методическое пособие. Москва. -2018.-60с.
24. Мойсюк Я.Г., Томилина Н.А., Столяревич Е.С., Прокопенко Е.И., Сушков А.И. Иммуносупрессивная терапия после трансплантации почки/ Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей/ под ред. С.В. Готье, Я.Г. Мойсюка // М.: Е-нота,2014.
25. Моррисон В.В., Чеснокова Н.П., Бизенкова М.Н. Кислотно-основное состояние: типовые нарушения кислотно-основного состояния // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3-2. – С. 273-278.
26. Мусил Я., Новакова О., Кунц К. Современная биохимия в схемах //М.: «Мир». -1984.-214с.
27. Назиров Ф.Г., Бахритдинов Ф. Ш., Собиров Ж.Г., Суюмов А.С., Маткаримов З.Т., Ахмедов А.Р., Махмудов К.О., Ибрагимов С.Х., Саатова У.М. Анализ потребности в трансплантации почки у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью в Республике Узбекистан // Медицинский журнал Узбекистана. 2019, № 4.-С. 2 – 6.
28. Назиров Ф.Г., Ибадов Р.А., Бахриддинов Ф.Ш., Суюмов А.С., Маткаримов З.Т., Ибрагимов С.Х. Медико-социальные аспекты родственной трансплантации почки в Республике Узбекистан // Медицинский журнал Узбекистана. -2017.-№6.-С.34-43.

29. Очерки клинической трансплантологии / Под ред. С.В. Готье. – М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009.
30. Пикиреня А., Пиров Б.С., Коротков С.В., Калачик О.В., Дзядзько А.М., Руммо О.О. Становление и развитие трансплантации органов в Республике Беларусь // Хирургия. Восточная Европа. — 2016.— №2.— С. 98-106.
31. Российское трансплантологическое общество. Прижизненное донорство почки: национальные клинические рекомендации. 2016.-50с http://transpl.ru/files/rto/pozhiznennoe_donorstvo_pochki.
32. Селезнев А.В., Давыдкин И.Л., Жуйкова М.В., Козлова Н.С. Состояние системы гемостаза при осложнениях после трансплантации почки // Вестник РУДН. -2010.-№3.-С.126-128.
33. Синютин А.А., Ватазин А.В., А.Б. Зулъкарнаев, Р.О. Кантария, Крстич М. Применение плазмафереза для коррекции функциональных нарушений и расстройств микроциркуляции почечного аллотрансплантата в раннем послеоперационном периоде // Нефрология, 2013.- Том 17. №4.- С.83-88.
34. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. // Современные методы в биохимии / Под ред. акад. АМН СССР В.Н. Ореховича. - М.: Медицина, 1977.- С. 66-68.
35. Суслов В.В., Гриценко С.Н. Особенности анестезии и интенсивной терапии при аллотрансплантации почки // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаяєва Том 13, №2, 2012.- С.34-39.
36. Тепаев Р.Ф., Ластовка В.А., Пыталь А.В., Савлук А.В. Метаболический ацидоз: диагностика и лечение // Педиатрическая фармакология. - 2016.-№13 (4). -С. 385-389.
37. Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре /под ред. М.Ш. Хубутія.-М.: АирАрт,2011.-130с.

38. Хубутя М.Ш., Магилевец В.М. Анестезии при трансплантации донорской почки: учебное пособие для системы послевузовского образования // М.,2011.-139с.
39. Шаршаткин А.В., О.В. Азаренкова, Я.Г. Мойсюк Анализ отдаленных результатов трансплантации почки от живого родственного донора // Медицинский альманах (спецвыпуск). -2008.-С34-36.
40. Abbas F, El Kossi M, Kim JJ, Sharma A, Halawa A Thrombotic microangiopathy after renal transplantation: Current insights in *de novo* and recurrent disease// World J Transplant. 2018 Sep 10;8(5):122-141. doi: 10.5500/wjt. v8. i5.122.
41. Abbruzzese ThA, Tilney NL. Renal transplant surgery, perioperative care and postoperative complications // Clinical nephrology, Dialysis, Transplantation (at Malluche et al. edition), 2005.Chapter-3.-P.1-16.
42. Abramowitz MK, Hostetter TH, Melamed ML: Lower serum bicarbonate and a higher anion gap are associated with lower cardiorespiratory fitness in young adults // Kidney Int, 2012.- 81: 1033–1042.
43. Adamczak M, Masajtis-Zagajewska A, Mazanowska O, Madziarska K, Stompór T, Więcek A. Diagnosis and Treatment of Metabolic Acidosis in Patients with Chronic Kidney Disease - Position Statement of the Working Group of the Polish Society of Nephrology // Kidney Blood Press Res. 2018;43(3):959-969. doi: 10.1159/000490475. Epub 2018 Jun 7.
44. Alcázar Arroyo R Electrolyte and acid-base balance disorders in advanced chronic kidney disease //Nefrologia. 2008;28Suppl 3:87-93.
45. Alechinsky Louise, Frederic Favreau, Petra Cechova, Sofiane Inal, Pierre-Antoine Faye, Cecile Ory, Raphaël Thuillier, Benoit Barrou, Patrick Trouillas, Jerome Guillard and Thierry Hauet T. Acid Improves Renal Function Recovery after Renal Warm Ischemia–Reperfusion in a Rat Model // Biomolecules 2020, 10, 439; doi:10.3390/biom10030439.
46. Arslantas R, Dogu Z, Cevik BE. Normal Saline Versus Balanced Crystalloid Solutions for Kidney Transplantation //Transplant Proc. 2019

Sep;51(7):2262-2264. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.03.050. Epub 2019 Aug 8.

47. Ashurst IVM, Yaqoob M. A randomized trial to study the effect of bicarbonate supplementation on the rate of progression of renal failure and nutritional status in chronic kidney disease stage 4 and 5 patients // *J Am SocNephrol*. 2006; 17:37A.

48. Bailey JL, Zheng B, Hu Z, Price SR, Mitch WE. Chronic kidney disease causes defects in signaling through the insulin receptor substrate/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway: implications for muscle atrophy // *J Am SocNephrol*. 2006; 17:1388–1394.

49. Berend K, de Vries APJ, Gans ROB. Physiological approach to assessment of acid–base disturbances // *N Engl J Med* 2014; 371: 1434-45.

50. Berend K. Diagnostic Use of Base Excess in Acid–Base Disorders // *N Engl J Med*, 2018;378: 1419-28.DOI: 10.1056/NEJMra1711860.

