

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.03.
РАҚАМЛИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК В.ВОХИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ХИРУРГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

КАРИМОВА НОДИРА МИРАЛИШЕРОВНА

**БУЙРАК ТРАНСПЛАНТАЦИЯСИ ЎТКАЗИЛГАН
РЕЦИПИЕНТЛАРДА КИСЛОТА-АСОС МУВОЗАНАТИ ВА
ГЕМОСТАЗИНИНГ ПАТОКИМЁВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

03.00.01 – Биокимё

**БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2020

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

**Биология фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD) по
биологическим наукам**

**Content of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)
on biology sciences**

Каримова Нодира Миралишеровна

Буйрак трансплантацияси ўтказилган реципиентларда кислота-асос мувозанати ва гемостазининг патокимёвий жиҳатлари 3

Каримова Нодира Миралишеровна

Патохимические аспекты кислотно-основного состояния и гемостаза у реципиентов трансплантации почки 21

Karimova Nodira Miralisherovna

Pathochemical shifts of acid-base balance and hemostasis in kidney transplantation recipients 38

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 41

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.03.
РАҚАМЛИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК В.ВОХИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ХИРУРГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

КАРИМОВА НОДИРА МИРАЛИШЕРОВНА

**БУЙРАК ТРАНСПЛАНТАЦИЯСИ ЎТКАЗИЛГАН
РЕЦИПИЕНТЛАРДА КИСЛОТА-АСОС МУВОЗАНАТИ ВА
ГЕМОСТАЗИНИНГ ПАТОКИМЁВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

03.00.01 – Биокимё

**БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.2.PhD/B425 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика хирургия ихтисослаштирилган тиббиёт илмий-амалий марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки хил тилда (ўзбек тили, рус тили, инглиз тили (резюме)) Илмий кенгаш (www.rscs.uz) ва «Ziyonet» (www.ziyonet.uz) ахборот-маърифий портали веб-саҳифасида жойлаштирилган

Илмий раҳбар:

Хайбуллина Зарина Руслановна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Ходжиметов Абдуғаффор Аҳадович
биология фанлари доктори, профессор

Абдуллаева Муборак Махмусовна
биология фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент врачлар малакасини ошириш институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси хузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгашнинг 2021 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2. Тел/факс (998971) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru. Тошкент тиббиёт академияси, 1-ўқув биносининг мажлислар зали).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот–ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 2-ўқув бино «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел/факс (998978) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2020 йил «_____» _____ да тарқатилди.

(2020 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И. Шайхова

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Н.Ж. Эрматов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

М.Ж. Аллаева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгаш қошидаги Илмий семинар раиси, биология фанлари доктори, доцент

КИРИШ (фалсафа доктори диссертацияси аннотацияси (PhD))

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотида кўра, «...буйрак касалликлари умумий касалликлар тартибида 6- ўринни эгаллайди ва умумий ўлимлар бўйича 4,7% ни ташкил қилади...»¹. Халқаро нефрологлар бирлашмаси (ISN) томонидан тақдим этилган Global Kidney Health Atlas маълумотларининг таҳлилларига кўра, дунёда 7338,5 миллион инсонлар сурункали буйрак касаллигининг (СБК) терминал босқичи билан хасталангани қайд қилиниб, бу кўрсаткич миллион аҳоли учун 4 дан 3392 тагачани ташкил қилади...»². Буйрак трансплантацияси (БТ) дунёнинг 102 давлатида амалга оширилиб, буйрак даволашнинг ўрнини босувчи самарали усули бўлиб ҳисобланади. Кадавралари (cadaver) буйрак трансплантацияси «...АҚШ, Европа давлатлари, Россия ва Белорусияда кенг қўлланилади, хусусан Россиянинг 6:1 миллион, Испаниянинг 63:1 миллион, АҚШнинг 47:1 миллион аҳолиси кадаврли буйрак трансплантацияси улушини ташкил этади...»³. Дунё бўйича буйрак трансплантацияси сонини барқарор ошиб боришига қарамай, ҳамон донор органлари етишмовчилиги мавжуд.

Жаҳонда буйрак трансплантацияси ўтказилган реципиентларда кислота асос мувозанати ва гемостазни патокимёвий жиҳатларини баҳолашни такомиллаштириш борасида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада сурункали буйрак касаллиги терминал босқичи беморлари яқин қариндош буйрак трансплантацияси реципиентларида кислотали асос ҳолатини қўллаш тизимида патокимёвий силжишларни асослашдан иборат. Жаррохлик амалиёти босқичларида буйрак трансплантати реципиентларида кислота-асос ҳолатини, гемостазни ва мембранадеструктив жараёнларини кучайишининг патокимёвий силжишларини баҳолаш, ҳамда операциянинг ҳар бир босқичида буйрак трансплантат фаолияти билан боғлиқлигини асослашдан иборат. Буйрак трансплантатини кечиккан вазифасининг метаболик хавф омилларини, ҳамда буйрак трансплантати реципиентларида лаборатор баҳолашни такомиллаштириш ва трансплантатни кечиккан вазифасининг олдини олиш тадбирларини башоратлаш тартибини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда аҳолига нефрология ва гемодиализ ёрдами кўрсатиш самарадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида буйрак касалликларни камайтириш, уларга самарали тиббий хизмат кўрсатиш самарадорлигини ошириш ва беморларда жаррохлик амалайёти даврида қонда кислота асос мувозонати ва қон гемостази барқаролигини таъминлашга қаратилган қатор илмий натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикаси Президентининг ПҚ–3846-сон Ўзбекистон Республикаси аҳолисига нефрология ва гемодиализ

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

²Noraee N, Fathi M, GolestaniEraghi 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;

³Stamenic D, Rousseau A, Essig M, Gatault P, Buchler M, Filloux M, Marquet P, Priday 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.

ёрдами кўрсатиш самарадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги қарорида «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»⁴ каби муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада аҳолининг турли катламлари орасида буйрак трансплантацияси ўтказилган реципиентларда кислота асос мувозанати ва гемостазни патокимёвий жиҳатларини, аҳоли орасида профилактик чора-тадбирларни ишлаб чиқишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали касаллик ривожланишининг хавф омилларининг асоратлари натижасида юзага келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 12 июлдаги ПҚ-3846-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига нефрология ва гемодиализ ёрдами кўрсатиш самарадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларга мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Буйрак трансплантацияси реципиентлари – аввалдан СБК терминал босқичи беморлари бўлиб, уларда аввалдан гипопластик анемия шаклидаги ноқулай метаболик фон, сув-электролит ва кислотали-асос мувозанатининг бузилиши кузатилади (MessaP.G.et.al.,2016). Сурункали буйрак касаллигининг ажралмас хамроҳи – бу сурункали метаболик ацидоздир (Georges V.et.al., 2018; Labox et.al., 2019). СБК нинг ривожланиб бориш даврида гломеруляр филтрация тезлиги (ГФТ) пасайиши билан плазмада актуал бикарбонатини пасайиш даражасининг тўғридан-тўғри боғлиқлиги исботланган (WeygantA. et.al., 2018). Кўплаб муаллифларнинг таъкидлашишича, буйрак трансплантати ҳужайраларини заифлашиши, шунингдек КАМ бузилиш оқибатида эндотелиал дисфункция вужудга келиши, гипертензия (Wesson D.E.et.al., 2011), юрак қон-томир тизимида структура ва функционал ўзгаришлар, ҳамда яллиғланиш олди

⁴ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

цитокин генлари экспрессиясини ортиб бориши МАНинг мониторинги ва унинг клиник аҳамиятига баҳо бериш муҳим, чунки шу сабабларга кўра узоқ муддатли баҳолаш мураккаблашади ва буйрак трансплантатининг вазифаларини кечикиш ҳавфи ошади (Recio-Mayoral A. et.al., 2011; Reine T.M. et.al., 2019). Жумладан, МА ва бикарбонат етишмовчилиги буйракка тўғридан-тўғри салбий таъсир кўрсатади, чунки МА шароитида нефронлар аммоний ионлари маҳсулотини кучайтиради, бу эса ўз навбатида нефрон найчалари хужайраларини шикастланишига олиб келади (Samir N.Sh.et.al., 2009; Dobre M.et.al., 2015). МА-да эндотелин-1 маҳсулотини ошиши тубуло-интерстициал шикастланишни вужудга келтишига сабаб бўлади ва ГФТни пасайишига олиб келади (Ҳақоб М.М.ет.ал., 2010); буйракда бикарбонат синтезининг компенсатор кучайиши ошганда буйрак уни реабсорбция қилиш қобилиятини йўқотиши нефронларда кальцификацияни ошиб кетишига сабаб бўлади. МА микроциркулятор оқим даражасида перфузияни бузилишига, гиперкалемия ва хужайраичи натрийни ошишига, гемоглобинни кислород билан яқинлиги оксигемоглобин диссоциациясини эгри чизикда силжишига ва десатурацияга, шунингдек чуқур кислород статусини бузилишига олиб келади (Rafael.et.al.,2019). Буйрак трансплантатининг ҳолатини ташҳислаш, даволаш ва унинг дисфункциясини олдини олишни такомиллаштириш учун дунё бўйича мақсадга мувофиқ қатор изланишлар олиб борилмоқда. Кўп марказли плацебо-назоратидаги тадқиқот натижаларининг кўрсатишича, метаболик ацидоз (МА) сабабли буйрак сурункали касаллигидан вафот этиш кўрсаткичи юқори, аммо буйрак трансплантацияси реципиентларида метаболик ацидозни ўз вақтидаги адекват коррекцияси трансплантатнинг узоқ муддат яшашига ёрдам беради (WeigantA. et al. 2018). Буйрак трансплантатини донор ва реципиентни иммунологик мос келиш жиҳатлари билан боғлиқ бўлмаган фаолиятини кечикиш механизми ва факторларини, шу қаторда унинг дисфункциясини ўрганиш муҳим вазифа бўлиб қолади (Мойсюк Я.Г., 2018).

Ўзбекистонда буйрак касалликлари билан хасталанган беморларда буйрак трансплантацияси ва унинг аҳамияти жаррохлик усулида даволаш ва такомиллаштириш борасида қатор илмий ишлар бажарилган (Ф.Г.Назиров, 2010; 2017; Бахритдинов Ф.Ш., 2017) бироқ, буйрак трансплантацияси ўтказилган реципиентларда кислота асос мувозанати ва гемостазни патокимёвий жиҳатларини баҳолашни такомиллаштиришга қаратилган ишлар бажарилмаган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий–тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг «Ўзбекистонда яқин қариндош трансплантацияси дастурини ривожлантиришда технологик ва илмий-услубий ёндошувларнинг концептуал асослари» (2010-2019 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади яқин қариндош тирик буйрак трансплантацияси реципиентларида ички муҳит барқарорлигини қўллаб турувчи молекуляр механизмларни бузилишини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

буйрак сурункали касаллиги терминал босқичи беморлари, яъни яқин қариндош буйрак трансплантацияси реципиентларида кислотали асос ҳолатини қўллаш тизимида патокимёвий силжишларни баҳолаш;

периоператив даврда буйрак трансплантати реципиентларида кислота-асос ҳолатини, гемостазни ва мембранадеструктив жараёнларини кучайишини патокимёвий силжишларини баҳолаш;

операциянинг ҳар бир босқичида кислота-асос ва мембранадеструктив жараёнларини патокимёвий силжишларни буйрак трансплантат функцияси билан боғлиқлигини баҳолаш;

буйрак трансплантатини кечиккан вазифасининг метаболик хавф омилларини баҳолаш;

буйрак трансплантати реципиентларида лаборатор баҳолашни такомиллаштириш ва трансплантатни кечиккан вазифасининг олдини олиш тадбирларини таклиф қилиш.

