

Разработка клинического протокола персонализированной минимизации иммуносупрессии у реципиентов печени в отдаленные сроки после трансплантации

Я.Г. Мойсюк, О.В. Сумцова, К.Ю. Кокина✉, А.Б. Сидоренко, Ю.О. Малиновская, А.О. Григорьевская, Т.В. Павлова, М.А. Качмазова

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

✉ Автор, ответственный за переписку: Ксения Юрьевна Кокина, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургии и трансплантации печени МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, kseniaur@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Длительная иммуносупрессия в стандартных режимах, предотвращая отторжение, увеличивает в то же время заболеваемость и смертность реципиентов после трансплантации печени. Минимизация или отмена иммуносупрессии может уменьшить это бремя. Допустимые границы, безопасность, переносимость, клинические исходы и отдаленные результаты этой стратегии не определены и требуют тщательного изучения и уточнения.

Цель. Разработать клинический протокол и изучить возможность и клиническую безопасность персонализированной минимизации иммуносупрессии в отдаленном периоде после трансплантации печени.

Материал и методы. Сорок стабильных реципиентов печени через $74 \pm 7,21$ месяца (от 6 до 182 месяцев) после трансплантации включены в ретроспективное одноцентровое исследование. Средний возраст на момент включения составил $56,3 \pm 1,4$ года. Двадцать два (55%) пациента получали иммуносупрессивную монотерапию такролимусом, 18 (45%) – комбинацию такролимуса с эверолимусом. Дозу такролимуса снижали постепенно в течение 8 (4;11) месяцев.

Результаты. Развитие дисфункции трансплантата зарегистрировано в 32,5% случаев ($n=13$) при снижении дозы на 25–95%. Из них у 7 (17,5%) пациентов диагностировано отторжение легкой или умеренной степени. Все эпизоды дисфункции были полностью обратимыми и успешно купированы. Медиана длительности последнего безрецидивного в отношении дисфункции трансплантата периода у всех нетолерантных пациентов составила 28 (26;33) месяцев. Двадцать семь (67,5%) пациентов оказались толерантными к режиму минимизации. Среди них 15 (37,5%) полностью прекратили прием такролимуса, 12 (30%) достигли снижения дозы на 40–87,5%, в среднем на 62,7%. Медиана длительности наблюдения за толерантными пациентами после завершения минимизации составила 26 (20;30) месяцев. При контрольных биопсиях, проведенных через 1–33 месяца (медиана 15 месяцев) после завершения минимизации, ни у одного из 15 толерантных и 10 нетолерантных реципиентов не было выявлено отрицательной динамики. При сравнении группы, получавшей эверолимус, и группы монотерапии установлены значимые различия: доля толерантных пациентов 83% vs 55% ($p=0,053$); отмена такролимуса – 72,2% vs 9,1% ($p<0,001$); степень снижения дозы – 100 (90,3;100) % vs 56 (42,5;78,8) % ($p<0,001$). СКФ к концу периода наблюдения возросла по сравнению с исходом: 62 (50;70) мл/мин/1,73 м² vs 66,5 (54;80) мл/мин/1,73 м² ($p=0,011$).

Заключение. Контролируемая минимизация иммуносупрессии в поздние сроки после трансплантации оказывается успешной и безопасной у значительной части тщательно отобранных реципиентов при строгом соблюдении протокола. Максимальное снижение дозы такролимуса значительно чаще и с меньшим риском отторжения достигается у пациентов, получающих эверолимус. Установлено положительное влияние минимизации на функцию почек.

Ключевые слова: трансплантация печени, минимизация иммуносупрессии, 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., Сумцова О.В., Кокина К.Ю., Сидоренко А.Б., Малиновская Ю.О., Григорьевская А.О. и др. Разработка клинического протокола персонализированной минимизации иммуносупрессии у реципиентов печени в отдаленные сроки после трансплантации. *Трансплантология*. 2026;18(2):164–184. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-2-164-184>

© Мойсюк Я.Г., Сумцова О.В., Кокина К.Ю., Сидоренко А.Б., Малиновская Ю.О., Григорьевская А.О., Павлова Т.В., Качмазова М.А., 2026

Development of a clinical protocol for personalized minimization of immunosuppression in liver recipients in the long-term period after transplantation

Ya.G. Moysyuk, O.V. Sumtsova, K.Yu. Kokina[✉], A.B. Sidorenko, Yu.O. Malinovskaya, A.O. Grigorevskaya, T.V. Pavlova, M.A. Kachmazova

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

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

Abstract

Background. Long-term immunosuppression in standard regimens, though preventing a rejection, simultaneously increases morbidity and mortality in liver transplant recipients. Minimization or discontinuation of immunosuppressive drugs may reduce this burden; however, the permissible limits, safety, tolerability, clinical outcomes, and long-term results of this strategy remain undefined and require thorough study and clarification.

Objective. To develop a clinical protocol and investigate the feasibility and clinical safety of personalized immunosuppression minimization in the long-term period after liver transplantation.

Material and methods. Forty stable liver recipients, at 74±7.21 months (range: 6–182 months) post-transplantation, were included in a retrospective single-center study on tacrolimus minimization/discontinuation. Mean age at enrollment was 56.3±1.4 years. Twenty-two (55%) patients were on tacrolimus monotherapy, and 18 (45%) on a combination tacrolimus-everolimus therapy. Tacrolimus dose was gradually reduced over 8 (4;11) months.

Results. Graft dysfunction developed in 32.5% of cases (n=13) with dose reductions of 25–95%. Rejection was diagnosed in 7 (17.5%) patients based on laboratory and morphological data, 3–9 months after starting minimization. All dysfunction episodes were reversible. The median duration of subsequent dysfunction-free graft period in all intolerant patients was 28 (26;33) months. Twenty-seven (67.5%) patients tolerated minimization: 15 (37.5%) completely discontinued tacrolimus, and 12 (30%) achieved a 40–87.5% dose reduction (mean 62.7%). Median follow-up for tolerant patients after completing the minimization was 26 (20;30) months. Control biopsies performed 1–33 months (median 15 months) after completing the minimization showed no negative dynamics in histological patterns. Comparison between the everolimus group and the monotherapy group revealed significant differences: tolerant patients to immunosuppression minimization accounted for 83% vs. 55% (p=0.053); tacrolimus discontinuation was achieved in 72.2% vs. 9.1% (p<0.001); the dose reduction extent was 100 (90.3;100) % vs. 56 (42.5;78.8) % (p<0.001). In the whole cohort, the estimated GFR increased from the baseline of 62 (50;70) mL/min/1.73 m² to 66.5 (54;80) mL/min/1.73 m² by the end of the follow-up (p=0.011).

Conclusion. Controlled immunosuppression minimization in the long-term post-transplant period is successful in a significant proportion of carefully selected recipients. The procedure being safe with strict protocol adherence. A maximal tacrolimus dose reduction is achieved more frequently and with lower rejection risk in patients on everolimus. A positive effect of minimization on kidney function has been confirmed.

Keywords: liver transplantation, minimization of immunosuppression, tacrolimus, everolimus, liver transplant rejection, tacrolimus nephrotoxicity

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

For citation: Moysyuk YaG, Sumtsova OV, Kokina KYu, Sidorenko AB, Malinovskaya YuO, Grigorevskaya AO, et al. Development of a clinical protocol for personalized minimization of immunosuppression in liver recipients in the long-term period after transplantation. *Transplantologia. The Russian Journal of Transplantation.* 2026;18(2):164–184. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-2-164-184>

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ВГН – верхняя граница нормы
ГГТ – гаммаглутамилтранспептидаза
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ИКН – ингибитор кальциневрина
ИСТ – иммуносупрессивная терапия
МДД – минимальная достаточная доза
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
Т – такролимус

ТП – трансплантация печени
ФТП – функциональные тесты печени
ХЦК – холангиоцеллюлярная карцинома
ЦП – цирроз печени
ЩФ – щелочная фосфатаза
Э – эверолимус
НСV – вирус гепатита С
НВV – вирус гепатита В
РАI – индекс гистологической активности отторжения

Введение

Трансплантация печени (ТП) как лечебная технология предполагает использование пожизненной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) для предотвращения отторжения трансплантата. У значительной части пациентов эти препараты, в первую очередь ингибитор кальциневрина (ИКН) – такролимус (Т), вызывают серьезные побочные эффекты. К ним относятся нефротоксичность, онкологические заболевания, метаболические нарушения, сердечно-сосудистые заболевания и оппортунистические инфекции, которые в значительной степени обуславливают повышенную заболеваемость и смертность реципиентов печени [1–8].

В трансплантологическом сообществе существует мнение ряда экспертов, что значительная доля стабильных пациентов длительно получает избыточную ИСТ, а следовательно, стратегия минимизации хронического иммуносупрессивного воздействия может стать способом решения этих проблем и весьма перспективной терапевтической целью [9–11]. Однако критерии персонализированного определения минимальной достаточной дозы (МДД) Т для конкретного реципиента отсутствуют. Современные международные клинические протоколы и рекомендации ориентированы на лекарственный мониторинг и ограничиваются указанием диапазона концентрации Т для определенного периода после операции с учетом приема других иммуносупрессантов, характера исходного заболевания и коморбидных рисков, однако не принимают во внимание индивидуальные особенности пациента и степень выраженности его иммунного ответа на трансплантат (алло-реактивность), а следовательно, и необходимую степень его подавления [12–16].

Хорошо известно, что некоторые реципиенты почки и печени могут прекратить прием обычных иммуносупрессивных препаратов без развития отторжения. Это явление, называемое в научной литературе спонтанной «операционной толерантностью», определяется как успешное прекращение ИСТ в течение не менее 12 месяцев при сохранении функции трансплантата и отсутствии гистопатологических признаков отторжения [17].

В ряде ранних работ, начиная с последней декады XX века, описаны наблюдения успешной полной отмены иммуносупрессии у отдельных реципиентов печени. Это были ретроспективные наблюдения или небольшие проспективные серии, в которых отсутствовали стандартизи-

рованные критерии включения и алгоритмы отмены. Такие важные клинические аспекты протокола отмены, как достижение операционной толерантности, гистопатологические результаты и клинико-морфологические предикторы успешной отмены не были адекватно определены и количественно оценены [17–21].

В последующем были предприняты проспективные исследования, в которых средняя оценка частоты успешной целенаправленной отмены ИСТ у реципиентов трансплантата печени составляла 20%, достигая в единичных наблюдениях 40% [22–29]. Однако разные подходы к отбору пациентов, обработке и представлению данных в опубликованных материалах не позволяют провести корректное сравнение или обобщение результатов различных центров, оценить эффективность метода в целом и рекомендовать его для рутинной клинической практики.

