

# Клинико-лабораторные аспекты монокомпонентной иммуносупрессии при трансплантации печени

М.Ш. Хубутия, В.П. Никулина, М.А. Годков, В.Е. Сюткин, О.И. Андрейцева, А.В. Чжао

Московский городской центр трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского;  
кафедра трансплантологии и искусственных органов МГСМУ

## Clinical laboratory aspects of one-component immunosuppression during liver transplantation

*M.Sh. Khubutia, V.P. Nikulina, M.A. Godkov, V.E. Syutkin, O.I. Andreitseva, A.V. Chzhao*

*Moscow City Center of Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care;  
Department of Transplantology and Artificial Organs, Moscow State University of Medicine and Dentistry*

*Clinical laboratory results were analyzed in patients on one- and two-component suppression in the late period after liver transplantation.*

**Objective:** *to study the impact of one-component immunosuppression with calcineurin inhibitors on clinical laboratory parameters in the late period after liver transplantation.*

**Subjects and methods.** *Examinations were made in 3 groups of patients receiving various immunosuppressive therapy regimens: 1) 15 took cyclosporine; 2) 10 had tacrolimus; 3) 8 received a calcineurin inhibitor and a mycophenolic acid preparation. Their peripheral blood samples were biochemically and immunologically studied.*

**Results.** *Hyperglycemia was detected in 5 (38.5%) patients receiving tacrolimus and 3 (15%) patients taking cyclosporine. Hypertension was observed in 11 (55%) patients on cyclosporine and in 3 (23%) on tacrolimus. The above complications were seen in 50% of the patients on two-component immunosuppression. Two cases of acute rejection were noted in Groups 1 (6.7%) and 3 (12.5%). The most pronounced biochemical and immunological changes were observed in the two-component immunosuppression group.*

**Conclusion.** *The use of one-component immunosuppression with calcineurin inhibitors in patients after liver transplantation is effective and adequate; however, the etiology of liver cirrhosis should be taken into account on switching to one-component suppression.*

**Key words:** *immunosuppression, cyclosporine, tacrolimus, immunological results.*

### Введение

Последние 20 лет развития трансплантологии ознаменовались внедрением большого спектра препаратов с различными механизмами действия с целью иммуносупрессии. Современные протоколы иммуносупрессии характеризуются ранней отменой кортикостероидов, включением препаратов, селективно ингибирующих (ИЛ-2) рецепторы, заменой азатиоприна на препараты микофеноловой кислоты (МФК), ингибиторы кальциневрина — СНИ (циклоsporин и такролимус) по-прежнему остаются базовыми препаратами. Кроме того, на рынке появились дженерики известных препаратов. Протоколы иммуносупрессии при трансплантации печени во многом зависят от предпочтений отдельных центров и редко основаны на результатах многоцентровых рандомизированных исследований. Целью минимальной иммуносупрессии является снижение побочных эффектов препаратов, а также достижение иммунологической толерантности [1–5]. Впервые иммуносупрессия без стероидов при трансплантации печени была применена в 1993 г. в Бирмингеме [6]. Печень обладает небольшой иммуногенностью по сравнению с другими солидными органами, в связи с этим частота возникновения сверхострой реакции отторжения небольшая, в большинстве случаев она обусловлена высоким уровнем преформированных донор-специфических антител.

Сверхострая реакция отторжения развивается в первые минуты или часы от момента реперфузии печени в результате сосудистого тромбоза, вызванного фиксацией комплемента [7, 8]. Острая клеточная реакция отторже-

ния, требующая терапии, развивается в 60% случаев трансплантации печени, хроническая реакция отторжения — в 5% [9–11].

При назначении схемы иммуносупрессии после трансплантации печени необходимо учитывать побочные эффекты как самой иммуносупрессии (инфекция, онкогенез), так и СНИ (нефротоксичность, диабетогенность, тремор, гингивит, венозные тромбозы, головные боли, парестезии, гиперкалиемия), а также стероидов (артериальная гипертензия — АГ, кушингоид, изменения в психике, катаракта, ожирение, дислипидемия, остеопороз). Нефротоксичность, вызванная СНИ, развивается в 40–70% случаев, что связано с почечной вазоконстрикцией. Остро развившаяся почечная недостаточность обратима, при этом достаточно снижения доз или временной отмены препаратов, в то же время хроническая нефротоксичность в 5% случаев приводит к необходимости проведения гемодиализа с последующей трансплантацией почки [12]. Такролимус по сравнению с циклоsporином обладает большим ингибирующим влиянием на синтез ИЛ-2, такой же нефротоксичностью, меньшим воздействием на сердечно-сосудистую систему, но при этом большей диабетогенностью и нейротоксичностью [13].