51. Blackhall M.L., Coombes J.S., Fassett R. The relationship between antioxidant supplements and oxidative stress in renal transplant recipients: a review // *ASAIO J.* – 2004. – Vol. 50(5). – P. 451–457.

52. Burtis A. et al. *Tietz Textbook of clinical chemistry*, 4th ed AACC, 2008.

53. Burton G.J, Jauniaux E. Oxidative stress // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2011. – Vol. 25(3). – P. 287–299.

54. Bushinsky DA¹, Hostetter T², Klaerner G³, Stasiv Y³, Lockey C³, McNulty S³, Lee A³, Parsell D⁴, Mathur V⁵, Li E⁶, Buysse J³, Alpern R. Randomized, Controlled Trial of TRC101 to Increase Serum Bicarbonate in Patients with CKD // *Clin J Am SocNephrol*. 2018 Jan 6;13(1):26-35. doi: 10.2215/CJN.07300717. Epub 2017 Nov 4.

55. Bello Aminu K, Adeera Levin, Meaghan Lunney, Mohamed A Osman,⁴ Feng Ye, Gloria E Ashuntantang,⁵ Ezequiel Bellorin-Font,⁶ Mohammed Benghanem Gharbi, Sara N Davison, Mohammad Ghnaimat, Paul Harden, Htay Htay, Vivekanand Jha et al. Status of care for end stage kidney

disease in countries and regions worldwide: international cross-sectional survey // BMJ 2019;367: 15873 | doi: 10.1136/bmj. 15873.

56. Calixto Fernandes M-H, Thomas Schrickler¹, Sheldon Magder and Roupén Hatzakorzian Perioperative fluid management in kidney transplantation: a black box // Critical Care (2018) 22:14-DOI 10.1186/s13054-017-1928-2.

57. Campos L, Parada B, Furriel F, Castelo D, Moreira P, Mota A. Do intraoperative hemodynamic factors of the recipient influence renal graft function? Transplant Proc. 2012;44(6):1800–3. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.05.042.

58. Capusa C., Stefan G., Stancu S., Lipan M., Tsur L-D, Mircescu G. Metabolic acidosis of chronic kidney disease and subclinical cardiovascular disease markers Friend or foe? // Medicine. - 2017.-№96.-P.47-56.

59. Castillo-Rodriguez E¹, Fernandez-Prado R, Martin-Cleary C, Pizarro-Sánchez MS, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Fernandez-Fernandez B, Ortiz A. Kidney Injury Marker 1 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Chronic Kidney Disease // Nephron. 2017;136(4):263-267. doi: 10.1159/000447649. Epub 2016 Oct 22.

60. Chen A, Dong L, Leffler NR, Asch AS, Witte ON, Yang LV: Activation of GPR4 by acidosis increases endothelial cell adhesion through the cAMP/Epac pathway // PLoS ONE, 2011.-6: e27586.

61. Chen W¹, Levy DS², Abramowitz MK. Acid Base Balance and Progression of Kidney Disease // Semin Nephrol. 2019 Jul;39(4):406-417. doi: 10.1016/j.semnephrol. 2019.04.009.

62. Choi J, Bano A, Azzi J Biomarkers in Solid Organ Transplantation // Clin Lab Med. 2019 Mar;39(1):73-85. doi: 10.1016/j.cll.2018.11.003.

63. Cicora F, Petroni J, Roberti J. Prophylaxis of Pulmonary Embolism in Kidney Transplant Recipients // Curr Urol Rep. 2018 Feb 23;19(2):17. doi: 10.1007/s11934-018-0759-2.PMID: 29476267 Review.

64. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report // Am J Kidney Dis 2014; 63: A7.

65. Colvin R.B., Nickeliet V. Renal allograft pathology/ Jenette J.C. et al (eds)// *Heptinstalls Pathology of the kidney.* – Philadelphia: Lippincott-Raven, 2006. – P.1348-1490.
66. Corona Daniela, Burcin Ekser, Rossella Gioco, Massimo Caruso, Chiara Schipa, Pierfrancesco Veroux, Alessia Giaquinta, Antonio Granata and Veroux M. Heme-Oxygenase and Kidney Transplantation: A Potential for Target Therapy? // *Biomolecules* 2020, 10, 840; doi:10.3390/biom10060840.
67. Crépin T, Legendre M, Carron C, Vachey C, Courivaud C, Rebibou JM, Ferrand C, Laheurte C, Vauchy C, Gaiffe E, Saas P, Ducloux D, Bamoulid J. Uraemia-induced immune senescence and clinical outcomes in chronic kidney disease patients // *Nephrol Dial Transplant.*- 2018 Sep 6. doi: 10.1093/ndt/gfy276.
68. Davis JW, Dirks RC, Kaups KL, Tran P. Base deficit is superior to lactate in trauma // *Am J Surg* 2018 January 31.
69. De Filippi C. R., S. L. Seliger, S. Maynard, R. H. Christenson Impact of renal disease on natriuretic peptide testing for diagnosing decompensated heart failure and predicting mortality // *Clinical Chemistry*, vol. 53, no. 8, pp. 1511–1519, 2007.
70. Deepika Jain, Danny B Haddad, Narender Goel Choice of dialysis modality prior to kidney transplantation: Does it matter? // *World J Nephrol* 2019 January 21; 8(1): 1-10.
71. Djamali A, Singh T, Melamed ML, Stein JH, Aziz F, Parajuli S, Mohamed M, Garg N, Mandelbrot D, Wesson DE, Astor BC. Metabolic Acidosis 1 Year Following Kidney Transplantation and Subsequent Cardiovascular Events and Mortality: An Observational Cohort Study // *Am J Kidney Dis.* - 2019 Jan 28. pii: S0272-6386(19)30002-2. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.12.023.
72. Dobre M, Mahboob R. and Thomas H. Hostetter. Current Status of Bicarbonate in CKD // *J Am SocNephrol.*, 2015 .-Mar; 26(3): 515–523.