Мы инициировали собственное ретроспективное одноцентровое интервенционное клиническое исследование для оценки возможности и безопасности минимизации/отмены основного иммунодепрессивного препарата – Т у стабильных взрослых реципиентов в отдаленные сроки после ТП и определения факторов, влияющих на успешность этой процедуры. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике (протокол заседания НКЭ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского № 14 от 12 октября 2023 года).

Цель исследования: разработать клинический протокол и изучить возможность и безопасность персонализированной минимизации иммуносупрессии у пациентов в отдаленном периоде после трансплантации печени.

Материал и методы

Набор пациентов

Исследуемая когорта была отобрана из 172 пациентов, наблюдающихся после ТП амбулаторно в отделении хирургии и трансплантации печени ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Период включения: с января 2022 по декабрь 2024 года.

Критерии включения в проспективное исследование:

- возраст реципиента 18 лет и старше;
- трансплантация печени от посмертного донора с последующим наблюдением в течение не менее 3 лет;

– иммуносупрессия: монотерапия Т или комбинированная – Т + эверолимус (Э);

– отсутствие аутоиммунных и холестатических заболеваний печени, послуживших показанием для трансплантации печени;

– отсутствие эпизодов отторжения и (или) дисфункции трансплантата в течение последних 12 месяцев;

– уровень функциональных тестов печени (ФТП): аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) не выше верхней границы нормы (ВГН); щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ) не выше 1,5 ВГН;

– пациенты, подписавшие информированное согласие.

Критерии исключения:

– наличие вирусного гепатита В и (или) С (положительный результат анализа на поверхностный антиген вируса гепатита В, положительный результат анализа на РНК вируса гепатита С (ВГС) в случае получения положительного результата анализа на антитела к ВГС)

– беременность;

– употребление алкоголя;

– некомплаентность пациента;

– удаленность от центра наблюдения и невозможность соблюдения графика обследования и визитов;

– пациенты с перенесенными или нестабильными сопутствующими заболеваниями, или клиническими состояниями, препятствующими включению данного пациента в исследование.

– отрицательный результат скрининговой биопсии печени: 1) признаки острого (RAI более 3) или хронического отторжения по критериям Banff [30]; 2) гистологическая активность воспаления более 7 баллов по Knodell и (или) более A1 по METAVIR; 3) фиброз более F2 по Knodell и (или) по Ishak.

Протокол минимизации

Дозу Т пошагово снижали по принятому протоколу. При исходной суточной дозе не менее 5 мг ее снижали каждые 4 недели на 1 мг до достижения 3 мг/сутки, далее на 0,5 мг каждые 4 недели до достижения 0,5 мг/сутки. Затем доза 0,5 мг/сутки назначалась для приема через день (4 недели), два раза в неделю (4 недели), один раз в неделю (4 недели), после чего Т отменяли. Перед каждым снижением дозы проводили биохимическое исследование ФТП (рис. 1).

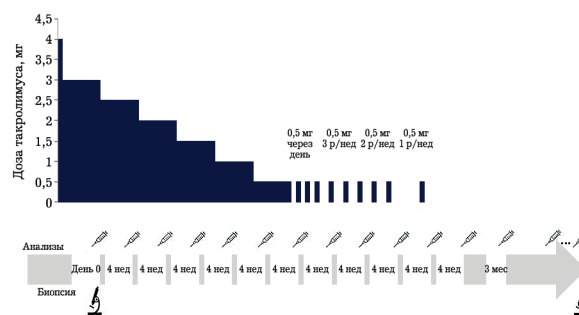


Рис. 1. Протокол пошагового снижения дозы такролимуса

Fig. 1 Tacrolimus tapered dose reduction protocol

Определение концентрации Т в крови выполняли исходно и после завершения минимизации, а также при развитии дисфункции или отторжения. У пациентов, получавших Э, его доза корректировалась при необходимости для поддержания концентрации препарата в крови в интервале 3–8 нг/мл.

Лабораторно-инструментальный мониторинг

Исследование ФТП проводили каждые 4 недели в период снижения дозы препарата, через 2 недели или чаще при развитии дисфункции, и не реже одного раза в 3 месяца в течение наблюдения после завершения минимизации. Оценку функции почек проводили по расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКD-EPI 2021.

Биопсия печени выполнена при включении в исследование у 26 пациентов, по показаниям (при дисфункции трансплантата) у 10 пациентов, контрольная биопсия выполнена у 22 пациентов в различные сроки периода наблюдения после завершения минимизации. Биопсия печени выполнялась под ультразвуковым контролем с использованием автоматической системы PLURI – GUN ("M.D.L. S.r.l.", Италия) иглой 16 G. Анализ всех гистологических препаратов выполнял эксперт патолог с количественной оценкой по шкалам Banff (RAI), Knodell, Ishak. Всего морфологической оценке подвергнуты 62 биоптата.

Определение и лечение дисфункции трансплантата

Дисфункция трансплантата определялась как изолированное или синхронное повышение уровня АСТ, АЛТ, ГГТ и ЩФ более, чем в полтора раза по сравнению с исходным. Если значения уровней АСТ и (или) АЛТ не превышали ВГН

двукратно (пограничная дисфункция), дальнейшее снижение дозы препарата прекращали и повторяли биохимическое исследование через 7–14 дней. При более выраженном повышении биохимических показателей (тяжелая дисфункция) возвращали предыдущую дозу Т и также повторяли контроль через 7–14 дней. В случае нормализации ФТП минимизацию прекращали. Дальнейшее прогрессирование или сохранение дисфункции служили показанием для проведения биопсии печени и прекращения минимизации с возвратом к предыдущей и даже исходной дозе. Изолированное повышение уровня ГГТ не рассматривали как показание к проведению биопсии печени.

Определение понятия «отторжение»

Отторжение диагностировали по сочетанию тяжелой дисфункции и характерных результатов биопсии печени в соответствии с критериями Banff [30]. Тяжелая дисфункция, возникающая в период минимизации и быстро реагирующая на увеличение дозы Т и гормональную пульс-терапию, также считалась признаком отторжения даже в отсутствие биопсии печени при условии исключения других этиологических причин (сосудистых и (или) билиарных осложнений, реактивации вирусной инфекции).

Конечные точки исследования

Первичными конечными точками исследования обозначены достижение МДД или успешная полная отмена Т. Вторичными конечными точками были определены следующие: частота и тяжесть эпизодов отторжения, время от начала минимизации до отторжения, степень минимизации к моменту отторжения, обратимость и сроки нормализации функции трансплантата после эпизода отторжения, отдаленные изменения ФТП, изменения почечной функции и гистопатологических характеристик.

Статистическая обработка и анализ данных

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Систематизация исходной информации и регистрация клинических наблюдений осуществлялись в формате Microsoft Office Excel 2016. 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, стандартная ошибка среднего арифметического, 95% доверительный интервал, минимальное и максимальное значение выборочных данных (введено авторами для детализации характеристик анализируемой группы). Для описания количественных параметров с распределением, отличным от нормального, использовали медиану, 25% и 75% квартили, а также минимальное и максимальное значение выборочных данных. Для оценки нормальности распределения количественных данных применяли критерий Шапиро–Уилка или критерий Колмогорова–Смирнова. 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 нормального распределения данных или при сравнении по порядковому показателю использовали U-критерий Манна–Уитни. 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.

Результаты

Общая характеристика пациентов

В период с января 2022 по декабрь 2024 года проведен скрининг 172 амбулаторных реципиентов печени для определения их соответствия критериям включения в проспективное исследование минимизации по принятому протоколу. Всего в проспективное исследование были отобраны 35 пациентов (рис. 2), а скрининговая биопсия печени была проведена 26 (74,3%) пациентам.

Кроме того, в заключительный анализ данных ретроспективно был включен один пациент, самостоятельно полностью отменивший назначенную комбинированную ИСТ через 20 месяцев после ТП, и 4 пациента, которым Т был агрессивно (ускоренно) отменен на фоне приема Э в связи с развитием рецидива гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) через 6, 20 и 66 месяцев и холангио-

целлюлярной карциномы (ХЦК) через 12 месяцев после ТП.



Рис. 2. Выбор пациентов для включения в проспективное исследование
Fig. 2. Selection of patients for inclusion in the prospective study

В результате в исследуемую когорту вошли 40 реципиентов печени. Показания к трансплантации у них представлены на рис. 3. У одного пациента, оперированного по поводу ГЦК, при гистологическом исследовании препарата удаленной печени обнаружена ХЦК.

Средний возраст на момент трансплантации составлял $50 \pm 1,5$ [47–53] (27–67) лет, на момент начала минимизации – $56,3 \pm 1,4$ [53,5–59] (37–69) лет. Преобладали лица мужского пола – 32 (80%). Средний срок после ТП на момент начала минимизации составил $74 \pm 7,21$ [60–88] (6–182) месяца. Двадцать два (55%) пациента на момент включения получали монотерапию Т, 18 (45%) – комбинацию ТЭ. Все пациенты принимали Т пролонгированного действия один раз в сутки. Концентрация препаратов в крови находилась в пределах рекомендованных диапазонов в соответствии со сроком после ТП.



Рис. 3. Показания к трансплантации у больных, включенных в исследование
Fig. 3. Indications for transplantation in patients included in the study

Медиана исходной дозы Т составляла 2 (2;4) (1–8) мг/сутки, Э – 2 (2;3) (1–3) мг/сутки. Средняя исходная концентрация Т в крови составила $4,4 \pm 0,3$, 95% ДИ [3,9–5] (2–8,5) нг/мл, Э – $5,62 \pm 0,4$, 95% ДИ [4,7–6,5] (3–9) нг/мл.

Толерантность к минимизации

В зависимости от переносимости пошаговой минимизации дозы Т, которую определяли по динамике ФТП, интервенционная фаза исследования протекала по различным сценариям (рис. 4). Пятнадцать (37,5%) пациентов полностью прекратили прием Т в результате пошагового снижения дозы по протоколу без нарушения биохимических показателей в период минимизации и всего последующего наблюдения. Большая часть из них – 13 (86,6%) получала в период отмены и продолжает получать Э. У 12 (30%) пациентов успешно продолжавшаяся минимизация по протоколу была прекращена: в 8 случаях в связи с их отказом по субъективным соображениям, у 4 пациентов в связи с развитием событий, не связанных со снижением иммуносупрессии, такими как реактивация вирусного гепатита В/Д (N=2), билиарные осложнения (N=2). В этой подгруппе, тем не менее, зафиксировали существенно сниженную дозу Т на уровне 12,5% (N=1), 17% (N=1), 20% (N=2), 25% (N=2), 30% (N=1), 33% (N=1), 37,5% (N=1), 50% (N=2) и 60% (N=1) от исходной и продолжили ее прием без изменений в течение всего последующего наблюдения. Таким образом, в этой подгруппе достигли снижения дозы на 40–87,5%, в среднем на 62,7%.