В целом при трансплантации печени отдаленные результаты, а также частота реакции отторжения одинаковы при использовании циклоsporина и такролимуса [14].

В настоящее время различные клиники при трансплантации печени придерживаются 3-, 2- и монокомпонентной иммуносупрессии с обязательным включением СНИ. Годич-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	Группа лечения		
	1-я (n=15)	2-я (n=10)	3-я (n=8)
Пол, м/ж	9/6	6/4	1/7
Возраст при ОТП, лет (M±SD)	42±14,5	50,7±11,6	40,8±12,6
Возраст при анализе, лет (M±SD)	44,4±14,3	52,8±11,6	45,1±11,1
Длительность наблюдения, мес (Me [мин.; макс.])	27,4 [9,6; 46,9]	25,2 [13,7; 40,6]	49,8 [13,6;98,8]
Этиология, число пациентов			
вирусная	8	6	—
токсическая	2	1	—
аутоиммунная	2	1	—
ПБЦ	1	1	6
болезнь Вильсона	1	—	1
Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР)	1	—	—
криптогенная	—	—	1
другая	—	1	—
ГЦР как осложнение, число пациентов (%)	5 (33%)	2 (20%)	0

ная продолжительность жизни при 3-компонентной иммуносупрессии (такролимус, азатиоприн и преднизолон) составляет 81% [15]. В последние годы при трансплантации печени все большую популярность приобрели монокомпонентные протоколы иммуносупрессии, при этом годовая продолжительность составила 87,2%, частота острых кризов отторжения (ОКО) — 20,5%, кортикостероид-резистентных кризов отторжения — 12,8%, хронического отторжения — 1,2% [6, 16].

**Целью** нашей работы было изучение влияния монокомпонентной иммуносупрессии кальциневриновыми ингибиторами на клинико-лабораторные показатели в отдаленные сроки после трансплантации печени.

**Материал и методы**

Проанализированы клинические и лабораторные данные 33 больных, начиная с 4-го месяца после ортотопической трансплантации печени (ОТП). Больные были оперированы по поводу терминального цирроза и/или первичного рака печени на фоне цирроза. Длительность наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде составила 33,1±21,6 мес (максимальная длительность наблюдения — 98,8 мес, минимальная — 9,6 мес). В исследование были включены 16 мужчин и 17 женщин, средний возраст которых на момент ОТП составил 44,3±13,5 года (21—67 лет). Средний возраст больных на момент проведения анализа составил 47,1±13 лет. Иммуносупрессивная терапия пациентам через 3 мес после ОТП включала CNI

Таблица 2. Осложнения, выявленные при разных вариантах иммуносупрессии

Осложнение	Группа лечения		
	1-я (n=15)	2-я (n=10)	3-я (n=8)
АГ	8 (53%)	2 (20%)	4 (50%)
Сахарный диабет	1 (6,7%)	3 (30%)	4 (50%)
Почечная недостаточность	4 (27%)	4 (40%)	3 (37,5%)
ОКО	1 (6,7%)	—	1 (12,5%)

(циклоспорин или такролимус) в качестве монотерапии или в сочетании с препаратами МФК (майфортик, селлсепт).

В зависимости от проводимой иммуносупрессии больные были распределены на 3 группы (табл. 1). В 1-ю группу были включены 15 больных, переведенных через 3 мес после ОТП на монокомпонентную терапию циклоспорин. Пациенты 2-й группы (n=10) через 3 мес после ОТП получали в качестве монокомпонентной терапии такролимус.

