

Длительная иммуносупрессия после трансплантации печени в реальной клинической практике: модификации и выживаемость терапии

Я.Г. Мойсюк¹, К.Ю. Кокина^{✉1}, О.В. Сумцова¹, А.О. Григорьевская¹,
Ю.О. Малиновская¹, А.Б. Сидоренко¹, А.Д. Костюшина²

¹ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2;

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет),
119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ Автор, ответственный за переписку: Ксения Юрьевна Кокина, канд. мед. наук, старший научный сотрудник
отдела трансплантологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, kseniaur@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Достигнуты высокие показатели отдаленной выживаемости реципиентов печени. Однако сохраняется потребность в создании персонализированных подходов к выбору начальной схемы иммуносупрессивной терапии и управлению ей на протяжении всего периода функционирования трансплантата.

Цель. Оценка результатов применения, модификации и выживаемости различных схем иммуносупрессивной терапии у реципиентов на сроке до 20 лет после трансплантации печени.

Материал и методы. В ретроспективное когортное исследование были включены данные 173 пациентов, которым выполнили 176 трансплантаций печени в период с декабря 2004 по декабрь 2021 года. Применялись следующие препараты в составе схем базисной иммуносупрессии: такролимус, стероиды, микофенолаты, эверолимус как в режиме монотерапии, так и в различных комбинациях. Были изучены модификации начальной схемы с течением времени у каждого пациента, проведен анализ частоты применения различных схем на сроках 1, 3, 5, 10 лет после трансплантации печени. Клинические наблюдения разделены на две группы в зависимости от отсутствия (1-я группа, n=81) или наличия (2-я группа, n=95) в начальной схеме иммуносупрессии стероидов и (или) микофенолатов.

Результаты. Медиана длительности наблюдения составила 79,5 (58;120) (6–220) месяца, общая продолжительность 1355 пациенто-лет. В состав начальной схемы иммуносупрессии входили: такролимус – 100%, микофенолаты – 48%, стероиды – 39%, эверолимус – 8%. Монотерапия такролимусом была изначально назначена 38% пациентов. Назначенные при выписке схемы в различные сроки были модифицированы у 77 пациентов (44%), в 1-й группе у 14 (17,3%), во 2-й группе у 63 (66,3%), ($p<0,05$); 10-летняя выживаемость начальной схемы иммуносупрессии составила в 1-й группе 89%, во 2-й группе 33% ($p<0,05$). Отторжение во 2-й группе наблюдалось в 21,1%, в 1-й группе в 6,2% (n=5) случаев ($p=0,004$). Дисфункция трансплантата иммунной или неустановленной этиологии как причина смерти или ретрансплантации в 1-й группе встречалась значимо реже, чем во 2-й: 1 (1,2%) и 7 (7,4%) соответственно ($p=0,039$). Средний уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) через 5 лет у пациентов, получавших монотерапию такролимусом, составил $69,7 \pm 14,1$ мл/мин/1,73 м², а в группе комбинированной терапии $62,4 \pm 20,7$ мл/мин/1,73 м², ($p>0,05$). СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² зарегистрирована у 76,9% и 48,3% пациентов соответственно ($p<0,01$).

Заключение. Монотерапия такролимусом или его комбинация с эверолимусом признаны оптимальными для селективной группы взрослых реципиентов печени. При тщательном отборе, строгом клиническом и лекарственном мониторинге эти схемы характеризуются наилучшей выживаемостью терапии, минимальным риском развития отторжения, редким развитием поздней дисфункции трансплантата, благоприятным профилем безопасности применения в отношении побочных эффектов, в частности, нефротоксичности.

Ключевые слова: трансплантация печени, иммуносупрессия, такролимус, эверолимус, отторжение трансплантата печени, нефротоксичность такролимуса

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Мойсюк Я.Г., Кокина К.Ю., Сумцова О.В., Григорьевская А.О., Малиновская Ю.О., Сидоренко А.Б. и др. Длительная иммуносупрессия после трансплантации печени в реальной клинической практике: модификации и выживаемость терапии. Трансплантология. 2025;17(4):368–384. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2025-17-4-368-384>

Long-term immunosuppression after liver transplantation in real-life clinical practice: modifications and survival of therapy

Ya.G. Moysyuk¹, K.Yu. Kokina^{✉1}, O.V. Sumtsova¹, A.O. Grigorevskaya¹,
Yu.O. Malinovskaya¹, A.B. Sidorenko¹, A.D. Kostyushina²

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy,
61/2 Shchepkin St., Moscow 129110 Russia;

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8 Bldg. 2 Trubetskaya St., Moscow 119048 Russia

✉Corresponding author: Ksenia Yu. Kokina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Transplantology Department,
Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, kseniaur@yandex.ru

Abstract

Background. High long-term survival rates have been achieved in liver transplant recipients. However, personalised approaches are still needed for selecting and managing the initial immunosuppressive therapy regimen throughout the entire period of graft function.

Objective. To evaluate the outcomes of various immunosuppressive therapy regimens in liver recipients over a period of up to 20 years.

Material and methods. A retrospective cohort study was conducted using data from 173 patients who underwent 176 liver transplants between December 2004 and December 2021. The following immunosuppressive drugs were used: tacrolimus, steroids, mycophenolates, and everolimus, as monotherapy and in various combinations. Modifications to the initial regimen were studied in each patient over time, and the frequency with which various regimens were used at 1, 3, 5 and 10 years after transplantation was analyzed. Clinical observations were divided into two groups depending on whether steroids and/or mycophenolates were present (group 2, n=95) or absent (group 1, n=81) in the initial immunosuppression regimen.

Results. The median follow-up duration was 79.5 (58;120) (6–220) months, the total duration was 1355 patient-years. The initial immunosuppression regimen included: tacrolimus (100% of patients), mycophenolates (48% of patients), steroids (39% of patients), everolimus (8% of patients). Tacrolimus monotherapy was initially prescribed to 38% of patients. The regimens prescribed at discharge were modified at various times in 77 (44%) patients, in the 1st group in 14 (17.3%), in the 2nd group in 63 (66.3%), (p<0.05). The 10-year survival rate of the initial immunosuppression regimen was 89% in the 1st group, 33% in the 2nd group (p<0.05). Rejection was observed in 21.1% of cases in group 2 and 6.2% (n=5) in group 1 (p=0.004). Immune or unspecified graft dysfunction as a cause of death or retransplantation was significantly less common in group 1 than in group 2: 1 (1.2%) and 7 (7.4%), respectively (p=0.039). The average SCF level after 5 years in patients receiving tacrolimus monotherapy was 69.7±14.1 ml/min/1.73m², while in the combination therapy group it was 62.4±20.7 ml/min/1.73m² (p>0.05). SCF ≥ 60 ml/min/1.73m² was recorded in 76.9% and 48.3% of patients, respectively (p<0.01).

Conclusion. Tacrolimus monotherapy or its combination with everolimus are considered optimal for a selective group of adult liver transplant recipients. With careful selection, strict clinical and drug monitoring, these regimens are characterized by the best survival of therapy, minimal risk of rejection, rare development of late graft dysfunction, favorable safety profile in terms of side effects, in particular, nephrotoxicity.

Keywords: liver transplantation, immunosuppression, tacrolimus, everolimus, rejection of liver transplants, tacrolimus-induced kidney damage

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest
FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Moysyuk YaG, Kokina KYu, Sumtsova OV, Grigorevskaya AO, Malinovskaya YuO, Sidorenko AB, et al. Long-term immunosuppression after liver transplantation in real-life clinical practice: modifications and survival of therapy. *Transplantology. The Russian Journal of Transplantation*. 2025;17(4):368–384. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2025-17-4-368-384>

А – азатиоприн
АИГ – аутоиммунный гепатит
АИЗП – аутоиммунные заболевания печени
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ВГН – верхняя граница нормы
ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ИСТ – иммуносупрессивная терапия

М – микофенолаты (производные микофеноловой кислоты)
МНО – международное нормализованное отношение
ОШ – отношение шансов
ПБХ – первичный билиарный холангит
ПДТ – поздняя дисфункция трансплантата
ПСХ – первичный склерозирующий холангит
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
С – стероиды (глюкокортикостероидные гормоны)

СКФ – скорость клубочковой фильтрации
Т – такролимус
ТП – трансплантация печени
ХБП – хроническая болезнь почек
ЦП – цирроз печени
ЦП алк – алкогольный цирроз печени

ЩФ – щелочная фосфатаза
Э – эверолимус
HBV – вирус гепатита В
HCV – вирус гепатита С
HDV – вирус гепатита D

Введение

Благодаря эффективности современной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) мировому трансплантологическому сообществу удалось достичь впечатляющих отдаленных результатов трансплантации печени (ТП). Показатели 1-летней, 5-летней и 10-летней выживаемости реципиентов, по данным зарубежных регистров и ведущих отечественных центров, составляют 85–90%, 75–80% и 70% соответственно [1–7]. Фундаментальные и клинические исследования, 60-летний международный опыт в этой области сделали отторжение редкой причиной утраты трансплантата, уменьшив его значение как критической конечной точки в клинических исследованиях и практике [8, 9]. На первый план вышли проблемы, связанные с неблагоприятными эффектами длительной ИСТ, приводящими к увеличению заболеваемости и смертности [10, 11]. Пожизненная иммуносупрессия является краеугольным камнем лечения после трансплантации, однако существует на удивление мало доказательств оптимальной практики после первого года. В известном крупном метаанализе М. Rodríguez-Perálvarez (2017) только незначительная часть (2,3%) из приведенных рандомизированных клинических исследований (РКИ), связанных с иммуносупрессией, изучала ее состав и модификации, происходящие через 1 год и более после ТП [12]. По мере пролонгирования отдаленного периода в реальной жизни у большинства пациентов происходят изменения не только в сторону уменьшения дозозависимой экспозиции того или иного препарата, но и в составе ИСТ [13, 14].