В итоге из 40 включенных в анализ пациентов 27 (67,5%) оказались толерантными к снижению дозы Т в различной степени без биохимических проявлений дисфункции трансплантата.

К группе нетолерантных пациентов были отнесены 13 (32,5%) пациентов, у которых в процессе минимизации наблюдалось развитие биохимических отклонений при пошаговом снижении дозы Т до 5–75% от исходной. Из них у 6 пациентов имела место пограничная дисфункция как проявление недостаточной иммуносупрессии, которая полностью регрессировала после прекращения минимизации или возврата к предыдущей дозе.

У 7 (17,5%) пациентов с более значительными биохимическими отклонениями после снижения дозы на 33–95% было заподозрено отторжение, когда при очередном контроле у них выявили повышение уровня аминотрансфераз до 2–40 ВГН, ГГТ – до 7 ВГН, а ЩФ – до 4,5 ВГН.

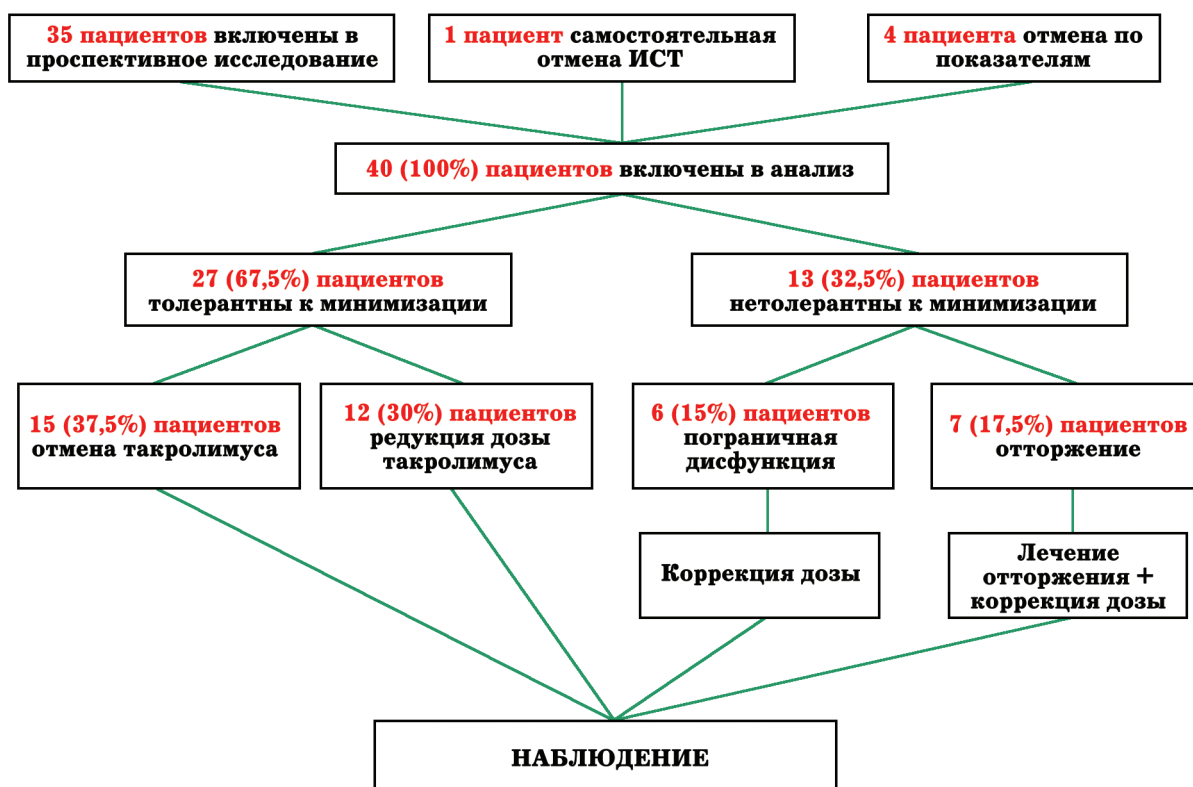


Рис. 4. Ход исследования и сценарии минимизации

Fig. 4. Study progress and minimization scenarios

Только у одного имел место подъем билирубина до 10 ВГН (табл. 1).

Гистологическая верификация отторжения была получена у 6 пациентов, причем тяжесть отторжения по гистологии, как видно из таблицы, не коррелировала с выраженностью биохимического ответа. По индексу RAI отторжение оценили как неопределенное – 1 (16,6%), легкой степени – 2 (33,3%) и умеренной степени – 3 (50,0%). Все 7 пациентов потребовали повышения дозы Т и дополнительного лечения стероидами для купирования отторжения. Тем не менее, к исходной дозе вернулись только 3 (43%) из них.

Сроки нормализации ФТП варьировались от 1 до 12 недель. Все эпизоды отторжения были успешно купированы и не имели отдаленных последствий по биохимической и гистологической картине при дальнейшем наблюдении в сроки от 19 до 36 месяцев. Дозы иммунодепрессантов в период наблюдения не изменялись.

С целью определения возможных предикторов переносимости минимизации мы провели

сравнение групп толерантных и нетолерантных пациентов. Как следует из табл. 2, группы сравнения не различались по возрасту на момент ТП и начала минимизации, а также сроку после ТП. Доля лиц мужского пола была больше в группе толерантных, но различия не достигли статистической значимости. Не наблюдалось существенных различий и в этиологии заболевания печени, послужившего показанием к трансплантации.

При рассмотрении исходной иммуносупрессии отмечено существенное преобладание комбинированного режима ТЭ и более низкая исходная концентрация Т в крови в группе толерантных пациентов, однако эти различия уровня статистической значимости не достигли, скорее всего из-за недостаточного объема выборки (табл. 3, рис. 5).

Исходные биохимические показатели, включая значения ФТП, креатинина и расчетной СКФ, также не различались между группами.

Таким образом, ни один из изученных параметров не продемонстрировал статистически зна-

Таблица 1. Клинико-лабораторная и гистологическая характеристика эпизодов отторжения
Table 1. Clinical, laboratory and histological characteristics of rejection episodes

Показатель	Пац. К.	Пац. Ф.	Пац. П.	Пац. Б.	Пац. Х.	Пац. Р.	Пац. Т.
Возраст, лет	59	57	69	56	39	63	56
Пол	Ж	Ж	М	Ж	М	М	Ж
Срок после Т, месяцы	191	127	109	91	89	39	103
Концентрация такролимуса на момент отторжения, нг/мл	3,1	0,7	1,1	1,5	2,4	4,2	3
Доза такролимуса на момент отторжения, мг/сут (% от исходной дозы)	3 (37,5%)	0,5 (17%)	0,14 (5%)	0,25 (12,5%)	1 (50%)	1 (33%)	1 (50%)
Доза эверолимуса, мг/сут	0	0	0	0	0	1,5	2
Продолжительность минимизации до отторжения, месяцы	9	8	9	5	3	7	7
Гистологическая оценка, баллы RAI	7	3	нет	6	4	6	4
Пик АСТ, Ед/л	86	234	171	173	106	1093	1461
Пик АЛТ, Ед/л	90	278	336	271	257	1594	1061
Пик билирубина, мкмоль/л	15,8	35,3	19,2	17,0	20,6	191	18,1
Пик ГГТ, Ед/л	116	181	321	55,7	36	224	372
Пик ЩФ, Ед/л	136	167	216	283	103	534	124
Лечение – метилпреднизолон в/в (пульс-терапия) мг	500x3	250x3	250x3	250x3	500x3	500x3*	500x3
Возврат дозы такролимуса, мг/сут (% от исходной)	5 (62,5%)	3 (100%)	1,5 (50%)	1 (50%)	2 (100%)	2 (67%)	2 (100%)
Сроки нормализации (недели)	2	12	2	2	3	12	10
Продолжительность безрецидивного наблюдения после купирования отторжения, месяцы	31	36	34	36	32	24	19

* – у больного Р. пульс-терапия метилпреднизолоном была дополнена назначением метилпреднизолона перорально в дозе 24 мг/сут с постепенным снижением до 4 мг/сут в течение трех месяцев в связи с сохраняющимся холестазом. Нормализация показателей ГГТ и ЩФ отмечена через 1,5 года после перенесенного отторжения. Стероиды отменены

Таблица 2. Сравнительная характеристика исходных клинических данных толерантных и нетолерантных пациентов
Table 2. Comparative characteristics of the baseline clinical data of tolerant and intolerant patients

Показатель	Все пациенты (n=40)	Толерантные (n=27)	Нетолерантные (n=13)	P
Возраст на момент ТП, лет, M±m [95%ДИ] (min–max)	50±1,5 [47–53] (27–67)	50,4±1,9 [47–54] (27–67)	49,5±2,4 [45–54] (32–64)	0,791
Возраст на момент начала минимизации, лет, M±m [95%ДИ] (min–max)	56,3±1,4 [53,5–59] (37–69)	56±1,8 [52,5–59,5] (37–69)	56,8±2,2 [52,5–61] (39–69)	0,977
Срок после ТП к моменту начала минимизации, месяцы, M±m [95%ДИ] (min–max)	74±7,21 [60–88] (6–182)	66±8,83 [49–83,4] (6–182)	90±11,6 [67,4–113] (32–181)	0,118
Мужской пол, n (%)	32 (80,0%)	24 (88,9%)	8 (61,5%)	0,109
Показания к ТП, n (%):				
Вирусный ЦП (HCV)	14(35%)	9(33,3%)	5(38,5%)	0,426
Вирусный ЦП (HBV, HDV)	7(17%)	3(11,1%)	4 (30,8%)	
ГЦК	12(30%)	9 (33,3%)	3 (23,1%)	
Алкогольный ЦП	3(8%)	3 (11,1%)	0 (0,0%)	
Другие	4(10%)	3(11,1%)	1 (7,6%)	

Примечание: ЦП – цирроз печени

чимого предиктивного значения в оценке переносимости снижения дозы Т, или, иными словами, толерантности к минимизации. Однако обращает внимание факт, что в группе комбинированной ИСТ толерантными оказались 83,3% (15 из 18), а в группе монотерапии только 54,5% (12 из 22) пациентов. Более того, 13 из 15 (86,6%) толерантных пациентов успешно прекратили прием Т, продолжив монотерапию Э.