Тадқиқотнинг объект сифатида 2010 йилдан 2020 йилларда академик В. Воҳидов номидаги Республика илмий-амалий тиббиёт хирургия марказида даволанган 246 нафар беморлари кузатилган. Барча беморларга яқин қариндош тирик донордан гетеротопик буйрак трансплантацияси бажарилган ва лаборатор таҳлиллари баҳоланган.

Тадқиқотнинг предмети қондаги кислотали - асос ҳолати белгилари, гемостаз тизими, метаболитлар ва электролитлар даражасини БТ жарроҳлик амалиётининг тўрт босқичида ва буйрак трансплантациясидан сўнг 24 соатдан кейинги даврдаги ўзгаришларини, БТнинг функционал қобиляти ҳолати материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари.Тадқиқотда клиник, биокимёвий ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

гомеостазнинг биокимёвий барқарорлиги, кислота асос мувозанати ва қоннинг антиоксидант тизимини фаолияти ва яққол уремия буйрак трансплантатини бирламчи фаолиятини ишга тушиши билан боғлиқлиги исботланган;

артериал қонда операциядан аввал актуал бикарбонат миқдорини 19,8 ммоль/л дан кам миқдорда ўзгариши ҳамда каталаза фаоллигини 24 млкат/л дан ошиши, операциянинг 2 ва 3-боқичида қондаги рН ўзгаришларига олиб келади ва буйрак трансплантатини кечикиш фаолиятига биологик механизм асосланган;

организмнинг биокимёвий константаларини доимийлигини сақлаш (рН, HCO_3) ва кислороднинг эркин радикалларини паст даражада ишлаб чиқиш, ҳамда трансплантатнинг иккиламчи иссиқлик ишемияси даврини 35,1 дақиқагача қисқариши буйрак трансплантатини ўз вақтида фаолият бошлашиш ва буйракни моддалар алмашинуви бошқарувига уланишига ҳамда ўзини физиологик вазифалирини бажаришига олиб келиши исботланган;

биокимёвий иммунологик мос келмаган буйрак трансплантатини кечиккан фаолияти кўрсаткичлари, жарроҳлик амалиётидан кейин биринчи кундан, қонда липопероксидацияни кучайиши, малондиальдегид ва ўрта молекуляр

пептидларни тўпланиши, трансплантат тўқималаридаги мембранодеструктив жараёнлари кучайтирилганлиги ҳам жарроҳлик амалиёти периоператив даврида исботланган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

буйрак трансплантацияси босқичларида кислота асос мувозанати ва гемостаз бошқаруви тизимида патокимёвий силжишлар ва уларнинг ривожланиш механизмлари аниқланган

буйрак трансплантантни кечиккан фаолиятини метаболик омиллари трансплантатни қон айланиш тизимига уланишидан кейин жарроҳлик амалиёти якунида (4-босқич) креатининнинг бошлагич кўрсаткичи 944 мкмоль/л дан ортиқ, қопланмаган метаболик ацидозда HCO_3 даражасининг кўрсаткичи 19,8 ммоль/л дан кам, айнан жарроҳлик амалиётига қадар (1-босқичда) каталаза фаоллигини 24мккат/л дан камайиши, шунингдек, ВЕ ни (-5,6) ммоль/л дан ошиб кетиши ва ЎМП ни 0,412 УЕ дан ошиши баҳоланган;

босқичма-босқич КАМ кўрсаткичларини, АОТ ва эндотоксемияни ўрганиш оқибати буйрак трансплантацияси лаборатор мониторингини такомиллаштирилишини ўз ичига олган;

буйрак трансплантантини кечикиш фаолиятини тўхтатишни олдини олиш чор-тадбирларининг тамойиллари эса жарроҳлик амалиётигача H^+ ни киришини, детоксикация ва мембранодеструкцияни камайтириш зарурлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган исботланган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, беморлар сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, биокимёвий ва статистик усуллардан буйрак трансплантацияси ўтказилган реципиентларда кислота асос мувозанати ва гемостазни патокимёвий жиҳатларинининг ўзига хослиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотнинг илмий аҳамияти яқин қариндош тирик донордан буйрак трансплантацияси реципиентларида гомеостазни тартибга солиш тизимини патокимёсини, кислота асос мувозанатини ҳамда гемостаз тизимини, биологик мембраналарни барқаролигини таъминлаш механизмларини баҳолашга кўмаклашиш, гомеостаз кўрсаткичларини барқарорлиги жарроҳлик амалиёти боқичларида реципиентнинг дастлабки ҳолатига қараб аниқланаши-ВЕ, долзарб бикарбонат даражаси, шунингдек, антиоксидант тизимини ферментатив қатор фаолиятини ишга тушиши даражаси ҳамда гомеостаз кўрсаткичларининг барқарорликларида ифодаланувчи МАнинг компенсация даражасини исботлаш, буйрак трансплантацияси реципиентлари БТнинг бирламчи фаолиятига метаболик ацидозни таъсир қилиш механизминини баҳолаш имкони яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти буйрак трансплантанти реципиентларида кислота асос мувозанати регуляциясида ва гомеостазда муҳим патокимёвий

силжишлари ҳамда буйрак трансплантатини кечиккан фаолиятини метаболик хавф омиллари ва бу ҳолатни башорати учун чегара хавф кўрсаткичлари, буйрак трансплантанти жарроҳлик амалиётининг лаборатор мониторингини янги тактик усули ёрдамида гомеостаз бузилишини ўз вақтида башорат қилиш ва ташхисотига ёрдам берувчи жиҳатлари белгилашга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Буйрак трансплантацияси ўтказилган реципиентларда кислота-асос мувозанати ва гемостазни патокимёвий жиҳатларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Тирик донор буйрак трансплантацияси реципиентларида кислота-асос мувозанати ва гемостаз регуляцияси тизимида патокимёвий силжишлар» услубий қўлланма тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 02 сентябрдаги № 8н-д/120- сон маълумотномаси). Натижада буйрак трансплантати реципиентларида метаболик ҳолат ва кислота-асос мувозанатини баҳолаш имконини берган;

Буйрак трансплантацияси ўтказилган реципиентларда кислота асос мувозанати ва гемостазни патокимёвий жиҳатларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт хирургия маркази, Тошкент вилояти тез тиббий ёрдам илмий-амалий маркази ва Андижон Давлат тиббиёт институти шифохонасининг клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 09 декабрдаги 8н-д/183-сон маълумотномаси). Натижада буйракнинг кечиккан иш фаолияти ташхисоти ва башоратини сифат даражасини яхшилаш, шу билан биргаликда, оптималлаштирилган лаборатор мониторинги ва реципиентларни трансплантация жарроҳлик амалиётига тайёрлаш тартиби сабабли, айнан жарроҳлик амалиётига метаболик ацидозни компенсациясига эришилган ва буйрак трансплантати бирламчи фаолиятини 66,1% дан 80,9% гача оширилиши мақсадга мувофиқ камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий анжуманда муҳокома қилинган, жумладан, 4 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 117 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва

предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Буйрак трансплантацияси реципиентларида кислота-асос мувозанати ва метаболик бузилишларни патохимёси, буйрак трансплантати фаолияти билан боғлиқлик муаммоларининг замонавий талқини»** деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлари асосида ушбу муаммонинг замонавий ҳолати баҳоланди. Сурункали буйрак касаллигининг терминал босқичи ҳақида эпидемиологик маълумотлар келтирилган, буйрак касаллигини ўриндош давоси ва буйрак трансплантациясига замонавий ёндошиш ҳақида ахборотлар бор. Буйрак трансплантацияси натижасига таъсир қилувчи яқин қариндош тирик буйрак трансплантациясининг афзалликлари ва муҳим хусусиятлари муҳокама қилинган. Буйрак трансплантацияси реципиентларининг метаболик ҳолати батафсил кўриб чиқилган, организмнинг буйрак трансплантациясидан аввалги кислота-асос мувозанати бузилиш механизмлари, электролит алмашинуви, мослашув тизимини ҳолатлари кўриб чиқилган. БТнинг кечиккан фаолиятини патогенези ва лаборатор мониторингини мулоҳазали томонлари кўриб чиқилган, шунингдек метаболик ацидоз ва гомеостаз бузилишига алоқадор бўлган СБКни реципиентларда ривожланиши ва трансплантациядан кейинги асоратлари ўраганилган.

Диссертациянинг **«Буйрак трансплантацияси ўтказилган реципиентларда кислота асос мувозанати ва гемостазни патохимёвий жиҳатларини баҳолаш материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материалларининг хусусиятлари келтирилган. Ушбу изланишда 2010 йилдан 2020 йилгача «академик В.Вохидов номидаги РИИАТХМ» ДК да жарроҳлик амалиётидан ўтган 246 нафар яқин қариндош буйрак трансплантацияси реципиентлари ўрганилган. 246 нафар реципиентларнинг 204 (82,9%) нафари – эркаклар, 42 (17,1%) нафари – аёллар бўлишган, ўртача $31,7 \pm 0,6$ ёшни ташкил қилган, реципиентларни 94,7% (n=233)да СБК нинг терминал босқичига олиб келган бирламчи патология, яъни сурункали гломерулонефрит сабабчи бўлган. 9 (3,7%) нафар беморда диализгача буйрак трансплантацияси ўтказилган, 3 (1,2 %) нафар бемор перитонеал диализ муолажасини олган, 95,1% (234 нафар) ҳолатда эса беморлар дастурли гемодиализ муолажасини қабул қилишган, шулардан 184 нафар (74%) беморда муддати 1дан 12 ойгача давом этган. Дастурли гемодиализни (ДГД) ўртача давомийлиги 14,5 ойни (ИИ 95% да 9,5-19,5) ташкил этган; ушбу муолажани қабул қилган беморларда кейинги ДГД сеанси жарроҳлик амалиётидан 18-30 соат олдин ўтказилган. Ўраганилган беморлар периператив даврда қўлланилган жарроҳлик тактикасига кўра ва иккиламчи иссиқлик ишемияси даврини кечишига кўра икки гуруҳга бўлинганлар. Биринчи гуруҳга 2010 йилдан 2017 (n=62) йилгача операция бўлган шахслар киритилган, иккинчи гуруҳга 2018-2019