Однако ни один из известных и применяемых сегодня протоколов нельзя назвать постоянным, совершенным или универсальным. Актуальные клинические рекомендации, консенсусные соглашения и клинические исследования не дают однозначной сравнительной оценки длительного применения различных схем ИСТ, предоставляя широкий выбор центру трансплантации или лечащему врачу [15]. Зачастую рекомендации и публикации на эту тему носят противоречивый характер [16–23].

Цель. Оценка результатов применения, модификации и выживаемости различных схем имму-

носупрессивной терапии у реципиентов печени на сроке до 20 лет.

Материал и методы

Исследование является ретроспективным, одноцентровым, продольно-поперечным. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (протокол заседания НКЭ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского № 14 от 12 октября 2023 года). В ретроспективный анализ были включены данные 173 пациентов, которым в период с декабря 2004 по декабрь 2021 года были выполнены 176 ТП. Клинико-лабораторные показатели, назначения и изменения схемы ИСТ, исходы до декабря 2024 года регистрировались в персональных электронных картах амбулаторного наблюдения, на основе которых была сформирована общая электронная база данных.

Критерии включения:

- возраст реципиента 18 лет и старше;
- трансплантация печени от посмертного или прижизненного родственного донора;
- известные анамнестические, лабораторные и клинические данные периперационного периода;
- выписка из стационара после ТП с функционирующим трансплантатом;
- доступность клинико-лабораторных данных до декабря 2024 года или до момента смерти/ретрансплантации/выбытия из исследования.

Принятые определения

Схема иммуносупрессии – один препарат или набор (комбинация) иммунодепрессантов, принимаемых постоянно. В рамках неизменной схемы возможна корректировка дозы каждого из препаратов. Замена, отмена или добавление любого из препаратов означает *изменение (модификацию) схемы*. Применялись следующие препараты: такролимус (Т), микофенолаты (М), глюкокортикостероидные гормоны (С), эверолимус (Э), азатиоприн (А) как в режиме монотерапии – Т или Э, так и различных комбинаций – ТМС, ТМ, ТС, ТЭ, ТА, ТАС.

Выбор *начальной схемы*, подобранной и рекомендованной пациенту на момент выписки из

стационара после ТП, определялся, в первую очередь, этиологией основного заболевания, а также особенностями периоперационного периода, функцией трансплантата и почек, переносимостью препаратов, периодом выполнения операции. Последующие изменения схемы ИСТ производились персонализированно с учетом функции трансплантата, срока после ТП, данных лекарственного мониторинга, результатов биопсии трансплантата печени, переносимости препаратов и выраженности побочных эффектов, наступления хирургических, онкологических, нефрологических и сердечно-сосудистых событий.

Выживаемость ИСТ определяли как долю пациентов (в %), продолжающих применять начальную схему в контрольных точках через 1, 3, 5 и 10 лет после ТП. Это интегральная характеристика схемы, отражающая ее стабильность или подверженность изменениям, эффективность, безопасность, переносимость и общую приемлемость для пациента и врача. Выживаемость ИСТ у конкретного пациента определяется как время от начала ее применения до ее модификации. Оценка выживаемости безусловно важна для определения места той или иной схемы в реальной клинической практике.

Поздняя дисфункция трансплантата печени (ПДТ) – нарушение функции, которое проявляется хотя бы одним из нижеследующих признаков и манифестирует на сроке более 3 месяцев после ТП [24]:

- аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и (или) гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ) > 1,5 верхней границы нормы (ВГН);
- повышение общего билирубина > 2 ВГН;
- повышение международного нормализованного отношения (МНО) > 1,6;
- осложнения цирроза печени (ЦП) (признаки портальной гипертензии, асцит, энцефалопатия).

Статистическая обработка и анализ данных

Регистрацию клинических наблюдений осуществляли на основе разработанной электронной базы данных в формате “Microsoft® Excel” в операционной системе Windows10™. Анализ данных проводили с помощью статистического пакета программы Jamovi (версия 2.3.28.0). Для характеристики исследуемой когорты по всем статистическим параметрам применяли описательную статистику, которая определялась типом статистического параметра. Показатели

с нормальным распределением представлены следующими величинами: среднее значение выборки и стандартное отклонение. Для описания количественных параметров с неправильным распределением использовали медиану, 25% и 75% квартили. Для оценки нормальности распределения количественных данных применяли критерий Шапиро–Уилка, показатели асимметрии и эксцесса. При описании качественных параметров или количественных характеристик, принимающих только очень небольшое число значений, использовали частоту и долю в процентах. Статистическое сравнение средних значений количественных непрерывных переменных между двумя независимыми группами проводили с помощью t-критерия Стьюдента (для показателей, распределенных нормально). Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных или сравнении по порядковому показателю использовали U-критерий Манна–Уитни и критерий Крускала–Уоллиса. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ).

Результаты

Общая характеристика клинических наблюдений

В исследуемую когорту были включены 72 мужчины (41%) и 104 женщины (59%). Одиннадцати реципиентам (6,3%) были выполнены ТП от живого родственного донора, 165 (93,7%) – от посмертного донора с диагнозом смерти головного мозга. Возраст доноров составил $40,3 \pm 12,2$ года. Средний возраст пациентов на момент ТП составил $47,2 \pm 11,2$ года. Среди показаний превалировали ЦП вирусной этиологии – 34%, аутоиммунные заболевания печени (АИЗП) – 30%, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – 13% (рис. 1).

Выбор начальной иммуносупрессивной терапии

Все больные интраоперационно перед реперфузией трансплантата получили 500–750 мг метилпреднизолона. В большинстве наблюдений (86%) была проведена индукция базиликс-

мабом в дозе 20 мг интраоперационно и на 4-е сутки после ТП. К моменту выписки пациентам были подобраны различные начальные схемы, которые представлены на рис. 2, 3. В их состав входили: Т – 100%, М – 48%, С – 39%, Э – 8%. Монотерапия Т была назначена 38% пациентов (см. рис. 2). Согласно локальному протоколу, определяющим в выборе начальной схемы являлся характер исходного заболевания реципиента. Предпочтительной считали монотерапию – Т и назначали ее больным с вирусной этиологией ЦП (68%) и ГЦК (39%). Почти половина больных с ГЦК (48%) к моменту выписки (не ранее 3 недель после ТП) получали также Э в составе схемы ТЭ.

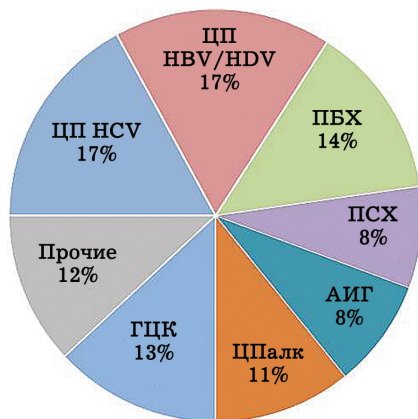


Рис. 1. Показания к трансплантации печени. ПБХ – первичный билиарный холангит, HBV – вирус гепатита В, HCV – вирус гепатита С, HDV – вирус гепатита D, АИГ – аутоиммунный гепатит, ПСХ – первичный склерозирующий холангит, ЦПалк – алкогольный цирроз печени

Fig. 1. Indications for liver transplantation. PBC, primary biliary cholangitis; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HDV, hepatitis D virus; AIH, autoimmune hepatitis; PSC, primary sclerosing cholangitis; LCalc., alcoholic liver cirrhosis

Начальной схемой выбора для больных с АИЗП традиционно являлась комбинированная тройная ИСТ – ТМС (87%) или ее производные – схемы ТС или ТМ (11%) (см. рис. 3). Схемы, использованные у больных с АИЗП, включали С в 90% наблюдений, тогда как у больных с вирусным ЦП С назначили только в 12% наблюдений, а при ГЦК С не использовали, исходя из их возможного проонкогенного действия. Половина больных с ЦПалк (53%) была выписана из стационара на монотерапии Т. При прочих заболеваниях печени, к которым отнесены болезнь Вильсона (4), поликистоз (4), альвеококкоз (1), фокально-нодулярная гиперплазия (1), врожденный фиброз (2) и криптогенный цирроз (9), начальная схема

ИСТ не имела выраженной специфики. Однако с учетом преимущественно молодого возраста (среднее – 37 лет) или неустановленной этиологии заболевания, 15 из 21 пациента (71%) были назначены комбинированные схемы ИСТ, в том числе с применением С у 8 пациентов (38%).