В 3-ю группу были включены больные, находящиеся на 2- и 3-компонентной иммуносупрессии, которая включала 1 из кальциневриновых препаратов (циклоспорин или такролимус), препарат МФК и преднизолон. Попытка отмены препаратов МФК у 6 пациентов этой группы (5 больных с первичным билиарным циррозом —

ПБЦ и 1 пациентка с болезнью Вильсона) приводила к дисфункции трансплантата, проявляющейся в ухудшении клинического состояния и увеличении уровня ферментов цитолиза и холестаза печени, что требовало возобновления приема 2-го компонента в схеме иммуносупрессии. Из 8 включенных в настоящее исследование пациенток, перенесших ОТП по поводу ПБЦ, только в 2 случаях удалось отказаться от препаратов МФК и перейти на монокомпонентную (циклоспорин) схему иммуносупрессии. Остальные 6 пациенток получали многокомпонентную иммуносупрессию.

В 1 случае пациентка находилась на 3-компонентной схеме иммуносупрессии (циклоспорин, МФК и преднизолон), 5 пациенток получали 2-компонентную терапию, включающую CNI и МФК.

Все больные были обследованы в соответствии с международными протоколами ведения пациентов после трансплантации печени. Иммунологический мониторинг включал: исследование основных популяций лимфоцитов периферической крови CD3, CD4, CD8, CD16, CD56 методом проточной цитометрии в 4-параметрическом анализе; определение иммуноглобулинов (Ig) 3 классов — IgA, IgM, IgG, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) 3 фракций. Исследования проводились с использованием цитофлюориметра FACSCalibur, моноклональных антител — МКАТ (Becton Dickinson, США) и нефелометра BN ProSpec (Behring, США). Биохимические исследования проводили на биохимическом анализаторе (Olympus, Япония). Для статистического анализа использовали программу Graph Pad Prism, достоверность различий анализируемых групп определяли с помощью критерия Манна — Уитни.

**Результаты**

Проанализирована частота развития осложнений на фоне терапии CNI (АГ, почечная недостаточность, сахарный диабет), а также результаты опре-

деления основных клинико-биохимических и иммунологических показателей, патогенетически значимых у больных, перенесших ОТП. Результаты представлены в табл. 2, 3.

На первом этапе провели анализ частоты развития сахарного диабета и АГ у пациентов, получавших СNI в различных схемах иммуносупрессии. Сахарный диабет развился у 5 (38,5%) больных, получавших такролимус, и у 3 (15%) больных, получавших циклоспорин. Осложнения в виде АГ наблюдались у 11 (55%) пациентов на фоне приема циклоспорина и у 3 (23%) больных на фоне такролимуса. Различия между больными, получавшими различные СNI, не были статистически значимыми ( $p > 0,05$ ). Однако в нашем наблюдении почти 50% пациентов, получавших многокомпонентную иммуносупрессию, имели вышеуказанные осложнения (табл. 3).

ОКО, развившийся в отдаленном послеоперационном периоде после ОТП, диагностирован в 2 случаях. У 1 больного, получавшего монокомпонентную иммуносупрессию циклоспорином, ОКО наблюдался через 2,5 года после ОТП на фоне хронического гепатита С. ОКО развился при приеме 150 мг (2,4 мг/кг) циклоспорина в сутки (последние 3 мес контроль содержания препарата в крови не проводился). У другой пациентки, оперированной по поводу болезни Вильсона, ОКО был диагностирован через 4 года после ОТП. ОКО развился на фоне 2-компонентной иммуносупрессии циклоспорином и МФК (2 г/сут). Концентрация циклоспорина в сыворотке крови обоих больных через 2 ч после приема препарата составляла 400–500 нг/мл.

Данная концентрация циклоспорина является недостаточной для проведения необходимой иммуносупрессии, оптимальное содержание циклоспорина в крови соответствует 700–1200 нг/мл (С2-концентрация).

По данным лабораторного обследования пациентов 3 групп, определены биохимические и иммунологические

Таблица 3. Результаты биохимического обследования пациентов с различной иммуносупрессией

Параметр (M±SD)	Норма	Группа лечения		
		1-я (n=15)	2-я (n=10)	3-я (n=8)
Билирубин общий, мкмоль/л	5,1–21	16,6±8,9	19,9±8,4	32,3±14,0*/**
АЛТ, Ед/л	0–45	43,5±27,2	46,4±31,7	148,7±118,0*/**
АСТ, Ед/л	0–35	38,6±21,11	46,3±33,0	126,0±110,1*/**
ГГТП, Ед/л	0–55	54,4±36,8	75,9±44,6	310,7±127,9*/**
ЩФ, Ед/л	30–120	101,11±40,0	125,0±75,7	329,2±102,9*/**
Креатинин, мкмоль/л	74–110	100±25,4	114±19,4	98±15,4
Холестерин, мкмоль/л	3,2–5,2	4,8±1,3	3,7±1,1	5±0,8

\* $p < 0,001$  относительно нормы, \*\* $p < 0,05$  относительно 1-й и 2-й групп.

