

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-23-36

## ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ИММУНОСУПРЕССИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ ПЕЧЕНИ: ДАННЫЕ ЛОКАЛЬНОГО НАУЧНОГО РЕГИСТРА ТРАНСПЛАНТАЦИЙ

С.Э. Восканян, А.И. Сушков, В.С. Рудаков, В.Е. Сюткин, А.Ю. Веселкова, М.В. Попов, Е.В. Найденов, И.Ю. Кольшев, А.И. Артемьев

ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Ежегодное увеличение количества трансплантаций в России и расширение когорты реципиентов печени определяют актуальность проведения масштабных исследований реальной клинической практики назначения и управления иммуносупрессивной терапией. **Цель:** изучить структуру поддерживающей иммуносупрессивной терапии в различные сроки после трансплантации печени, эволюцию подходов к выбору ее стартовых схем в 2010–2024 гг. **Материалы и методы.** В одноцентровое, ретроспективное, регистровое исследование включены сведения о 568 трансплантациях печени от родственных (72%) и посмертных (28%) доноров, выполненных последовательно в период с 2010-го по 2024 г. Состав иммуносупрессивной терапии определяли в шести временных точках: на момент выписки, через 1, 3, 5, 7 и 10 лет после пересадки. **Результаты.** При выписке, через год, пять и десять лет после трансплантации печени частота назначения ингибиторов кальциневрина (CNI) составляла 99, 96, 94 и 90%, глюкокортикостероидов (St): 51, 17, 10 и 14%, ингибиторов пролиферативного сигнала (mTOR): 13, 17, 14 и 14%, антиметаболитов (А/М): 6, 7, 7 и 14% соответственно. На сроках от года до 10 лет монотерапию CNI получали в среднем 70% пациентов, CNI + St – 7%, CNI + А/М ± St – 8%, CNI + mTOR ± St – 8%, mTOR ± St – 7%. При выписке и через 5 лет после трансплантации схемы с mTOR чаще использовались у пациентов, оперированных по поводу опухолей печени (48 и 57%), с А/М – у пациентов с иммунными заболеваниями (22 и 18%), монотерапия CNI – у пациентов с вирусной этиологией цирроза (52 и 89%). Режимы иммуносупрессии изменялись с частотой от 9% (в интервале 5–7 лет) до 49% (в интервале от выписки до 1 года). В 2010–2024 гг. наиболее значимыми изменениями в выборе стартовой иммуносупрессии стали переход с такролимуса немедленного высвобождения на пролонгированную форму препарата, увеличение частоты назначения микофенолатов и mTOR: с 2 и 4% в 2010–2015 гг. до 9 и 21% в 2019–2024 гг. соответственно. **Заключение.** Этиология заболевания продолжает оставаться ведущим фактором, определяющим стратегию поддерживающей иммуносупрессии. Высокая доля использования монотерапии на сроках от 1 года до 10 лет является предпосылкой для инициации клинических исследований безопасности и эффективности минимизации/отмены иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени.

*Ключевые слова:* трансплантация печени, иммуносупрессивная терапия, такролимус, циклоспорин, глюкокортикостероиды, микофеноловая кислота, азатиоприн, эверолимус.

**Для корреспонденции:** Сушков Александр Игоревич. Адрес: 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23. Тел. (916) 177-89-24. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com

**Corresponding author:** Alexander Sushkov. Address: 23, Marshala Novikova str., Moscow, 123098, Russian Federation. Phone: (916) 177-89-24. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com

# MAINTENANCE IMMUNOSUPPRESSION AFTER LIVER TRANSPLANTATION: DATA FROM A LOCAL TRANSPLANT REGISTRY

S.E. Voskanyan, A.I. Sushkov, V.S. Rudakov, V.E. Syutkin, A.Yu. Veselkova, M.V. Popov, E.V. Naydenov, I.Yu. Kolyshev, A.I. Artemiev

Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

The steady annual increase in the number of liver transplants (LT) in Russia, together with the expansion of the liver recipient population, underscores the need for large-scale studies on the actual clinical practice of prescribing and managing immunosuppressive therapy. **Objective:** to analyze the structure of maintenance immunosuppressive therapy (MIT) at various time points after liver transplantation and to assess the evolution of approaches to selecting initial immunosuppressive regimens between 2010 and 2024. **Materials and methods.** This single-center, retrospective registry study included data from 568 consecutive LT performed between 2010 and 2024, using grafts from living-related (72%) and deceased (28%) donors. The MIT composition was evaluated at six time points: at hospital discharge and at 1, 3, 5, 7, and 10 years after transplantation. **Results.** At hospital discharge and at 1, 5, and 10 years after LT, calcineurin inhibitors (CNIs) were prescribed in 99%, 96%, 94%, and 90% of patients, respectively. The use of glucocorticoids (St) decreased over time, accounting for 51%, 17%, 10%, and 14%, respectively. Proliferation signal inhibitors (mTOR inhibitors) were prescribed in 13%, 17%, 14%, and 14% of cases, while antimetabolites (A/M) were used in 6%, 7%, 7%, and 14% of patients, respectively. At intervals ranging from one to ten years after transplantation, CNI monotherapy was used in approximately 70% of recipients. Combination regimens included CNI + St in 7%, CNI + A/M ± St in 8%, CNI + mTOR ± St in 8%, and mTOR ± St in 7% of patients. At discharge and at 5 years after transplantation, mTOR-based regimens were more commonly prescribed in patients who underwent surgery for liver tumors (48% and 57%, respectively), A/M-based regimens in patients with immune-mediated liver diseases (22% and 18%), and CNI monotherapy in recipients with viral cirrhosis (52% and 89%). Immunosuppression regimens changed with a frequency ranging from 9% (in the 5–7 year interval) to 49% (in the interval from discharge to 1 year). Over the period from 2010 to 2024, the most notable trends in initial immunosuppression included a shift from immediate-release to prolonged-release tacrolimus, as well as increased use of mycophenolates and mTOR inhibitors, rising from 2% and 4% in 2010–2015 to 9% and 21% in 2019–2024, respectively. **Conclusion.** The underlying etiology of the disease remains the primary determinant in selecting MIT. The high prevalence of CNI monotherapy from 1 to 10 years post-transplant provides a strong rationale for initiating clinical trials to evaluate the safety and efficacy of minimizing or discontinuing immunosuppressive therapy in liver transplant recipients.