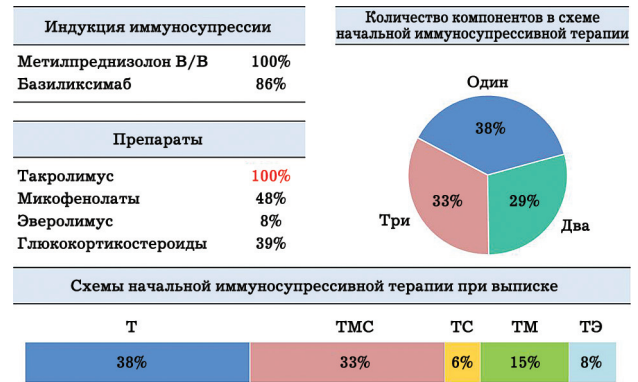


Рис. 2. Состав схем начальной иммуносупрессивной терапии

Fig. 2. Components of initial immunosuppressive therapy regimens

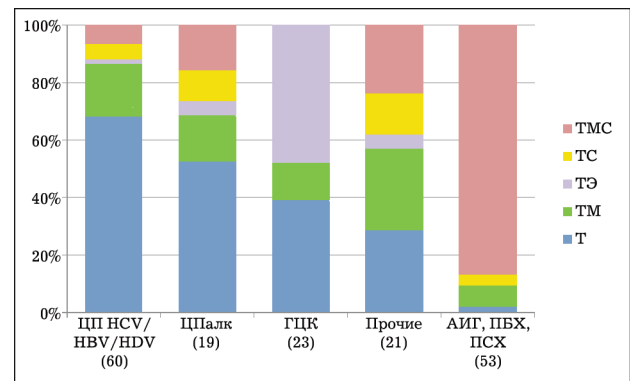


Рис. 3. Начальные схемы иммуносупрессивной терапии в зависимости от этиологического фактора, послужившего показанием для трансплантации печени

Fig. 3. Initial immunosuppressive therapy regimens with consideration of the etiologic factor that served as an indication for liver transplantation

Модификация схем ИСТ

К моменту проведения анализа начальные схемы сохранялись у 99 реципиентов (56%). Характер, частота и сроки модификаций существенно различались в 5 группах, сформированных по признаку начальной схемы ИСТ.

Монотерапия Т (рис. 4А). Медиана продолжительности наблюдения за пациентами, выписанными после ТП на монотерапии Т, составила

76 месяцев (59,5;118) (6–217) . На протяжении всего периода наблюдения ее продолжили принимать 58 пациентов из 67 (87%). Модификации имели место преимущественно в течение первого года после ТП. Ранние изменения коснулись 7 пациентов, которым по причине развития онкологических или нефрологических осложнений в сроки до 3–6 месяцев в схему был введен Э со снижением дозы Т. В последующем у двух из них Т был отменен с переходом на монотерапию Э, у одного Э был заменен на А. У одного больного на сроке 66 месяцев была произведена конверсия Т на Э в связи с поздним рецидивом ГЦК. Следует подчеркнуть, что все модификации были направлены на минимизацию ИСТ, ни в одном наблюдении не потребовалось дополнительного назначения стероидов или микофенолатов с целью усиления ИСТ или увеличения дозы Т. Двое пациентов полностью прекратили прием Т через 9 и 18 лет монотерапии в рамках отдельного пилотного клинического исследования, проводимого в нашем центре.

Трехкомпонентная схема ТМС (рис. 4Б). Эта схема оказалась наиболее подверженной разнообразным и разнонаправленным модификациям на всем протяжении периода наблюдения – медиана составила 78 месяцев (60;118) (6–220). Первоначальная схема оставалась неизменной у 26 пациентов (46%). Все они имели АИЗП как показание к ТП. Попытки отмены М или С в связи с непереносимостью или развитием побочных эффектов у 4 пациентов с АИЗП сопровождались развитием ПДТ (недостаточная иммуносупрессия или, возможно, рецидив заболевания) или неопределенным отторжением, что потребовало возобновления исходной схемы. В 2 наблюдениях в трехкомпонентной схеме М был заменен на А в связи с возвратом заболевания ПСХ, АИГ. Переход на двухкомпонентную схему ТС был реализован у 12 больных с АИЗП. Пошаговая редукция схемы до монотерапии Т оказалась возможной у 13 пациентов (23%), из которых только 6 (46%) имели АИЗП.

Двухкомпонентная схема ТМ (рис. 4В). Данная схема не претерпела изменений только у 4 больных (15%), оперированных по поводу АИЗП. Им не потребовалось дополнительного введения С в схему ИСТ. У 14 больных (54%), оперированных по поводу ЦПалк или вирусного цирроза (n=7), ГЦК (n=3), поликистоза печени (n=2) и болезни Вильсона (n=2) М в последующем были успешно отменены с переходом на монотерапию Т в сроки от 1 месяца до 5 лет. Трех больным с ГЦК и одно-

му с прогрессированием почечной дисфункции была осуществлена ранняя (до 3 месяцев) конверсия на схему ТЭ. Отдаленная конверсия на схему ТЭ в связи с развитием внепеченочной онкопатологии выполнена у 2 пациентов в сроки 107 и 134 месяца, у одной – с целью нефропротекции через 24 месяца. В последующем в рамках упомянутого выше текущего клинического исследования у 5 пациентов Т был отменен с переходом на монотерапию Э.

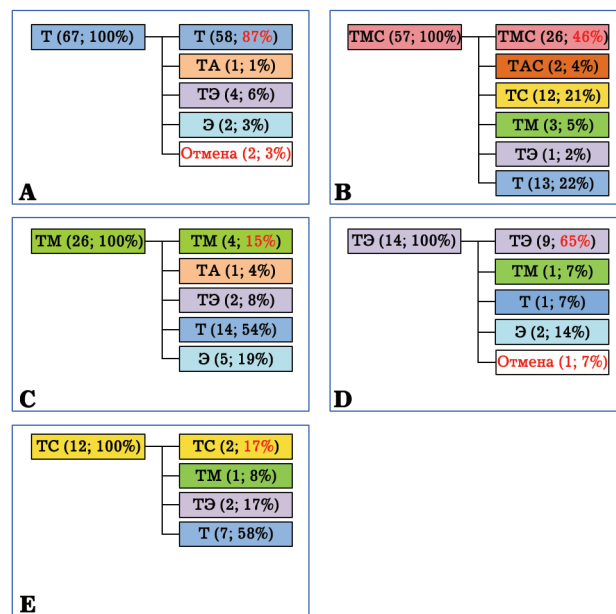


Рис. 4. Модификации начальной схемы иммуносупрессии в группах

Fig. 4. Modifications of the initial immunosuppression regimen in the groups

Двухкомпонентная схема ТЭ (рис. 4Г). Медиана продолжительности наблюдения составила 61,5 месяца (43,5;99,8) (36–125). Схема изначально назначалась преимущественно пациентам с ГЦК – 11 (79%) и не потребовала модификации у большинства – 9 (65%) реципиентов в течение 36–106 месяцев наблюдения. Один пациент самостоятельно (!) отменил ИСТ через 2 года после операции и продолжает наблюдаться с внепеченочным рецидивом ГЦК (надпочечник, кости) более 10 лет при сохраненной функции трансплантата. У остальных изменения носили характер минимизации и состояли в отмене Т (2) или Э (2) в отдаленном периоде. Из 3 не-ГЦК пациентов 2 Э был отменен в связи с развитием побочных эффектов, с заменой на М в одном наблюдении. Назначения стероидов не потребовалось.

Двухкомпонентная схема ТС (рис. 4Д). В этой самой малочисленной группе стероиды были отменены у 10 стабильных пациентов (83%) через 3–36 месяцев, в том числе у 3 больных с ПСХ и ПБХ. Трех из них в последующем были добавлены М или Э с целью минимизации дозы Т.