параметры, характеризующие активность иммунопатологических процессов и изменение функции трансплантата печени.

Значения большинства ферментов печени у пациентов 1-й и 2-й групп были близки к верхней границе нормы. У пациентов 2-й группы выявлено увеличение уровня  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) на 38% выше верхней границы нормы. У пациентов 3-й группы отмечено значительное увеличение билирубина и ферментов печени относительно нормальных значений. Выявлено превышение билирубина на 53% относительно нормальных значений, в 3,2 и 3,6 раза отмечено увеличение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), ГГТП повышена в 5,6 раз относительно нормы ( $p < 0,05$ ). У пациентов 3-й группы содержание холестерина в крови было достоверно большее в сравнении с пациентами 2-й группы (табл. 3).

Исходя из результатов иммунологических исследований по группам пациентов, получавших монокомпонентную и 2-компонентную иммуносупрессию, можно отметить, что, несмотря на проводимую длительную иммуносупрессивную терапию, у пациентов анализируемых групп не было выявлено снижения содержания лимфоцитов в периферической крови (рис. 1).

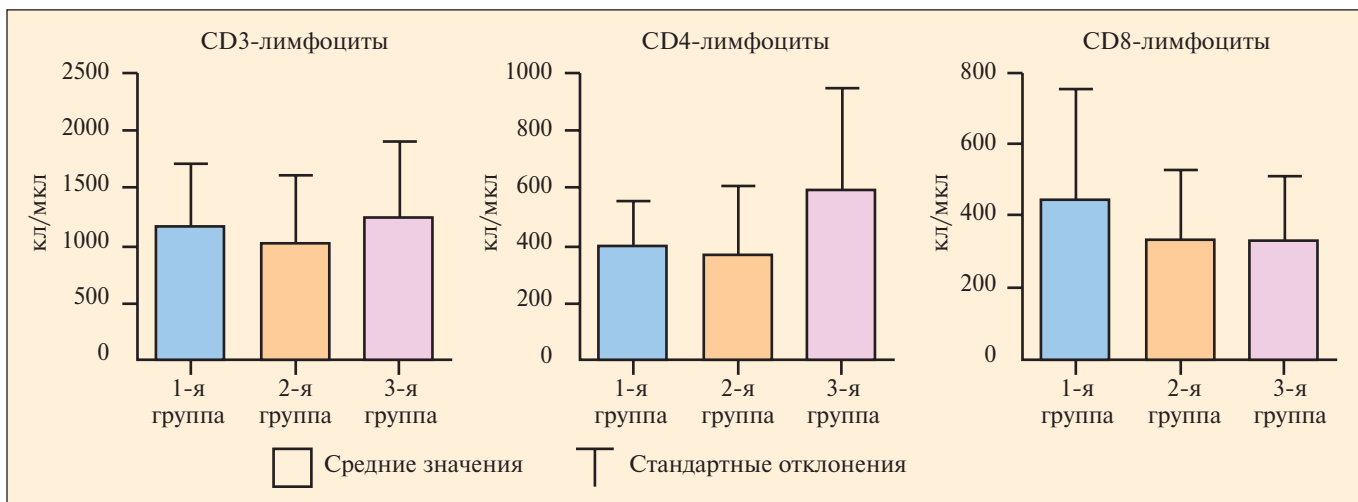


Рис. 1. Содержание популяций лимфоцитов у пациентов по группам иммуносупрессии



# Сандиммун® Неорал®

## Стабильная защита в надежных руках

- ▶ Доказанная высокая эффективность в ближайшие и отдаленные сроки терапии<sup>1-5</sup>
- ▶ Более 20 лет успешного применения в трансплантологии

- Первое крупное многоцентровое рандомизированное исследование сравнения эффективности Сандиммуна Неорала с применением С2 мониторинга и других ингибиторов кальциневрина у реципиентов почки (DIRECT) показало равную эффективность по показателям подтвержденного биопсией острого отторжения, потери трансплантата или смерти. Частота развития тяжелого острого отторжения (степень IIB, III) была ниже в группе Сандиммуна Неорала<sup>1</sup>.
- Анализ данных регистров (SRTR, UNOS, OPTN) показал сравнимую выживаемость трансплантата в течение 5 лет наблюдения в группах Сандиммуна Неорала и других ингибиторов кальциневрина<sup>2,5</sup>.
- Частота развития посттрансплантационного сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе, а также потребность в антидиабетической терапии существенно ниже в группе Сандиммуна Неорала по сравнению с другими ингибиторами кальциневрина<sup>1,3,4</sup>.