(n=184) йилларда жарроҳлик амалиётини такомиллаштирилган янги усул билан боғлиқ бўлган маҳалдаги, шунингдек дезинтоксикацион даволаш дастури бўйича трансплантацияга тайёрлаб борилган шахслар киритилган. Гурухлар ёши, жинси ва касаллик оғирлиги жихатидан бир хил бўлган, шунингдек ДГД нинг давомийлиги ҳам $13,9 \pm 2,5$ ва $18,3 \pm 3,9$ ($p > 0,05$) ни ташкил қилган. КАМ (pO_2 , pCO_2 , HCO_3 , BE , pH) белгилари, лактат, гемоглобин, кислороднинг тўлиқ ҳолати ($p50$)ни; электролитлар (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-)ни интраоперацион даврда гепаринли *pico-70* шприци ёрдамида олинган артериал қонда ABL 800 (Radiometer, АКШ) анализаторида аниқланган. Анионлар фарқи (AG) ($[Na^+] + [K^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$) каби ҳисобланган. КАМ нинг содда бузилиши ҳолатини артериал қон намунасида 3та кўрсаткич асосида, яъни pH , муҳим бикарбонат ($aHCO_3$) ва CO_2 нинг парциал босими (pCO_2) аниқланган. КАМ бузилишининг асосий ва ҳамроҳ сабаблари ўрагилган. Гемостаз тизимини, қисман фаоллаштирилган тромбопластин вақти (АЧТВ); протромбин вақти (ПВ); халқаро нормаллаштирилган нисбат (ХНН); тромбин вақти (ТВ); фибриноген; тромбоцитлар сони саралаш тестлари ёрдамида ўрганилган. Humaclot-Unior анализатори ва стандарт реагентлар тўплами ишлатилган. Гемоглобин концентрациясини ва эритроцитлар индексини MCV, MCH, MCHC ларни ҳисобга олиниб, умумий қон таҳлилини автоматлаштирилган гематологик анализатори 5DIFF BS-5800 Mindray (China) ёрдамида қон зардобиди текширилган. Биокимёвий анализатор VITROS-350 (USA) да креатинин, метаболитлар ва ферментлар кўрилди. ГФТ MDRD ва СКД-EPI бўйича ҳисобланган. Малон диальдегиди (МДА) концентрациясини H.Okhawa et.all. усули бўйича тиобарбитурат кислота (ТБК) тести билан аниқланган. Каталаза фаолияти Королюк ва ҳаммуал. (1988) бўйича аммоний молибдати ёрдамида аниқланган. УМП даражасини қон плазмасида Н.И.Габриэлян ва ҳаммуал. скрининг усули бўйича баҳоланган. Супернатант сингиш спектрларини «F96» 2 нурли спектрофотметрида 220нм дан 310нм гача тўлқин узунлигида спектрограмма қуриш билан ўрганилди. Лаборатор кузатувлар беш босқичда олиб борилди: тўғридан-тўғри жарроҳлик амалиётидан аввал (1-босқич, трахея интубациясидан олдин), трансплантатни қон оқимиға уланишидан олдин (2-босқич), трансплантатни қон оқимиға уланганидан кейин (3-босқич), жарроҳлик амалиётини якуни (4-босқич), жарроҳлик амалиётидан сўнг 24 соатдан кейин (5-босқич). Буйрак трансплантациясидан кейин 1 сутка давомида креатинин миқдори 10% дан ортиқ камайгани трансплантатнинг бирламчи фаолиятини ишга тушганини англатади, чунки трансплантатнинг кечиккан фаолиятида креатинин миқдори худди шу муддатда бошланғич кўрсаткич нуқтасидан 10% гача пасайиши кузатилади. Буйрак трансплантациясидан кейин биринчи суткада креатинин миқдори 10% ва ундан ошиб кетиши сабабли трансплантат дисфункциясида, яъни трансплантатнинг бирламчи фаолиятини ишга тушмаслигида, ёки операциядан кейин икки ой давомида шу кўрсаткич билан биргаликда гемодиализга мухтожлик сақланишида кузатилган.

Диссертациянинг «**Буйрак трансплантациясигача кислота-асос мувозанати, гемостаз ва метаболит ҳолатларнинг патокимёси**» деб

номланган учинчи бобида БТгача даврда беморларда КАМ бошқарув тизимидаги, гемостаздаги ва АОТ даги бузилиш тахлиллари тақдим этилган. Жарроҳлик амалиётидан аввал беморларни тайёрлаб бориш натижасида, буйрак трансплантацияси реципиентларининг ҳаммасида оксилли, углеводли ва липидли алмашинувнинг бошланғич кўрсаткичларини тартибга тушишига эришилган. Ваҳоланки, уларда аввалдан Нв миқдори 88,5-90,1 г/л бўлган гипорегенератор, нормохром ва нормоцитар анемия аниқланган. Электролит бузилишлари гипокальцемия, яққол гиперкалемия гиперхлоремия ва анион фарқининг ўзгариши (AG) билан намоён бўлган. Операциядан аввалги такомиллаштирилган тайёрлов дастури иккала гуруҳ реципиентларининг КАМ кўрсаткичларига жарроҳлик амалиётини 1-босқичида ўз таъсирини кўрсатган. Шундай қилиб, 1- гуруҳ беморларида рН нинг ацидемия томонига силжиши кузатилган, чунки МАда субкомпенсация белгиси бор эди; 2- гуруҳ беморларида эса МА тикланган эди, чунки рН кўрсаткичлари референс оралиғи ичида бўлган. 1 гуруҳда метаболик компонентларининг етишмовчилиги компенсациясини билдирувчи актуал бикарбонат (aHCO_3) ва асос (BE) етишмовчилиги қийматининг фарқи ўзига жалб қилади. Шу жумладан, 2- гуруҳ шахсларига нисбатан уларда статистик жихатдан ахамиятли ($p < 0,05$) бўлган сув-электролит алмашинувини гипергидратация ҳисобига гипотоник белгили бузилиши сабабли эритроцитларни ўрта ҳажмини ошиши -MCV намоён бўлган (1-жадвалга қаранг).

Эркин-радикал жараёнлари фаоллашуви, липопероксидация ва оксиллар дегидратацияси натижасида БТ реципиентларида уремик токсинларни ушланиб туриши қийинлашади, бу эса МДА концентрациясининг контролга нисбатан 1,7-2,2 марта ошиб кетишида, ЎМП_{272} - 5,3-7,0 марта АОТ ининг ферменти каталаза фаолиятини 1,1-1,4 марта контролга нисбатан ўзгариши иккала гуруҳ реципиентларида кузатилди. БТ реципиентларида гемостаз тизимидаги бузилишлар қон-томир тромбоцитар қаторни ишга тушиши ва фибринолиз пасайишида намоён бўлади, бу эса БТ да тромбо-гемморрагик асоратларини ривожланишида хавф туғдиради. МА нинг БТ реципиентларида умумий учраш ҳолати 74,7% ни ташкил қилди, бунда КАМ механизми ва эндотоксемия бузилишини баргараф қилишни кўзда тутувчи мақсадли такомиллаштирилган дастлаб оперциядан аввал тайёрлов дастури сабабли, МА ни учраш ҳолатини 1-гуруҳда 85,4% гача, 2-гуруҳда эса 71,2% га пасайишига олиб келди.

Шундай қилиб, БТ реципиентларида операциянинг 1-босқичида уремия, анемия, метаболик ацидоз, эндотоксемия, гемостаз тизимини кучланиши ва антиоксидант ҳимояси аҳамиятга эга эди. Барча сабабларни олдини олишнинг тамойиллари H^+ ни қабул қилиниши ва ишлаб чиқарилишини, ҳамда эндотоксемияни пасайтиришга қаратилган. Унинг яққол исботи 2-гуруҳ реципиентларида МА учраш ҳолатини пасайиши ва компенсацияси, ҳамда антиоксидант тизими заҳирасини кенгайтириш бўлган.

1- жадвал

Жарроҳлик амалиётини 1-босқичида буйрак трансплантацияси реципиентларининг КАМ кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	1-гуруҳ, n=62	2-гуруҳ, n=184		

	М	95% ДИ	М	95% ДИ	Референс орлик	Ўлчов бирлиги
креатинин	944,6	863,5- 1025,5	922,9	873,2- 972,7	62-130	МКМОЛЬ/Л
Иссиқлик ишемияси t ⁰	45,0	37,7-47,1	35,1*	28,9-36,9	-	МИН
Нв	90,1	79,1-101,1	88,5	82,4-94,6	130-160м 120-140ж	Г/Л
MCV	96,6	94,3-98,8	90,8*	89,5-92,3	82-95	фл
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
p50	97	86-118	76*	79-97	24-28	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	1-1,25	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

*1-гуруҳга нисбатан $p < 0,05$, статистик жихатдан аҳамиятли

Диссертациянинг «Периоператив даврда буйрак трансплантати фаолиятини реципиентнинг метаболик ҳолати ва унинг динамикаси билан боғлиқлиги» деб номланган тўртинчи бобда периоператив даврда КАМ, гемостаз тизими ва АОТ кўрсаткичлари динамикаси кўрсатилган. 2-гуруҳ беморларида буйрак трансплантациясининг 2 ва 3- босқичларида рНнинг фарқи $\Delta pH_{2-3} = 0,008$ (95%ИИ: 0,007-0,009) 1-гуруҳга $\Delta pH_{2-3} = 0,011$ (95%ИИ: 0,010-0,018) ($p < 0,05$) нисбатан яхши натижаларни берган. Операциянинг 1-босқичида 2-гуруҳ реципиентларида ВЕ кўрсаткичлари 4,4 ммоль/лдан ошмаган ва кузатувларнинг 2-3 босқичларида ўзгармаган; 4-босқичда ВЕ нинг миқдори аввалги 3- босқичга нисбатан ($p < 0,05$) пасайган, 5- босқич, яъни операциядан кейинги 1-куннинг охирларида буйрак КАМ регуляцияси ишлаб кетиши сабабли, нормал референс оралиғига етиб келган. 1- гуруҳ беморларида ВЕ кўрсаткичларида ўзгача динамика кузатилган эди, уларда ВЕ операциядан кейин 1-куннинг охирида мақсадга мувофиқ кўрсаткич даражасига етмаган, ваҳоланки, жарроҳлик амалиёти давомида ВЕ нинг ўзгариши ижобий бўлаётгани кузатилган эди (1-расмга қаранг).



1- расм. Периоператив даврда рН динамикаси ва ВЕ ммоль/л нинг ўртача даража кўрсаткичининг жарроҳлик амалиёти давомида

Шундай қилиб, 2-гурух реципиентларида умумий жарроҳлик амалиёти давомида КАМ кўрсаткичлари деярли ўзгармади, аммо 1-гурух реципиентларининг рН, ВЕ, НСО₃ кўрсаткичларида фарқли ўзгаришлар бўлган. Бу эса гемостаз беқарорлигини таъкидлайди, яъни трансплантат учун исталмаган асос ҳисобланади.

Эхтимол, МАнинг бундай динамикаси 2-гурух беморларининг дастлаб ижобий ҳолати билан, ёки буйрак трансплантати жихатларининг техник-тактикасининг такомиллашиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. 1-гурухда иссиқлик ишемияси даврининг давомийлиги 45,5 мин (95% ИИ: 37,7-47,1)ни аксарият, 2-гурухда 35,1 мин (95% ИИ: 28,9-36,9)ни ташкил этди ва бу вақт давомийлиги статистик ($p < 0,05$) аҳамиятга эга. Барча буйрак трансплантати реципиентлари учун ноқулай омил саналган кислороднинг фаол шакллари (КФШ) ни кучайишига, 1 ва 2- гуруҳ беморларида рО₂ (кислороднинг парциал босими)нинг 190,4 ва 148,4 ммНг га, р50 (гемоглобинни О₂ билан 50% га тўйиниши) ини 97 ва 76 ммНг ($p < 0,05$) гача ортиши билан боғлиқ гипероксия сабаб бўлган.