В процессе непрерывного клинико-лабораторного мониторинга и управления иммуносупрессией в ответ на динамику состояния трансплантата и развитие экстрапеченочных рисков и событий за весь изучаемый период исходно назначенные схемы ИСТ были модифицированы у 77 пациентов (44%): в 1-й группе у 14 (17,3%) и во 2-й группе у 63 (66,3%), ($p < 0,05$). Далее нами были установлены значительные изменения схем ИСТ в контрольные сроки после операции. Как видно на диаграмме (рис. 5), прослеживаются отчетливые тенденции: 1) к увеличению на всех контрольных точках доли пациентов, получающих монотерапию Т; 2) к снижению доли пациентов, получающих М и С. К 10 годам наблюдения доля больных, получавших Т, сократилась со 100 до 93%, получающих С – с 39 до 16%, М – с 47 до 14%, а доля пациентов, получавших Э возросла с 8 до 13%. Среди пациентов, переживших 10-летний рубеж, доля получавших монотерапию Т составила 68%.

По состоянию на декабрь 2024 года схемы ИСТ у 127 наблюдаемых пациентов были представлены 9 вариантами. При этом выживаемость схем существенно различается в зависимости от их начального состава. Наилучшие показатели в

этом отношении продемонстрировали начальные схемы Т и ТЭ (рис. 6).

Для дальнейшего сравнительного анализа все клинические наблюдения были разделены на две объединенные группы в зависимости от отсутствия/наличия в начальной схеме ИСТ С и (или)

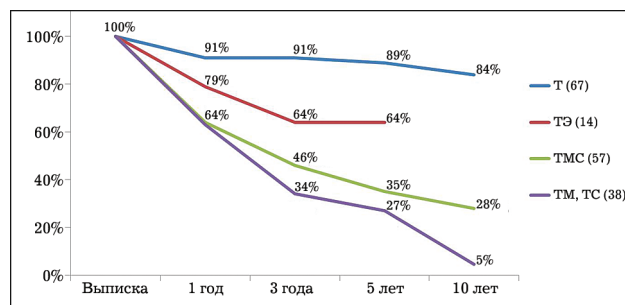


Рис. 6. Расчетная выживаемость начальных схем иммуносупрессии

Fig. 6. Estimated survival of initial immunosuppression regimens

М: 1-я группа (Т, ТЭ) – 81 пациент и 2-я группа (ТМС, ТМ, ТС) – 95 пациентов.

Характеристика и состав объединенных групп

Пациенты в 1-й группе были статистически значимо старше больных 2-й группы. Средний возраст в 1-й группе составил $49,6 \pm 10$ лет, а во 2-й группе – $45,2 \pm 11,7$ года ($p = 0,003$) (табл. 1). Было выявлено статистически значимое различие групп по полу: во 2-й группе мужчины составляли меньше трети – 28,7% ($n = 27$), в то время как в 1-й группе их доля составила больше половины – 55,6% ($n = 45$) ($p < 0,001$), уровень значимости различий средний ($V = 0,275$). По типу донора (живой или посмертный) и его возрасту различий выявлено не было.

У женщин начальное назначение схем с использованием С и М происходило в 3,15 раза чаще, чем у мужчин (95% ДИ [1,68–5,88]). Данная закономерность, очевидно, обусловлена преобладанием числа женщин среди больных с АИЗП, для которых трехкомпонентная схема и ее производные (ТС и ТМ) являются приоритетными в соответствии с клиническими рекомендациями [18]. В то же время половина реципиентов печени в 1-й группе имели вирусную этиологию терминального заболевания печени – 50,6% ($n = 41/81$). Больные с ГЦК в 87% ($n = 20/23$) случаев получали начальную схему иммуносупрессии – Т или ТЭ (табл. 2).

Закономерно статистически значимые различия между группами наблюдались по числу

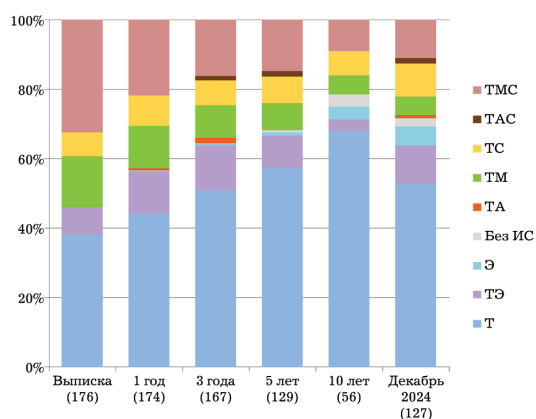


Рис. 5. Частота применения различных схем иммуносупрессии в зависимости от срока после трансплантации печени

Fig. 5. Frequency of using various immunosuppression regimens depending on the time elapsed after liver transplantation

Таблица 1. Исходные характеристики реципиентов и доноров в объединенных группах
Table 1. Baseline characteristics of recipients and donors in the combined groups

Показатель	Все пациенты (n=176)	Группа 1 (Т, ТЭ) (n=81)	Группа 2 (ТС, ТМ, ТМС) (n=95)	p
Возраст реципиента на момент ТП, лет, M±SD	47,2±11,2	49,6±10,0	45,2±11,7	p=0,003
Мужской пол реципиента, n (%)	72 (40,9%)	45 (55,6%)	27 (28,4%)	p<0,001
Живой донор, n (%)	11(6,25%)	6 (7,4%)	5 (5,3%)	p=1,0
Возраст донора, лет, M±SD	40,3±12,2	41,2±12,7	39,6±11,8	p=0,42

Таблица 2. Нозологическое сравнение объединенных групп
Table 2. Nosological comparison of constituted groups

Заболевания печени	Все пациенты (n=176)		Группа 1 (Т, ТЭ) (n=81)		Группа 2 (ТС, ТМ, ТМС) (n=95)		P
	n	%	n	%	n	%	
Вирусный ЦП	60	34	41	51	19	20	0,006
ГЦК	23	13	20	25	3	3	< 0,001
ЦПалк	19	11	10	12	9	9	1,0
АИЗП: ПБХ/ПСХ/АИГ	53	30	1	1,2	52	54,7	< 0,001
Другие нозологии	21	12	9	11	12	13	0,664

больных с АИЗП, в том числе ПСХ и ПБХ ($p<0,001$): только один пациент с АИЗП получал монотерапию – Т с момента операции (1,2%), в то время как во 2-й группе больше половины пациентов имели АИЗП – 54,7% ($n=52$). Расчетная 10-летняя выживаемость начальной схемы иммуносупрессии составила в 1-й группе 89%, во 2-й группе 33% ($p<0,05$) (рис. 7).

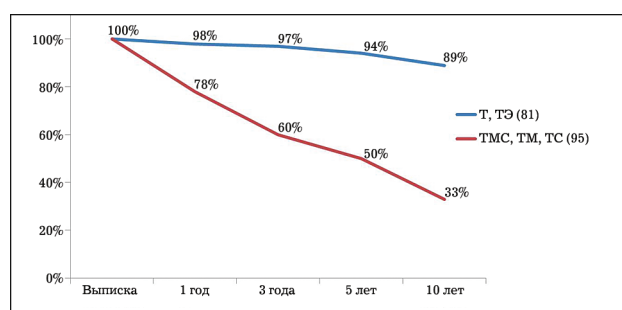


Рис. 7. Расчетная выживаемость начальных схем иммуносупрессии в объединенных группах ($p<0,05$)

Fig. 7. Estimated survival of initial immunosuppression regimens in the constituted groups ($p<0,05$)

Клиническое течение посттрансплантационного периода и исходы

На момент закрытия базы данных под наблюдением находились 127 пациентов. По срокам после ТП они распределялись следующим образом: от 3 до 5 лет – 30 (24%), от 5 до 10 лет – 59 (46%), более 10 лет – 38 (30%). Актуальные

схемы иммуносупрессии показаны на рис. 5 (правый столбец). Их количество – 9, состав и распределение по частоте применения существенно отличались от начальной картины (левый столбец). Обращает внимание тот факт, что на текущий момент 70% пациентов на различных сроках после ТП получают ИСТ на основе двух компонентов – Т и Э, без использования М и С.

Тридцать три пациента выбыли из-под наблюдения в сроки от 6 до 156 месяцев, 10 умерли через 12–197 месяцев. Ретрансплантации были выполнены 6 больным через 19–144 месяца, 3 из этих больных повторно были включены в наблюдение, одна пациентка умерла в раннем послеоперационном периоде, 2 выбыли из-под наблюдения (табл. 3). Между объединенными группами не было выявлено статистически значимых различий по общей продолжительности наблюдения и медиане срока наблюдения после ТП.

Эпизоды отторжения во 2-й группе наблюдались в 21,1% случаев ($n=20$), тогда как в 1-й группе были зарегистрированы лишь 5 случаев отторжения (6,2%). Данные различия оказались статистически значимы ($p=0,004$), уровень значимости различий средний ($V=0,223$), а шансы развития эпизодов отторжения во 2-й группе были выше в 5,67 раза (95% ДИ [1,6–20,12]), чем в 1-й группе.