## САНДИММУН® НЕОРАЛ® (SANDIMMUN® NEORAL®)

### САНДИММУН® (SANDIMMUN®)

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Циклоспорин. Сандиммун® Неорал®. Капсулы мягкие 10 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл. Сандиммун®. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл (содержит полиоксизилированное касторовое масло). **ПОКАЗАНИЯ.** Профилактика отторжения трансплантата после пересадки костного мозга; профилактика отторжения аллотрансплантатов солидных органов: почек, печени, сердца, комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких и поджелудочной железы; профилактика и лечения болезни «трансплантата против хозяина» (БТПХ); для Сандиммуна Неорала — лечение отторжения трансплантата у больных, ранее получавших другие иммунодепрессанты. Для Сандиммуна Неорала — лечение эндогенных увеитов; нефротического синдрома; тяжелой формы активного ревматоидного артрита; тяжелой формы псориаза; тяжелой формы атопического дерматита. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Зависит от показания и пути введения. См. инструкцию по применению препарата. Переход от Сандиммуна к Сандиммуну Неоралу. Рекомендуемое соотношение доз составляет 1:1. См. инструкцию по применению препарата для соблюдения специальных мер по обеспечению безопасности применения в трансплантологии и при аутоиммунных заболеваниях. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к циклоспоринолу или любому другому компоненту препарата. Для Сандиммуна — концентрата для приготовления раствора для инфузий дополнительно: повышенная чувствительность к полиоксизилированному касторовому маслу (например, Кремофор® ЕЛ). **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Сандиммун Неорал должен использоваться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии, и только после ознакомления с полной информацией о препарате. У больных, перенесших трансплантацию, следует тщательно мониторировать функцию почек и печени, артериальное давление, концентрации липидов в крови, концентрации циклоспорина в крови. Следует избегать избыточной иммуносупрессии, поскольку это может привести к развитию лимфолифферативных заболеваний, других злокачественных заболеваний, а также повысить риск развития инфекционных заболеваний. Пациентам следует воздержаться от терапии ультрафиолетом и избегать повышенной инсоляции. Не следует использовать калийсодержащие препараты или калийсберегающие диуретики; следует избегать потребления с пищей большого количества калия. Рекомендуется мониторирование концентрации калия и магния в сыворотке. Следует соблюдать осторожность при лечении больных с гиперурикемией, в случаях вакцинации (следует избегать применения живых аттенуированных вакцин), при применении концентрата для приготовления раствора для инфузий; при одновременном назначении с лекрадиологом. Опыт применения у детей ограничен. Для Сандиммуна Неорала при показаниях, не связанных с трансплантацией: соблюдать осторожность при нарушениях функции почек (для нефротического синдрома см. полную информацию о препарате), при неконтролируемой гипертензии, неконтролируемых инфекциях, при злокачественных заболеваниях в настоящее время или в анамнезе, у пациентов пожилого возраста. Не следует применять при беременности