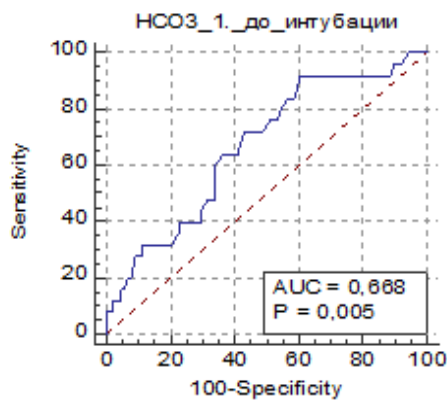
Операциягача тадқиқотларда КФШ генерацияси ва липопероксидация фаоллигини ўрганиш шуни кўрсатдики, 1-босқичда буйрак трансплантати реципиентларининг 1 ва 2- гуруҳларида МДА миқдори деярли ўзгармаган ($p > 0,05$), ваҳолангки 1-гурух беморларида қоннинг ферментатив қатор фаоллиги юқори бўлган, бу эса АОТ нинг максимал компенсатор ошишига ишора қилади.

Иккала гуруҳда периоператив даврнинг 2-босқичида МДА концентрациясини 1- боқичга нисбатан статистик жихатдан ўзгармаганлиги ($p > 0,05$), аммо МДА концентрациясининг кескин ошиши трансплантат бўйича қон оқимини бошланишида, яъни 3-босқичда кузатилди. Бунда 1-гурух беморларида 1-босқичда МДАнинг 8,9 (95% ИИ: 7,4-10,4) дан 4- босқичда 16,3 (95% ИИ: 15,8-18,3) гача тобора ошиши кузатилган ва натижада, 1 ва 4-босқичларда 2-гурухда МДА концентрациясини 6,9 (95%ИИ:5,8-8,1)ни ва 8,2 (95% ИИ: 7,3-9,0) нмоль/мг оксилга ташкил этган. Таъкидлаб ўтиш жойизки, бошланғич даврда 1- ва 2- гуруҳларда каталазанинг фаоллиги 28,9(95%ИИ:27-30,8) ва 24,3(95%ИИ:22,3-26,4)мкат/л ни ташкил этган ($p < 0,05$).

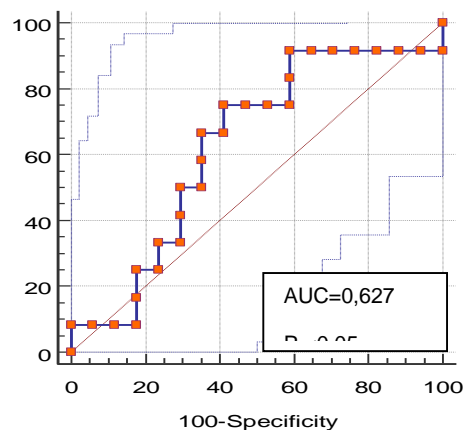
Бу эса ўз навбатида 1-гуруҳда АОТ ни дастлаб операциядан аввал кучайишини яққол кўринишига ишора қилади, аммо 2-гуруҳнинг 4-босқичида каталаза фаоллигини 11,3 (95% ИИ: 9,5-14,8)мкат/л гача пасайиши, 27,5 (95% ИИ: 26,3-28,7)мкат/л га қарши кўрсаткичларни ташкил қилиши билан фарқ ($p < 0,05$) қилади.

БТ реципиентларининг ($n=246$) қонида креатинин даражасини пасайишига кўра, трансплантатга баҳо бериш қуйидаги кўрсаткичларга асосан операциядан сўнг 24 соатдан кейин аниқланди, бунда трансплантатни бирламчи фаолиятини ўз вақтида бошлагани 190 нафар (77,2%) беморда, трансплантатнинг кечиккан фаолияти 51 нафар (20,8%) беморда, трансплантат дисфункцияси 5 нафар (2,0%) беморда ва ниҳоят, трансплантатнинг ўткир рад этилиш ҳолати 2 нафар (0,8%) беморда қайд этилди. Фойиз сифатида бошланғич кўрсаткичга ($p > 0,05$) нисбатан креатинин миқдори 1-гуруҳда 69% (95% ИИ:44,7-93,5%) ни, 2-гуруҳда эса -76 % (95% ИИ:68,5-83,6%) ни ташкил этди. Шундай қилиб, 1-гуруҳ 62 нафар беморлардан 17 нафарида 27,4% ҳолатда, 2-гуруҳда эса 184 нафар бемордан 34 нафарида буйрак трансплантатининг кечиккан фаолияти 18,5% ҳолатда кузатилган ва бу статистик кам ($p < 0,05$) учрайдиган ҳолатдир. Буйрак трансплантати дисфункцияси 5 нафар беморда қайд этилди ($p < 0,05$), улардан 1 нафари (0,54% ҳолатда) 2-гуруҳдан ва 4 нафари (6,5 % ҳолатда) 1-гуруҳдан бўлиб, ўз навбатида 2 ва 1 гуруҳларда 0,54%ни ($p < 0,05$) 6,5% га нисбатан ташкил этган. Ҳамма беморлар ($n=246$) иммуносупрессив терапия қабул қилишган. 246 нафар бемордан 244 нафарида биз буйрак трансплантациясидан кейинги 1 ва 3- сутка давомида ўткир найча некрозини, ўта оғир, Т-ҳужайрали антитело-воситачилик қилган, аралаш буйрак трансплантатини рад этилишини ва чегара ўзгаришларни кузатилмаган; беморларда жарроҳлик амалиётидан кейин 1- суткадан бошлаб, кейинги суткалардаги кузатувларда диурез бўлган ва зардобдаги креатинин миқдори динамикада ижобий бўла бошлаганини кузатилди. 2-гуруҳдаги 2 нафар (0,8%) беморда буйрак трансплантациясидан сўнг 1- кунда иммуно-воситалик буйрак ўткир рад этилиши кузатилган. 99,2% БТ реципиентларда жарроҳлик амалиётидан сўнгги биринчи суткадан кейин иммунологик дисфункция сабабларини, шунингдек, буйракнинг филтрацион ва айириш функцияларини ижобий ўзгариб боришини истисно қилиб, тахмин бўйича БТ нинг биринчи кундаги кечиккан фаолиятини сабаблари ноиммунологик метаболик омиллари, КАМ, гемостаз ва АОТ тизимини бузилишлари бўлиши мумкин деб ҳисобланган.

Жарроҳлик амалиётидан кейин биринчи суткада креатинин даражасини пасайиш фойизини корреляцион таҳлили билан КАМ натижаларини кўрсатишича, операциядан олдин фақатгина бикарбонат кўрсаткичида ишончли боғлиқлик аниқланган ($r=-0,29, p < 0,05$), қолган КАМнинг ишончли кўрсаткичлари билан боғлиқ натижалар сууст ва ишончсиз бўлган. Ушбу тестнинг изчиллигини характерли эгри чизик қурилмаси (ROC-таҳлил) усули ёрдамида буйрак трансплантатининг кечиккан фаолиятини таҳлили 95% ИИ:0,574-0,754 да 0,668 ($p=0,005$) ни ташкил қилган (2-расмга қаранг).



А



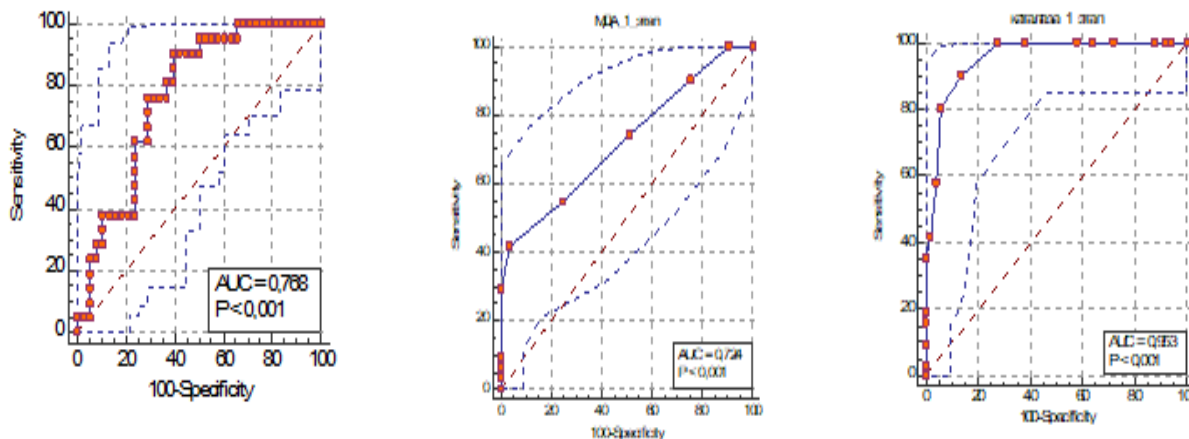
Б

2- расм. 1-босқич жаррохлик амалиётида актуал бикарбонат учун (а) ва 4- босқичда ВЕ учун ROC- эгри чизик қурилмаси (б), тест сифати (AUC)

Маълумки, эгри чизик остидаги майдон—AUC «модел» нинг сифатини кўрсатади, бизнинг ҳолатимизда—буйрак трансплантатини кечиккан фаолиятини баҳолаш учун кенг ахборотга эга. Шундай қилиб, AUC нинг 0,9-1,0- ўлчов қийматига кўра-модел сифати аъло даражада. AUC = 0,8-0,9 да жуда яхши, AUC = 0,7-0,8 да яхши, AUC = 0,6- 0,7 да ўрта ва AUC = 0,5-0,6 да эса қониқарсиз ҳисобланади.

ROC – таҳлили асосида HCO_3 ва ВЕ учун муҳим нуқталар ўрагилган. Чунки уларнинг ошиб кетиши буйрак трансплантатининг фаолиятини кечикиш хавфига олиб келиши мумкин. Буйрак трансплантатининг 1- босқичида aHCO_3 даражаси 19,8 ммоль/л дан кам, (сезгирлик 91,6%, ўзига ҳослик-55,6%) ва операциянинг 4- босқичида ВЕ даражаси – 5,6 ммол/л дан ортиқ (сезгирлик 75%, ўзига ҳослик-58,8%) бўлганда буйрак трансплантати фаолияти кечикади. Метаболик статусни бошланғич кўрсаткичлари орасида креатининни 927 мкмол/л (сезгирлиги-90,5%, ўзига ҳослиги-60,5%) кўрсаткичи буйрак трансплантатининг кечиккан фаолияти башоратида яхши ахборот воситаси ҳисобланиб, трансплантатнинг фаолияти кечикиши хавфи юқорилигидан далолат беради (3-расмга қаранг).