73. Dobre M, Yang W, Chen J, Drawz P, Hamm LL, Horwitz E, Hostetter T, Jaar B, Lora CM, Nessel L, Ojo A, Scialla J, Steigerwalt S, Teal V, Wolf M, Rahman M, CRIC Investigators: Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: A report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study // *Am J Kidney Dis* 2013.
74. Dodds D. *Clinical chemistry user handbook*, version 8, NHS General, 2012.
75. DuBay DA¹, Su Z², Morinelli TA¹, Baliga P¹, Rohan V¹, Bian J², Northrup D³, Pilch N⁴, Rao V¹, Srinivas TR⁵, Mauldin PD², Taber DJ. Development and future deployment of a five-year allograft survival model for kidney transplantation // *Nephrology (Carlton)*.2018 Sep 9. doi: 10.1111/nep.13488.
76. Early urological complications after kidney transplantation: An overview // *World J Transplant*. 2018 Sep 10;8(5):142-149. doi: 10.5500/wjt.v8.i5.142.
77. Eustace JA, Astor B, Muntner PM, Ikizler TA, Coresh J: Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease // *Kidney Int*, 2004.-65: 1031–1040.
78. Evenepoel P: Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients // *Semin Nephrol* 2013; 33:191-203.
79. Farrugia D, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, Sharif A. Death within the first year after kidney transplantation – an observational cohort study // *Transpl Int*.- 2014; 27: 262.
80. Faucher Quentin, Hugo Alarcán, Pierre Marquet and Chantal Le Guellec B. Effects of Ischemia-Reperfusion on Tubular Cell Membrane Transporters and Consequences in Kidney Transplantation // *J. Clin. Med.* 2020, 9, 2610; doi:10.3390/jcm9082610.
81. Freitas MHB, Lima LC, Couceiro TCM, Silva WBD, Andrade JM, Freitas MHB. Perioperative factors associated with delayed graft function in

renal transplant patients //J Bras Nefrol. 2018 Oct-Dec;40(4):360-365. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0020. Epub 2018 Aug 13.

82. George JA¹, Gounden V². Novel glomerular filtration markers //AdvClin Chem.2019;88:91-119. doi: 10.1016/bs.acc.2018.10.005. Epub 2018 Nov 16.

83. Georges B, Huart J, Krzesinski JM, Jouret F. Screening and management of metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease // Rev Med Suisse. 2018 Aug 22;14(615):1455-1458.

84. Goluza E, Topalović MG, Hudolin T, Konosić S, Kocman IB, Perić M. Disorders of hemostasis in chronic renal failure and renal transplantation // Acta Med Croatica. 2011;65(4):337-47. PMID: 22359906 Review. Croatian.

85. Gonzalez-Castro A¹, Ortiz-Lasa M², Peñasco Y², González C², Blanco C², Rodriguez-Borregan JC². Choice of fluids in the perioperative period of kidney transplantation // Nefrologia. 2017 Nov - Dec;37(6):572-578. doi: 10.1016/j.nefro.2017.03.022.

86. González-Castro A¹, Ortiz-Lasa M², Rodriguez-Borregan JC², Rodrigo Calabia E³, Ruiz San Millan JC³, Dierssen Soto T⁴. Influence of Proportion of Normal Saline Administered in the Perioperative Period of Renal Transplantation on Kalemia Levels //Transplant Proc. 2018 Mar;50(2):569-571. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.06.040.

87. Grupper A^{1,2}, Angel Y³, Baruch A^{4,5}, Schwartz IF⁵, Schwartz D⁵, Nakache R⁴, Goykhman Y⁴, Katz P⁴, Nachmany I⁴, Lubezky N⁴, Weinstein T⁵, Shashar M^{5,6}, Ben-Bassat OK⁵, Berliner S³, Rogowski O³, Zeltser D³, Shapira I³, Shenhar-Tsarfaty S Long term metabolic and renal outcomes of kidney donors compared to controls with excellent kidney function.// BMC Nephrol. 2019 Jan 31;20(1):30. doi: 10.1186/s12882-019-1214-4.

88. Guillaume A¹, Queruel V², Kabore R³, Leffondre K³, Couzi L⁴, Moreau K⁴, Bensadoun H², Robert G², Ferriere JM², Alezra E², Bernhard JC². Risk Factors of Early Kidney Graft Transplantectomy//Transplant

Proc. 2019 Dec;51(10):3309-3314. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.07.027.
Epub 2019 Nov 13.

89. Gutierrez, M O. M. Mannstadt, Isakova T. Fibroblast 'growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis // The New England Journal of Medicine, vol. 359, no. 6, pp. 584–592, 2008.

90. Hadimioglu N., ImanSaadawy, TayyupSaglam, ZekiErtug, AyhanDinckan The Effect of Different Crystalloid Solutions on Acid-Base Balance and Early Kidney Function After Kidney Transplantation // International Anesthesia Research Society. - 2008.-Vol. 107:264-269.

91. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, Roussel AM, Favier A, Briancon S (2004). "The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals". *Arch Intern Med* **164** (21): 2335–42. DOI:10.1001/archinte.164.21.2335. PMID 15557412).

92. Jain D, Haddad DB, Goel N. Choice of dialysis modality prior to kidney transplantation: Does it matter? //World J Nephrol 2019; 8(1): 1-10URL: <https://www.wjgnet.com/2220-6124/full/v8/i1/1.htm>DOI: <https://dx.doi.org/10.5527/wjn.v8.i1.1>

93. Jarczyk J, Yard BA², Hoeger S. The Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway as a Conceptual Framework to Treat Inflammation-Mediated Renal Injury //Kidney Blood Press Res. 2019;44(4):435-448. doi: 10.1159/000500920. Epub 2019 Jul 15.

94. Jo HA, Han SS, Lee S, Kim JY, Yang SH, Lee H, Yang J, Lee JP, Joo KW, Lim CS, Kim YS, Ahn C, Han JS, Kim DK. The association of tumor necrosis factor superfamily 13 with recurrence of immunoglobulin A nephropathy in living related kidney transplantation // BMC Nephrol. 2019 Jan 31;20(1):33. doi: 10.1186/s12882-019-1222-4.

95. Joachim E, Gardezi AI, Chan MR, Shin JI, Astor BC, Waheed S. Association of Pre-Transplant Dialysis Modality and Post-Transplant Outcomes:

A Meta-Analysis // *Perit Dial Int.* 2017 May-Jun;37(3):259-265. doi: 10.3747/pdi.2016.00011. Epub 2016 Dec 22.

96. Juern J, Khatri V, Weigelt J. Base excess: a review. // *J Trauma Acute Care Surg*, 2012; 73: 27-32.

97. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 2009. 9 Suppl 3: p. S1-155.

98. Khaybullina Z.R. Synthetic antioxidants and its effects in ultra low concentrations, probability of cardio protection by membrane stabilization (memories of my teachers – academician U.K. Ibragimov and E.B. Burlakova is denoted) // *J Cardiol&CardiovascTher* 2017; 4(5): 555647. DOI: 10.19080/JOCCT.2017.04.555647. JOCCT.MS.ID.555647 (2017)

99. Khwaja A. KDIGO guidelines for care of the kidney transplant recipient // *Nephron.Clin. Pract.* -2010.-№116 (1). -P.c27-8.