за исключением случаев крайней необходимости. При лечении Сандиммуном и Сандиммуном Неоралом следует отказаться от грудного вскармливания. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Аминогликозиды, амфотерицин В, ципрофлоксацин, ванкомицин, мелфалан, триметоприм (+сульфаметоксазол); НПВС; блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов; такролимус, нифидипин, лерканидипин, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, колхицин, дигоксин, эверолимус, сиролимус; производные фиброевой кислоты; кетоконазол, вориконазол, флуконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин; пероральные контрацептивы; дилтиазем, нифедипин, верапамил, метоклопрамид, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амиодарон, холевая кислота и ее производные; ингибиторы протеаз; иматиниб, азитромицин; барбитураты; карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, рифампицин, нафциллин, сульфадимидин в/в, октреотид, пробукол, орлистат, зверобой продырявленный, тиклопидин, сульфипиразон, тербинафин. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Очень часто: нарушения функции почек, повышение артериального давления, тремор, головная боль, гиперлипидемия. Часто: нарушение функции печени, гипертрихоз, гипертрофия десен, парестезии, чувство усталости, анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея; гиперкалиемия, гиперурикемия, гипонатриемия, мышечные судороги, миалгии. Иногда: признаки энцефалопатии, такие как судороги, спутанность сознания, дезориентация, замедленность реакций, агитация, нарушение сна, зрительные расстройства, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атаксия; увеличение массы тела, отеки, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения. Редко: панкреатит, нарушение менструального цикла, гинекомастия, мышечная слабость, миопатия, моторная полинейропатия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, гемолитический уремический синдром, гипергликемия. Очень редко: отек зрительного нерва, включая диск зрительного нерва, с возможным нарушением зрения, вторичным по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии. **ФОРМЫ ВЫПУСКА.** Сандиммун. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл в ампулах по 1 мл по 10 шт. в упаковке. Сандиммун Неорал. Капсулы 10 мг по 60 шт. в упаковке. Капсулы 25 мг по 50 шт. в упаковке. Капсулы 50 мг по 50 шт. в упаковке. Капсулы 100 мг по 50 шт. в упаковке. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл 50 мл во флаконе по 1 шт. в упаковке. **ПРИМЕЧАНИЕ.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

### САНДИММУН® САНДИММУН® НЕОРАЛ®

Новartis Фарма АГ, Швейцария

Раствор для приема внутрь

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма САС, Франция

Капсулы

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Р.П. Шерер ГмБХ&Ко. КГ, Германия

Упаковано

Р.П. Шерер ГмБХ&Ко.КГ, Германия, или ЗАО «Скопинский фармацевтический завод», Россия

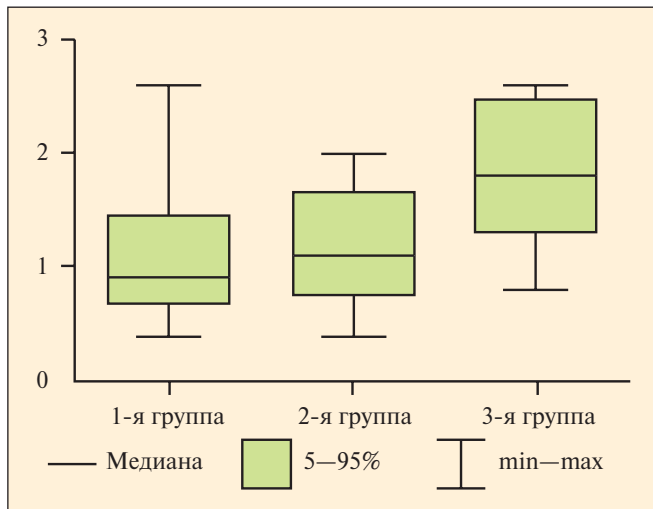


Рис. 2. Показатели ИРИ по группам

Вместе с тем у пациентов 1, 2 и 3-й групп имелись различия в исследуемых иммунологических параметрах (см. рис. 1). Содержание CD3-лимфоцитов во всех группах отличалось незначительно; CD4-лимфоцитов у пациентов 3-й группы было больше в среднем на 52 и 64%, чем в 1-й и во 2-й группах соответственно. Количество CD8-лимфоцитов в 1-й группе превышало значения во 2-й и 3-й группах на 35,5%, но, несмотря на представленные тенденции, различия по группам не были достоверны ( $p>0,05$ ).

Значение иммунорегуляторного индекса — ИРИ (CD4/CD8) у пациентов 3-й группы достоверно ( $p<0,05$ ) отличалось от показателей ИРИ в 1-й и 2-й группах и превышало их на 63 и 50% соответственно (рис. 2).