*Keywords:* liver transplantation, immunosuppressive therapy, tacrolimus, cyclosporine, glucocorticoids, mycophenolic acid, azathioprine, everolimus.

## ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних 20 лет количество ежегодно выполняемых в России трансплантаций печени увеличивается. Так, если в 2004 году было проведено всего 33 операции, то в 2023 году – уже 829. Рост трансплантационной активности закономерно сопровождается расширением популяции пациентов, живущих с пересаженной печенью. По оценкам Российского трансплантологического общества за десятилетие с 2013-го по 2023 г., их число выросло в 4 раза: с 1150 до 4644 человек [1]. На этом фоне все большее значение приобретают вопросы доступности и качества амбулаторного сопровождения реципиентов, ключевой и одновременно специфической задачей которого является управление поддерживающей иммуносупрессивной терапией.

Многоцентровые исследования, обобщающие опыт и актуальные подходы к проведению меди-

каментозной иммуносупрессии, в России пока не проводились. В работах последних лет внимание авторов, как правило, сосредоточено либо на раннем послеоперационном периоде, либо на анализе отдельных групп реципиентов. Результаты исследований, опубликованные более 10 лет назад, часто получены на небольших когортах пациентов с относительно непродолжительными сроками послеоперационного наблюдения и с течением времени все меньше отражают реальную клиническую практику.

В настоящем сообщении представлен анализ данных о составе и изменениях поддерживающей иммуносупрессивной терапии в интервале от выписки до 10 лет после трансплантации печени, прослежена эволюция подходов к выбору стартовых схем на протяжении 15 лет функционирования программы в Федеральном медицинском биофизическом центре им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные для анализа получены из Локального научного регистра трансплантаций Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России. В период с 26 мая 2010-го по 31 декабря 2024 г. последовательно выполнено 568 трансплантаций печени: 411 (72%) – от родственников и 157 (28%) – от посмертных доноров со смертью головного мозга с сохраненным кровообращением на момент изъятия. Оперировано 549 пациентов: 277 (49%) мужчин и 291 (51%) женщина. Возраст реципиентов на момент трансплантации составлял от 18 до 72 лет (медиана (Me) – 45; интерквартильный размах (ИКР): 37–54). Предоперационная оценка по MELD-На варьировала от 6 до 42 баллов (медиана – 16; ИКР: 13–21). Классу А по шкале Child–Pugh соответствовали 69 (12%), классу В – 280 (49%), классу С – 184 (33%) наблюдений. В 35 (6%) случаях оценка была не применима. Наиболее частыми показаниями к трансплантациям были: цирроз печени (ЦП) вирусной этиологии (n = 202; 36%), опухоли печени (n = 96; 17%), в том числе 87 (15%) случаев гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), ЦП в исходе холестатических заболеваний (n = 86; 15%), нерезектабельный альвеококкоз печени (n = 49; 9%) и ЦП неясной этиологии (n = 43; 8%). Медиана продолжительности статической холодовой консервации при трансплантации от родственников доноров составила 0,6 ч (ИКР: 0,5–0,7), вторичной тепловой ишемии – 25 мин (ИКР: 21–35); при трансплантации от посмертных доноров: 8,6 ч (ИКР: 7,4–10,0) и 42 мин (ИКР: 34; 50) соответственно.

На различных сроках после первичной пересадки 22 пациента перенесли одну, а одна больная – две ретрансплантации. В 4 случаях первичные трансплантации были проведены в других клиниках, всего выполнено 24 ретрансплантации.

Моментом утраты трансплантата считали день ретрансплантации или смерти реципиента. Остальные наблюдения цензурировались на дату последнего контакта с врачами Центра хирургии и трансплантологии, когда было достоверно известно, что реципиент жив, пересаженная печень функционирует. По состоянию на 1 марта 2025 года было известно об утрате 159 (28%) из 568 пересаженных органов, в том числе 8 (1,4%) – на сроках более 10 лет после трансплантации. Выживаемость реципиентов через 1 год, 3 года, 5 лет, 7 лет и 10 лет составляла 85% (82–88%)<sup>1</sup>, 80 (76–83%), 76% (72–80%), 70% (65–75%) и 64% (57–71%), трансплантатов – 83% (80–86%), 77% (73–81%), 73% (69–77%), 67% (62–72%) и 61% (54–67%) соответственно.

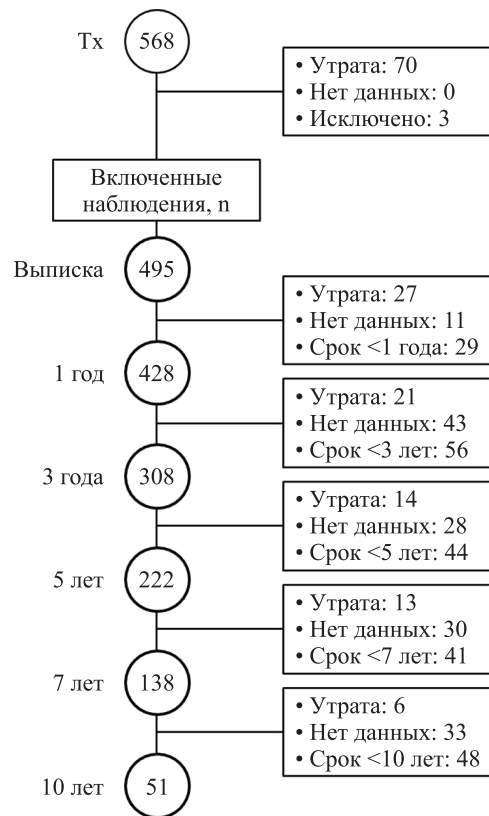


Рис. 1. Наблюдения, включенные в анализ, их распределение в зависимости от исходов и сроков после трансплантации печени. Tx – трансплантация печени