100. Kidney Disease Improving Global Outcomes Work Group: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney IntSuppl* 2013.- 3: 1–150.

101. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // *Kidney Int Suppl* 2009; 113: S1–S130.

102. *Kidney transplantation: principles and practice.* 6th ed. / Ed. by Sir Peter J. Morris and Stuart J. Knechtle // Philadelphia Elsevier Saunders, 2008.

103. Klammt S., Wojak H.J., Mitzner A. et al. Albumin-binding capacity (ABiC) is reduced in patients with chronic kidney disease along with an accumulation of protein-bound uraemic toxins // *Nephrol Dial Transplant.* – 2012. – Vol. 27(6). – P. 2377–2383.

104. Koen D. W. Hendriks, Isabel M. A. Brüggewirth, Hanno Maassen, Albert Gerding, Barbara Bakker, Robert J. Porte, Robert H. Henning and Leuvenink H.G. D. Renal temperature reduction progressively favors mitochondrial ROS production over respiration in hypothermic kidney

preservation // *J Transl Med* (2019) 17:265 <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2013-1>.

105. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management // *Nat Rev Nephrol*. 2010 May;6(5):274-85. doi: 10.1038/nrneph.2010.33. Epub 2010 Mar 23.

106. Kraut JA, Madias NE. Metabolic Acidosis of CKD: An Update// *Am J Kidney Dis*. 2016 Feb;67(2):307-17. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.08.028. Epub 2015 Oct 23.

107. Kuro-O M. Phosphate and klotho // *Kidney International*. -2011, vol.79, supplement 121, pp. S20–S23.

108. Laboux T, Azar R. Dietary control of metabolic acidosis in chronic kidney disease // *Nephrol Ther*. 2019 Dec;15(7):491-497. doi: 10.1016/j.nephro.2018.12.001. Epub 2019 May 2.

109. *Leninger principles of biochemistry*, 7 editions. D.L. Nelson, M.M. Cox., New York, 2019.

110. Lentine K.L., Kasiske B.L., Levey A.S., Adams P.L., Alberu J, Bakr M.A., Gallon L., Garvey C.A. et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors // *Transplantation*. -2017.- Vol.101 (8S Suppl.1).-P/S1-109.

111. Lim JH, Cho JH, Jung HY, Choy JY, Park SH, Kim YL Excellent outcome after desensitization in high immunologic risk kidney transplantation // *PLoS One*. 2019 Sep 24; 14(9): e0222537.

112. Lo Sorena B., Richard T. Blaszak, Parajuli N. Targeting Mitochondria during Cold Storage to Maintain Proteasome Function and Improve Renal Outcome after Transplantation// *Int. J. Mol. Sci*. 2020, 21, 3506; doi:10.3390/ijms21103506.

113. Lobb Ian, Amy Mok, Zhu Lan, Weihua Liu, Bertha Garcia§ and Alp Sener. Supplemental hydrogen sulphide protects transplant kidney function and prolongs recipient survival after prolonged cold ischaemia–reperfusion injury by mitigating renal graft apoptosis and inflammation // *B J U*

114. Loupy A, Aubert O, Orandi BJ, Naesens M, Bouatou Y, Raynaud M, Divard G, Jackson AM, Viglietti D, Giral M, Kamar N, Thaunat O, Morelon E, Delahousse M, Kuypers D, Hertig A, Rondeau E, Bailly E, Eskandary F, Böhmig G, Gupta G, Glotz D, Legendre C, Montgomery RA, Stegall MD, Empana JP, Jouven X, Segev DL, Lefaucheur C. Prediction system for risk of allograft loss in patients receiving kidney transplants: international derivation and validation study // *BMJ*. 2019 Sep 17;366:l4923. doi: 10.1136/bmj.l4923.

115. Lu Z, Wang F, Liang M. SerpinC1/Antithrombin III in kidney-related diseases // *Clin Sci (Lond)*. 2017 May 1;131(9):823-831. doi: 10.1042/CS20160669.PMID: 28424376 Free PMC article. Review.

116. Malyszko J, Koc-Zorawska E, Kozminski P, Matuszkiewicz-Rowinska J, Malyszko JS. Underrecognition and Underestimation of Disturbances in Calcium-Phosphate Balance in Kidney Transplant Recipients // *Transplant Proc*. 2018.-№50(6):1790-1793.doi:10.1016/j.transproceed.2018.02.155.

117. Mandelbrot DA, Reese PP, Garg N, Thomas CP, Rodrigue JR, Schinstock C, Doshi M, Cooper M, Friedewald J, Naik AS, Kaul DR, Ison MG, Rocco MV, Verbesey J, Hladunewich MA, Ibrahim HN, Poggio ED. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors // *Am J Kidney Dis*. 2020 Jan 20.pii: S0272-6386(19)31117-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.005.

118. Marco LD, Bellasi A., Raggi P. Cardiovascular Biomarkers in Chronic Kidney Disease: State of Current Research and Clinical Applicability // *Hindawi Publishing Corporation Disease Markers*. -2015, ID 586569, 16 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/586569>.

119. Mc Cord J. M., J.C. Marecki, Handler J.A., Thurman R.G. Superoxide Dismutase and Catalase // *Free Radic Biol Med*.- 2010.- №47(3). - P.219-227.

120. Mehta R.L. Renal-Replacement Therapy in the Critically Ill — Does Timing Matter? // *N Engl J Med*, 2016.-№375;2:175-176.

121. Mella A¹, Gallo E¹, Messina M¹, Caorsi C², Amoroso A², Gontero P³, Verri A⁴, Maletta F⁵, Barreca A⁵, Fop F¹, Biancone L⁶ Treatment with plasmapheresis, immunoglobulins and rituximab for chronic-active antibody-mediated rejection in kidney transplantation: Clinical, immunological and pathological results // *World J Transplant*. 2018 Sep 10; 8(5): 178–187.

122. Menon V, Tighiouart H, Vaughn NS, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Greene T, Sarnak MJ: Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD // *Am J Kidney Dis* 2010.-56: 907–914,

123. Messa PG, Alfieri C, Vettoretti S. Metabolic acidosis in renal transplantation: neglected but of potential clinical relevance. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(5):730–6. doi: 10.1093/ndt/gfv098. [PubMed:25934992].