Влияние эверолимуса на толерантность к минимизации

Для уточнения роли Э в успешности и степени минимизации был проведен сравнительный анализ групп монотерапии Т и комбинированной терапии ТЭ. По исходным характеристикам наблюдались определенные различия между группами (табл. 4). В группе ТЭ значительно

Таблица 3. Иммуносупрессия толерантных и нетолерантных пациентов перед началом минимизации
Table 3. Immunosuppression in tolerant and intolerant patients before the start of minimization

Показатель	Все пациенты (n=40)	Толерантные (n=27)	Нетолерантные (n=13)	p
Такролимус (монотерапия), n (%)	22 (55%)	12 (44,4%)	10 (76,9%)	0,090
Такролимус + Эверолимус, n (%)	18 (45%)	15 (55,6%)	3 (23,1%)	
Доза такролимуса, мг/сут, Ме (Q ₁ ;Q ₃) (min-max)	2 (2;4) (1-8)	2 (2;4) (1-6)	2 (2;3) (2-8)	0,865
Доза эверолимуса, мг/сут, Ме (Q ₁ ;Q ₃) (min-max)*	2 (2;3) (1-3)	2 (2;3) (1-3)	2 (1,75;2) (1,5-2)	0,310
Концентрация такролимуса в крови, нг/мл, Ме (Q ₁ ;Q ₃) (min-max)	4,3 (3;5,5) (2-8,5)	4,1 (3,2;4,9) (2-8,5)	4,9 (2,9;6,6) (2-7,4)	0,495
Концентрация эверолимуса в крови, нг/мл, Ме (Q ₁ ;Q ₃) (min-max)*	5,2 (4,3;6,7) (3-9)	5,2 (4,2;6,45) (3-8,9)	5,5 (5,3;7,3) (5-9)	0,353

* – расчет произведен для 15 толерантных и 3 нетолерантных пациентов

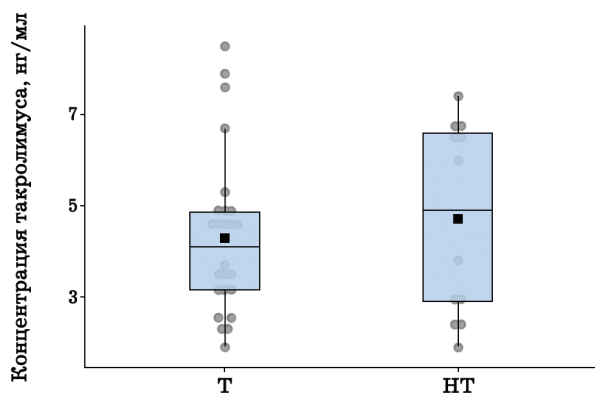


Рис. 5. Исходная концентрация такролимуса (нг/мл) в группах толерантных (Т) и нетолерантных (ИТ) пациентов (p=0,495)

Fig. 5. Baseline tacrolimus blood level (ng/mL) in the groups of tolerant (T) and intolerant (IT) patients (p=0.495)

преобладали мужчины более старшего возраста и основным показанием к трансплантации являлся ГЦК. В этой группе закономерно перед началом минимизации пациенты получали значимо более низкие дозы Т и, соответственно, имели более низкие уровни концентрации препарата в крови (рис. 6).

Минимизация в группе комбинированной терапии протекала по более благоприятному сценарию и характеризовалась статистически значимо более частой успешной отменой Т, безопасным достижением максимальной степени снижения дозы до МДД и концентрации препарата в крови: доля толерантных пациентов составила 83% vs 55% (p=0,053); степень снижения дозы – 100 (90,3;100) % vs 56 (42,5;78,8) % (p<0,001) (табл. 5). Отмена Т в группе комбинированной ИСТ оказалась возможной в 72% наблюдений, тогда как в группе монотерапии только в 9,1% наблюдений (p<0,001). Шансы отмены Т на фоне приема Э оказались в 26 раз выше, чем при монотерапии (95% ДИ [4,4–154,5]).

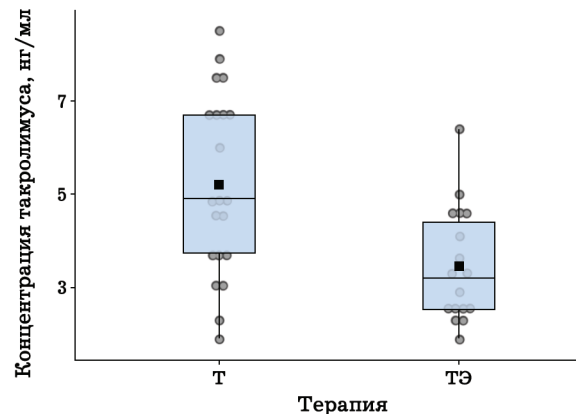


Рис. 6. Исходная концентрация такролимуса (нг/мл) в группах монотерапии (такролимус) и комбинированной терапии (такролимус+эверолимус), p=0,002

Fig. 6. Baseline tacrolimus blood level (ng/mL) in the monotherapy (tacrolimus) and combination therapy (tacrolimus + everolimus) groups, p=0.002

Обобщенные результаты исследования

Длительность периода минимизации/отмены сильно варьировала от 1 до 33 месяцев в зависимости от исходной дозы Т, развития дисфункции или отторжения, приверженности пациента протоколу, отказа от продолжения по субъективным или объективным причинам. Следует пояснить, что у 13 нетолерантных пациентов в период минимизации включали не только период снижения дозы Т, но и период ее возвратной коррекции до нормализации ФТП и фиксации МДД. Наименее продолжительным период отмены был в четырех ретроспективных наблюдениях, когда агрессивная минимизация проводилась по срочным показаниям (рис. 7).

Медиана продолжительности минимизации составила 8 месяцев, а медиана продолжительности последующего наблюдения превысила 2 года при минимальной 3 месяца, максимальной – 109 месяцев. Период наблюдения продолжался

Таблица 4. Исходные характеристики групп монотерапии и комбинированной терапии
Table 4. Baseline characteristics of monotherapy and combination therapy groups

Показатель	Все пациенты (n=40)	Такролимус (монотерапия) (n=22)	Такролимус + Эверолимус (n=18)	p
Возраст на момент ТП, лет, M±m [95% ДИ] (min–max)	50±1,5 [47–53] (27–67)	46,9±2,1 [42,8–51] (27–61)	54,1±1,79 [50,5–57,6] (35–67)	0,016
Возраст на момент начала минимизации, лет, M±m [95% ДИ] (min–max)	56,3±1,4 [53,5–59] (37–69)	54,6±2,1 [50,6–58,6] (37–69)	58,3±1,75 [54,8–61,7] (40–69)	0,190
Срок после ТП к моменту начала минимизации, месяцы, M±m [95% ДИ] (min–max)	74±7,21 [60–88] (6–182)	91±9,21 [73–109] (34–182)	53±9,49 [34,4–71,7] (6–134)	0,008
Мужской пол, n (%)	32 (80%)	15 (68,2%)	17 (94,4%)	0,039
Показания к ТП, n (%):				
Вирусный ЦП (HCV)	14 (35%)	8 (36,4%)	6 (33,3%)	0,230
Вирусный ЦП (HBV, HDV)	7 (17,5%)	4 (18,2%)	3 (16,7%)	
ГЦК	12 (30%)	4 (18,2%)	8 (44,4%)	
Алкогольный ЦП	3 (7,5%)	2 (9,1%)	1 (5,6%)	
Другие	4 (10%)	4 (18,2%)	0 (0%)	
Доза такролимуса, мг/сут, Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	2 (2;4) (1–8)	3 (2;4) (1–8)	2 (2;2) (1–5)	0,027
Доза эверолимуса, мг/сут, Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	—	—	2 (2;3) (1–3)	—
Концентрация такролимуса, нг/мл, Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	4,3 (3;5,5) (2–8,5)	4,9 (3,7;6,7) (1,9–6,7)	3,2 (2,5;4,4) (1,9–6,4)	0,002
Концентрация эверолимуса, нг/мл, Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	—	—	5,2 (4,3;6,7) (3–9)	—
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	62 (50;70) (34–96)	66 (52,5;73,8) (43–96)	53 (49;67) (34–96)	0,196

Таблица 5. Сравнительная характеристика результатов минимизации у пациентов, получавших исходно монотерапию и комбинированную терапию
Table 5. Comparative characteristics of the minimization results in patients on monotherapy and on combination therapy at baseline

Показатель	Все пациенты (n=40)	Такролимус (монотерапия) (n=22)	Такролимус + Эверолимус (n=18)	p
Продолжительность минимизации, месяцы, Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	8 (4;11) (1–33)	7,5 (5;10) (2–30)	9,5 (3;12) (1–33)	0,712
Толерантные, n (%)	27 (67,5%)	12 (55%)	15 (83%)	0,053
Отмена такролимуса, n (%)	15 (37,5%)	2 (9,1%)	13 (72,2%)	<0,001
Отторжение, n (%)	7 (17,5%)	5 (23%)	2 (11%)	0,427
Дисфункция (включая отторжение), n (%)	13 (32,5%)	10 (45%)	3 (16,7%)	0,197
Продолжительность минимизации, месяцы, Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	8 (4;11) (1–33)	7,5 (5;10) (2–30)	9,5 (3;12) (1–33)	0,712
Толерантные, n (%)	27 (67,5%)	12 (55%)	15 (83%)	0,053
Степень снижения дозы, %, Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	77,5 (50;100) (0–100)	56 (42,5;78,8) (0–100)	100 (90,3;100) (0–100)	<0,001
Конечная доза такролимуса, мг/сут, Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	1 (0;1,5) (0–5)	1,25 (1;2) (0–5)	0 (0;0,2) (0–2)	<0,001
Концентрация такролимуса в крови, нг/мл, Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	2,25 (0,4) (0–6,3)	3,4 (2,4;4,4) (0–5,7)	0 (0;0,38) (0–6,3)	<0,001
Продолжительность наблюдения, месяцы, Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	27 (22,8;31,3) (3–103)	30 (26,3;32) (13–41)	24 (10,8;29,3) (3–103)	0,013
СКФ в конце наблюдения, мл/мин/1,73 м ² , Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	66,5 (54;80) (34–117)	74 (59,3;81) (44–100)	59 (48;78,8) (34–117)	0,316

с момента окончания интервенционной фазы до закрытия базы данных (октябрь 2025 года) или

смерти пациента. Эти параметры не различались в группах толерантных и нетолерантных (табл. 6).

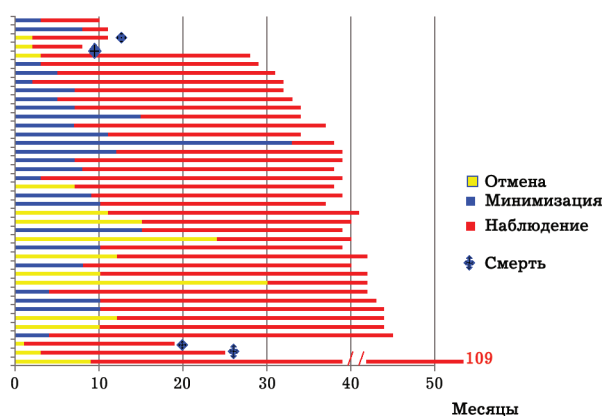


Рис. 7. Длительность периодов минимизации дозы/отмены такролимуса и последующего наблюдения у 40 реципиентов

Fig. 7. Tacrolimus dose minimization/withdrawal periods and follow-up in 40 recipients

Для обобщенной оценки фармакологических результатов минимизации и ее клинических эффектов в целом сравнили существенные, на наш взгляд, показатели в начале и после завершения исследования (табл. 7).