При сравнении уровня иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов выявлено достоверное увеличение этих показателей у пациентов 3-й группы (табл. 4). Содержание IgA, IgM, IgG у пациентов 1-й и 2-й групп было близко по значениям и соответствовало физиологической норме. Содержание иммуноглобулинов крови у пациентов 3-й группы превышало таковое у пациентов 1-й и 2-й групп на 23—68% и нормальные значения в 1,3—1,5 раза. Содержание ЦИК в периферической крови было повышено относительно нормальных значений у пациентов всех анализируемых групп, но наиболее выражена эта тенденция у пациентов 3-й группы (см. табл. 3): увеличение ЦИК большой и средней фракции было достоверно ( $p<0,004$ ) вы-

Таблица 4. Изменение гуморальных факторов иммунной системы у пациентов с разными схемами иммуносупрессии

Гуморальный фактор	Норма	Содержание		
		1-я группа	2-я группа	3-я группа
Имуноглобулины (M±SD):				
IgA	1,8—2,4	2,6±1,1	2,2±1	3,2±0,9*
IgM	1,1—2,1	1,9±1,2	1,9±0,9	3,2±0,8*/**
IgG	10—14	13,1±3,6	13,4±5,9	17,3±3,4
ЦИК (M±SD):				
большие	20—35	57±35	50±29	91±22*/**
средние	36—55	145±104*	121±55*	193±44*
малые	56—140	299±149*	248±181*	312±66*

\* $p<0,05$  относительно нормы, \*\* $p<0,05$  относительно 1-й и 2-й групп.

ше нормы и совпадало у них с увеличением синтеза иммуноглобулинов.

Таким образом, установлено, что у пациентов с различными вариантами иммуносупрессии не было выявлено выраженных нарушений исследуемых иммунологических параметров. Однако у пациентов с многокомпонентной иммуносупрессией уровень CD4-лимфоцитов периферической крови был выше на 63% по сравнению с пациентами, получавшими циклоспорин или такролимус, отмечены и достоверно большее значение ИРИ, усиление синтеза иммуноглобулинов 3 классов и достоверно большее содержание ЦИК по сравнению с нормальными значениями; имелись наиболее выраженные изменения по биохимическим показателям.

Полученные нами данные еще раз подтверждают, что конверсия на монокомпонентную иммуносупрессию CNI не отражается отрицательно на клиническом состоянии пациентов после ОТП, не приводит к нарушению функции трансплантата. При коррекции иммуносупрессии в отдаленные сроки после ОТП необходимо учитывать этиологию первичного заболевания, по поводу которого была выполнена операция.

**Обсуждение**

В последние годы при трансплантации печени все более широко используются протоколы с использованием монокомпонентной иммуносупрессии CNI [6, 16]. Однако, несмотря на снижение иммуносупрессивной нагрузки, сохраняется значительное количество побочных эффектов, связанных с токсическим воздействием CNI на организм пациента. Наряду с этим у некоторых пациентов при переходе на монотерапию развиваются нарушения функции трансплантата, обусловленные, видимо, аутоиммунной патологией [17, 18].

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы по частоте ОКО у пациентов, находящихся на монокомпонентной иммуносупрессии [6, 14, 13]. Наша работа подтвердила эффективность и достаточность использования монотерапии при трансплантации печени в отдаленные сроки после ОТП, что в целом сокращает количество побочных воздействий от иммуносупрессии и сохраняет функцию трансплантата печени.

Как показал анализ результатов исследования, у пациентов, получавших монотерапию CNI, не обнаружено выраженных нарушений параметров иммунной системы. Эти результаты согласуются с биохимическими исследованиями функции трансплантата и данными литературы [19]. Необходимо отметить, что практически все пациенты с вирусной этиологией цирроза после ОТП получали длительные курсы противовирусной терапии (пегасис, рибавирин), на фоне которой удалось снизить иммуносупрессивную нагрузку на организм и сохранить функцию трансплантата.

Большее содержание CD4-лимфоцитов, достоверно более высокий уровень ИРИ, усиление синтеза иммуноглобулинов (антител) и достоверно большая продукция ЦИК у пациентов 3-й группы (в которой 75% составили пациенты с ПБЦ) подтверждали сохраняющуюся активность



иммунокомплексного патологического процесса [20]. Подтверждением продолжающегося иммунопатологического процесса служило нарушение функции трансплантата у пациентов 3-й группы, что проявлялось в значительном увеличении содержания билирубина и ферментов печени.

При монокомпонентной терапии циклоспорином А наблюдали побочные эффекты, проявляющиеся АГ, нефропатией; при применении такролимуса у больных отмечалась тенденция к гипергликемии, однако эти данные по группам иммуносупрессии были недостоверны. Монотерапия СNI не приводила к увеличению частоты острых и хронических кризов отторжения.