124. Michal Wszola, Natalia Olszewska, Marta Serwanska-Swietek, Robert Kuthan, Dariusz Kawecki, Andrzej Berman, Piotr Domagała, Artur Kwiatkowski, Andrzej Chmura Reoperation in Early Kidney Post-transplant Period as a Strong Risk Factor of Surgical Site Infection Occurrence////Transplantation proceeding <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.05.018>Get rights and content

125. Michara M., Uchiyama M., Fukuzava K. Thiobarbituric acid value on fresh homogenate of rat as a parameter of lipid peroxidation in aging, CCL4 intoxication, and vitamin E deficiency // *Biochem. Med.*- 1980. Vol. 23. №3.- P. 302-311.

126. Mirzaee M ,Hojjat Zeraati J., Mahmoodi M., Kazem Mohammad, Abbas Etminan, Mohammad Hasan Dehghani Firouzabadi, Simindokht Habibzade, Haghparast M. Short-term and Long-Term Survival of Kidney Allograft: Cure Model Analysis // *Iran J Kidney Dis*,2014, №8(3):225-230.

127. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Definition, evaluation, and

classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO // *Kidney Int* 2006;69:1945-1953.

128. Mohamedali Mohamed, Srikanth Reddy Maddika, Anix Vyas, ViswanathanIyer, and PramilCheriyath Thyroid Disorders and Chronic Kidney Disease // Hindawi Publishing Corporation International Journal of Nephrology Volume 2014, Article ID 520281, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/520281>.

129. Morris P, Knechtle S. Kidney transplantation – principle and practice. // 7-th ed. Oxford: Saunders, 2013.-346p.

130. Mota AP, Alpoim PN, de Figueiredo RC, Simões e Silva AC, Gomes KB, Dusse LM. Hemostatic Parameters according to Renal Function and Time after Transplantation in Brazilian Renal Transplanted Patients // *Dis Markers*. 2015; 2015:472750. doi: 10.1155/2015/472750. Epub 2015 Jul 1. PMID: 26229221 Free PMC article.

131. Mulley WR^{1,2}, Huang LL¹, Ramessur Chandran S^{1,2}, Longano A³, Amos LAR^{1,2}, Polkinghorne KR^{1,2,4}, Nikolic-Paterson DJ^{1,2}, Kanellis JLong-term graft survival in patients with chronic antibody-mediated rejection with persistent peritubular capillaritis treated with intravenous immunoglobulin and rituximab//*Clin Transplant*. 2017 Sep;31(9). doi: 10.1111/ctr.13037. Epub 2017 Jul 13.

132. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH: Increased ammoniogenesis as a determinant of progressive renal injury // *Am J Kidney Dis*,1991.-17: 654–657,

133. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, Jolly SE, Wehbe E, Raina R, Simon JF, Srinivas TR, Jain A, Schreiber MJ, Jr, Nally JV, Jr: Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease // *Clin J Am SocNephrol*,2011.-6: 2395–2402.

134. Nazirov F, Bakhriddinov F, Ibadov R, Matkarimov Z, Ibragimov S. Characteristics and early clinical outcomes of patients undergoing living-related

kidney transplantation // *Journal of Life Science and Biomedicine*, 2019, 9(4): 96-101.

135. Nessler N^{1,2,3}, Rached A⁴, Ross JT⁵, Launey Y^{4,6}, Vigneau C⁷, Bensalah K⁸, Beloeil H^{4,6,9}, Mallédant Y^{4,6}, Garlantezec R^{10,11}, Seguin P Association between perioperative normal saline and delayed graft function in deceased-donor kidney transplantation: a retrospective observational study // *Can J Anaesth*. 2020 Jan 27. doi: 10.1007/s12630-020-01577-9. [Epub ahead of print]

136. Ng JC, Leung M, Landsberg D. Evaluation of Heparin Anticoagulation Protocols in Post-Renal Transplant Recipients (EHAP-PoRT Study) // *Can J Hosp Pharm*. 2016 Mar-Apr;69(2):114-21. doi: 10.4212/cjhp.v69i2.1538. Epub 2016 Apr 29. PMID: 27168632 Free PMC article.

137. Nieuwenhuijs-Moeke GJ, van den Berg TAJ, Bakker SJL, van den Heuvel MC, Struys MMRF, Lisman T, Pol RA. Preemptively and non-preemptively transplanted patients show a comparable hypercoagulable state prior to kidney transplantation compared to living kidney donors // *PLoS One*. 2018 Jul 16;13(7): e0200537. doi: 10.1371/journal.pone.0200537. eCollection 2018. PMID: 30011293 Free PMC article. Clinical Trial.

138. Nitsch D., Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M., Djurdjev O., Iseki K, Jassal SK Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis // *BMJ*. 2013; 346: f324. Published online 2013 Jan 29. doi: 10.1136/bmj. f324

139. Noraee N, Fathi M, Golestani Eraghi M, Dabbagh A, Massoudi N. The Effect of Intraoperative Alkali Treatment on Recovery from Atracurium-Induced Neuromuscular Blockade in Renal Transplantation: A Randomized Trial // *Anesth Pain Med*. 2017 Jan 1;7(1):e42660. doi: 10.5812/aapm.42660. eCollection 2017 Feb.

140. O'Hare AM., Choi AI, Bertenthal D., et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18:2758–2765. [PubMed: 17855638]

141. Ohkawa H, Ohishi N, Tagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction // *Anal Biochem.* 1979; 95: 351-358

142. Parajuli S, Lockridge JB, Langewisch ED, Norman DJ, Kujovich JL. Hypercoagulability in Kidney Transplant Recipients // *Transplantation.* 2016 Apr;100(4):719-26. doi: 10.1097/TP.0000000000000887. PMID: 26413991 Review.

143. Park S., Kang E., Park S., Kim Y.C. Metabolic acidosis and long term clinical outcomes in kidney transplant recipients // *J Am Soc Nephrol.* 2017.-28: 1886–1897,. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016070793>.

144. Paschoalin RP., Torregrosa JV., Sánchez-Escuredo A, Barros X, Durán CE, Campistol JM. Cinacalcet treatment for stable kidney transplantation patients with hypercalcemia due to persistent secondary hyperparathyroidism: a long-term follow-up // *Transplant Proc.* 2012 Nov;44(9):2588-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.09.049.

145. Pawlicki J., L Cierpka, R Król, Ziaja J. Risk Factors for Early Hemorrhagic and Thrombotic Complications After Kidney Transplantation // *Transplant Proc.* 2011 Oct;43(8):3013-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.07.018. PMID: 21996213
DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.07.018

146. Perez JD, Sakata MM, Colucci JA, Spinelli GA, Felipe CR, Carvalho VM, Cardozo KH, Medina-Pestana JO, Tedesco-Silva H Jr, Schor N, Casarini DE. Plasma proteomics for the assessment of acute renal transplant rejection // *Life Sci.* 2016 Aug 1;158:111-20. doi: 10.1016/j.lfs.2016.06.029. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27393492.