В итоге минимизация дозы Т различной степени оказалась успешной у 35 (88%) пациентов, и только 5 (12%) пациентов вернулись к исходной дозе препарата. У 32 (80%) доза была снижена на 50% и более, у 23 (58%) – на 75% и более (рис. 8). Т был успешно отменен у 15 (37,5%) пациентов. В результате этой отмены 12 (30%) пациентов, получавших комбинированную ИСТ, перешли на монотерапию Э, а трое не получают ИСТ в течение 18; 36 месяцев и 9 лет.

Четыре толерантных пациента, получавших Э после отмены Т, умерли при нормальной функции трансплантата через 6, 9, 18 и 22 месяца после конверсии вследствие рецидива и прогрессии ГЦК и ХЦК.

Медиана суточной дозы Т в когорте в целом была снижена в 2 раза, а медиана концентрации препарата в крови – в 1,9 раза (p<0,001). В течение периода наблюдения вне зависимости от сценария и результата интервенционной фазы исследования ни у одного пациента не потребовалось изменения достигнутой дозы Т, не было отмечено эпизодов отторжения или дисфункции трансплантата.

Таблица 6. Продолжительность минимизации дозы такролимуса и последующего наблюдения

Table 6. Time period of tacrolimus dose minimization and follow-up

Показатель	Все пациенты (n=40)	Толерантные (n=27)	Нетолерантные (n=13)	p
Продолжительность минимизации, месяцы, Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	8 (4;11) (1–33)	8 (3,5;11,5) (1–33)	8 (5;10) (3–15)	0,954
Продолжительность наблюдения, месяцы, Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	27 (22,8;31,3) (3–103)	26 (20; 30) (5–103)	28 (26;33) (3–38)	0,284

Таблица 7. Непосредственные и отдаленные результаты минимизации дозы такролимуса

Table 7. Immediate and long-term results of tacrolimus dose minimization

Показатель	Исход	Окончание наблюдения	p
Не получают иммуносупрессию	0	3 (7,5%)	
Такролимус (монотерапия)	22 (55%)	20 (50%)	
Такролимус + Эверолимус	18 (45%)	5 (12,5)	
Эверолимус (монотерапия)	0	12 (30%)	
Доза такролимуса, мг/сут, Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	2 (2;4) (1–8)	1 (0;1,5) (0–5)	<0,001
Доза эверолимуса, мг/сут, Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	2 (2;3) (1–3)	2 (1,13;2,88) (0–3)	0,164
Концентрация такролимуса в крови, Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	4,3 (3;5,5) (2–8,5)	2,25 (0;4) (0–6,3)	<0,001
Концентрация эверолимуса в крови, Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	5,2 (4,3;6,7) (3–9,1)	6,05 (4;7,7) (0–14)	0,661
АСТ, Ед/л, Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	22 (18;26) (12–38)	27 (22;33) (12–53)	0,002
АЛТ, Ед/л, Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	19 (15;27) (10–47)	24 (20;30) (10–52)	0,072
ГГТ, Ед/л, Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	23 (16;31) (8,2–63)	29 (20;41) (11–95)	0,08
ЩФ, Ед/л, Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	94 (65;117) (38–129)	107 (89;126) (44–146)	0,002
Билирубин общий в крови, ммоль/л, Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	12,3 (10;15) (5–27)	11 (9;15) (6–37)	0,902
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Me (Q ₁ ;Q ₃) (min–max)	62 (50;70) (34–96)	66,5 (54;80) (34–117)	0,011

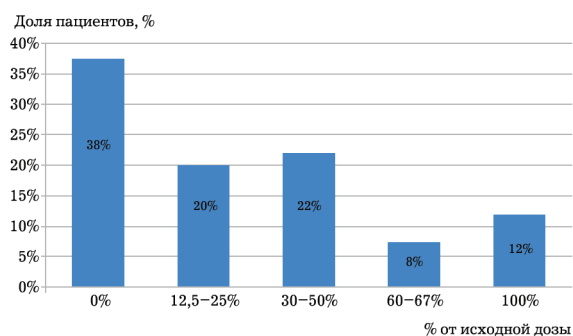


Рис. 8. Распределение пациентов по достигнутой степени минимизации

Fig. 8. Patient distribution with respect to the achieved degree of minimization

Биохимические показатели ФТП не претерпели существенных изменений, оставаясь в пределах, не превышающих 1,5 ВГН у всех пациентов.

Важнейшим положительным результатом минимизации стало существенное улучшение функции почек к концу периода наблюдения – медиана СКФ статистически значимо возросла на 4,5 мл/мин ($p=0,011$).

Контрольные биопсии были выполнены у 22 пациентов, в том числе у трех дважды, в сроки от 1 до 25 месяцев (медиана 16 месяцев) после завершения минимизации. Ни у одного пациента не выявлено ухудшений в гистопатологической картине биоптатов по сравнению с данными скрининга. У 4 пациентов, перенесших отторжение при минимизации, признаков отторжения, прогрессирования фиброза или воспаления не выявлено через 7, 10, 18 и 25 месяцев после купирования эпизода.

Обсуждение

Оптимальная длительная ИСТ призвана решать следующие задачи: 1) максимально снизить риск острого и хронического отторжения; 2) ограничивать побочное/токсическое действие иммунодепрессантов; 3) сокращать инфекционную и онкологическую заболеваемость и смертность; 4) сокращать частоту и тяжесть метаболических, сердечно-сосудистых и почечных осложнений; 5) поддерживать максимально возможную приверженность лечению; 6) повышать продолжительность и качество жизни реципиента.

Для решения этих задач обычно используются комбинации различных иммуносупрессивных препаратов и лекарственный мониторинг для некоторых из них. В то же время не подлежит

сомнению тот факт, что среди причин отдаленной заболеваемости и смертности реципиентов печени преобладают внепеченочные, которые в своем большинстве ассоциированы с накопленным побочным действием иммунодепрессантов, длительностью их приема и суммарной лекарственной нагрузкой.

С одной стороны, недостаточность ИСТ может приводить к острому отторжению или хронической иммуноопосредованной дисфункции трансплантата, вплоть до его потери и гибели пациента. Вместе с этим, нередко избыточная ИСТ сопровождается манифестацией и прогрессированием серьезных побочных эффектов, таких как сердечно-сосудистые заболевания, метаболические нарушения, почечная дисфункция, ожирение, сахарный диабет, инфекционные осложнения и онкопатология, что снижает продолжительность и качество жизни. У реципиентов печени, переживших более года после трансплантации, смертность по-прежнему значительно выше, чем в общей популяции, и за последние 20 лет существенно не изменилась. Основными причинами поздней смертности в популяции взрослых реципиентов являются злокачественные новообразования, метаболические и сердечно-сосудистые осложнения, почечная недостаточность [3, 4, 6–8, 12, 16, 31–36].

Клиницисту необходимо найти баланс между чрезмерной ИСТ, которая неоправданно увеличивает риски и вероятность развития осложнений, и угрозой отторжения при недостаточной иммуносупрессии. Соблюдение этого баланса требует персонализированных подходов при выборе начальной и поддерживающей схемы ИСТ для каждого конкретного больного на основании его исходного клинического профиля и существующих рекомендаций по иммуносупрессии и ведению реципиентов [12–16]. Протоколы и схемы ИСТ существенно различаются по своей лекарственной нагрузке в разных трансплантационных центрах при одинаковых в целом непосредственных и отдаленных результатах.

Глюкокортикостероиды и антипролиферативные препараты, такие как производные микофеноловой кислоты и азатиоприн, а также ингибиторы mTOR могут использоваться в качестве адъювантов для снижения дозы и токсичности терапии ИКН, в первую очередь Т, или для пациентов с более высоким риском отторжения со стандартной дозой Т. Оптимальные концентрации Т в крови для реципиентов печени в отдаленном периоде до сих пор прецизионно не определены.

Современные рекомендации и клинические рандомизированные исследования весьма обобщенно указывают на достаточно широкие и высокие диапазоны концентрации Т в крови для раннего (до 12 месяцев) и отдаленного (более 1 года) периодов. При отсутствии точных инструментов для персонализированного определения минимального достаточного уровня иммуносупрессии, в рутинной практике доза Т остается неизменной, как правило, пожизненно в течение многих лет отдаленного периода. Таким образом, есть все основания полагать, что большая часть реципиентов печени получает чрезмерную ИСТ [9, 10]. В настоящее время недостаточно разработаны основанные на фактических данных, доказательные рекомендации о том, как персонализировано управлять долгосрочной иммуносупрессией для улучшения клинических результатов.

Одной из актуальных современных клинических стратегий в ведении реципиентов является выявление тех, которым может потребоваться меньшая иммуносупрессия – стратегия минимизации. Клинические возможности минимизации при ТП более ощутимы, чем при других видах трансплантации, благодаря известной способности печеночного трансплантата противостоять повреждающим эффектам аллоиммунных реакций, что определяет его иммунопривилегированность. К сожалению, до настоящего времени не установлены надежные критерии или биомаркеры толерантности, которые позволили бы объективно определить минимально достаточную иммуносупрессию, хотя в этом направлении ведутся интенсивные работы [37–40]. Поэтому, с позиций клинической практики, приемлемыми критериями безопасности персонализированной минимизации на сегодняшний день остаются биохимический ответ трансплантата, иммунологический и морфологический мониторинг [41, 42].

В то время как Т является главным компонентом ИСТ после ТП, именно его побочные эффекты определяют значительную часть долгосрочной заболеваемости и смертности. Т вызывает дозозависимую нефротоксичность, высокая экспозиция Т увеличивает риск развития злокачественных новообразований *de novo* и рецидива ГЦК, а снижение дозы или отмена Т позволяют снизить риск и выраженность большинства осложнений, связанных с долгосрочной ИСТ [43–49]. Однако потенциальные преимущества минимизации или отмены ИСТ должны быть сбалансированы с рисками и последствиями, связанными с возможным провоцированием отторжения. При этом необ-

ходимо учитывать, что индивидуальная иммунореактивность реципиента и требуемая интенсивность ИСТ для предотвращения отторжения снижаются с течением времени и сильно варьируют у разных людей.