Не было выявлено статистически значимых различий между группами в суммарной частоте

Таблица 3. Исходы и продолжительность наблюдения в группах
Table 3. Outcomes and duration of follow-up in groups

Показатели	Все пациенты (n=176)	Группа 1 (Т, ТЭ) (n=81)	Группа 2 (ТС, ТМ, ТМС) (n=95)	p
Живы, n (%)	127 (72,1%)	60 (74,1%)	67 (70,5%)	0,595
Смертельный исход, n (%)	10 (5,7%)	5 (6,2%)	5 (5,3%)	1,0
Ретрансплантация, n (%)	6 (3,4%)	1 (1,2%)	5 (5,3%)	0,219
Выбыли из-под наблюдения, n (%)	33 (18,8%)	15 (18,5%)	18 (18,9%)	0,728
Общая продолжительность наблюдения, пациенто-лет	1 355	579	776	—
Продолжительность наблюдения, месяцы, Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	79,5 (58;120) (6–220)	73 (57;118) (6–217)	85 (59;137) (6–220)	0,096
Острое отторжение, n (%)	25 (14,2%)	5 (6,2%)	20 (21,1%)	0,004
Необратимая ПДТ как причина смертельного исхода или ретрансплантации, n (%)	8 (4,5%)	1 (1,2%)	7 (7,4%)	0,039
Онкозаболеваемость, n (%)	11 (6,3%)	5 (6,2%)	6 (6,3%)	0,774

те эпизодов ПДТ различной этиологии за весь период наблюдения. Однако при анализе данных пациентов с необратимой ПДТ иммунной и неустановленной этиологии как причины смерти или ретрансплантации в 1-й группе число случаев оказалось значимо меньше, чем во 2-й группе: 1 (1,2%) и 7 (7,4%) соответственно ($p=0,039$).

Не было установлено существенных различий по частоте случаев онкологических заболеваний. В 1-й группе они были представлены рецидивами ГЦК (3), раком яичников (1), лимфомой (1). Во 2-й группе наблюдали рецидив ГЦК (1), колоректальный рак (2), рак предстательной железы (1), рак молочной железы (1), рак пищевода (1).

Функция почек у реципиентов на фоне длительной монотерапии такролимусом и комбинированной иммуносупрессивной терапии

В этот раздел анализа включены данные 97 пациентов, находившихся под наблюдением не менее 5 лет, из них 56 (57%) женщины. Средний возраст исследуемой группы на момент ТП составлял $48 \pm 9,65$ года. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводился по формуле CKD-EPI 2021. Пациенты были разделены по стадиям хронической болезни почек (ХБП) в соответствии с рекомендациями KDIGO, 2024 год. В общей когорте пациентов на сроке 5 лет ХБП С1 стадии была зарегистрирована у 10 пациентов (10%), С2 – у 48 (49%), С3А – у 31 (33%), С3Б – у 6 (6%), С5 – у 2 (2%). В течение 5 лет после ТП монотерапию Т постоянно получали 39 человек (1-я группа), а комбинированную иммуносупрессивную терапию (ТМС, ТМ, ТС, ТЭ) постоянно

или с внутригрупповыми модификациями – 58 человек (2-я группа).

Вопреки нашим предположениям и распространенному представлению о «чрезмерной нефротоксичности монотерапии такролимусом», средний уровень СКФ через 5 лет в 1-й группе составил $69,7 \pm 14,1$ мл/мин/1,73 м², а во 2-й группе $62,4 \pm 20,7$ мл/мин/1,73 м² ($p>0,05$). В 1-й группе СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² была зарегистрирована у 76,9% пациентов ($n=30$) по сравнению с 48,3% ($n=28$) во 2-й группе ($p<0,01$).

Обсуждение

Все использованные схемы ИСТ назначались и изменялись в разные периоды в соответствии с актуальными на то время рекомендациями, оригинальными публикациями или протоколами крупных РКИ, краткий обзор которых приводим ниже.

Появление ингибиторов кальциневрина – сначала циклоспорина, а затем Т, резко снизило риск отторжения и обеспечило долгосрочную выживаемость трансплантатов и пациентов. В настоящее время иммуносупрессия на основе Т является неоспоримым стандартом лечения [17, 24, 25]. Поскольку препарат имеет узкий терапевтический интервал, минимальные концентрации Т в крови рекомендуется тщательно контролировать и поддерживать на уровне 6–10 нг/мл в течение первого месяца после ТП, 4–8 нг/мл в течение первого года и около 4 нг/мл в дальнейшем [17, 18, 25]. Соотношение между дозировкой Т и его концентрацией в крови сильно

варьируется среди пациентов, а также у одного и того же пациента с течением времени [26–28]. Основными детерминантами индивидуальной вариабельности являются полиморфизмы в генах CYP3A, неприверженность лечению, лекарственные взаимодействия, гипоальбуминемия, анемия [17, 18]. Достижение стабильных концентраций в пределах целевого диапазона имеет первостепенное значение, особенно на раннем этапе после ТП [27–29]. Дополнительные расчеты, связанные с экспозицией (т.е. кумулятивным воздействием Т), могут быть полезны для корректировки дозы [30]. Снижение нежелательных эффектов Т достигается путем минимизации и поддержания более низких концентраций, чем рекомендовано, и комбинирования с другими иммунодепрессантами, которые менее эффективны, но имеют улучшенный профиль безопасности.

Хотя оптимальные уровни Т при использовании комбинированных схем не установлены, они могут быть несколько ниже диапазона, рекомендованного при монотерапии, в первую очередь, для сохранения функции почек (например, 4–7 нг/мл в течение первого месяца, затем 3–5 нг/мл). После первого посттрансплантационного года у большинства пациентов можно поддерживать уровень Т на уровне 4–6 нг/мл при монотерапии или ниже, если Т сочетается с другими иммунодепрессантами [16, 18, 20].

При ТП в отечественной и мировой практике наиболее часто для индукции используются базиликсимаб и кортикостероиды, а для поддерживающей ИСТ – С, М и mTOR ингибитор Э. Кортикостероиды являются составной частью начальной иммуносупрессии с постепенным снижением вплоть до отмены в течение первых 3–6 месяцев после ТП, за исключением пациентов с АИЗП [3, 18, 22, 31]. По данным последнего отчета OPTN/SRTR (2025 год) большинство реципиентов, перенесших ТП в США, выписывались на традиционной комбинации Т, М и С (66,6%); остальные использовали Т и М (18,7%), Т и С (4,4%) или другую, включая монотерапию Т (10,3%) [4].

С другой стороны, превосходные ближайшие и долгосрочные результаты были получены ранее в ряде исследований при использовании монотерапии Т «с первого дня» [32–34]. В этих классических работах в контексте минимизации иммуносупрессии монотерапия Т традиционно была основной целью.

Иммуносупрессия без С должна, по нашему мнению, рассматриваться как предпочтительная

для пациентов с диабетом, особенно тех, кому ТП выполнена по причине метаболически-ассоциированной жировой болезни печени, которая становится растущим показанием для ТП во всем мире [35]. Считается, что протоколы без С могут увеличить риск отторжения, хотя это обычно не связано со значимым риском потери трансплантата. В свою очередь исключение С снижает риск метаболических расстройств, диабета и артериальной гипертензии, остеопороза, инфекций.

Использование базиликсимаба как индукционного агента позволяет избежать назначения С и отсрочено (вплоть до 7-го дня после операции) назначить Т [36, 37]. Главным преимуществом базиликсимаба в клинической практике является лучшее сохранение периоперационной функции почек при отсроченном назначении Т. Сочетание сниженной дозы Т и одного из производных М является наиболее часто назначаемым протоколом иммуносупрессии при ТП, и было показано, что оно улучшает функцию почек без проонкогенных или неблагоприятных метаболических эффектов [38]. Однако прием М часто ассоциируется с диареей, подавлением костного мозга и повышенным риском инфекций, особенно цитомегаловирусной, что ограничивает их применение.

Эверолимус является ингибитором протеинкиназы mTOR с иммуносупрессивными и антипролиферативными свойствами и является более мощным иммунодепрессантом, чем М, что способствует безопасному использованию более низких концентраций Т [39]. Полный отказ от Т с конверсией на монотерапию Э после 4-го послеоперационного месяца связан с относительно низкими показателями Т-клеточного отторжения, что может быть особенно полезно для пациентов с почечной недостаточностью и оперированных по поводу ГЦК [19, 39–41]. Более раннее введение Э вызывало некоторые опасения относительно ранних осложнений, хотя несколько РКИ продемонстрировали благоприятный баланс риска и пользы для пациентов, требующих ранней агрессивной минимизации Т [42, 43]. Использование mTOR-ингибиторов в качестве адъювантной терапии для пациентов с ГЦК является привлекательным и распространенным, но не доказано, дает ли эта стратегия онкологические преимущества [44, 45]. Универсальное назначение Э всем пациентам с ГЦК может быть не оправдано, но его следует рассматривать как опцию выбора для пациентов с высоким риском рецидива опухоли [46, 47].