147. Piotti G, Gandolfini I, Palmisano A and Maggiore U. Metabolic risk profile in kidney transplant candidates and recipients // *Nephrol Dial Transplant.* 2018.-№ 1–13 doi: 10.1093/ndt/gfy151

148. Pochineni V¹, Rondon-Berrios H. Electrolyte and Acid-Base Disorders in the Renal Transplant Recipient // *Front Med (Lausanne).* 2018 Oct 2;5:261. doi: 10.3389/fmed.2018.00261. eCollection 2018.

149. Podkowińska Alina, Dorota Formanowicz Chronic Kidney Disease as Oxidative Stress- and Inflammatory-Mediated Cardiovascular Disease// Antioxidants 2020, 9, 752; doi: 10.3390/antiox 9080752 www.mdpi.com/journal/antioxidants

150. Pourafshar N1, Pourafshar S1, Soleimani M. Urine Ammonium, Metabolic Acidosis and Progression of Chronic Kidney Disease //Nephron. 2018;138(3):222-228. doi: 10.1159/000481892. Epub 2017 Oct 19

151. Raphael KL, Isakova T, Ix JH, Raj DS, Wolf M, Fried LF, Gassman JJ, Kendrick C, Larive B, Flessner MF, Mendley SR, Hostetter TH, Block GA, Li P, Middleton JP, Sprague SM, Wesson DE, Cheung AK. A Randomized Trial Comparing the Safety, Adherence, and Pharmacodynamics Profiles of Two Doses of Sodium Bicarbonate in CKD: the BASE Pilot Trial // J Am Soc Nephrol. 2020 Jan;31(1):161-174. doi: 10.1681/ASN.2019030287. Epub 2019 Dec 17.

152. Ray SC¹, Baban B², Tucker MA³, Seaton AJ¹, Chang KC¹, Mannon EC¹, Sun J¹, Patel B¹, Wilson K¹, Musall JB¹, Ocasio H¹, Irsik D¹, Filosa JA¹, Sullivan JC¹, Marshall B⁴, Harris RA³, O'Connor PM. Oral NaHCO₃ Activates a Splenic Anti-Inflammatory Pathway: Evidence That Cholinergic Signals Are Transmitted via Mesothelial Cells //J Immunol. 2018 May 15;200(10):3568-3586. doi: 10.4049/jimmunol.1701605. Epub 2018 Apr 16.

153. Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streather C, Kaski JC: Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease—a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients // Atherosclerosis, 2011.- 216: 446–451.

154. Reidy K, Hyun Mi Kang, HostetterTh, Susztak K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease // J Clin Invest. 2014; 124(6): 2333–2340 doi:10.1172/JCI72271.

155. Reine TM, Lanzalaco F, Kristiansen O, Enget AR, Satchell S, Jenssen TG, Kolset SO. Matrix metalloproteinase-9 mediated shedding of

syndecan-4 in glomerular endothelial cells //Microcirculation, 2019 Jan 31:e12534. doi: 10.1111/micc.12534.

156. Ricotta C, Cintorino D, Pagano D, Bonsignore P, Piazza S, di Francesco F, Li Petri S, Tropea A, Calamia S, Salis P, Luca A, Gruttadauria S⁴ Enhanced Recovery after Implementation of Surgery Protocol in Living Kidney Donors: The ISMETT Experience //Transplant Proc. 2019 Nov;51(9):2910-2913. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.04.089. Epub 2019 Oct 9.

157. Roderick P, Willis NS, Blakeley S, Jones C, Tomson C. Correction of chronic metabolic acidosis for chronic kidney disease patients. Cochrane Database Syst Rev. 2007:CD001890. [PubMed: 17253467].

158. Samir N. Shah, Matthew Abramowitz, Thomas H. Hostetter, Michal L. Melamed. Serum Bicarbonate Levels and the Progression of Kidney Disease: A Cohort Study // Am J Kidney Dis. 2009 August; 54(2): 270–277. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.02.014.

159. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // Circulation 2003; 108: 2154.

160. Seifter JL. Integration of acid–base and electrolyte disorders. // N Engl J Med 2014; 371: 1821-31.

161. Sen I, Thomas S, Arya VK, Minz M. Preinduction hemodynamic fluctuations in renal transplant recipients-Comparison of two combined anesthesia regimens. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2014;25(6):1232–9. doi:

162. Shin HS¹, Grgic I², Chandraker A. Novel Targets of Immunosuppression in Transplantation // Clin Lab Med. 2019 Mar;39(1):157-169. doi: 10.1016/j.cll.2018.10.008. Epub 2018 Dec 18.

163. Siener R: Dietary Treatment of Metabolic Acidosis in Chronic Kidney Disease //Nutrients. 2018 Apr 20;10(4). pii: E512. doi: 10.3390/nu10040512.

164. Siggaard-Andersen O, Durst RA, Maas AHJ. Approved recommendation (1984) on physico-chemical quantities and units in clinical chemistry, with special emphasis on activities and activity coefficients. Approved by International Union of Pure and Applied Chemistry and by International Federation of Clinical Chemistry. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 369 - 91.
165. Skiba K, Gojowy D, Szotowska M, Bartmańska M, Kolonko A, Cierpka L, Więcek A, Adamczak M. Metabolic acidosis in patients after kidney transplantation // *Pol Arch Intern Med.*, 2018 Sep 12. doi: 10.20452/pamw.4329.
166. Smalcelj R, Kusec V. Impaired regulation of calcium excretion in kidney transplant recipients // *Wien KlinWochenschr.* 2011 Jun;123(11-12):334-9. doi: 10.1007/s00508-011-1575-6. Epub 2011 Jun 30.
167. Song J, Yu J, Prayogo GW, Cao W, Wu Y, Jia Z, Zhang A. Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology // *Am J Transl Res.* 2019 Mar 15;11(3):1219-1229. eCollection 2019.
168. Soussi David, Jérôme Danion, Edouard Baulier, Frédéric Favreau, Ysé Sauvageon, Valentin Bossard, Xavier Matillon, Frédéric Turpin, El Mustapha Belgsir, Raphaël Thuillier and Hauet T. Vectisol Formulation Enhances Solubility of Resveratrol and Brings Its Benefits to Kidney Transplantation in a Preclinical Porcine Model // *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 2268; doi:10.3390/ijms20092268.
169. Stamenic D, Rousseau A, Essig M, Gatault P, Buchler M, Filloux M, Marquet P, Prémaud A. A Prognostic Tool for Individualized Prediction of Graft Failure Risk within Ten Years after Kidney Transplantation // *J Transplant.* 2019 Apr 8;2019:7245142. doi: 10.1155/2019/7245142. eCollection 2019.
170. Stoumpos S., Jardine A.G., Mark P.B. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation // *Transplant International - Steunstichting ESOT* 28 (2015) 10–21.