Fig. 1. Study flowchart – distribution of cases by outcomes and time periods after liver transplantation (Tx)

Состав поддерживающей иммуносупрессивной терапии (ИСТ) на момент выписки из стационара (в среднем через 4 недели после операции), через 1 год, 3 года, 5 лет, 7 лет и 10 лет после трансплантации оценивался для пациентов, включенных в анализ, количество которых в каждой временной точке принималось за 100% (рис. 1). Повторные пересадки учитывались как отдельные наблюдения. Из расчетов исключены 3 случая. В двух из них пациенты были выписаны без иммуносупрессии, отмененной в раннем послеоперационном периоде из-за сепсиса. В обоих наблюдениях летальные исходы наступили в течение первого года после трансплантации. Еще один пациент спустя 3 года после операции самостоятельно прекратил монотерапию такролимусом, был жив на сроках 5 и 7 лет после пересадки, а далее был потерян из-под наблюдения.

Варианты ИСТ определяли исходя из входящих в схему терапии групп иммунодепрессантов:

- **ингибиторы кальциневрина (CNI):** циклоспорин А (CyA), такролимус (Tac), в том числе не-

<sup>1</sup> Здесь и далее приведена точечная оценка выживаемости и 95% доверительный интервал.

- медленного (ir-Tac) и пролонгированного (pr-Tac) высвобождения;
- **антиметаболиты (А/М):** микофенолата мофетил (ММФ), микофеноловая кислота (МРА), азатиоприн;
- **ингибиторы пролиферативного сигнала (mTOR):** эверолимус, сиролимус;
- **глюкокортикостероиды (St):** преднизолон, метилпреднизолон.

### Индукционная и стартовая поддерживающая иммуносупрессия

Во всех случаях для индукции иммуносупрессии использовали базиликсимаб: 20 мг интраоперационно и 20 мг на четвертый день после операции. Дополнительно перед реперфузией трансплантата вводили метилпреднизолон из расчета 10 мг/кг. Далее, начиная с первых суток после операции, внутривенно один раз в день в снижающихся дозах: 500 мг → 250 мг → 125 мг → 60 мг – если интраоперационно вводилось 750–1000 мг, или 250 мг → 125 мг → 60 мг – при интраоперационном введении 500 мг. С 4–5-го дня пациентов переводили на пероральный прием метилпреднизолона (преднизолона) в стартовой дозе 16 (20) мг/сут с последующим снижением до 4 (5) мг/сут или полной отменой к исходу 4-й послеоперационной недели.

Такролимус назначался с 3-го дня в фиксированной дозе 1 мг, которая далее корректировалась до достижения целевых значений концентрации в крови 8–10 нг/мл.

Если в состав стартовой поддерживающей иммуносупрессии включался эверолимус, то препарат назначали на 10–12-й день в дозе 3 мг/сут с после-

дующим ее изменением для достижения целевой концентрации в крови 3–8 нг/мл. При этом диапазон целевых концентраций такролимуса составлял 3–5 нг/мл.

Антиметаболиты (в ранние сроки – только микофенолаты) добавляли к схеме CNI + St на 10–12-й день в дозе 720 мг/сут (МРА) или 1000 мг/сут (ММФ).

### Статистическая обработка данных

Количественные параметры описывали медианой, интерквартильным размахом, а также указывали минимальное и максимальное значения. Для качественных признаков приводили абсолютные и относительные частоты, выраженные в процентах. Оценку статистической значимости различий между двумя независимыми группами по качественным признакам проводили с помощью критерия Хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Расчеты проводили с использованием пакета статистических программ Jamovi версия 2.3.21.0 (Jamovi project, Австралия).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Поддерживающая иммуносупрессивная терапия в различные сроки после трансплантации печени

Частота назначения различных групп иммунодепрессантов менялась в зависимости от сроков после трансплантации печени (рис. 2). Наиболее часто использовались ингибиторы кальциневрина. На момент выписки CNI получал 491 (99%) реципиент, в том числе циклоспорин А – 24 (5%), ir-Tac – 174

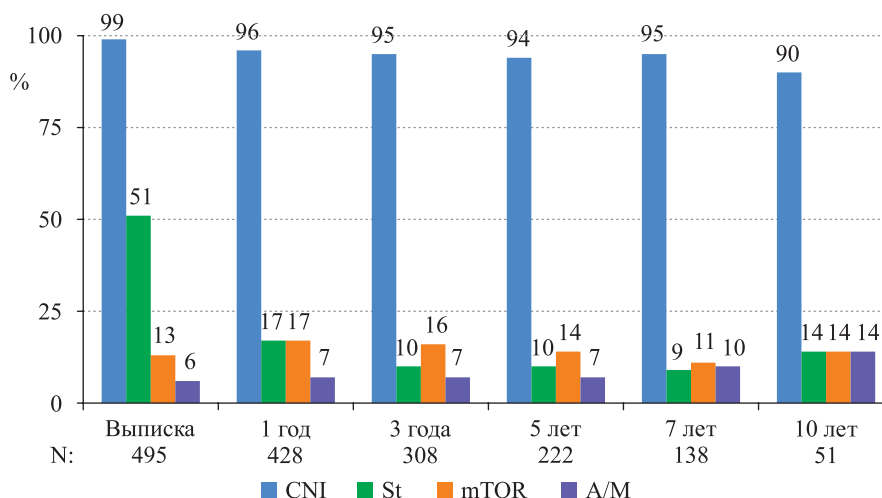


Рис. 2. Частота использования отдельных групп иммунодепрессантов после трансплантации печени. CNI – ингибиторы кальциневрина; St – глюкокортикостероиды; mTOR – ингибиторы пролиферативного сигнала; А/М – антиметаболиты

Fig. 2. Immunosuppressants used post-liver transplant. CNI – calcineurin inhibitors; St – glucocorticoids; mTOR – mTOR inhibitors; A/M – antimetabolites

(35%), рг-Тас – 293 (59%) пациента. В интервале от 1 года до 7 лет частота использования CNI составляла 94–96%, а к 10 годам после трансплантации снижалась до 90%.

