

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%)

(циклоsporин 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 γ -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).

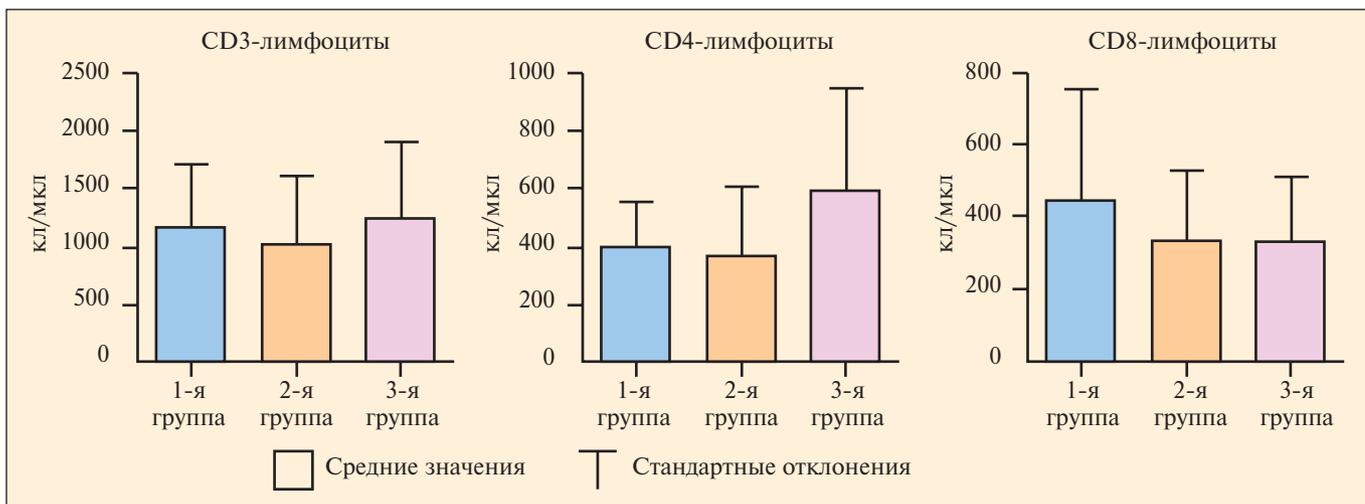


Рис. 1. Содержание популяций лимфоцитов у пациентов по группам иммуносупрессии

Сандиммун® Неорал®

Стабильная защита в надежных руках

- ▶ Доказанная высокая эффективность в ближайшие и отдаленные сроки терапии¹⁻⁵
- ▶ 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 Неорала¹.
- Анализ данных регистров (SRTR, UNOS, OPTN) показал сравнимую выживаемость трансплантата в течение 5 лет наблюдения в группах Сандиммуна Неорала и других ингибиторов кальциневрина^{2,5}.
- 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^{1,3,4}.

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 лимфопролиферативных 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 H₂-рецепторов; такролимус, нифидипин, лерканидипин, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, колхицин, дигоксин, эверолимус, сиролимус; производные фиброевой кислоты; кетоконазол, вориконазол, флуконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин; пероральные контрацептивы; дилтиазем, никардипин, 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

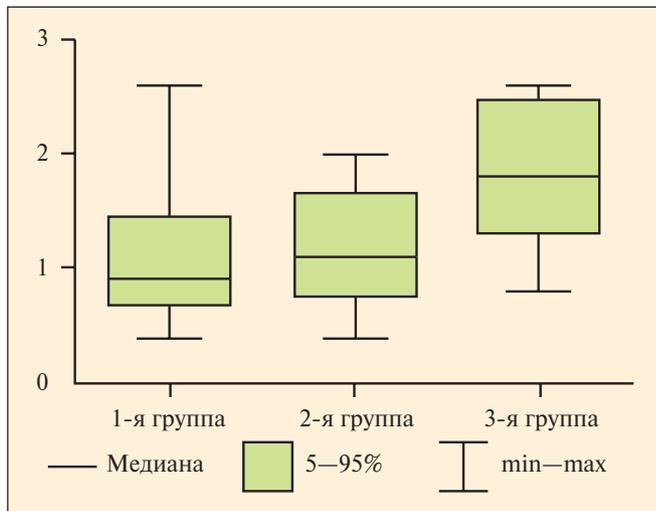


Рис. 2. Показатели ИРИ по группам

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-

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

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.

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.