171. Tabriziani Hossein, Michael S. Lipkowitz and Nhan Vuong. Chronic kidney disease, kidney transplantation and oxidative stress: a new look to successful kidney transplantation// *Clinical Kidney Journal*, 2018, vol. 11, no. 1, 130–135 doi: 10.1093/ckj/sfx091.

172. Tao Qiu¹, Zhi-Shun Wang, Xiu-Heng Liu, Hui Chen, Jiang-Qiao Zhou, Zhi-Yuan Chen, Min Wang, Guan-Jun Jiang, Lei Wang, Gang Yu, Long Zhang, Ye Shen, Lu Zhang, Li He, Hua-Xin Wang And Wen-Jing Zhang. Effect of ozone oxidative preconditioning on oxidative stress injury in a rat model of kidney transplantation // *Experimental and Therapeutic Medicine* 2017;10-№13: 1948-1955. DOI: 10.3892/etm.2017.4193.

173. Tejchman^K ¹, L Domanski, J Sienko, T Sulikowski, M Kaminski, M Romanowski, K Pabisiak, M Ostrowski, K Ciechanowski Influence of Perioperational Acid-Base Balance Disorders on Early Graft Function in Kidney Transplantation // *Transplantation Proceedings* 39(4):848-51.

174. Textbook of the acid-base and oxygen status of the blood, 2012.

175. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. [Am J Transplant. 2017]

176. The European Renal association – European Dialysis and transplant Association registry annual report 2014: a summary// *Clin Kidney J.* 2017. Apr 10 (2): 154-169. doi: 10.1093/ckj/swf135.

177. Thölking G, Mesters R, Dittrich R, Pavenstädt H, Kümpers P, Reuter S. Assessment of Hemostasis after Plasma Exchange Using Rotational Thrombelastometry (ROTEM) // *PLoS One.* 2015 Jun 29;10(6): e0130402. doi: 10.1371/journal.pone.0130402. eCollection 2015. PMID: 26121484 Free PMC article.

178. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Mao MA, Sakhuja A, Kashani K. U-shape association of serum albumin level and acute kidney injury risk in hospitalized patients// *PLoS One.* 2018 Jun 21;13(6): e0199153. doi: 10.1371/journal.pone.0199153. eCollection 2018.

179. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W^{3,4}, Mao MA¹, Sakhuja A, Erickson SB. Admission hyperphosphatemia increases the risk of acute kidney injury in hospitalized patients // *J Nephrol*. 2018 Apr;31(2):241-247. doi: 10.1007/s40620-017-0442-6. Epub 2017 Oct 3.
180. Tietz N.W. et al. *Clinical Guide to laboratory tests*, 3rd ed.// AACC, 1995.
181. Timmermans S. A., van Paassen P., Cohen Tervaert J. W. Recent advances in the understanding of immune-mediated nephrotic syndrome: diagnostic and prognostic implications // *Expert Rev Clin Immunol*. – 2015. Apr. – Vol. 11, №4. – P. 489-500.
182. Torregrosa JV, Barros X Management of hypercalcemia after renal transplantation // *Nefrologia*. 2013 Nov 13;33(6):751-7. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013. Aug.11888.
183. Treatment of chronic antibody mediated rejection with intravenous immunoglobulins and rituximab: A multicenter, prospective, randomized, double-blind clinical trial // *Am J Transplant*. 2018
184. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // *Int J Biochem Cell Biol*. – 2007.- №39(1).- P. 44-84.
185. van den Berg TAJ, Minnee RC, Lisman T, Nieuwenhuijs-Moeke GJ, van de Wetering J, Bakker SJL, Pol RA. Perioperative antithrombotic therapy does not increase the incidence of early postoperative thromboembolic complications and bleeding in kidney transplantation - a retrospective study // *Transpl Int*. 2019 Apr;32(4):418-430. doi: 10.1111/tri.13387. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30536448 Free PMC article.
186. Van Erp Anne C, Dane Hoeksma, Rolando A. Rebolledo, Petra J. Ottens, Ina Jochmans,3,4 Diethard Monbaliu, Jacques Pirenne, Henri G. D. Leuvenink and Jean-Paul Decuypere. The Crosstalk between ROS and Autophagy in the Field of Transplantation Medicine// *Hindawi Oxidative*

Medicine and Cellular Longevity Volume 2017, Article ID 7120962, 13 pages
<https://doi.org/10.1155/2017/7120962>.

187. Vanholder RC, Glorieux GL. An overview of uremic toxicity // *HemodialInt.* - 2003; 7(2):156–161.

188. Verhoeven JGHP, Boer K, Van Schaik RHN, Manintveld OC, Huibers MMH, Baan CC, Hesselink DA Liquid Biopsies to Monitor Solid Organ Transplant Function: A Review of New Biomarkers // *Ther Drug Monit.* 2018 Oct;40(5):515-525. doi: 10.1097/FTD.0000000000000549.

189. Vickery S., M. C. Webb, C. P. Price, R. I. John, N. A. Abbas, and E. J. Lamb, “Prognostic value of cardiac biomarkers for death in a non-dialysis chronic kidney disease population,” *NephrologyDialysis Transplantation*, vol. 23, no. 11, pp. 3546–3553, 2008.

190. Viglietti D, Loupy A, Aubert O, Bestard O, Duong Van Huyen JP, Taupin JL, Glotz D, Legendre C, Jouven X, Delahousse M, Kamar N, Lefaucheur C. Dynamic Prognostic Score to Predict Kidney Allograft Survival in Patients with Antibody-Mediated Rejection // *J Am SocNephrol.* 2018 Feb;29(2):606-619. doi: 10.1681/ASN.2017070749. Epub 2017 Dec 18.

191. Vivekananthan D.P., Penn M.S., Sapp S.K., Hsu A., Topol E.J. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet.*-2003.-№ 361 (9374): 2017–23. DOI:10.1016/S0140-6736(03)13637-9. PMID 12814711)

192. Voeikov V.L. Reactive oxygen species (ROS) pathogens or sources of vital energy? Part 1. ROS in normal and pathologic physiology of living systems // *J Altern Complement Med.* – 2006.- №12(2). - P.111-118.