На момент завершения стационарного этапа лечения глюкокортикостероиды в комбинации с другими иммунодепрессантами входили в схемы поддерживающей иммуносупрессии в 253 (51%) наблюдениях. К исходу первого года после пересадки частота использования St снижалась до 17%, в интервале от 3 до 7 лет составляла 9–10%, к 10 годам увеличивалась до 14%. Частота назначения ингибиторов пролиферативного сигнала значимым образом не зависела от сроков после трансплантации и находилась в пределах от 13 до 17%. При этом наиболее часто (16–17%) mTOR использовались на сроках 1–3 года. Антиметаболиты назначались реже всего в интервале от выписки до 5 лет с частотой 6–7%. Однако через 7 и 10 лет после трансплантации А/М получали уже 10 и 14% пациентов соответственно.

Всего было использовано восемь различных комбинаций препаратов: CNI, CNI + St, CNI + А/М, CNI + А/М + St, CNI + mTOR, CNI + mTOR + St, mTOR, mTOR + St. Структура поддерживающей ИСТ в зависимости от количества компонентов, входивших в схемы терапии, представлена на рис. 3, а, а на рис. 3, б, приведены частоты назначения отдельных схем иммуносупрессии, при этом схемы CNI + А/М и CNI + А/М + St объединены в CNI + А/М ± St, CNI + mTOR и CNI + mTOR + St в CNI + mTOR ± St.

Ключевой тенденцией первых трех лет после трансплантации являлось сокращение частоты ис-

пользования двух- и трехкомпонентных схем: с 52 до 19% и с 9 до 5% соответственно. Одновременно увеличивалась доля пациентов, получавших монотерапию CNI или существенно реже – mTOR: с 39 до 76%.

В период от выписки до третьего года после трансплантации медианные значения концентрации такролимуса в крови постепенно снижались: с 7,6 до 6,1 нг/мл, а начиная с пятого года стабилизировались на уровне 5,6–5,8 нг/мл. Включение в состав поддерживающей иммуносупрессии дополнительных компонентов – А/М, mTOR и/или St – значимо не отражалось на концентрации Тас (рис. 4).

На момент выписки концентрацию такролимуса в диапазоне 6–10 нг/мл имели 92 (50%) пациента, находившихся на монотерапии, и 78 (45%), получавших двух- или трехкомпонентные схемы; выше – 44 (24%) и 69 (26%), ниже – 49 (26%) и 78 (29%) соответственно. На сроках от года до 10 лет концентрация Тас, превышающая 6 нг/мл, регистрировалась в среднем у 23% пациентов на монотерапии (рис. 5, а) и у 20%, получавших комбинированную ИСТ (рис. 5, б).

В различные сроки после выписки смена режимов поддерживающей ИСТ проводилась с частотой от 9 до 49% (табл.). Для этого суммарно проведено 288 отмен и 130 добавлений иммунодепрессантов различных групп: чаще всего отменялись глюкокортикостероиды (n = 201; 48%), а добавлялся mTOR-ингибитор эверолимус (n = 54; 13%).

Индивидуальные траектории поддерживающей иммуносупрессии для всех пациентов, включенных в анализ, представлены на рис. 6.

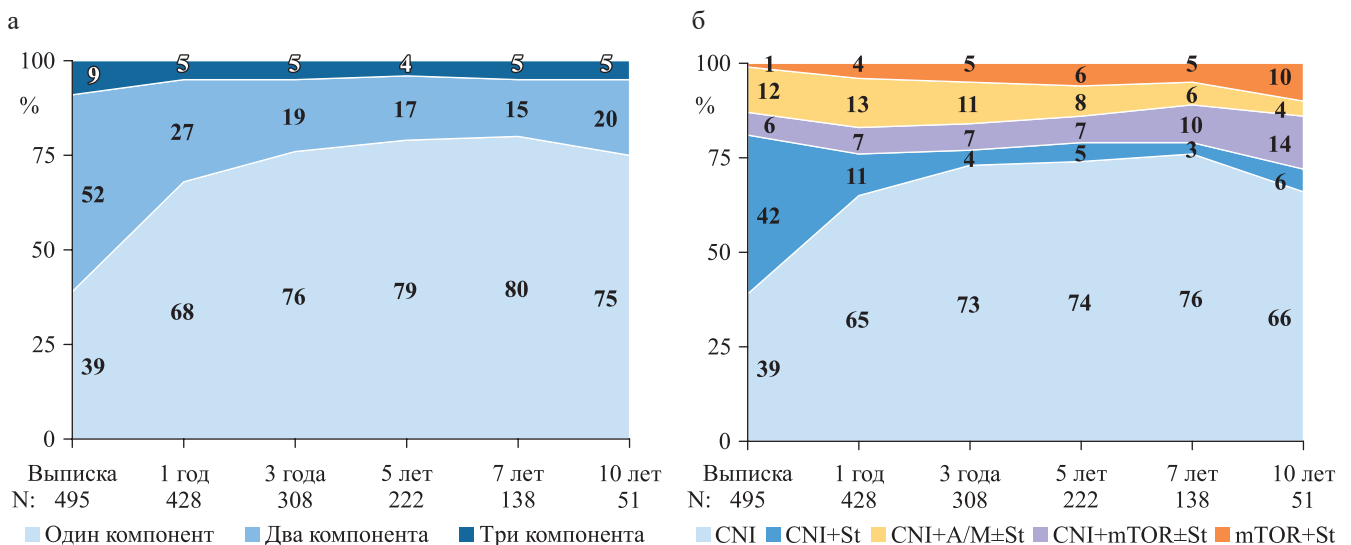


Рис. 3. Структура поддерживающей иммуносупрессии после трансплантации печени: а – количество компонентов; б – схемы терапии. CNI – ингибиторы кальциневрина; St – глюкокортикостероиды; mTOR – ингибиторы пролиферативного сигнала; А/М – антиметаболиты