За последние два десятилетия в литературе по трансплантации печени появилось множество исследований, посвященных минимизации/отмене ИСТ. Хотя результаты некоторых были многообещающими, из-за их неоднородности и относительно небольшого объема выборки они не позволяют получить действительно обобщающую информацию для создания научно обоснованных доказательных рекомендаций, и поэтому длительное управление ИСТ остается эмпирической практикой.

J. Lerut et al. впервые рандомизировали 156 пациентов на монотерапию Т и Т плюс короткий курс стероидов. Различий между двумя группами по общей частоте острого отторжения не было, хотя стероидорезистентное отторжение встречалось статистически значимо чаще у реципиентов, получавших монотерапию (12,8% против 3,8%, $p=0,04$). Различий в метаболических осложнениях, инфекциях и 1-летней выживаемости также не наблюдалось. В совокупности полученные результаты позволили утверждать, что клинические исходы при монотерапии Т полностью сопоставимы с таковыми при использовании «традиционных» комбинированных схем ИСТ [50]. Несмотря на это, применение Т в качестве монотерапии не получило широкого распространения в рамках современной парадигмы ИСТ. Вероятно, это связано с тем, что в настоящее время основное внимание уделяется профилактике почечной дисфункции путем снижения дозы Т на фоне приема микофенолатов или ингибиторов mTOR. В дальнейшем профессор Я.П. Лерут стал ведущим и признанным мировым идеологом не только монотерапии Т, но и ее минимизации вплоть до отмены.

В отсутствие точных инструментов для определения оптимального уровня иммуносупрессии, необходимого каждому конкретному пациенту, трудно дать объективное определение понятию «минимизация». Историческим определением является назначение наименьшего количества иммуносупрессии, совместимого с состоянием без отторжения [51, 52]. Таким образом, чтобы соответствовать этому определению, реципиенты должны снижать дозы препаратов до тех пор, пока не произойдет отторжение. Другим, более гибким, умеренным определением минимизации

является постепенное достижение состояния, при котором иммуносупрессивная нагрузка снижается контролируемо и постепенно до уровня, не вызывающего клинически значимых нарушений функции трансплантата, и при этом предотвращает его отторжение.

В 2013 году С. Venítez et al. представили результаты первого европейского многоцентрового проспективного исследования по полной отмене ИСТ у стабильных реципиентов печени [27]. Всего в исследование было включено 102 реципиента, и отмена оказалась возможной у 41,8%. Хотя отторжение в ответ на минимизацию иммуносупрессии было отмечено у 58,2% реципиентов, эпизоды отторжения, как правило, были легкими и разрешились во всех случаях. Медиана срока после ТП до включения в протокол отмены была значительно выше в группе толерантных. Успешный отказ от ИСТ был также связан с мужским полом (ОР 3,53; 95% ДИ [1,34–9,3]; $p=0,009$), более старшим возрастом реципиента на момент трансплантации (ОР 1,041; 95% ДИ [1–1,084]; $p=0,05$) и отсутствием ИКН в схеме ИСТ. В многофакторном анализе только время с момента ТП, возраст на момент операции и мужской пол были независимо связаны с вероятностью достижения толерантности. Время, прошедшее после ТП, было определено как наиболее сильный предиктор успешного отлучения от ИСТ: у пациентов, включенных в исследование через 10,6 года после трансплантации, частота успешной отмены составила 79%, в то время как у тех, кому минимизация была проведена спустя 5,7 года после ТП, отмена препарата была успешной в 38% случаев. В этих двух подгруппах реципиентов с высокой и промежуточной вероятностью толерантности включение возраста или пола не улучшило прогностическую способность модели. Напротив, среди реципиентов, включенных в исследование через 3–5,7 года после трансплантации, возраст на момент трансплантации помог выделить подгруппы реципиентов с высокой и промежуточной вероятностью толерантности. Через 36 месяцев наблюдения не произошло существенных изменений в распространенности и выраженности сопутствующих заболеваний. В заключении авторы отметили, что доля взрослых реципиентов печени, способных отменить ИСТ, выше, чем предполагалось ранее, особенно среди тщательно отобранных, не страдающих гепатитом С и не имеющих аутоиммунных заболеваний, у которых отмена препаратов проводится через длительный период времени после ТП. В

этой группе реципиентов отмена ИСТ является безопасной процедурой, если она проводится под тщательным медицинским наблюдением и, по крайней мере, в течение первых 3 лет после отмены препаратов, не ассоциируется с клинически негативными гистологическими изменениями. Подчеркивается, что исходные гистологические характеристики не определяли успешность минимизации/отмены.

Таким образом, время от ТП до начала минимизации оказалось наиболее мощным клиническим предиктором успешной отмены ИСТ. Этот вывод согласуется с хорошо известным феноменом адаптации хозяина к трансплантату, который объясняет снижение иммуногенности трансплантата и уменьшение риска отторжения, происходящие с течением времени. Вывод о том, что пожилые реципиенты имеют более высокую вероятность толерантности, согласуется с более низкой частотой отторжения, наблюдаемой у пожилых реципиентов почки и печени. Установлена и более высокая вероятность достижения толерантности у мужчин по сравнению с женщинами.

В другом крупном исследовании Т.М. Manzia et al. [29] клиническая операционная толерантность была достигнута у более 40% тщательно отобранных реципиентов. В протокол отмены ИСТ были включены 75 реципиентов печени. Популяция исследования включала 32 (42,7%) пациента с толерантностью, 41 (54,7%) пациент, нуждающийся в сохранении минимизированной ИСТ после отторжения, и двух (2,7%) пациентов, у которых развилось раннее отторжение после первого снижения дозы препарата. Первичной конечной точкой исследования была оценка долгосрочных результатов. Вторичной конечной точкой – оценка экономии затрат в контексте отмены ИСТ. Медиана наблюдения составила 95 (22,5;108,5) месяцев. Отмена ИСТ не привела к смерти пациента или трансплантата, а также обеспечила значительную экономию средств, составившую около 630 000 евро. В заключение отмечается, что долгосрочная отмена ИСТ приносит значительную экономию средств на медицинское и лекарственное обеспечение реципиентов печени, не подвергая их риску потери трансплантата.

В Североамериканском исследовании ITN030ST A–WISH, в котором участвовали 7 центров, проводилась оценка отмены иммуносупрессии у реципиентов с гепатитом С и заболеванием печени неаутоиммунной природы [53].

Девяносто пять реципиентов, включенных в исследование, были рандомизированы в соотношении 4:1 для отмены (n=77) или продолжения ИСТ (n=18) через 1–2 года после трансплантации. Критериями отбора для рандомизации были стабильная иммуносупрессия, адекватная функция печени и почек, фиброз по Ishak не более 2 и отсутствие отторжения по результатам биопсии. Отмена ИСТ проводилась по 8-ступенчатому алгоритму снижения дозы с интервалом не менее 8 недель на каждый уровень. У 52 пациентов (67,5%) доза ИСТ была снижена до не более 50% от исходной, а 10 (13,0%) прекратили ИСТ в среднем через 2,8 года после ТП на сроке более 1 года. Острое отторжение и (или) дисфункцию лечили усилением иммуносупрессии и только 5 из 32 эпизодов отторжения потребовали болюсно-го введения метилпреднизолона. По заключению авторов, ранняя минимизация иммуносупрессии возможна у отдельных реципиентов печени, в то время как полная ее отмена успешна лишь у небольшой части пациентов. Это исследование продемонстрировало, что клинически ориентированная минимизация может быть проведена у избранных пациентов в ранние сроки после трансплантации с управляемым риском и приемлемой безопасностью. Такая минимизация в течение первых двух лет после трансплантации лишь в редких случаях приводит к полной отмене иммуносупрессии. Однако если удастся определить биомаркеры для отбора пациентов с целью расширения популяции потенциально толерантных лиц, то ограничительный подход к ранней отмене может быть пересмотрен.

Несмотря на определенные ограничения, наши собственные данные подтверждают изложенные результаты зарубежных исследований во взрослой популяции реципиентов печени и ставят под сомнение существующую парадигму, согласно которой пожизненная стандартная иммуносупрессия необходима для здоровья и благополучия всех реципиентов печени. Будущие исследования по минимизации ИСТ должны определить допустимо ранние сроки после трансплантации, когда такие попытки не представляют угрозу для трансплантата и пациента.

Наши результаты также показывают, что при тщательном мониторинге дисфункция трансплантата, связанная с индивидуальной недостаточностью иммуносупрессии при минимизации, может быть обращена вспять с помощью возвратной коррекции дозы Т. Дисфункция трансплантата и клинически предполагаемое

отторжение с подтверждением биопсией или без него купировались коррекцией дозы Т, при этом лишь немногие нетолерантные пациенты нуждались в стероидной болюсной терапии. В нашем и большинстве исследований по отмене иммуносупрессии показано, что даже те, у кого развивается отторжение, в конечном итоге получают меньшие дозы иммуносупрессивных препаратов, чем при включении. В нашей когорте пациентов функция печени в конце периода наблюдения не отличалась от исходной и была одинаковой в группах отмены и минимизации различной степени, что подтверждает отсутствие необратимого повреждения, связанного с попытками минимизировать иммуносупрессию. В биоптатах печени нами не было выявлено признаков усугубления морфологических изменений в течение двухлетнего периода наблюдения после минимизации или полной отмены Т.

В целом клинические преимущества минимизации Т в поздние сроки после трансплантации остаются неясным. Хотя в некоторых случаях наблюдается нефросберегающий эффект, как, например, в нашем исследовании, практически отсутствуют данные о том, влияет ли отдаленная минимизация ИСТ на другие клинические конечные точки. Более того, потенциальное влияние протоколов минимизации ИСТ на субклиническое гистологическое повреждение трансплантата (хроническое отторжение, идиопатический хронический гепатит и (или) прогрессирующий фиброз) также остается недостаточно изученным. Это очень важно, учитывая, что в большинстве протокольных биопсийных исследований были выявлены существенные гистологические нарушения у долгоживущих реципиентов печени даже с неизменными ФТП при сохранении стандартных режимов ИСТ [54]. Вероятность улучшения функции почек и более благоприятного течения других сопутствующих заболеваний, вероятно, будет выше, если минимизировать применение Т в ранние сроки (т.е. в течение первых 2 лет после трансплантации). Однако риск отторжения в ранние сроки после трансплантации выше, чем в более поздние.

Заслуживает пристального внимания использование mTOR-ингибиторов в контексте проблемы минимизации. P. De Simone et al. сообщили о результатах крупного проспективного международного исследования, в котором реципиенты, перенесшие ТП de novo, были рандомизированы на три группы по режимам ИСТ: 1) отмена Т после введения Э, 2) Э и Т в сниженной дозе и 3)

T в стандартной дозе с микофенолатами. Во 2-й группе наблюдалось улучшение функции почек по сравнению со стандартной дозой T. Однако набор в группу элиминации T был досрочно прекращен из-за высокой частоты острого отторжения [55, 56].