На протяжении всего периода функционирования трансплантата состав схемы ИСТ и ее кумулятивная нагрузка (количество и дозы препаратов) могут подвергаться модификации в сторону как усиления (эскалации) при отторжении, так и ослабления (минимизации) по различным показаниям – онкологическим, нефрологическим и др. Иммуносупрессия является важнейшей составляющей лечения после ТП, однако оптимальная практика на среднесрочных и отдаленных этапах после ТП недостаточно изучена и освещена в литературе.

Первое крупное популяционное исследование Bittermann T, Lewis JD, Goldberg DS. (2022 год), в котором анализируются схемы ИСТ на отдаленных сроках после ТП у 11326 взрослых реципиентов печени, оперированных в США в период 2007–2016 годов, с использованием баз данных OPTN/SRTR и Medicare, подчеркнуло неоднородность практики лечения в разных центрах трансплантации, особенно в первый год после ТП [13]. На выбор лечения влияют некоторые ключевые факторы реципиента, такие как расовая/этническая принадлежность и этиология заболевания печени. Обнаружено, что комбинация ТМ ассоциируется с улучшением долгосрочной выживаемости пациента и трансплантата по сравнению с монотерапией Т, причем этот эффект усиливается с увеличением возраста. Эти результаты согласуются с известными данными, поддерживающими подобную стратегию в других специфических ситуациях (например, при почечной дисфункции) [16, 17, 20]. В реальной жизни монотерапию Т получали 51,9% и 68,6% пациентов через 1 год и 5 лет соответственно. Через 5 лет после ТП факторы, ассоциированные с уменьшением использования монотерапии, включали: женский пол, АИЗП и повышение уровня креатинина. В заключении этой публикации высказано предположение, что долгосрочная комбинированная терапия ТМ может иметь ключевые преимущества перед монотерапией Т, особенно среди пожилых реципиентов, благодаря улучшению функции почек в результате минимизации экспозиции Т. Кроме того, было показано, что такая минимизация снижает риск развития злокачественных новообразований после трансплантации, что может объяснить, почему монотерапия Т реже применялась у реципиентов с ГЦК [22]. Интересно, что аналогичные долгосрочные преимущества использования схемы ТМ

были отмечены и в более ранних исследованиях [14, 48].

В недавнем крупном ретроспективном популяционном итальянском исследовании CESIT (2024 год) подчеркивается изменение с течением времени терапевтических схем после ТП в сторону преимущественного использования Т в комбинации с М или Э, а не в качестве монотерапии. Кроме того, была выявлена связь между монотерапией Т и повышенной смертностью в когорте больных циррозом без ГЦК. Эти данные свидетельствуют о важности внедрения персонализированных подходов к иммуносупрессии, направленных на минимизацию неблагоприятных эффектов Т [49].

В исследовании S.H. Kim et al. [50] в группе монотерапии Т наблюдалось более значительное снижение показателя СКФ уже в течение первых 12 месяцев после ТП по сравнению с группой ТМ, свидетельствующее о том, что монотерапия Т является иммунологически эффективной, но ассоциируется с большим снижением СКФ, чем комбинированная терапия ТМ, вследствие поддержания более высоких концентраций Т в крови. Тем не менее, в другом Южно-Корейском одноцентровом исследовании иммуносупрессивные схемы 160 реципиентов, переживших 20 лет после ТП от живого донора, включали монотерапию Т у 92 реципиентов (57,9%), а двойную терапию ТМ – у 25 (15,7%) [51].

В нашем исследовании на основе данных локального регистра сравнивалась эффективность и безопасность объединенной группы иммуносупрессивной терапии – Т, ТЭ и комбинированной терапии – ТМС, ТМ, ТС. Пациенты, получавшие терапию Т или ТЭ, имели статистически значимо меньшие показатели частоты острого и хронического отторжения и персистирующей ПДТ по сравнению с теми, кто получал комбинированные схемы с включением С и М. Мы склонны объяснять это различным нозологическим и половозрастным составом групп, имея в виду статистически значимое преобладание во второй группе женщин, молодых пациентов и больных с АИЗП и неустановленным заболеванием, что определяло их высокую иммунологическую аллореактивность [51]. Неожиданным результатом нашего исследования стало выявление хорошей длительной сохранности почечной функции в подгруппе монотерапии Т. Эти результаты мы склонны объяснять строгой селекцией пациентов, которым была назначена и сохранена моно-

терапия Т с учетом вышеуказанных критериев отбора. Важнейшими из них являются отсутствие предсуществующей хронической почечной патологии, полное разрешение дооперационного и периоперационного острого повреждения почек и уровень СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² на момент выписки. Возможно, это связано также и с нашей практикой поддержания концентрации препарата в крови на минимально достаточном уровне при регулярном амбулаторном мониторинге и наблюдении в центре трансплантации. Таким образом, схемы ИСТ на основе Т и Э благодаря своей высокой эффективности и относительно благоприятному профилю побочных эффектов, т.е. клинической безопасности, продемонстрировали наилучшую выживаемость терапии.

Заключение

Наше исследование представляет собой основу для понимания исторической и текущей практики иммуносупрессивной терапии, ее результатов и перспектив. Монотерапия такролимусом или в комбинации с эверолимусом по показаниям (онкология, нефропротекция), назначенные с момента выполнения операции, признаны оптимальными схемами иммуносупрессивной терапии для строго селективной группы реципиентов трансплантата печени. Эти схемы совокупно характеризуются наилучшей долгосрочной выживаемостью – 89% в течение 10 лет, минимальным риском развития острого и хронического отторжения, относительно редким развитием поздней дисфункции трансплантата иммунного или неясного генеза, благоприятным профилем безопасности длительного применения в отношении побочных эффектов, нефротоксичности, в частности, в сроки до 20 лет. Использование стероидов и микофенолатов как адъювантов должно быть строго персонализировано с учетом коморбидности и профиля иммунологического, кардио-метаболического, онкологического и нефрологического риска реципиента. Мы полагаем, что такой подход создает предпосылки для разработки протоколов персонализированной минимизации и возможного отлучения от иммуносупрессии в рамках дальнейших клинических исследований.

Использование иммуносупрессивной терапии на основе такролимуса с включением стероидов и (или) микофенолатов должно быть ограничено больными аутоиммунными заболеваниями печени и повышенного иммунологического риска (моло-

дой возраст, женский пол), а также с исходным нарушением функции почек. Более высокая частота диагностики отторжения, персистирующей дисфункции, рецидива заболевания печени, развития препаратозависимых осложнений в этой группе требует частого (66,3%) изменения схемы. Анализ собственного опыта и осмысление полученных в ходе настоящего исследования данных по модификации схем иммуносупрессивной терапии в совокупности с оценкой клинического течения и исходов отдаленного (до 20 лет) посттрансплантационного периода послужили основой для формирования новой концепции управления иммуносупрессивной терапией, которая принята за основу в текущей практике нашего центра и отражена в выводах.

Выводы

1. Начальная монотерапия такролимусом определена как оптимальная для строго отобранной группы реципиентов. Она показана пациентам, оперированным по поводу цирроза печени вирусной и алкогольной этиологии вне зависимости от наличия или отсутствия виремии, гепатоцеллюлярной карциномы. При сохраняющейся почечной дисфункции (скорость клубочковой фильтрации ≤ 60 мл/мин/1,73 м²) к моменту выписки следует назначать микофенолаты или эверолимус с соответствующей корректировкой дозы такролимуса.

2. Трехкомпонентная схема иммуносупрессии (такролимус, микофенолаты, стероиды) назначается всем больным с установленным диагнозом аутоиммунного заболевания печени и с неустановленной этиологией заболевания печени. В сроки более одного года в отсутствие дисфункции и отторжения возможна редукция схемы до двухкомпонентной. Отмена стероидов или переход на монотерапию такролимусом нежелательны.

3. Начальная трехкомпонентная схема иммуносупрессии также предпочтительна у больных повышенного иммунологического риска (возраст до 40 лет, женский пол, исходные и периоперационные нарушения почечной функции) с прочими диагнозами. В сроки более 3–6 месяцев в отсутствие дисфункции и отторжения, целесообразна полная отмена стероидов, далее переход на монотерапию такролимусом при отсутствии почечной дисфункции (скорость клубочковой фильтрации ≥ 60 мл/мин/1,73 м²).

4. Всем больным с гепатоцеллюлярной карциномой эверолимус должен быть введен в схему иммуносупрессии не ранее трех недель после трансплантации. До этого момента возможно при-

менение схемы «такролимус–микофенолаты» с целью минимизации экспозиции такролимуса (целевая концентрация не более 6 нг/мл).