Fig. 3. Structure of maintenance immunosuppression after liver transplantation: а – number of agents; б – treatment regimens. CNI – calcineurin inhibitors, St – glucocorticoids; mTOR – mTOR inhibitors; А/М – antimetabolites

Этиология болезни печени, приведшей к необходимости в пересадке, являлась ключевым фактором, определяющим стратегию поддерживающей ИСТ. Монотерапия такролимусом была приоритетной схемой лечения пациентов с ЦП вирусной этиологии (рис. 7, а): на момент выписки ее получали более половины, а спустя год после операции – в среднем 80% реципиентов. Аналогичный подход исполь-

зовался при трансплантациях по поводу нерезектабельного альвеококкоза, ЦП неясной этиологии, алкогольного цирроза, болезни Вильсона других заболеваний (рис. 7, г). На всех сроках после пересадки схемы с эверолимусом чаще всего назначались пациентам, оперированным по поводу ГЦК и других опухолей печени. Также в этой группе максимальной была доля пациентов, не получавших СНИ

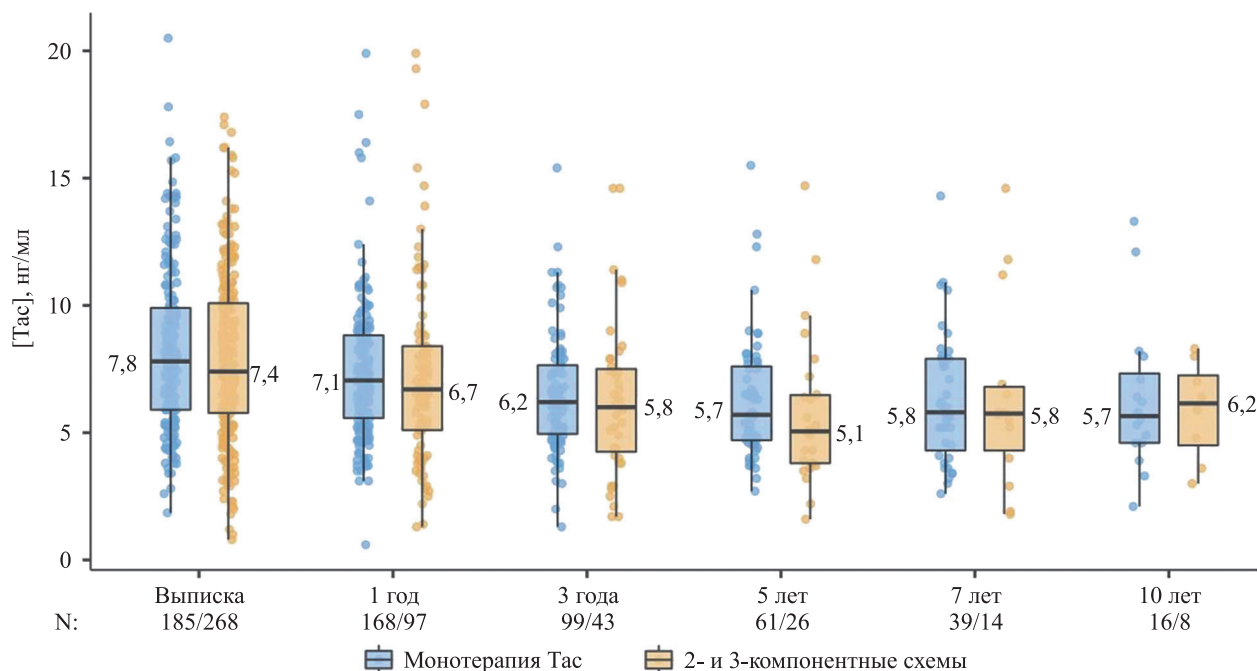


Рис. 4. Концентрация такролимуса в зависимости от состава поддерживающей иммуносупрессивной терапии и сроков после трансплантации печени

Fig. 4. Tacrolimus trough levels on monotherapy (blue) and double-/triple-drug (yellow) immunosuppression

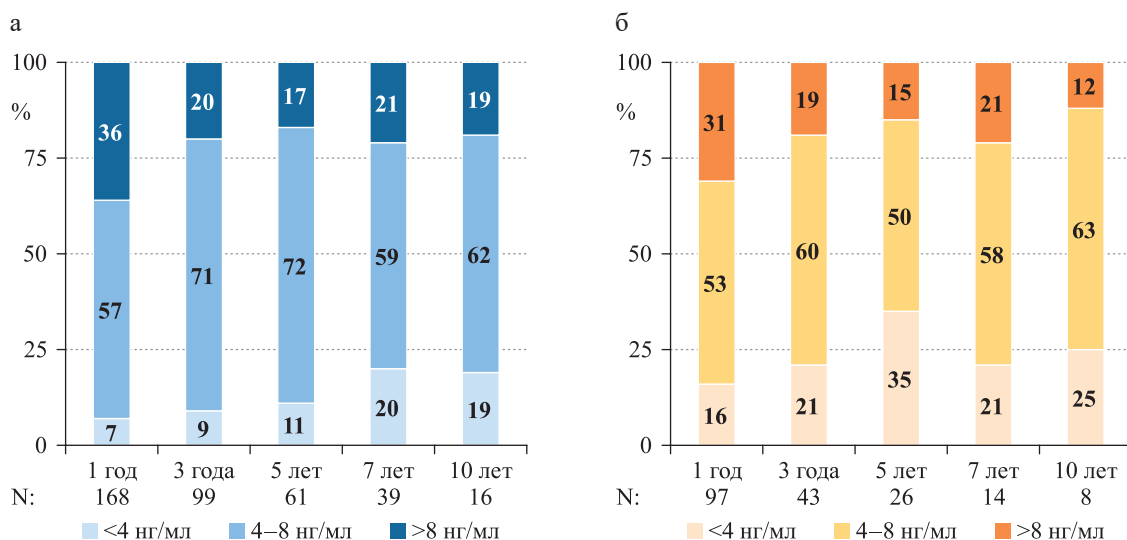


Рис. 5. Реципиенты печени, имеющие концентрацию такролимуса в пределах, выше и ниже целевого диапазона: а – монотерапия; б – двух- и трехкомпонентные схемы

Fig. 5. Liver recipients with tacrolimus trough levels within, above and below the target range (4–8 ng/mL): а – monotherapy; б – double- and triple-drug regimens

(рис. 7, б). В каждой из рассмотренных временных точек в среднем у 20% пациентов с заболеваниями печени иммунной этиологии (аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный холангит (ПБХ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) в состав ИСТ входили антиметаболиты. При этом частота использования монотерапии CNI в этой группе возросла в течение первых трех лет с 28 до 60%, а

далее стабилизировалась на среднем уровне в 55% (рис. 7, в).