Буйрак трансплантатининг бирламчи фаолияти билан боғлиқ МДА, ЎМП ва каталаза фаоллигини даражаси таҳлилинини кўрсатишича, барча буйрак трансплантацияси фаолиятининг кечикиши ҳақидаги башоратлар орасида 1-босқич кузатувлари натижасида каталаза фаолиятининг 24 мкат/л (90,5% сезгирлиги, 86% ўзига ҳослиги), операциянинг 4-босқичида каталаза фаолиятини 16 мкат/л (93% сезгирлиги, 99%- ўзига ҳослиги) дан камайиши, 4-босқичда МДА концентрациясини 10 нмол/л оқсилга (99,1 сезгирлиги, 96,4 % - ўзига ҳослиги) ошиши, ЎМП концентрациясини 4-босқичда 0,412 ШБ (68,9%-сезгирлиги, 76,1%-ўзига ҳослиги)дан ортиши ва ЎМПнинг миқдорини БТдан 24 соатдан кейин 0,344 ШБ (86,2%-сезгирлиги, 60,9 % ўзига ҳослиги) га ортиши кенг ахборотга эга. Бироқ, буйрак трансплантацияси фаолиятининг кечикиши башоратига қараганда ва операциянинг 2-3-босқичлари, ҳамда бошланғич кўрсаткичлар натижасига кўра МДА ва ЎМП миқдори сира ўзгармаган.



3-расм. Креатинин, МДА, каталазанинг 1-босқичдаги (AUC) ROC- эгри қурилмаси

1-босқичда МДА, ЎМП ва каталазани ўзаро боғлиқлигини ва креатининнинг фойиз камайиши (%УКр) нинг таҳлили кўрсатишича, МДА /% УКр ($r = -0,25$, $p < 0,05$) ни қайтар султ боғи, ЎМП /% УКр ($r = -0,57$, $p < 0,05$) ни ўртача кучнинг ортга қайтишини тўғридан-тўғри алоқаси, каталаза /% УКр ($r = -0,64$, $p < 0,05$) нинг ўртача куч ортга қайтар боғи мавжуд экан. Буйрак трансплантатининг биламчи фаолиятини гемостаз кўрсаткичлари билан боғлиқ томонлари таҳлил қилинганида, АЧТВ, ПВ, ТВ, ФА, ретракция, тромбоцитлар сони ва фибриноген учун сифат тестлари қониқарли натижа бермади. Шу вақтнинг ўзида, 2-гуруҳ реципиентларида операциядан сўнгги даврнинг 10 суткасида тромбоцитларнинг $284 \cdot 10^9/\text{л}$ (95% ИИ: 248-323) гача 1-гуруҳ реципиентлари $212 \cdot 10^9/\text{л}$ (95% ИИ: 170-320) га қарши ошиши кзатилган, бу эса 1-гуруҳ шахсларининг гемостаз тизимининг қон-томир тромбоцитар қаторидаги бузилишларга ишора қилади.

Шундай қилиб, бизнинг натижаларимиз реципиентларда ферментатив қатор АОТ нинг бошланғич ҳолати, иссиқлик ишемиясининг давомийлиги ва КАМ компенсация даражаси трансплантат фаолиятига таъсир қилишини кўрсатган. Такимлаштирилган периператив тайёрлов дастурининг самардорлиги БТ реципиентларининг аҳволлари оралиқ нуқтада (периператив даврнинг барқарор кечиши, КАМ кўрсаткичларини ижобий динамикаси), ҳамда якуний нуқталарда, яъни жарроҳлик амалиёти натижасида трансплантатнинг бирламчи фаолиятида намоён бўлган.

ХУЛОСАЛАР

«Буйрак трансплантацияси ўтказилган реципиентларда кислота-асос мувозонати ва гемостазнинг патокинемий жиҳатлари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Жарроҳлик амалиётидан аввал БТ реципиентларининг МА ҳолати Нб миқдори $88,5-90,1$ г/л гипорегенератор анемия, $4,7-5,3$ ммол/л миқдори билан гиперкалемия, уремия, эндотоксемия-ЎМП даражасини $5,3-7,1$ марта ва

МДАнинг контролга нисбатан 1,7-2,2 марта ошиши билан боғлиқ, тромбоцитларнинг $209-212 \cdot 10^9/\text{л}$ гача камайиши, шунингдек қоннинг фибринолитик фаолиятини референс кўрсаткичларига нисбатан 3,5-3,9 марта камайиши билан тасдиқланган.

2. Буйрак трансплантация ўтказилган реципиентларининг КАМ тизимида патокимёвий силжишлари операциянинг 1-босқичида актуал бикарбонатнинг етишмовчилиги $20,2 \text{ ммол/л}$ ни (95%ИИ: 19,7-21,0), ВЕ етишмовчилиги (-5,6) ммол/л ни (95%ИИ: -4,2 -5,9), $pO_2 = 165,2 \text{ ммHg}$ (95%ИИ: 149,0-181,3) да гипероксияни ва $p50 = 87$ (95%ИИ: 77-97) ммHg ни ўз ичига олади ва у МА регуляциясини метаболлик компоненти етишмовчилигидан далолат беради.

3. Метоболик ацидознинг етарли даражада компенсация қилинмаслиги (НСО_3 даражаси $19,8 \text{ ммол/л}$) ва АОТ ни кучланиши (каталаза фаолиятини 24 мкат/л дан ошиши), периператив даврда операциянинг 1-босқичида гомеостазни барқарорлиги билан, айниқса, трансплантатни қон оқимиға уланиши ($\Delta p\text{H}_{2-3} > 0,011$) ва трансплантатнинг кечиккан фаолиятини $66,1\%$ ҳолатида ифодаланган.

4. Қонда рН ҳолатини барқарорлигини сақланиб туриши ($\Delta p\text{H}_{2-3} < 0,008$) ва реципиентнинг АОТ ни изчиллиги туфайли периператив даврда оксидланиш стрессини фаоллиги пасайиши, шунингдек трансплантатнинг иккиламчи иссиқлик ишемияси даврини $35,1$ минут гача қисқариши сабабли, трансплантатнинг бирламчи ёки бошланғич фаолиятини $80,9\%$ ҳолатда таъминлайди, ва операциядан 24 соатдан кейин ВЕ мақсад даражасига етишига, креатинин концентрациясини етарли даражада пасайиши буйракнинг гомеостаз регуляциясидаги иштироки бирламчи фаолият бошланганидан далолат беради.

5. Буйрак трансплантатининг кечиккан фаолиятини метаболлик омиллар ҳавфини сабабчиси: тўлиқ қопланмаган МА, бошланғич ҳолатда АОТ фаолиятини пасайиши ҳисобланади, ҳамда БТдан сўнг 1- сутка давомида сақланиб турувчи эндотоксемия, периператив даврда трансплантатни қон оқимиға уланишидан кейин асос дефицитини ва МДА ни ошиши билан изоҳланади.

6. Буйрак трансплантатининг кечиккан фаолиятини РОС-таҳлил усули ёрдамида мониторинг учун кенг ахборотга эга кўрсаткичлари аниқланди: БТ жаррохлик 1-босқичда креатинин концентрацияси, НСО_3 , каталаза фаоллигини аниқлаш; БТ жаррохлик 3-босқичида, яъни трансплантат қон оқимиға улангандан кейин -ВЕ, МДА, ЎМП кўрсаткичлари аниқлаш билан изоҳланади.

7. Буйрак трансплантациясининг лаборатор мониторингини такомиллаштирилиши периператив даврда КАМ кўрсаткичларини 4-босқичда: ВЕ-асос етишмовчилигига ишора қилиш билан аниқланишини, шунингдек ЎМП ва каталаза фаолиятини жаррохлик амалиётигача ва операциядан кейин аниқлашни ўз ичига олади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.2019.Tib.30.03
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.ВАХИДОВА**

КАРИМОВА НОДИРА МИРАЛИШЕРОВНА

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

03.00.01 – Биохимия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО БИОЛОГИЧЕСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) по биологическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2020.2.PHD/В425.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре хирургии имени академика В.Вахидова.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.rscs.uz) и Информационно-образовательном портале “Ziynet” (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: **Хайбуллина Зарина Руслановна**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Ходжиметов Абдугафур Ахатович**
доктор биологических наук, профессор
Абдуллаева Муборак Махмусовна
доктор биологических наук, профессор

Ведущая организация: **Ташкентский педиатрический медицинский институт**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2021 года в _____ часов на заседании Разового Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрировано за № _____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2020 года.
(реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2020 года).

Г.И. Шайхова
Председатель Разового Научного совета
по присуждению учёных степеней, доктор
медицинских наук, профессор

Н.Д. Эрматов
Ученый секретарь Разового Научного
совета по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, доцент

М.Ж. Аллаева
Председатель Разового Научного
семинара при разовом Научном совете по
присуждению учёных степеней, доктор
биологических наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

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 Global Kidney Health Atlas, составленного Международной ассоциацией нефрологов (International Society of Nephrology (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, РФ, Белоруссии, в частности, доля трупной трансплантации почки составляет в РФ – 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 проводятся ряд научных исследований. В связи с этим, для улучшения результатов родственной трансплантации почки от живого донора, а также диагностики, лечения и профилактики дисфункции трансплантата почки в мире проводится целый ряд целенаправленных научных исследований. Важное значение имеет оценка и определение сдвигов кислотно–основного состояния, гемостаза и мембранодеструктивных процессов у реципиентов трансплантации почки, течение периоперативного периода, и 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 этих нарушений у реципиентов трансплантации почки.

В нашей стране с целью снижения уровня заболеваний почек проводятся мероприятия по повышению эффективности профилактики и оказанию нефрологической и гемодиализной помощи населению, а также достигнуты ряды научных результатов по поддержанию кислотно основного состояния и гемостаза в крови у реципиентов трансплантации почки периоперативно. По Постановлению Президента Республики Узбекистан № ПП-3846 «О мерах по повышению эффективности оказания нефрологической и гемодиализной помощи населению Республики Узбекистан» за последние годы осуществляются последовательные меры по развитию и адаптации медицинской системы,

¹Aminu K Bello, Adeera Levin, Meaghan Lunney. Status of care for end stage kidney disease in countries and regions 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 and regions 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;

соответствующие требованиям мировых стандартов по устранению и профилактике хронической болезни почек среди населения, по «... повышению эффективности, качества и доступности оказания медицинской помощи ..., а также, ранней диагностике и внедрению высокотехнологичных методов лечения болезней, создаются патронажные службы для поддержания здорового образа жизни и устранения болезней ...»⁴. В связи с этим, у реципиентов трансплантации почки среди населения всевозможного статуса с целью предупреждения и профилактики прогрессирования факторов риска патохимических аспектов кислотно-основного состояния и гемостаза, и усовершенствованием используемой современной технологии имеет значение при сокращении уровня инвалидности и смертности среди населения.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию 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, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением 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 (Messa P.G. et al., 2016). Непременный спутник терминальной стадии ХБП — это хронический метаболический ацидоз (МА) (Georges V. et al., 2018; Laboux et al., 2019). Доказана прямая корреляция между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и снижением уровня актуального бикарбоната плазмы по мере прогрессирования ХБП (Weigant A. et al., 2018). О клинической значимости оценки и мониторинга МА сообщают многие авторы, подчёркивая особую уязвимость клеток трансплантата почки, а также вклад нарушений КОС в развитие эндотелиальной дисфункции, гипертензии (Wesson D.E. et al., 2011), структурных и функциональных изменений в сердечно-сосудистой системе, увеличение экспрессии генов провоспалительных цитокинов, что ухудшает отдалённый прогноз и увеличивает риск нарушения функционирования

⁴Stamenic D, Rousseau A., Essig M., Gatault P., Buchler M., Filloux M., Marquet P., Prismaud 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.