Исследованиями группы J. Levitsky было показано, что конверсия с T на ингибиторы mTOR (сиролимус) в более отдаленном периоде может иметь дополнительный положительный эффект, способствуя увеличению количества иммунорегуляторных T-клеток, что потенцирует развитие толерантности [57, 58]. Более того, достижение толерантности путем конверсии с T на сиролимус с последующей отменой ассоциировано со снижением риска развития рака, а также фиброза и стеатоза трансплантата [59].

Недавнее обобщение исследований, посвященных проблеме толерантности и отмене ИСТ, позиционирует новые перспективные клинические подходы, молекулярные и гистологические маркеры, которые, возможно, помогут прогнозировать толерантность и управлять иммуносупрессией при ТП [60].

Заключение

Персонализированная минимизация иммуносупрессии в поздние сроки после трансплантации в нашем исследовании оказалась успешной у значительной части тщательно отобранных реципиентов. Сочетание использованных исходных клинических и морфологических параметров является обязательным для отбора пациентов с прогнозируемыми результатами и безопасностью этой стратегии. Снижение такролимуса до минимально достаточной дозы значительно чаще и с меньшим риском отторжения достигается у пациентов, получающих эверолимус. Установлено положительное влияние минимизации на функцию почек. Существует настоятельная потребность в проведении длительных проспективных клинических исследований по минимизации, инициированной в более ранние сроки после трансплантации печени, и ориентированных на оценку клинически значимых конечных точек (функция печени и почек, кардиометаболические эффекты, онкопатология, гистологические изменения трансплантата). Необходимо продолжение исследований для подтверждения универсальности данного подхода, определения его преимуществ по сравнению с пожизненной поддерживающей иммуносупрессией, а также для уточнения

и валидации кандидатных биомаркеров толерантности. Определение клинических параметров, ассоциирующихся с высокой вероятностью успешной отмены иммуносупрессивной терапии, имеет решающее значение для отбора пациентов, у которых потенциальная польза перевешивает риск отторжения. Преимущества минимизации могут быть не очевидны, если минимизация T будет проведена не в ранние сроки после трансплантации – до того как разовьются уже упомянутые неблагоприятные эффекты хронической иммуносупрессивной терапии.

Выводы

1. Предложенный протокол персонализированной минимизации дозы такролимуса позволил снизить ее до минимальной достаточной у 88% реципиентов, не ориентируясь на его концентрацию в крови, а у 37,5% – отменить препарат полностью. Результативность и безопасность минимизации дозы существенно повышается при одновременном приеме эверолимуса: доля толерантных пациентов составила 83% vs 55% ($p=0,053$); степень снижения дозы – 100 (90,3;100)% vs 56 (42,5;78,8)% ($p<0,001$), статистически значимо в обоих случаях.

2. Процедура минимизации дозы такролимуса безопасна при строгом соблюдении протокола, клинико-лабораторном мониторинговании и немедленном реагировании на развитие дисфункции трансплантата. Отторжение легкой или умеренной степени наблюдается у 17,5% пациентов, при этом оно легко купируется увеличением дозы такролимуса или пульс-терапией без отдаленных последствий.

3. Включение пациентов в протокол минимизации способствует сохранению и улучшению функции почек: скорость клубочковой фильтрации к концу периода наблюдения статистически значимо возрастает по сравнению с исходом: 62 (50;70) мл/мин/1,73 м² vs 66,5 (54;80) мл/мин/1,73 м² ($p=0,011$).

4. При наблюдении в сроки до двух лет после проведенной минимизации дозы такролимуса нарушений функции трансплантата и отрицательных гистопатологических изменений как у толерантных, так и нетолерантных реципиентов не отмечается. При контрольных биопсиях, выполненных у 22 пациентов (7 нетолерантных и 15 толерантных) в сроки от 1 до 25 месяцев (медиана 16 месяцев) после завершения минимизации дозы такролимуса, ни в одном случае

не выявлено ухудшений в гистопатологической картине биоптатов по сравнению с данными первоначального скрининга.

Список литературы/References

1. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2715–2729. PMID: 15616206 <https://doi.org/10.1056/NEJMra033540>
2. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1681–1691. PMID: 12711744 <https://doi.org/10.1056/NEJMra022137>
3. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 2003;349(10):931–940. PMID: 12954741 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021744>
4. Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 2002;73(6):901–906. PMID: 11923689 <https://doi.org/10.1097/00007890-200203270-00012>
5. Lechler RI, Sykes M, Thomson AW, Turka LA. Organ transplantation – how much of the promise has been realized? *Nat Med.* 2005;11(6):605–613. PMID: 15937473 <https://doi.org/10.1038/nm1251>
6. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant.* 2010;10(6):1420–1427. PMID: 20486907 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03126.x>
7. 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>
8. Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Сушков А.И., Восканян Ю.В., Веселкова А.Ю., Лукьянчикова А.С. и др. Внепеченочные 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, Lukyanchikova 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/vmi-rvz.2023.4.TX.1>
9. Londoño MC, Rimola A, O'Grady J, Sanchez-Fueyo A. Immunosuppression minimization vs. complete drug withdrawal in liver transplantation. *J Hepatol.* 2013;59(4):872–879. PMID: 23578883 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.003>
10. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, De la Mata M, et al. Tacrolimus exposure after liver transplantation in randomized controlled trials: too much for too long. *Am J Transplant.* 2013;13(5):1371–1372. PMID: 23621166 <https://doi.org/10.1111/ajt.12216>
11. Iesari S, Nava FL, Zais IE, Coubeau L, Ferrareso M, Favi E, et al. Advancing immunosuppression in liver transplantation: a narrative review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2024;23(5):441–448. PMID: 38523030 <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2024.03.001>
12. 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>
13. Charlton M, Levitsky J, Aqel 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>
14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines on liver transplantation. *J Hepatol.* 2024;81(6):1040–1086. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.032>
15. Te HS, Agopian VG, Demetris AJ, Kwo PY, McGuire BM, Russo MW, et al. AASLD AST Practice guideline on adult liver transplantation: diagnosis and management of graft-related complications. *Liver Transpl.* 2026;32(3):444–490. PMID: 40844852 <https://doi.org/10.1097/LVT.0000000000000715>
16. Cillo U, De Carlis L, Del Gaudio M, De Simone P, Fagioli S, 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>
17. Lerut J, Sanchez-Fueyo A. An appraisal of tolerance in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6(8):1774–1780. PMID: 16889539 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01396.x>
18. Starzl TE, Demetris AJ, Trucco M, Murase N, Ricordi C, Ildstad S, et al. Cell migration and chimerism after whole-organ transplantation: the basis of graft acceptance. *Hepatology.* 1993;17(6):1127–1152. PMID: 8514264
19. Devlin J, Doherty D, Thomson L, Wong T, Donaldson P, Portmann B, et al. Defining the outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Hepatology.* 1998;27(4):926–933. PMID: 9537430 <https://doi.org/10.1002/hep.510270406>
20. Pons JA, Yelamos J, Ramirez P, Oliver-Bonet M, Sanchez A, Rodriguez-Gago M, et al. Endothelial cell chimerism does not influence allograft tolerance in liver transplant patients after withdrawal of immunosuppression. *Transplantation.* 2003;75:1045–1047. PMID: 12698096 <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000058472.71775.7D>
21. Mazariegos GV, Sindhi R, Thomson AW, Marcos A. Clinical tolerance following liver transplantation: long term results and future prospects. *Transpl Immunol.* 2007;17(2):114–119. PMID: 17306742 <https://doi.org/10.1016/j.trim.2006.09.033>
22. Tisone G, Orlando G, Cardillo A, Palmieri G, Manzia TM, Baiocchi L, et al. Complete weaning off immunosuppression in HCV liver transplant recipients is feasible and favourably impacts on the progression of disease recurrence. *J Hepatol.* 2006;44(4):702–709. PMID: 16473433 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.11.047>
23. Assy N, Adams PC, Myers P, Simon V, Minuk GY, Wall W, et al. Randomized controlled trial of total immunosuppression withdrawal in liver transplant recipients: role of ursodeoxycholic acid. *Transplantation.* 2007;83(12):1571–1576. PMID: 17589339 <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000266678.32250.76>
24. Orlando G, Manzia T, Baiocchi L, Sanchez-Fueyo A, Angelico M, Tisone G. The Tor Vergata weaning off immunosuppression protocol in stable HCV liver transplant patients: the updated follow up at 78 months. *Transpl Immunol.* 2008;20(1–2):43–47. PMID: 18773958 <https://doi.org/10.1016/j.trim.2008.08.007>
25. Demetris AJ, Lunz JG 3rd, Randhawa P, Wu T, Nalesnik M, Thomson AW. Monitoring of human liver and kidney allograft tolerance: a tissue/histopathology perspective. *Transpl Int.* 2009;22(1):120–141. PMID: 18980624 <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2008.00765.x>
26. Tryphonopoulos P, Ruiz P, Weppler D, Nishida S, Levi DM, Moon J, et al. Long-term follow-up of 23 operational tolerant liver transplant recipients. *Transplantation.* 2010;90(12):1556–1561. PMID: 21085060 <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182003db7>
27. Benitez C, Londoño JC, Miquel R, Manzia TM, Abiralde JM, Lozano JJ, et al. Prospective multicenter clinical trial of immunosuppressive drug withdrawal in stable adult liver transplant recipients. *Hepatology.* 2013;58(5):1824–1835. PMID: 23532679 <https://doi.org/10.1002/hep.26426>
28. Feng S. Spontaneous and induced tolerance for liver transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016;21(1):53–58. PMID: 26709575 <https://doi.org/10.1097/mot.0000000000000268>
29. Manzia TM, Angelico R, Toti L, Angelico C, Quaranta C, Parente A, et al. Long-term survival and cost-effectiveness of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2018;24(9):1199–1208. PMID: 30129171 <https://doi.org/10.1002/lt.25293>
30. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology.* 1997;25(3):658–663. PMID: 9049215 <https://doi.org/10.1002/hep.510250328>
31. Rubín A, Sánchez-Montes C, Aguilera V, Juan FS, Ferrer I, Moya A, et al. Long-term outcome of 'long-term liver transplant survivors'. *Transpl Int.* 2013;26(7):740–750. PMID: 23714220 <https://doi.org/10.1111/tri.12118>
32. Loupy A, Sablik M, Khush K, Reese PP. Advancing patient monitoring, diagnostics, and treatment strategies for transplant precision medicine. *Lancet.* 2025;406(10501):389–402. PMID: 40614744 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00195-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00195-3)
33. Neuberger J. Follow-up of liver transplant recipients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2020;46–47:101682. PMID: 33158465 <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2020.101682>
34. Manzia TM, Angelico R, Gazia C, Lenci I, Milana M, Ademoyero OT, et al. De novo malignancies after liver transplantation: the effect of immunosuppression—personal data and review of literature. *World J Gastroenterol.* 2019;25(35):5356–5375. PMID: 31558879 <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i35.5356>
35. De Luca L, Kalafateli M, Bianchi S, Alasaker N, Buzzetti E, Rodríguez-Perálvarez M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality is increased post-liver transplantation even in recipients with no pre-existing risk factors. *Liver Int.* 2019;39(8):1557–1565. PMID: 31233663 <https://doi.org/10.1111/liv.14185>
36. Jiménez-Romero C, Marcacuzco A, Caso O, Manrique A, García-Sesma A, Calvo J, et al. Long-term outcomes of liver transplant recipients. What do patients die from? *World J Surg.* 2025;49(6):1632–1642. PMID: 40344290 <https://doi.org/10.1002/wjs.12614>
37. Шевченко О.П., Курабекова Р.М., Цирульникова О.М. Биомаркеры иммунной толерантности при трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2016;18(3):137–144. Shevchenko OP, Kurabekova RM, Tsiroulnikova OM. Biomarkers of immune tolerance in liver transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2016;18(3):137–144. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2016-3-137-144>
38. Сюткин В.Е., Боровкова Н.В., Новрузбеков М.С. Биомаркеры толерантности и иммунологический мониторинг при трансплантации печени. *Трансплантология.* 2020;12(2):126–134. Syutkin VE, Borovkova NV, Novruzbekov MS. Biomarkers of tolerance and immunological monitoring in liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2020;12(2):126–134. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-2-126-134>
39. Герасимова О.А., Боровик В.В., Марченко Н.В., Тилеубергенов И.И. Толерантность и минимизация иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2021;23(3):162–170. Gerasimova OA, Borovik VV, Marchenko NV, Tileubergenov II. Tolerance and minimization