Список литературы/References

1. Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al.; all the other 126 contributing centers (www.eltr.org) and the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018;31(12):1293–1317. PMID: 30259574 <https://doi.org/10.1111/tri.13358>
2. Kwong AJ, Ebel NH, Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, et al. OPTN/SRTR 2021 Annual data report: liver. *Am J Transplant*. 2023;23(2 Suppl 1):S178–S263. PMID: 37132348 <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2023.02.006>
3. Kwong AJ, Kim WR, Lake JR, Schladt DP, Handarova D, Howell J, et al. OPTN/SRTR 2023 Annual data report: liver. *Am J Transplant*. 2025;25(2S1):S193–S287. PMID: 39947804 <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2025.01.022>
4. Новрузбеков М.С., Гуляев В.А., Луцык К.Н., Ахметшин Р.Б., Олисов О.Д., Магомедов К.М. и др. Программа трансплантации печени в НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского – этапы, достижения, перспективы. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2020;(3):162–173. Novruzbekov MS, Gulyaev VA, Lutsyk KN, Akhmetshin RB, Olisov OD, Magomedov KM, et al. Liver transplantation program at NV Sklifosovsky research institute of emergency medicine: stages, achievements, and outlooks. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2020;(3):162–173. (In Russ.).
5. Восканян С.Э., Сушков А.И., Артемьев А.И., Рудаков В.С., Колышев И.Ю., Губарев К.К. и др. Программа трансплантации печени в Федеральном медицинском биофизическом центре им. А.И. Бурназяна: опыт 500 операций. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2024;(7):45–60. Voskanyan SE, Sushkov AI, Artemiev AI, Rudakov VS, Kolyshev IYu, Gubarev KK, et al. Liver transplantation program at the Burnasyan Federal Biophysical Center: experience in 500 procedures. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2024;(7):45–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia202407145>
6. Зубенко С.И., Монахов А.Р., Болдырев М.А., Салимов В.Р., Смолянинова А.Д., Готье С.В. Факторы риска при трансплантации печени от посмертного донора: опыт одного центра. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022;24(4):7–14. Zubenko SI, Monakhov AR, Boldyrev MA, Salimov VR, Smolianinova AD, Gautier SV. Risk factors in deceased donor liver transplantation: a single centre experience. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2022;24(4):7–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-4-7-14>
7. Боровик В.В., Тилеубергенов И.И., Руткин И.А., Майстренко Д.Н., Гранов Д.А. Результаты повторных трансплантаций печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2023;28(1):33–40. Borovik VV, Tileubergenov II, Rutkin IO, Maystrenko DN, Granov DA. Results of liver retransplantations. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2023;28(1):33–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-1-33-40>
8. Neuberger J, Adams DH. What is the significance of acute liver allograft rejection? *J Hepatol*. 1998;29(1):143–150. PMID: 9696504 [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(98\)80190-6](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(98)80190-6)
9. Lerut JP, Gondelesi GE. Immunosuppression in liver and intestinal transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2021;54–55:101767. PMID: 34874848. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2021.101767>
10. Åberg F, Gissler M, Karlsen TH, Ericzon BG, Foss A, Rasmussen A, et al. Differences in long-term survival among liver transplant recipients and the general population: a population-based Nordic study. *Hepatology*. 2015;61(2):668–677. PMID: 25266201 <https://doi.org/10.1002/hep.27538>
11. Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Сушков А.И., Восканян Ю.В., Веселкова А.Ю., Лукьянчикова А.С. и др. Внепечёночные причины заболеваемости и смертности реципиентов печени в отдалённом посттрансплантационном периоде. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2023;13(4):134–144. Voskanyan SE, Syutkin VE, Sushkov AI, Voskanyan YuV, Veselkova AYU, Luk'yanchikova AS, et al. Extrahepatic causes of morbidity and mortality of liver recipients in the long-term posttransplantation period. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2023;13(4):134–144. (In Russ.). <https://doi.org/10.20340/vmirvz.2023.4.TX.1>
12. Rodríguez-Perálvarez M, Guerrero-Misas M, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD011639. PMID: 28362060 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011639.pub2>
13. Bittermann T, Lewis JD, Gold-

- berg DS. Recipient and center factors associated with immunosuppression practice beyond the first year after liver transplantation and impact on outcomes. *Transplantation*. 2022;106(11):2182–2192. PMID: 35706103 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004209>
14. Huang YY, Hsu CC, Chou CL, Loong CC, Wu MS, Chou YC. Trends in the use of maintenance immunosuppressive drugs among liver transplant recipients in Taiwan: a nationwide population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(6):661–667. PMID: 26799240 <https://doi.org/10.1002/pds.3964>
15. Nazzari M, Lentini KL, Naik AS, Ouseph R, Schnitzler MA, Zhang Z, et al. Center-driven and clinically driven variation in US liver transplant maintenance immunosuppression therapy: a national practice patterns analysis. *Transplant Direct*. 2018;4(7):e364. PMID: 30046654 <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000800>
16. Charlton M, Levitsky J, Aql B, O'Grady J, Hemibach J, Rinella M, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation*. 2018;102(5):727–743. PMID: 29485508 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002147>
17. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DR, Burra P, Citterio F, De Geest S, et al. Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. *Transplantation*. 2017;101(4S Suppl 2):S1–S56. PMID: 28328734 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001651>
18. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines: liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64(2):433–485. PMID: 26597456 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>
19. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines on liver transplantation. *J Hepatol*. 2024;81(6):1040–1086. PMID: 39487043 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.032>
20. Cillo U, De Carlis L, Del Gaudio M, De Simone P, Fagioli L, Lupo F, et al. Immunosuppressive regimens for adult liver transplant recipients in real-life practice: consensus recommendations from an Italian Working Group. *Hepatol Int*. 2020;14(6):930–943. PMID: 33099753 <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10091-5>
21. Saunders EA, Engel B, Höfer A, Harlehen B, Vondran FWR, Richter N, et al. Outcome and safety of a surveillance biopsy guided personalized immunosuppression program after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2022;22(2):519–531. PMID: 34455702 <https://doi.org/10.1111/ajt.16817>
22. Rodríguez-Perálvarez M, Colmenero J, González A, Gastaca M, Curell A, Caballero-Marcos A, et al. Chronic immunosuppression, cancer Spanish consortium. Cumulative exposure to tacrolimus and incidence of cancer after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2022;22(6):1671–1682. PMID: 35286761 <https://doi.org/10.1111/ajt.17021>
23. Трансплантация печени, наличие трансплантированной печени, отмирание и отторжение трансплантата печени: МКБ 10: Z94.4, T86.4: клинические рекомендации. Москва; 2020. URL: <https://transpl.ru/upload/medialibrary/83f/83f90db50971413edc1bfb13a7b756eb.pdf> [Дата обращения 24 апреля 2025 г.]. *Transplantatsiya pecheni, nalichie transplantirovannoy pecheni, otmiranie i ottorzhenie transplantata pecheni: MKB 10: Z94.4, T86.4: klinicheskie rekomendatsii*. Moscow; 2020. Available at: <https://transpl.ru/upload/medialibrary/83f/83f90db50971413edc1bfb13a7b756eb.pdf> [Accessed April 24, 2025]. (In Russ.).
24. Малиновская Ю.О., Кокина К.Ю., Сумцова О.В., Григорьевская А.О., Мойсюк Я.Г. Поздняя дисфункция трансплантата печени: определение, факторы риска и исходы. *Трансплантология*. 2024;16(2):163–177. Malinovskaya Yu, Kokina KYu, Sumtsova OV, Grigorevskaya AO, Moysyuk YaG. Late liver allograft dysfunction: definition, risk factors and outcomes. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2024;16(2):163–177. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-2-163-177>
25. Ong SC, Gaston RS. Thirty Years of Tacrolimus in Clinical Practice. *Transplantation*. 2021;105(3):484–495. PMID: 32541562 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003350>
26. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, Burroughs AK. Tacrolimus trough levels, rejection and renal impairment in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2012;12(10):2797–2814. PMID: 22703529 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04140.x>
27. Shuker N, van Gelder T, Hesselink DA. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: causes, consequences for clinical management. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015;29(2):78–84. PMID: 25687818 <https://doi.org/10.1016/j.trre.2015.01.002>
28. Dopazo C, Bilbao I, García S, Gómez-Gavara C, Caralt M, Campos-Varela I, et al. High inpatient variability of tacrolimus exposure associated with poorer outcomes in liver transplantation. *Clin Transl Sci*. 2022;15(6):1544–1555. PMID: 35373449 <https://doi.org/10.1111/cts.13276>
29. Rayar M, Tron C, Jézéquel C, Beaupaire JM, Petitcollin A, Houssel-Debry P, et al. High inpatient variability of tacrolimus exposure in the early period after liver transplantation is associated with poorer outcomes. *Transplantation*. 2018;102(3):e108–e114. PMID: 29315140 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002052>
30. Rodríguez-Perálvarez M, Colmenero J, González A, Gastaca M, Curell A, Caballero-Marcos A, et al. Chronic immunosuppression, cancer Spanish consortium. Cumulative exposure to tacrolimus and incidence of cancer after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2022;22(6):1671–1682. PMID: 35286761 <https://doi.org/10.1111/ajt.17021>
31. Montano-Loza AJ, Ronca V, Ebadi M, Hansen BE, Hirschfield G, Elwir S, et al. International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Risk factors and outcomes associated with recurrent autoimmune hepatitis following liver transplantation. *J Hepatol*. 2022;77(1):84–97. PMID: 35143897 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.01.022>
32. Fairfield C, Penninga L, Powell J, Harrison EM, Wigmore SJ. Glucocorticosteroid-free versus glucocorticosteroid-containing immunosuppression for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD007606. PMID: 26666504 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007606.pub3>
33. Lerut J, Mathys J, Verbaandert C, Talpe S, Ciccarelli O, Lemaire J, et al. Tacrolimus monotherapy in liver transplantation: one-year results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study.