трансплантата (Recio–Mayoral A. et.all., 2011; Reine T.M. et.all., 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 (Samir N.SH. et.all., 2009; Dobre M. et.all., 2015). Увеличение продукции эндотелина при МА инициирует тубуло-интерстициальное повреждение и способствует снижению СКФ (Yaqob M.M. et all., 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 (Raphael et all., 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 увеличивает смертность от хронической болезни почек, а его своевременная адекватная коррекция у реципиентов трансплантации почки (ТП) способствует большей выживаемости трансплантата (Weigant A. et all, 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 Узбекистане проведены исследования, посвященные усовершенствованию трансплантации у больных с терминальной стадией хронической болезни почек и лечению путем заместительной почечной терапии (Назиров Ф.Г.2010; 2017; Бахритдинов Ф.Ш., 2017), однако не проводились исследования, направленных 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 работа выполнена по плану научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-исследовательского медицинского центра хирургии имени академика В.Вахидова в рамках темы: «Концептуальные основы технологических и научно-методических подходов к развитию программы родственной трансплантации в Республике Узбекистан» (2010–2019).

Целью исследования является изучение молекулярных механизмов нарушений в системах поддержания постоянства внутренней среды у реципиентов трансплантации почки от живого родственного донора.

Задачи исследования:

оценка метаболического статуса и нарушения кислотно-основного состояния у больных терминальной стадией хронической болезни почек – реципиентов близкородственной трансплантации почки от живого донора;

оценка патохимических сдвигов кислотно-основного состояния, гемостаза и интенсивности мембранодеструктивных процессов периперативно 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 имени академика В.Вахидова в период с 2010 по январь 2020 гг. Всем больным выполнена гетеротопическая трансплантация почки от живого близкородственного донора, проведён лабораторный мониторинг.

Предметом исследования явились 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 выполнении работы были использованы клинические, биохимические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

раскрыты механизмы взаимосвязи нарушений в системе регуляции кислотно-основного равновесия, активности антиоксидантной системы с биохимической стабильностью гомеостаза периперативно и первичным функционированием почечного трансплантата;

установлено, что изменение концентрации актуального бикарбоната менее 19,8 ммоль/л в артериальной крови и увеличение активности каталазы более 24 мкат/л ассоциируется с нарушениями рН крови на 2 и 3 этапе трансплантации почки, что является биологическим механизмом отсроченной функции трансплантата в 66,1% случаев;

доказано, что поддержание стабильности биохимических констант крови (рН, HCO_3) и низкая интенсивность генерации активных форм кислорода при состоятельности АОС реципиента, а также сокращение времени вторичной тепловой ишемии трансплантата до 35,1 минут, обеспечивают своевременное включение трансплантированной почки в регуляцию обмена веществ и выполнение ее физиологических функций;

определены биохимические не иммунологические механизмы позднего включения почечного трансплантата в функционирование: это мембранодеструктивные процессы в тканях трансплантата, проявившиеся

усилением липопероксидации, накоплением МДА и СМП в крови на первые сутки после операции, развившиеся за счет неблагоприятного метаболического фона в организме реципиента, как в исходном статусе, так и периоперативно;

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 где 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-й этап);

оптимизация лабораторного мониторинга трансплантации почки включает поэтапное определение параметров КОС, АОС и эндотоксемии;

стратегия профилактических мероприятий для предотвращения отсроченной функции почечного трансплантата должна быть направлена на снижение поступления H^+ , детоксикацию и мембранопротекцию до операции.

Достоверность результатов исследования подтверждается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, достаточным количеством отобранного материала, использованием достаточного числа реципиентов трансплантации почки с особенностями кислотно-основного состояния и гемостаза, на основе взаимодополняющих клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических и морфометрических методах, а также с подтвержденными результатами зарубежных и отечественных исследований, заключения и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования вносят существенный вклад в изучение патохимии важнейших систем регуляции гомеостаза – системы кислотно-основного равновесия, системы гемостаза, механизмов поддержания стабильности биологических мембран у реципиентов, доказана стабильность параметров гомеостаза и 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.

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 РУз от 2 сентября 2020 года). В результате позволили изучить метаболический статус и нарушения кислотно-основного состояния у реципиентов трансплантации почки.

Полученные научные 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 Министерства здравоохранения РУз № 8н-д/183 от 9 декабря 2020 года). Результаты исследования позволили улучшить качество диагностики и прогноза отсроченной функции трансплантата почки, а использование оптимизированного лабораторного мониторинга и программы ведения реципиентов позволило 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 5 научно-практических конференциях, в том числе 4 международных и 1 республиканской научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 4 научных статьей опубликованы в международных республиканских научных журналах, входящий в перечень журналов ВАК, рекомендуемых для публикации основных результатов докторских диссертаций, в частности 3 в республиканских и 1 международных издания.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 117 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы, сформулированы цель и задачи, объекты и предмет исследований, указано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость работы, обоснована достоверность полученных результатов, представлены сведения по внедрению результатов исследований в практику, опубликованным научным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное состояние проблемы патохимии кислотно-основного баланса и метаболических нарушений у реципиентов трансплантации почки, их связь с функционированием почечного трансплантата»** на основе отечественной и зарубежной литературы проанализировано современное состояние данной проблемы. Приведены сведения об эпидемиологии терминальной стадии хронической болезни почек, современных подходах к заместительной почечной терапии и трансплантации почки. Обсуждены преимущества и особенности родственной трансплантации почки от живого донора, факторы, влияющие на исход ТП. Детализирован метаболический статус реципиентов ТП, рассмотрены механизмы нарушений кислотно-основного баланса, электролитного обмена, состояния адаптационных систем организма перед ТП. Рассмотрены спорные вопросы патогенеза и лабораторного мониторинга отсроченной функции почечного трансплантата, а также связь метаболического ацидоза и нарушений гомеостаза у реципиентов с прогрессированием ХБП и осложнениями после трансплантации почки.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика материала и использованных методов исследования»** приведена характеристика материалов исследования. В исследование вошло 246 реципиентов родственной трансплантации почки от живого близкородственного донора, оперированных в ГУ «РСНПМЦХ имени академика В.Вахидова» в период с 2010 по 2020 гг. Из 246 реципиентов мужчин было – 204 (82,9%), женщин – 42 (17,1%), средний возраст составил $31,7 \pm 0,6$ лет, в качестве первичной патологии почек, приведшей к терминальной стадии ХБП, в 94,7% (n=233) случаев был хронический гломерулонефрит. 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; средняя длительность ПГД составила 14,5 (95% ДИ: 9,5-19,5) месяцев; очередной сеанс проводился за 18-30 часов до операции. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от применённой оперативной тактики и длительности вторичной тепловой ишемии, периоперативного ведения. В 1-ю группу вошли лица, оперированные в период с 2010 по 2017 год (n=62); во 2-ю группу - лица, оперированные в 2018–2019 гг. (n=184) по усовершенствованной методике и получившие дезинтоксикационную программу предоперационной подготовки. Группы были идентичны по полу, возрасту, тяжести состояния, продолжительность ПГД составила $13,9 \pm 2,5$ и $18,3 \pm 3,9$ ($p > 0,05$) соответственно. 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 на ABL 800 (Radiometer, США). Анионную разницу (AG) рассчитывали, как $([Na] + [K]) - ([Cl] + [HCO_3^-])$. Простые виды нарушений КОС диагностировали на основании 3-х параметров, определяемых в образце артериальной крови – pH, актуальный бикарбонат ($aHCO_3^-$), и парциальное давление CO_2 (pCO_2). Проводили выявление основного и сопряжённого с ним расстройства КОС. 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. Использовали анализатор Humaclot-Unior, стандартные наборы реагентов. Общий анализ крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе 5 DIFF BS-5800 Mindray (China), концентрацию креатинина, метаболитов и ферментов определяли на биохимическом анализаторе VITROS-350 (USA), СКФ рассчитывали по MDRD, СКД-EPI. Концентрацию малонового диальдегида (МДА) определяли тестом с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) по методу H.Okawa et all. Активность каталазы исследовали по М.А.Королюк и соавт. (1988). Уровень СМП в плазме крови оценивали с помощью скринингового метода Н.И.Габриэлян и соавт. Регистрацию спектров поглощения супернатанта осуществляли с помощью двухлучевого спектрофотометра «F 96» при длинах волн от 220 до 310 нм с построением спектрограммы. Лабораторные тесты проводились на 5 этапах наблюдения: непосредственно перед операцией (перед интубацией трахеи – 1-й этап), до пуска кровотока по трансплантату (2-й этап), после включения трансплантата в кровоток (3-й этап), в конце операции (4-й этап), через 24 часа после операции (5-й этап). 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-х месяцев после операции с сохранением потребности в гемодиализе.

В третьей главе диссертации **«Патохимия кислотно-основного баланса, гемостаза и метаболического статуса до трансплантации почки»** представлен анализ нарушений в системах регуляции КОС, гемостаза, АОС у больных до ТП. В результате предоперационной подготовки все реципиенты ТП имели скорректированные базовые параметры белкового, углеводного и липидного обмена, хотя у них имелась анемия с уровнем Hb 88,5-90,1 г/л, гипорегенераторная, нормохромная, нормоцитарная. Электролитные нарушения проявились гипокальциемией, тенденцией к гиперкалиемии, гиперхлоремией и сдвигом анионной разницы AG. Усовершенствованная программа предоперационной подготовки повлияла на параметры КОС на 1 этапе операции у реципиентов обеих групп. Так, у больных 1 группы имелось отклонение значения pH в сторону ацидемии, МА носил субкомпенсированный характер; во 2-й группе МА был компенсированный, т.к. pH был в пределах референс интервала. Обращает внимание разница в величине актуального бикарбоната (aHCO_3) и дефицита оснований (BE), что указывает на недостаточность метаболического компонента компенсации в 1-й группе. Также у них имело место статистически значимое ($p < 0,05$) относительно лиц 2-й группы увеличение среднего объема эритроцитов MCV, что может быть обусловлено гипотоническим характером нарушений водно-электролитного обмена за счет гипергидратации (таблица 1).

Таблица 1

Показатели КОС у реципиентов ТП на 1 этапе операции

Параметр	1-группа, n=62		2-группа, n=184		Референс интервал	Ед. измер
	М	95% ДИ	М	95% ДИ		
креатинин	944,6	863,5-1025,5	922,9	873,2-972,7	62-130	мкмоль/л
t тепловой ишемии	45,0	37,7-47,1	35,1*	28,9-36,9	-	мин
Нб	90,1	79,1-101,1	88,5	82,4-94,6	130-160м 120-140ж	г/л
MCV	96,6	94,3-98,8	90,8*	89,5-92,3	82-95	фл
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
p50	97	86-118	76*	79-97	24-28	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	1-1,25	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

*Примечание: *-статистически значимо относительно 1-й группы, p<0,05.*

Ретенция уремических токсинов у реципиентов ТП усугублялась активацией свободно-радикальных процессов, липопероксидации и дегградации белков, что проявилось в увеличении концентрации МДА в 1,7-2,2 раза относительно контроля, СМП₂₇₂ – в 5,3-7,0 раза, увеличении активности фермента АОС каталазы – в 1,1-1,4 раза относительно контроля у реципиентов обеих групп. Нарушения в системе гемостаза у реципиентов ТП проявились активацией сосудисто-тромбоцитарного звена и угнетением фибринолиза, которые представляют риск для развития тромбгеморрагических осложнений ТП. Общая частота встречаемости МА у реципиентов ТП составила 74,7%, при этом использование оптимизированной программы предоперационной подготовки, учитывающей механизмы нарушений КОС и эндотоксемии, способствовало снижению частоты МА с 85,4% в 1 группе до 71,2% во второй.