### Эволюция подходов к выбору стартовой поддерживающей иммуносупрессивной терапии

На протяжении 15 лет функционирования программы структура показаний к трансплантациям

Таблица

**Изменения поддерживающей иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени**  
**Changes in maintenance immunosuppressive therapy after liver transplantation**

Параметр		Выписка – 1 год	1 год – 3 года	3 года – 5 лет	5 – 7 лет	7 – 10 лет
Количество схем ИС, доступных для изменения, n		428	308	222	138	51
Количество измененных схем ИС, n (%)		209 (49)	70 (23)	33 (15)	13 (9)	11 (22)
Количество добавлений и отмен, n (%)		237	90	53	17	21
CNI	добавление	1 (<1)	–	–	–	1 (5)
	отмена	16 (7)	8 (9)	13 (25)	2 (12)	5 (24)
А/М	добавление	9 (4)	11 (12)	4 (8)	3 (18)	3 (14)
	отмена	6 (2)	9 (10)	5 (9)	2 (12)	–
mTOR	добавление	26 (11)	13 (14)	7 (13)	4 (23)	4 (19)
	отмена	6 (2)	5 (6)	7 (13)	1 (5)	2 (9)
St	добавление	13 (6)	11 (12)	12 (23)	3 (18)	5 (24)
	отмена	160 (68)	33 (37)	5 (9)	2 (12)	1 (5)

Примечание. CNI – ингибиторы кальциневрина; St – глюкокортикостероиды; mTOR – ингибиторы пролиферативного сигнала; А/М – антиметаболиты.

Note. CNI – calcineurin inhibitors; St – glucocorticoids; mTOR – mTOR inhibitors; А/М – antimetabolites.

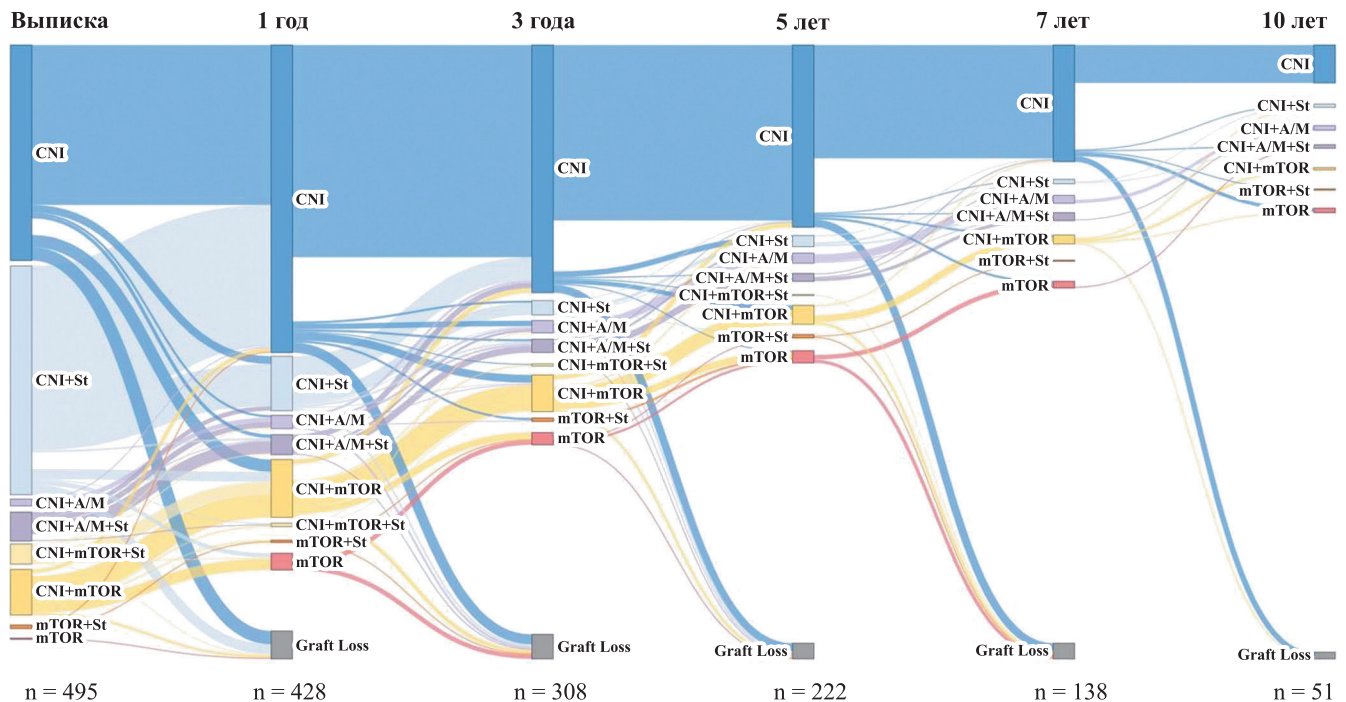


Рис. 6. Индивидуальные траектории поддерживающей иммуносупрессии после трансплантации печени. Graft Loss – утрата трансплантата

Fig. 6. Individual trajectories of maintenance immunosuppression after liver transplantation

менялась (рис. 8). Так, в 2019 году наметился и сохраняется по настоящее время тренд на уменьшение доли пациентов с ЦП вирусной этиологии без ГЦК с одновременным ростом количества пересадок, выполняемых по поводу опухолей печени. Кроме того, в последние годы больше операций стало проводиться пациентам с алкогольным циррозом, а число трансплантаций по поводу холестатических заболеваний сократилось.