193. Wan S, Roberts MA, Mount P. Normal saline versus lower-chloride solutions for kidney transplantation // *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 9;(8):CD010741. doi: 10.1002/14651858.CD010741.pub2.

194. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when?// *ClinChimActa.* 2015 Jan 1;438:350-7. doi: 10.1016/j.cca.2014.08.039. Epub 2014 Sep 3.

195. Wayne PA. Blood gas and pH analysis and related measurements: approved guideline // document of National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2001. –P.C46-70.

196. Weinberg L, Harris L, Bellomo R, Ierino FL, Story D, Eastwood G, Collins M, Churilov L, Mount P.F. Effects of intraoperative and early postoperative normal saline or Plasma-Lyte 148® on hyperkalaemia in deceased donor renal transplantation: a double-blind randomized trial // *Br J Anaesth*. 2017 Oct 1;119(4):606-615. doi: 10.1093/bja/aex163.

197. Wesson D.E., Simoni J., Broglio K., Sheather S. Acid retention accompanies reduced GFR in humans and increases plasma levels of endothelin and aldosterone // *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011.- 300: F830–F837,

198. Wesson DE, Mathur V, Tangri N, Stasiv Y, Parsell D, Li E, Klaerner G, Bushinsky DA. Long-term safety and efficacy of veverimer in patients with metabolic acidosis in chronic kidney disease: a multicentre, randomised, blinded, placebo-controlled, 40-week extension // *Lancet*. 2019 Aug 3;394(10196):396-406. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31388-1. Epub 2019 Jun 24.

199. Wiegand A, Ritter A, Graf N, Arampatzis S, Sidler D, Hadaya K, Müller TF, Wagner CA, Wüthrich RP, Mohebbi N. Preservation of kidney function in kidney transplant recipients by alkali therapy (Preserve-Transplant Study): rationale and study protocol // *BMC Nephrol*. 2018 Jul 13;19(1):177. doi: 10.1186/s12882-018-0956-8

200. Williams B.O. Insights into the mechanisms of sclerostin action in regulating bone mass accrual // *J Bone Miner Res* 2014; 29:24-28.

201. Witham M.D., Lamb E.J. Should chronic metabolic acidosis be treated in older people with chronic kidney disease?// *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Nov;31(11):1796-1802. Epub 2015 Sep 28.

202. Wu D.Y., Shinaberger C.S., Regidor D.L., McAllister C.J., Kopple J.D., Kalantar-Zadeh K. Association between serum bicarbonate and death in

hemodialysis patients: Is it better to be acidotic or alkalotic? // Clin J Am SocNephrol. -2006.-1: 70–78.

203. Wu M.Y., Hsu Y.H., Bai C.H., Lin Y.F., Wu C.H., Tam K.W. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials // Am J Kidney Dis. 2012 Jun;59(6):810-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.11.030. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22226564 Review.

204. Xinyi Hu, Ming Su, Jun Lin, Lei Zhang, Wen Sun, Jian Zhang, Ye Tian and Wei Qiu. Corin Is Downregulated in Renal Ischemia/Reperfusion Injury and Is Associated with Delayed Graft Function after Kidney Transplantation// Hindawi Disease Markers Volume 2019, Article ID 9429323, 8 pages <https://doi.org/10.1155/2019/9429323>.

205. Yaqoob M.M. Acidosis and progression of chronic kidney disease //CurrOpinNephrol Hypertens. -2010.-№ 19: 489–492.

206. Yasuda K, Hayashi M, Murayama M, Yamakita N. Acidosis-induced hypochloremic alkalosis in diabetic ketoacidosis confirmed by the modified base excess method // J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 2390-5.

207. Young-Seon Mederacke, Florian W. Vondran, Sonja Kollrich, Elvira Schulde¹, Roland Schmitt, Michael P. Manns, Jürgen Klempnauer, Reinhard Schwinzer, Fatih Noyan & Elmar Jaeckel. Transient increase of activated regulatory T cells early after kidney transplantation // Scientific reports | (2019) 9:1021 | DOI:10.1038/s41598-018-37218-x.

208. Zegarska J, Hryniewiecka E, Zochowska D, Samborowska E, Jazwiec R³, Maciej K, Nazarewski S, Dadlez M, Paczek L. Evaluation of the Relationship Between Concentrations of Tacrolimus Metabolites, 13-O-Demethyl Tacrolimus and 15-O-Demethyl Tacrolimus, and Clinical and Biochemical Parameters in Kidney Transplant Recipients //Transplant Proc. 2018 Sep;50(7):2235-2239. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.03.025. Epub 2018 Mar 13.

209. Ziegler M.E., Chen T., LeBlanc J.F., Wei X., Gjertson D.W., Li K.C., Khalighi M., Lassman C.R., Veale J.L., Gritsch H.A., Reed EF. Apolipoprotein A1 and C-terminal fragment of α -1 antichymotrypsin are candidate plasma biomarkers associated with acute renal allograft rejection // Transplantation. 2011 Aug 27;92(4):388-95. doi: 10.1097/TP.0b013e318225db6a.PMID: 21730889 Free PMC article.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Hb	-	гемоглобин
Ht	-	гематокрит
MCH	-	среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC	-	средняя концентрация гемоглобина в эритроците
MCV	-	средний объем эритроцита
MPV	-	средний объем тромбоцита
Plt	-	тромбоциты
PDW	-	распределение тромбоцитов по объему
WBC	-	лейкоциты
aHCO ₃	-	актуальный бикарбонат
AOC	-	антиоксидантная система
АФК	-	активные формы кислорода
АЧТВ	-	активированное частичное тромбопластиновое время
BE	-	дефицит оснований
ДИ	-	доверительный интервал
ЗПТ	-	заместительная почечная терапия
КОС	-	кислотно-основное состояние
МА	-	метаболический ацидоз
МДА	-	малоновый диальдегид
МНО	-	международное нормализованное отношение
ПВ	-	протромбиновое время
ПГД	-	программный гемодиализ
p50	-	парциальное давление кислорода, при котором гемоглобин насыщен кислородом на

50%

pO_2	-	парциальное давление кислорода
pCO_2	-	парциальное давление углекислого газа
СКФ	-	скорость клубочковой фильтрации
СМП	-	среднемолекулярные пептиды плазмы крови
ТВ	-	тромбиновое время
ТП	-	трансплантация почки
ФА	-	фибринолитическая активность