Таким образом, у реципиентов ТП на 1-м этапе операции имели место уремия, анемия, метаболический ацидоз, эндотоксемия, напряжение систем гемостаза и антиоксидантной защиты. Стратегия профилактики этих нарушений была направлена на снижение поступления и продукции H^+ , снижение эндотоксемии. Доказательством ее эффективности явилось снижение частоты МА, достижение его компенсации, а также расширение резерва антиоксидантной системы у реципиентов 2-й группы.

В четвертой главе диссертации: «Связь функции почечного трансплантата с метаболическим статусом реципиента и его динамикой периоперативно» показана динамика параметров КОС, гемостаза, АОС периоперативно. У больных 2-й группы разница рН между 2 и 3 этапами ТП составила $DpH_{2-3}=0,008$ (95%ДИ:0,007-0,009), против $DpH_{2-3}=0,011$ (95%ДИ: 0,010-0,018) ($p<0,05$) у реципиентов 1-й группы. Показатель ВЕ у реципиентов 2-й группы на 1-й этапе операции не превышал 4,4 ммоль/л и не менялся на 2 и 3 этапе наблюдения; на 4-м этапе уровень ВЕ достоверно снизился относительно предыдущего 3 этапа ($p<0,05$), а к концу первых суток после операции (5 этап), благодаря включению в регуляцию КОС почки, достиг нормальных значений референс интервала. У больных 1-й группы была иная динамика ВЕ, который не достигал целевого уровня к концу 1-х суток после операции, хотя имел тенденцию к снижению на протяжении операции (рис. 1).

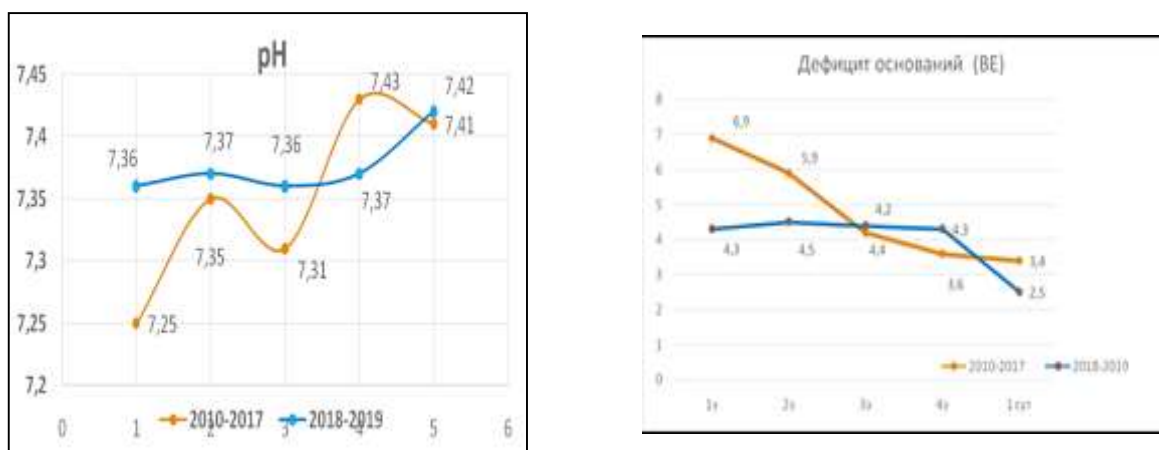


Рис. 1. Динамика рН и средний уровень ВЕ (ммоль/л) периоперативно.

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

Возможно, такая динамика МА периоперативно была связана с исходно более благополучным состоянием больных 2-й группы, а также и оптимизацией тактико-технических аспектов ТП. Длительность тепловой ишемии в 1-й группе составила 45,5 мин (95%ДИ:37,7-47,1) против 35,1 мин (95%ДИ:28,9-36,9) во 2-й группе, что статистически значимо больше ($p<0,05$). Дополнительным неблагоприятным фактором, предрасполагающим к усилению генерации АФК у всех реципиентов ТП, была гипероксия с увеличением pO_2 до 190,4 и 148,4 мм

Hg, в сочетании с увеличением p50 (парциальное давление O₂, при котором гемоглобин насыщен O₂ на 50%) до 97 и 76ммHg (p<0,05) в 1 и 2 группах соответственно.

Изучение интенсивности генерации АФК и липопероксидации до операции показало, что на 1-м этапе 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-й группы, что указывает на максимальное компенсаторное увеличение АОС.

Периоперативно увеличение концентрации МДА на 2-м 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-й группы отмечался прогрессивный прирост МДА с 8,9 (95%ДИ:7,4-10,4) на 1 этапе до 16,3 (95%ДИ:15,8-18,3) нмоль/мг белка - на 4 этапе, тогда как во 2 группе концентрация МДА на 1 и 4 этапах составила 6,9 (95%ДИ:5,8-8,1) и 8,2 (95%ДИ 7,3-9,0) нмоль/мг белка. Важно отметить, что в исходном статусе активность каталазы составила 28,9 (95%ДИ:27-30,8) и 24,3 (95%ДИ:22,3-26,4) мкат/л в 1 и 2 группах соответственно (p<0,05). Это указывает на напряжение АОС перед операцией, более выраженное в 1 группе, которое сменилось угнетением активности каталазы до 11,3 (95%ДИ 9,5-14,8) мкат/л на 4-м этапе против 27,5 мкат/л (95%ДИ 26,3-28,7) во 2-й группе (p<0,05).

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. Содержание креатинина, выраженное в процентах от исходного, в 1-й группе составило 69% (95% ДИ: 44,7-93,5%), а во 2-й группе – 76% (95%ДИ: 68,5-83,6%), (p>0,05). Персонифицированный учет снижения креатинина позволил выявить, что в 1-й группе реципиентов отсроченная функция ТП наблюдалась у 17 из 62 больных -27,4% случаев, а во 2-й группе - у 34 из 184 случаев – 18,5% случаев, что статистически значимо реже (p<0,05). Дисфункция ТП выявлена у 5 больных, у одного из 2-й группы и у 4 из 1-й группы, что составило 0,54% против 6,5% случаев во 2 и 1 группах соответственно (p<0,05). Все пациенты (n=246) получали иммуносупрессивную терапию. На 1-3 сутки после трансплантации мы не наблюдали острого канальцевого некроза, сверхострого, Т-клеточного, антитело-опосредованного, 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 на первые сутки после операции было у 2 пациентов (0,8%) из 2-й 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 неиммунологические метаболические факторы, включая нарушения КОС, АОС, гемостаза.

Корреляционный анализ процента снижения уровня креатинина на первые 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. Использование метода построения характеристических кривых (ROC-анализ) подтвердило состоятельность данного теста в прогнозировании отсроченной функции трансплантата, т.к. AUC для HCO_3 составила 0,668 ($p = 0,005$), при 95% ДИ: 0,574-0,754 (рис. 2).

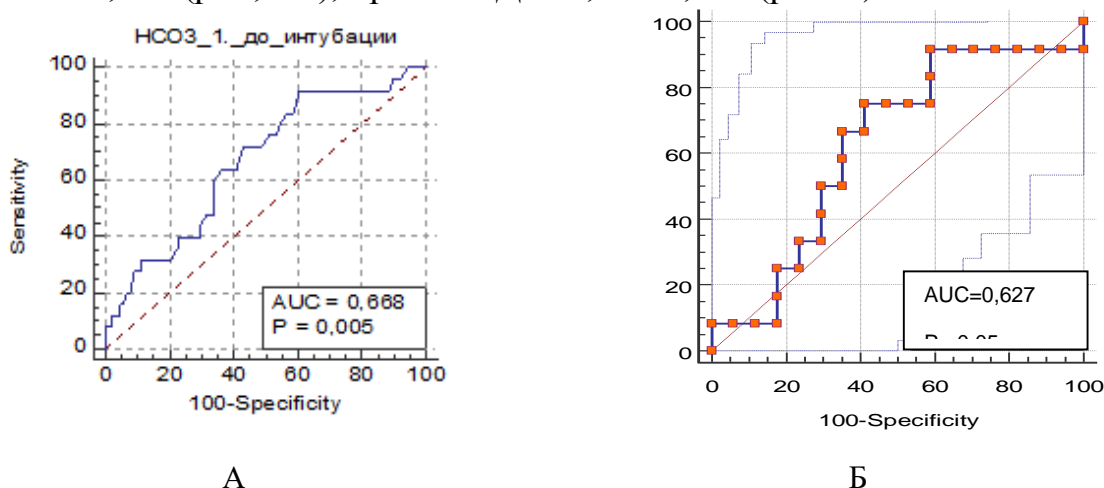


Рис. 2. ROC-кривая для актуального бикарбоната на 1-м этапе (а) и ВЕ на 4-м этапе (б) операции, качество теста (AUC).

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.

На основании ROC-анализа 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-м этапе ТП (чувствительность 91,6%, специфичность 55,6%) и уровне ВЕ на 4-м этапе операции более – 5,6 ммоль/л (чувствительность 75%, специфичность 58,8%) имеется отсроченная функции ТП. Из показателей исходного метаболического статуса для прогнозирования отсроченной функции ТП информативным оказался уровень креатинина более 927 мкмоль/л (чувствительность 90,5%, специфичность 60,5%), свидетельствующий о риске отсроченной функции трансплантата (рис.3).

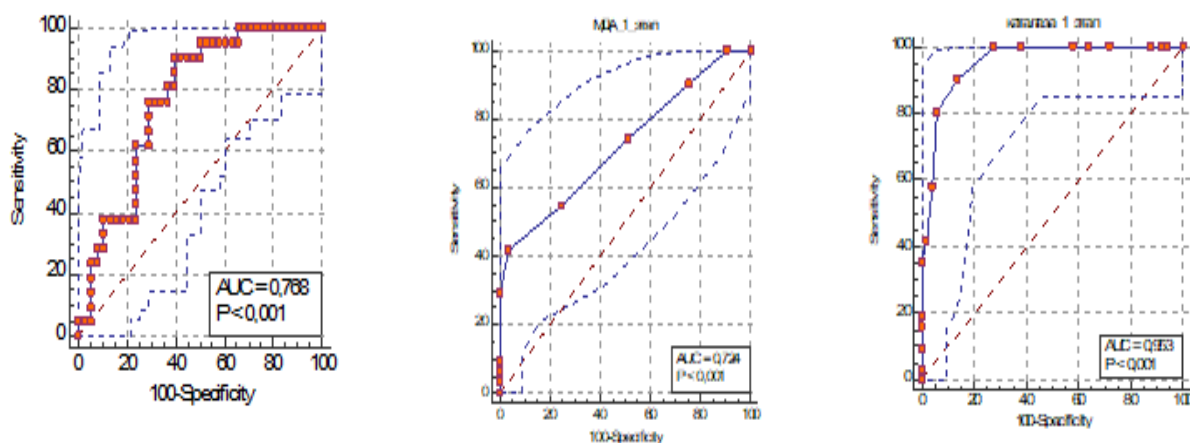


Рис. 3. ROC-кривая для креатинина, МДА, каталазы на 1-м этапе (AUC).