При сравнении двух периодов выполнения трансплантаций, сопоставимых как по продолжительности, так и по количеству операций, с течением времени отмечался в среднем двукратный, статистически значимый рост доли пациентов старше 60 лет, имеющих сахарный диабет и артериальную гипертензию (рис. 9).

Также несколько увеличилось количество реципиентов с ожирением (индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>) и сниженной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Указанные тенденции в совокупности с накоплением собственного опыта, а также результаты крупных международных исследований и обновляющиеся клинические рекомендации оказывали влияние на подходы к выбору поддерживающей иммуносупрессии. В течение первых 5 лет функционирования программы преобладающим был двухкомпонентный режим CNI + St, на монотерапии CNI выписывалось чуть более четверти пациентов, а трехкомпонентные комбинации использовались редко (рис. 10). В 2016–2018 гг. по сравнению с предшествующим трехлет-

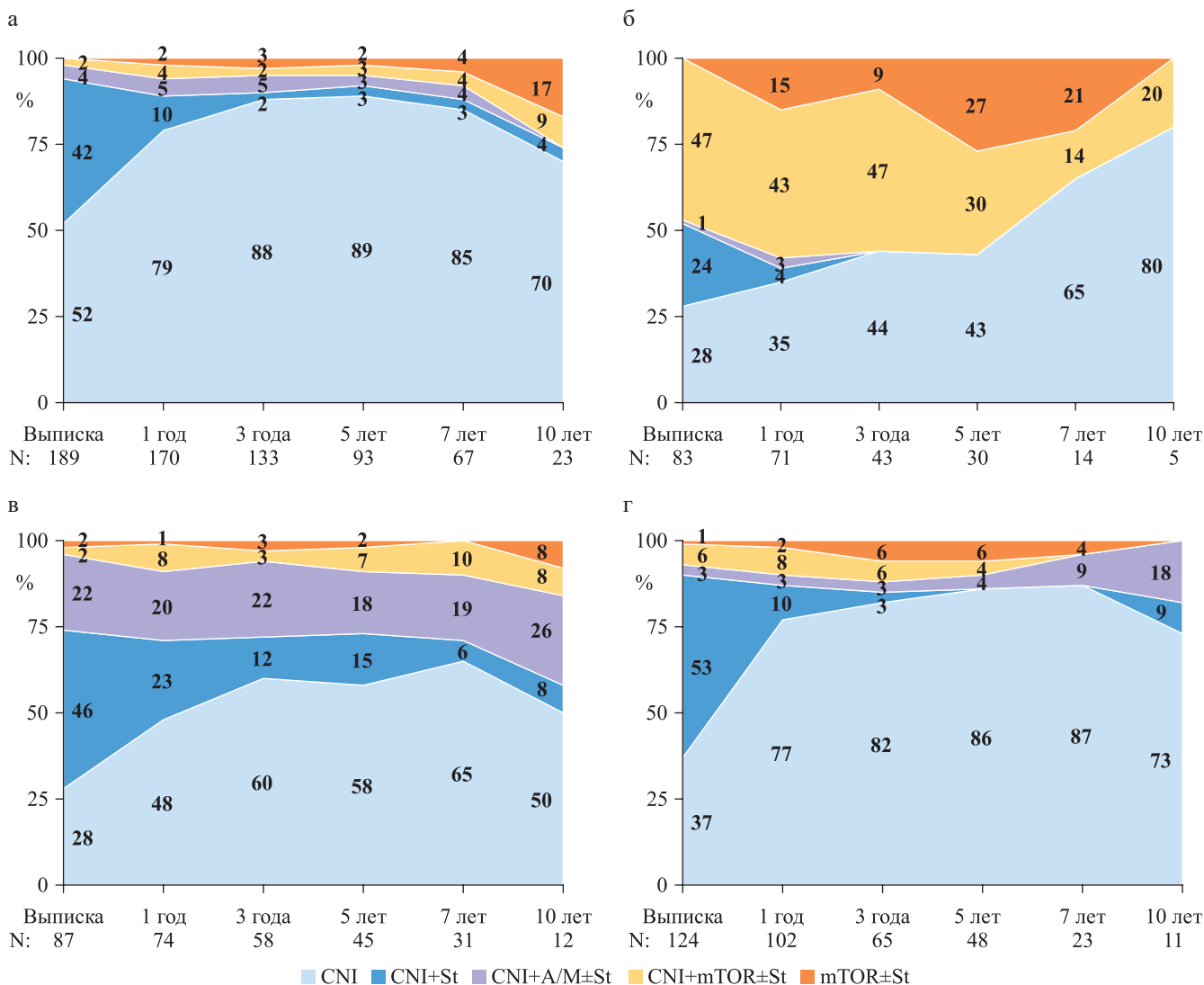


Рис. 7. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия после трансплантации печени по поводу: а – цирроза вирусной этиологии; б – опухолей; в – цирроза в исходе иммунных заболеваний (АИГ, ПБХ, ПСХ); г – паразитарных поражений, цирроза неясной этиологии, алкогольного цирроза, болезни Вильсона и других заболеваний

Fig. 7. Maintenance immunosuppressive therapy after liver transplantation for а – viral cirrhosis; б – tumors; в – immune-mediated cirrhosis (AIG, PBC, PSC); г – parasitic liver disease, cryptogenic and alcoholic cirrhosis, Wilson’s disease, and other etiologies

ним периодом доля пациентов, получавших монотерапию, увеличилась в 2 раза и была максимальной (55%) за весь период наблюдения. Впоследствии частота ее назначения сократилась в среднем до 40%, а увеличение доли пациентов, получавших двух- и трехкомпонентные схемы, произошло в основном за

счет все более частого использования схем с эверолимусом: CNI + mTOR и CNI + mTOR + St у пациентов, оперированных по поводу ГЦК.