- Ann Surg.* 2008;248(6):956–967. PMID:19092340 <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31819009c9>
34. Lerut JP, Pinheiro RS, Lai Q, Stouffs V, Orlando G, Juri JM, et al. Is minimal, [almost] steroid-free immunosuppression a safe approach in adult liver transplantation? Long-term outcome of a prospective, double blind, placebo-controlled, randomized, investigator-driven study. *Ann Surg.* 2014;260(5):886–891. PMID: 25379858 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000969>
35. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic fatty liver disease 2020: the state of the disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1851–1864. PMID: 32061595 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.052>
36. Best LM, Leung J, Freeman SC, Sutton AJ, Cooper NJ, Milne EJ, et al. Induction immunosuppression in adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1(1):CD013203. PMID: 31978255 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013203.pub2>
37. Trunečka P, Klempnauer J, Bechstein WO, Pirenne J, Friman S, Zhao A, et al.; DIAMOND† study group. Renal function in de novo liver transplant recipients receiving different prolonged-release tacrolimus regimens—the DIAMOND study. *Am J Transplant.* 2015;15(7):1843–1854. PMID: 25707487 <https://doi.org/10.1111/ajt.13182>
38. Kim SH, Hwang S, Hong SK, Ryu JH, Kim BW, You YK, et al. Safety of tacrolimus monotherapy within 12 months after liver transplantation in the era of reduced tacrolimus and mycophenolate mofetil: national registry study. *J Clin Med.* 2022;11(10):2806. PMID: 35628939 <https://doi.org/10.3390/jcm11102806>
39. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transpl.* 2012;12:3008–3020. PMID:22882750 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04212.x>
40. Saliba F, Duvoux C, Gugenheim J, Kamar N, Dharancy S, Salamé E, et al. Efficacy and safety of everolimus and mycophenolic acid with early tacrolimus withdrawal after liver transplantation: a multicenter randomized trial. *Am J Transplant.* 2017;17(7):1843–1852. PMID: 28133906 <https://doi.org/10.1111/ajt.14212>
41. Lee SG, Jeng LB, Saliba F, Singh Soin A, Lee WC, De Simone P, et al. Efficacy and safety of everolimus with reduced tacrolimus in liver transplant recipients: 24-month results from the pooled analysis of 2 randomized controlled trials. *Transplantation.* 2021;105(7):1564–1575. PMID: 33741847 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000394>
42. Cillo U, Saracino L, Vitale A, Bertacco A, Salizzoni M, Lupo F, et al. Very early introduction of everolimus in de novo liver transplantation: results of a multicenter, prospective, randomized trial. *Liver Transpl.* 2019;25(2):242–251. PMID: 30592371 <https://doi.org/10.1002/lt.25400>
43. Nashan B, Schemmer P, Braun F, Schlitt HJ, Pascher A, Klein CG, et al. Early everolimus-facilitated reduced tacrolimus in liver transplantation: results from the randomized HEPHAISTOS trial. *Liver Transpl.* 2022;28(6):998–1010. PMID: 34525259 <https://doi.org/10.1002/lt.26298>
44. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a randomized, multicenter, open-label phase 3 trial. *Transplantation.* 2016;100(1):116–125. PMID: 26555945 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000965>
45. Rodríguez-Perálvarez M, Guerrero M, Barrera L, Ferrín G, Álamo JM, Ayllón MD, et al. Impact of early initiated everolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplantation.* 2018;102(12):2056–2064. PMID: 29757893 <https://doi.org/10.1097/TP.00000000000002270>
46. Grigg SE, Sarri GL, Gow PJ, Yeomans ND. Systematic review with meta-analysis: sirolimus- or everolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(10):1260–1273. PMID: 30989721 <https://doi.org/10.1111/apt.15253>
47. Schnitzbauer AA, Filmann N, Adam R, Bachellier P, Bechstein WO, Becker T, et al. mTOR inhibition is most beneficial after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with active tumors. *Ann Surg.* 2020;272(5):855–862. PMID: 32889867 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004280>
48. Wiesner RH, Shorr JS, Steffen BJ, Chu AH, Gordon RD, Lake JR. Mycophenolate mofetil combination therapy improves long-term outcomes after liver transplantation in patients with and without hepatitis C. *Liver Transpl.* 2005;11(7):750–759. PMID: 15973716 <https://doi.org/10.1002/lt.20453>
49. Bellini A, Finocchietti M, Rosa AC, Masiero L, Trapani S, Cardillo M, et al.; CESIT Study Group. Maintenance immunosuppressive therapy in liver transplantation: results from CESIT study, an Italian retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2024;14(11):e087373. PMID: 39532354 <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-087373>
50. Kim M, Hwang S, Ahn CS, Moon DB, Ha TY, Song GW, et al. Twenty-year longitudinal follow-up after liver transplantation: a single-center experience with 251 consecutive patients. *Korean J Transplant.* 2022;36(1):45–53. PMID: 35769427 <https://doi.org/10.4285/kjt.21.0031>
51. Montano-Loza AJ, Rodríguez-Perálvarez ML, Pageaux GP, Sanchez-Fueyo A, Feng S. Liver transplantation immunology: Immunosuppression, rejection, and immunomodulation. *J Hepatol.* 2023;78(6):1199–1215. PMID: 37208106 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.01.030>

Информация об авторах

**Ян Геннадиевич
Мойсюк**

проф., д-р мед. наук, руководитель отдела трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, <https://orcid.org/0000-0002-0002-9183>,
moysyuktrans@list.ru
20% – написание текста рукописи, разработка базы данных, обзор публикаций по теме статьи

**Ксения Юрьевна
Кокина**

канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, <https://orcid.org/0000-0003-4864-1483>,
ksenaur@yandex.ru
25% – написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ

**Ольга Васильевна
Сумцова**

научный сотрудник отдела трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, <https://orcid.org/0000-0003-3440-6685>, ovmoniki@gmail.com
15% – оформление базы данных

**Анна Олеговна
Григоревская**

младший научный сотрудник отдела трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, <https://orcid.org/0000-0002-6225-5856>, anna_gy@bk.ru
15% – оформление базы данных

**Юлия Олеговна
Малиновская**

канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, <https://orcid.org/0000-0003-4580-278X>,
yumalinovskaya@gmail.com
10% – обзор литературы, оформление таблиц

**Алексей Борисович
Сидоренко**

заведующий отделением хирургии и трансплантации печени ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, <https://orcid.org/0000-0003-2019-7878>,
sidor-alexsey@yandex.ru
10% – обзор литературы, оформление иллюстраций

**Арина Денисовна
Костюшина**

студент 6-го курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет),
5% – подготовка иллюстраций к статье

Information about the authors

Yan G. Moysyuk

Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Transplantology, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy,
<https://orcid.org/0000-0002-0002-9183>, moysyuktrans@list.ru
 20%, writing of the manuscript text, database development, review of publications on the topic of the article

Ksenia Yu. Kokina

Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Transplantology Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy,
<https://orcid.org/0000-0003-4864-1483>, kseniaur@yandex.ru
 25%, writing of the manuscript text, review of publications on the topic of the article, statistical analysis

Olga V. Sumtsova

Researcher, Transplantology Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, <https://orcid.org/0000-0003-3440-6685>,
 ovmoniki@gmail.com
 15%, filling in the database

Anna O. Grigorevskaya

Junior Researcher, Transplantology Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, <https://orcid.org/0000-0002-6225-5856>,
 anna_gy@bk.ru
 15%, filling in the database

Yulia O. Malinovskaya

Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Transplantology Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy,
<https://orcid.org/0000-0003-4580-278X>, yumalinovskaya@gmail.com
 10%, review of publications on the topic of the article, table design

Alexey B. Sidorenko

Head of the Department of Surgery and Liver Transplantation, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy,
<https://orcid.org/0000-0003-2019-7878>, sidor-alexsey@yandex.ru
 10%, review of publications on the topic of the article, design of illustrations

Arina D. Kostyushina

6th-year student of the Pediatrics Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
 5%, preparing illustrations for the article

*Статья поступила в редакцию 03.06.2025;
 одобрена после рецензирования 18.06.2025;
 принята к публикации 29.09.2025*

*The article was received on June 3, 2025;
 approved after reviewing on June 18, 2025;
 accepted for publication on September 29, 2025*