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 первом этапе наблюдения (с чувствительностью 90,5%, специфичностью – 86%), снижение активности каталазы менее 16 мкат/л на 4-м этапе операции (с чувствительностью 93,5%, специфичностью 99%), увеличение концентрации МДА более 10 нмоль/мг белка на 4-м этапе операции (с чувствительностью 99,1%, специфичностью 96,4%), повышение концентрации СМП более 0,412 УЕ на 4-м этапе (с чувствительностью 68,9%, специфичностью 76,1%) и увеличение СМП более 0,344 УЕ через 24 ч после ТП (с чувствительностью 86,2%, специфичностью 60,9%). При этом уровень МДА и СМП как в исходном статусе, так и 2,3 этапах операции имели низкую информативность для прогноза отсроченной функции ТП.

Корреляционный анализ взаимосвязи уровня МДА, СМП, каталазы на первом этапе и % убыли креатинина (% УКр) показал, что имелась обратная слабая связь МДА/% УКр ($r = -0,25$, $p < 0,05$), прямая обратной силы связь СМП/% УКр ($r = -0,57$, $p < 0,05$), обратная средней силы связь каталаза/% УКр ($r = -0,64$, $p < 0,05$). 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, у реципиентов 2-й группы на 10 сутки послеоперационного периода отмечалось увеличение количества тромбоцитов до $284 \cdot 10^9/\text{л}$ (95%ДИ:248-323) против $212 \cdot 10^9/\text{л}$ (95%ДИ:170-320) у реципиентов 1-й группы, что указывает на расстройства сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у лиц 1-й группы.

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 $209-212 \cdot 10^9$ /л, а также фибринолитической активности крови в 3,5-3,9 раза.

2. Патохимические сдвиги в системе КОС у реципиентов ТП на 1-м этапе операции включают дефицит актуального бикарбоната на уровне 20,2 ммоль/л (95%ДИ:19,4-21,0); дефицит оснований $BE = (-5,1)$ (95%ДИ:-4,2- -5,9) ммоль/л; гипероксию при $pO_2=165,2$ ммHg (95%ДИ:149,0-181,3) и $p50=87$ 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 ($DpH_{2-3}>0,011$) и отсроченной функцией трансплантата в 66,1% случаев.

4. Поддержание стабильности pH крови ($DpH_{2-3}<0,008$) 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-е 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 BE, 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.

**ONE - TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
OF SCIENTIFIC DEGREES DSc04/30.12.2019.Tib.30.03
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF SURGERY NAMED AFTER AC. V.VAKHIDOV**

KARIMOVA NODIRA MIRALISHEROVNA

**PATHOCHEMICAL SHIFTS IN THE ACID-BASE
BALANCE AND HEMOSTASIS IN KIDNEY
TRANSPLANTATION RECIPIENTS**

03.00.01 – Biochemistry

**DISSERTATION ABSTRACT
OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON BIOLOGICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2020

The theme of doctor of philosophy dissertation (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number №B2020.2.PHD/B425.

The dissertation has been prepared at State institute «Republican specialized scientific-practical medical center of surgery named after academician V. Vakhidov»

The abstract of the dissertation is posted in two (Uzbek, Russian and English (resume)) languages on the website of Scientific Council (www.tma.uz) and Informational and educational portal of «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Scientific leader: **Khaybullina Zarina Ruslanovna**
Doctor of Medical Science, docent

Official opponents: **Hojimetov Abdugafur Akhatovich**
Doctor of Biological Sciences, professor

Abdullaeva Muborak Makhmusovna
Doctor of Biological Sciences, professor

Lead organization: **Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education**

The defense will take place on «_____» _____ 2021 at _____ at the meeting of one - time Scientific Council awarding the Scientific degree DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Farobi str., 2. Phone/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (is registered under No.____. (Address: 100109, Tashkent city, Farobi str., 2. Phone/fax: (+99871) 150-78-14).

Abstract of dissertation sent out on «_____» _____ 2020 y.
(mailing report No.: _____ on «_____» _____ 2020 y.)

G.I. Shaykhova

Chairman of the one-time Scientific council on awarding the scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

N.J. Ermatov

Scientific secretary of the one-time Scientific council on awarding the scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

M.J. Allaeva

Chairman of the one-time Scientific seminar on awarding the scientific degrees, Doctor of biological Sciences, docent

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is identification of patho-chemical changes in the systems of homeostasis control and its relation to delayed function of the kidney graft in the live kidney transplantation recipients.

The object of the scientific research became 246 recipients of kidney graft, treated in the State Institute «Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center Of Surgery Named After Academician V.Vakhidov» in period from 2010 to January of 2020 year. All patients were treated by heterotopic kidney transplantation from alive closely related donor, laboratory monitoring was performed.

The scientific novelty of the research was as follows: relationship between metabolic acidosis, severity of uremia, endotoxemia, blood antioxidant system activity with stable homeostasis during operational period, and primary functioning of the kidney graft.

changes in the amount of actual bicarbonate in arterial blood before surgery less than 19.8 mmol / l and catalase activity more than 24 mlkat/l lead to changes in blood pH in stages 2 and 3 of the operation and are based on the biological mechanism of delayed kidney transplantation

maintaining the stability of the body's biochemical constants (pH, HSO₃) and low production of free oxygen radicals, as well as reducing the period of secondary thermal ischemia of the transplant to 35.1 minutes.

indicators of delayed activity of biochemically immunologically incompatible kidney transplantation, from the first day after surgery, increased lipoperoxidation in the blood, accumulation of malondialdehyde and medium molecular weight peptides, enhanced membranestructive processes in transplant tissue were also proven in the perioperative period of surgery;

Implementation of the research results:

Based on the obtained scientific results on the assessment of acid-base balance and pathochemical aspects of hemostasis in recipients of kidney transplantation:

The guideline «Pathochemical shifts in acid-base balance and hemostasis regulation system in living donor kidney transplant recipients» was approved (Handbook of the Ministry of Health No. № 8n-d / 120 of September 2, 2020). As a result, it was possible to assess the metabolic status and acid-base balance in kidney transplant recipients;

The results of the assessment of acid-base balance and pathochemical aspects of hemostasis in recipients of kidney transplants were introduced into health practice, including the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Surgery Center, Tashkent Regional Research and Practice Center of Emergency Medicine and Andijan State Medical Institute Hospital (Reference No. 8n-d / 183 of 90 December 2020 of the Ministry of Health). As a result, due to improved quality of diagnosis and prognosis of delayed renal function, as well as optimized laboratory monitoring and preparation of recipients for transplant surgery, it is precisely before surgery that metabolic acidosis compensation is achieved and renal transplant activity increases from 66.1% to 80.9%. The increase allowed for a targeted reduction.

Structure and volume of the dissertation. The work consists of the introduction, four chapters, conclusion, list of used literature; the volume of the thesis is 117 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; I part)

1. Назырова Л.А., Хайбуллина З.Р., Каримова Н.М. Основные факторы метаболического риска при трансплантации почки // Медицинский журнал Узбекистана, 2019, – №2. – С.41-45. (14.00.00, №8).

2. Khaybullina Z.R., Nazirova L.A., Karimova N.M. Deficiency of Actual Bicarbonate as a Risk Factor for Delayed Kidney Transplant Function from a Living-Related Donor // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2020, 10(6):416-421. DOI:10.5923/j.ajmms.20201006.14 (14.00.00, № 2).

3. Назирова Л.А., Хайбуллина З.Р., Каримова Н.М. Значимость стабильности кислотно-основного состояния периперативно для первичного функционирования трансплантата почки // Journal of biomedicine and practice, 2020. – №1 Special issue. – С.119-134. (14.00.00, №24). SJIF -5,663

4. Хайбуллина З.Р., Назирова Л.А., Каримова Н.М. Компенсаторные возможности антиоксидантной системы реципиента как фактор метаболической стабильности трансплантата почки // Journal of biomedicine and practice, 2020, Vol. №4 (5). – С. 201-211. (14.00.00, №24). SJIF-5,663.

II қисм (II часть; II part)

5. Назирова Л.А., Хайбуллина З.Р., Каримова Н.М. Патохимические сдвиги в системе регуляции кислотно-основного баланса и гемостаза у реципиентов трансплантации почки от живого донора // Методические рекомендации, Ташкент, 2020. – 32с.

6. Назирова Л.А., Хайбуллина З.Р., Каримова Н.М. Метаболические изменения в периперативном периоде при трансплантации почки // Хирургия Узбекистана, 2018, №3. – С. 139-140.

7. Назирова Л.А., Хайбуллина З.Р., Каримова Н.М. Метаболический ацидоз как модифицируемый фактор риска нарушений функции трансплантата почки // Abstracts of The IX Annual International Scientific-Practical Conference «Medicine Pressing Questions» May 6-8, 2020, Baku, AZERBAIJAN.-2020.-P.62. <https://doi.org/10.21467/abstracts.97>.

8. Каримова Н.М., Назирова Л.А., Хайбуллина З.Р., Комирченко П.Г. Особенности регуляции гомеостаза у реципиентов после трансплантации почки // Материалы НПК «Проблемы биофизики и биохимии-2020», 22 мая 2020. – г.Ташкент.С.89.

9. Хайбуллина З.Р., Назирова Л.А., Каримова Н.М. Патохимические аспекты нарушений кислотно-основного баланса при трансплантации почки // Материалы НПК «Проблемы биофизики и биохимии-2020», 22 мая 2020, г.Ташкент. – С.148.

10. Назирова Л.А., Каримова Н.М., Хайбуллина З.Р. Взаимосвязь активации антиоксидантной системы реципиента с отсроченной функцией трансплантата почки // ХУП Всероссийская научно-образовательная конференция с

международным участием «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» Геленджик (дистанционный формат), 20-28 июня 2020 года. Постер № 92.

11. Назирова Л.А., Хайбуллина З.Р., Каримова Н.М., Бахриддинов Ф.Ш., Ахмедов А.Р. Периоперативные факторы риска отсроченной функции трансплантата почки // Сборник тезисов Форума анестезиологов и реаниматологов России ФАРР-2020, XIX Съезда федерации анестезиологов и реаниматологов: «Глобальные вызовы в медицине критических состояний», Москва, 25–27 октября 2020 года. – С.96–98.

12. Хайбуллина З.Р., Назирова Л.А., Каримова Н.М. Метаболические факторы риска отсроченной функции трансплантата почки // VI Конгресс Ассоциации Нефрологов Новых Независимых Государств, совмещенный с XIV-й республиканской научно-практической конференцией с международным участием «Актуальные вопросы нефрологии, почечно-заместительной терапии и трансплантации почки», посвящённой 50-летию трансплантации почки в Республике Беларусь, Минск, 7–8 декабря 2020г.

Автореферат « Тошкент тиббиёт академияси ахбаротномаси » журнали
тахририятида таҳрирдан ўтказилди (2 декабрь 2020 йил).

Босишга рухсат этилди: 23 декабрь 2020 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3. Адади: 100. Буюртма: № _____.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.