- of immunosuppressive therapy after liver transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2021;23(3):162–170. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-162-170>
40. 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>
41. Demetris AJ, Bellamy C, Hüb-scher SG, O'Leary J, Randhawa PS, Feng S, et al. 2016 Comprehensive update of the Banff Working Group on liver allograft pathology: introduction of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2016;16(10):2816–2835. PMID: 27273869 <https://doi.org/10.1111/ajt.13909>
42. Saunders EA, Engel B, Höfer A, Har-leben B, Vondran FWR, Richter N, et al. Outcome and safety of a surveillance biopsy guided personalized immunosup-pression program after liver transplan-tation. *Am J Transplant*. 2022;22(2):519–531. PMID: 34455702 <https://doi.org/10.1111/ajt.16817>
43. Angelico R, Sensi B, Toti L, Cam-panella E, Lenci I, Baiocchi L, et al. The effects of sustained immunosuppression withdrawal after liver transplantation on metabolic syndrome. *Transplanta-tion*. 2024;108(11):2247–2259. PMID: 38771123 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000005026>
44. 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>
45. Aguiar D, Martínez-Urbistondo D, Baroja-Mazo A, de la Mata M, Rodrí-guez-Perálvarez M, Rubín A, et al. Real-world multicenter experience of immu-nosuppression minimization among 661 liver transplant recipients. *Ann Trans-plant*. 2017;22:265–275. PMID: 28461684 <https://doi.org/10.12659/aot.902523>
46. Carencó C, Assenat E, Faure S, Duny Y, Danan G, Bismuth M, et al. Tacrolimus and the risk of solid can-cers after liver transplant: a dose effect relationship. *Am J Transplant*. 2015;15(3):678–686. PMID: 25648361 <https://doi.org/10.1111/ajt.13018>
47. Rodríguez-Perálvarez M, Tso-chatzis E, Naveas MC, Pieri G, García-Caparrós C, O'Beirne J, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013;59(6):1193–1199. PMID: 23867318 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.012>
48. Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, La Barba G, Bolondi L, Cavallari A, et al. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: key role of immunosuppression. *Liver Transpl*. 2005;11(5):497–503. PMID: 15838913 <https://doi.org/10.1002/lt.20391>
49. Rodríguez-Perálvarez M, Colmen-ero 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>
50. 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>
51. Sánchez-Fueyo A. Hot-topic debate on tolerance: immunosuppression with-drawal. *Liver Transpl*. 2011;17Suppl 3:S69–S73. PMID: 21850680 <https://doi.org/10.1002/lt.22421>
52. Orlando G. Finding the right time for weaning off immunosuppression in solid organ transplant recipients. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6(6):879–892. PMID: 20979553 <https://doi.org/10.1586/eci.10.71>
53. Shaked A, DesMarais MR, Kopetskie H, Feng S, Punch JD, Levit-sky J, et al. Outcomes of immunosup-pression minimization and withdrawal early after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2019;19(5):1397–1409. PMID: 30506630 <https://doi.org/10.1111/ajt.15205>
54. Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Суш-ков А.И., Восканян Ю.В., Веселкова А.Ю. Патология трансплантата пече-ни в отдаленном посттрансплантици-онном периоде. *Трансплантология*. 2023;15(3):359–375. Voskanyan SE, Syut-kin VE, Sushkov AI, Voskanyan YuV, Veselkova AYU. Liver allograft pathology in the late post-transplant period. *Trans-plantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(3):359–375. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-359-375>
55. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, et al; H2304 Study Group. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2012;12(11):3008–3020. PMID: 22882750 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04212.x>
56. De Simone P, Beckebaum S, Kone-ru B, Fung J, Saliba F. Everolimus with reduced tacrolimus in liver transplan-tation. *Am J Transplant*. 2013;13(5):1373–1374. PMID: 23601137 <https://doi.org/10.1111/ajt.12215>
57. Levitsky J, Mathew JM, Abecas-sis M, Tambur A, Leventhal J, Chan-drasedaran D, et al. Systemic immuno-regulatory and proteogenomic effects of tacrolimus to sirolimus conversion in liver transplant recipients. *Hepatology*. 2013;57(1):239–248. PMID: 22234876 <https://doi.org/10.1002/hep.25579>
58. Levitsky J, Burrell BE, Kanaparthi S, Turka LA, Kurian S, Sanchez-Fueyo A, et al. Immunosuppression withdrawal in liver transplant recipients on sirolimus. *Hepatology*. 2020;72(2):569–583. PMID: 31721246 <https://doi.org/10.1002/hep.31036>
59. Bhat M, Pasini E, Patel P, Yu J, Baciuc C, Kurian SM, et al. Achieving tolerance modifies cancer susceptibili-ty profiles in liver transplant recipi-ents. *Cancer Med*. 2023;12(4):5150–5157. PMID: 36205189 <https://doi.org/10.1002/cam4.5271>
60. Stark H, Ho QY, Cross A, Ales-sandrini A, Bertaina A, Brennan D, et al. Meeting report: the sixth inter-national Sam Strober workshop on clinical immune tolerance. *Transplan-tation*. 2025;109(4):569–579. PMID: 39800883 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000005311>

Информация об авторах

Ян Геннадиевич Мойсюк	проф., д-р мед. наук, руководитель отделения хирургии и трансплантации печени ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0002-0002-9183 , moysyuktrans@list.ru 30% – написание текста рукописи, разработка базы данных, обзор публикаций по теме статьи, оформление таблиц и рисунков
Ольга Васильевна Сумцова	научный сотрудник отделения хирургии и трансплантации печени ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0003-3440-6685 , ovmoniki@gmail.com 25% – сбор и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста
Ксения Юрьевна Жокина	канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургии и трансплантации печени ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0003-4864-1483 , kseniaur@yandex.ru 20% – статистический анализ, обзор публикаций по теме статьи, написание текста, оформление таблиц и рисунков
Алексей Борисович Сидоренко	заведующий хирургическим отделением № 3 (хирургии и трансплантации печени) ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0003-2019-7878 , sidor-alexsey@yandex.ru 5% – проведение биопсии печени согласно дизайну исследования
Юлия Олеговна Малиновская	канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургии и трансплантации печени ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0003-4580-278X , yumalinovskaya@gmail.com 5% – обзор публикаций по теме статьи, оформление таблиц и рисунков
Анна Олеговна Григорьевская	младший научный сотрудник отделения хирургии и трансплантации печени ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0002-6225-5856 , anna_gy@bk.ru 5% – оформление базы данных согласно дизайну исследования
Татьяна Владимировна Павлова	врач патологоанатом патологоанатомического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, pavtv@rambler.ru 5% – проведение морфологического исследования биоптатов печени согласно дизайну исследования, обзор литературы
Марета Александровна Качмазова	младший научный сотрудник отделения хирургии и трансплантации печени ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, kamareta@yandex.ru 5% – сбор данных для статьи согласно дизайну исследования

Information about the authors

Yan G. Moysyuk	Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery and Liver Transplantation, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, https://orcid.org/0000-0002-0002-9183 , moysyuktrans@list.ru 30%, writing the manuscript text, database development, reviewing publications on the topic of the article, designing tables and illustrations
Olga V. Sumtsova	Researcher, Department of Surgery and Liver Transplantation, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, https://orcid.org/0000-0003-3440-6685 , ovmoniki@gmail.com 25%, data collection and analysis, reviewing publications on the topic of the article, writing the manuscript text
Ksenia Yu. Kokina	Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Surgery and Liver Transplantation, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, https://orcid.org/0000-0003-4864-1483 , kseniaur@yandex.ru 20%, statistical analysis, review of publications on the topic of the article, writing of the manuscript text, design of tables and illustrations
Alexey B. Sidorenko	Head of Surgical Department No 3 (the Department of Surgery and Liver Transplantation), Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, https://orcid.org/0000-0003-2019-7878 , sidor-alexsey@yandex.ru 5%, liver biopsy performing
Yulia O. Malinovskaya	Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Surgery and Liver Transplantation, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, https://orcid.org/0000-0003-4580-278X , yumalinovskaya@gmail.com 5%, review of publications on the topic of the article, design of illustrations
Anna O. Grigorevskaya	Junior Researcher, Department of Surgery and Liver Transplantation, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, https://orcid.org/0000-0002-6225-5856 , anna_gy@bk.ru 5%, data collection
Tatyana V. Pavlova	Pathologist, Pathology Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, pavtv@rambler.ru 5%, morphological examination of liver biopsies, review of publications
Mareta A. Kachmazova	Junior Researcher, Department of Surgery and Liver Transplantation, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, kamareta@yandex.ru 5%, data collection

Статья поступила в редакцию 23.01.2026;
одобрена после рецензирования 30.01.2026;
принята к публикации 17.03.2026

The article was received on January 23, 2026;
approved after reviewing on January 30, 2026;
accepted for publication on March 17, 2026