Представленные результаты клинических, биохимических и иммунологических исследований пациентов, получавших монотерапию СNI после ОТП, подтвердили эффективность и достаточность монокомпонентной иммуносупрессии кальциневриновыми препаратами у этой категории пациентов. Результаты обследования больных 3-й группы выявляют у них зависимость проводимой иммуносупрессивной терапии от этиологического фактора развития цирроза печени, что может служить основанием для дифференцированного подхода к снижению проводимой иммуносупрессивной терапии в отдаленные сроки после ОТП.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Starzl T.E., Murase N., Abu-Elmagd K. et al. Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation. *Lancet* 2003;361:1502—10.
2. Starzl T.E., Demetris A.J. *Liver Transplantation*. Chicago, IL; 1990.
3. Reding R. Steroid withdrawal in liver transplantation: benefits, risks and unanswered questions. *Transplantation* 2000;70:405—10.
4. Kasiske B.L., Chakkerla H.A., Louis T.A., Ma J.Z. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:1910—7.
5. Lerut J. Avoiding steroids in solid organ transplantation. *Transpl Int* 2003;16:213—24.
6. Lerut J., Mathys J., Verbaandert C. et al. Tacrolimus monotherapy in liver transplantation one-year results of a prospective, randomized, double-blind, placebo. *Ann Surg* 2008;248:956—67.
7. Sherlock S., Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*. 11. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2002.
8. Vilatoba M., Contreras J.L., Eckhoff D.E. New immunosuppressive strategies in liver transplantation: balancing efficacy and toxicity. *Current Opin Organ Transplant* 2003;8:139—45.
9. Wiesner R.H., Demetris A.J., Belle S.H. et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology* 1998;28:638—45.
10. Neuberger J., Adams D.H. What is the significance of acute liver allograft rejection? *J Hepatol* 1998;29:143—50.
11. Lowes J.R., Hubscher S.G., Neuberger J.M. Chronic rejection of the liver allograft. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:401—20.
12. Ojo A.O., Held P.J., Port F.K. et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349: 931—40.
13. Kahan B.D. The limitations of calcineurin and mTOR inhibitors: new directions for immunosuppressive strategies. *Transplant Proc* 2002;34:130—3.
14. The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 1994;331:1110—5.
15. Neuhaus P., Langrehr J.M., Williams R. et al. Tacrolimus-based immunosuppression after liver transplantation: a randomised study comparing dual versus triple low-dose oral regimens. *Transplant Int* 1997;10:253—61.
16. Ekberg H. Tailoring minimal immunosuppression long term. *Transplant Proc* 2003;35:755—7.
17. Schreuder T.C., Hübscher S.G., Neuberger J. Autoimmune liver diseases and recurrence after orthotopic liver transplantation: what have we learned so far? *Transpl Int* 2009;22(2):144—52.
18. Duclos-Vallée J.C. Recurrence of autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Acta Gastroenterol Belg* 2005;68 (3):331—6.
19. Washburn K., Speeg K.V., Esterl R. et al. Steroid elimination 24 hours after liver transplantation using daclizumab, tacrolimus, and mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2001;72(10):1675—9.
20. Nancy Agmon-Levin MD1, Bat-sheva Porat Katz MD2 and Yehuda Shoenfeld MD FRCP1. Infection and primary biliary cirrhosis. *IMAJ* 2008;10:112—5.

## Требования, предъявляемые к линиям диплоидных аллогенных клеток, предназначенных для регенеративной медицины

О.И. Конюшко, В.Б. Хватов, С.В. Смирнов, В.С. Бочарова

*НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва*

Requirements for diploid allogenic cell lines used for regenerative medicine

*O.I. Konyushko, B.V. Khvatov, S.V. Smirnov, V.S. Bocharova  
N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow*

*Cell transplantation becomes a mode of correcting the functional failure of organs and tissues in injury and a number of diseases. The paper considers the issues concerning the biological safety of therapy with differential cells: in vitro cultured fibroblasts. The Russian line M-22 derived from the skin and muscle of diploid human embryonic cells has persisted just for more than 40 years and successfully used to treat patients with severe burns.*

**Key words:** stem cell transplantation, biological safety, diploid cell line.