Наиболее значимым изменением в выборе иммунодепрессантов, входящих в стартовые схемы, стал переход от такролимуса немедленного высвобождения

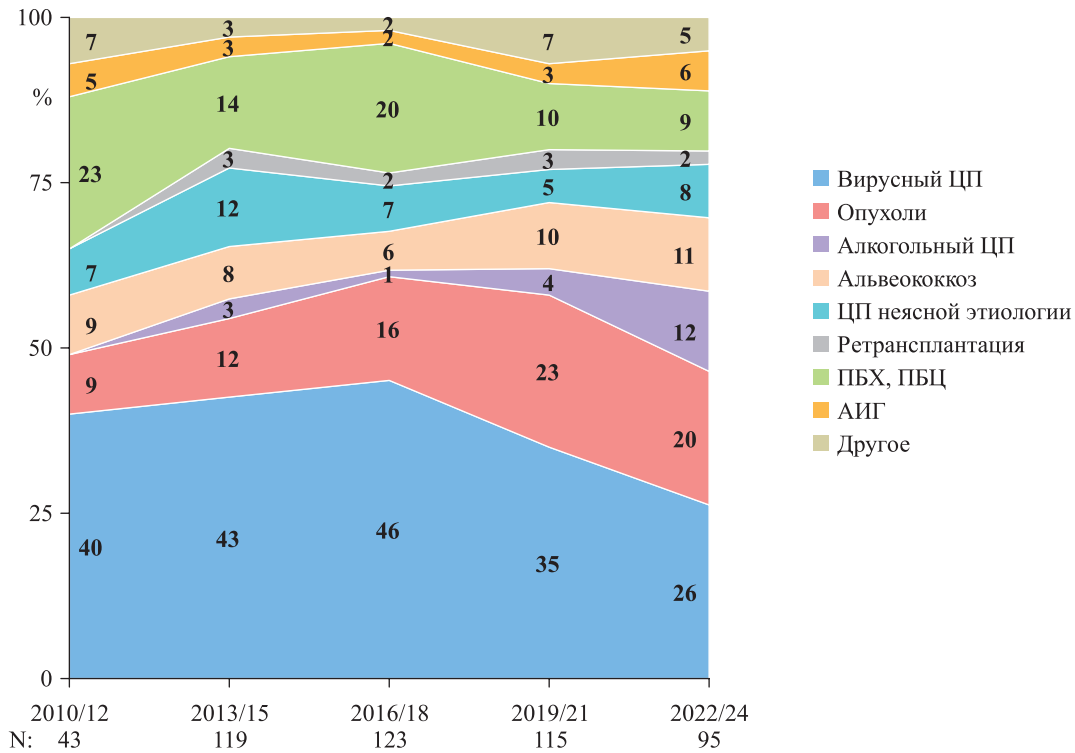


Рис. 8. Изменения в структуре показаний к трансплантации печени в период с 2010-го по 2024 г. (выписанные пациенты, n = 495). ЦП – цирроз печени; ПБХ – первичный билиарный холангит; ПСХ – первичный склерозирующий холангит; АИГ – аутоиммунный гепатит

Fig. 8. Changes in the structure of indications for liver transplantation between 2010 and 2024 (discharged patients, n = 495). ЦП – liver cirrhosis; ПБХ – primary biliary cholangitis; ПСХ – primary sclerosing cholangitis; АИГ – autoimmune hepatitis

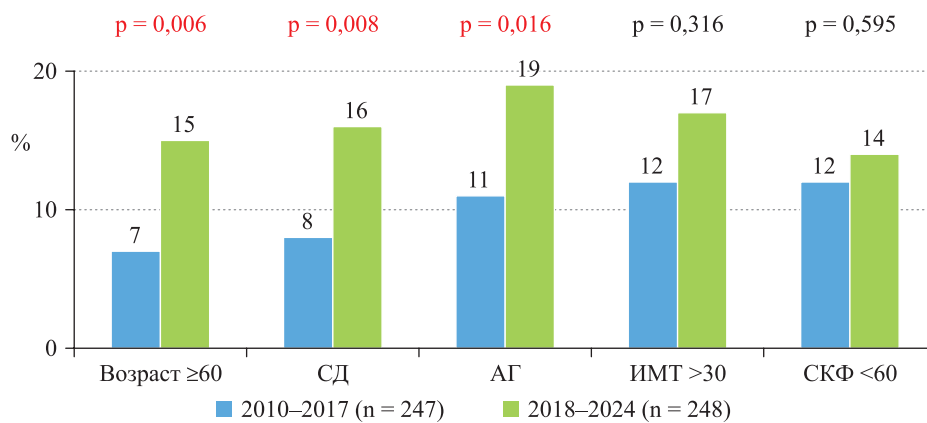


Рис. 9. Доли реципиентов печени, которые на момент выписки в 2010–2017 гг. и в 2018–2024 гг. были старше 60 лет, имели сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ), ожирение – индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup> и нарушение функции почек – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/м<sup>2</sup>

Fig. 9. Proportion of liver recipients at discharge in 2010–2017 (blue) and 2018–2024 (green) with the following characteristics: over 60 years of age, diabetes mellitus (СД), hypertension (АГ), obesity (body mass index (ИМТ) >30 kg/m<sup>2</sup>), and impaired renal function (glomerular filtration rate (СКФ) <60 ml/min/m<sup>2</sup>)

ния (ir-Tac) к его пролонгированной форме (pr-Tac). Циклоспорин А (CyA) занял нишу «резервного» ингибитора кальциневрина, конверсия на который в последние годы осуществлялась исключительно при развитии серьезных нежелательных явлений (преимущественно неврологических) на фоне при-

ема такролимуса. Частота использования глюкокортикостероидов на момент выписки менялась от  $\frac{3}{4}$  в первые годы реализации программы до  $\frac{1}{3}$  в 2016–2018 гг. со стабилизацией на уровне 50% к настоящему времени (рис. 11). При этом стратегия ранней (в течение 3 месяцев) отмены гормонов у пациентов

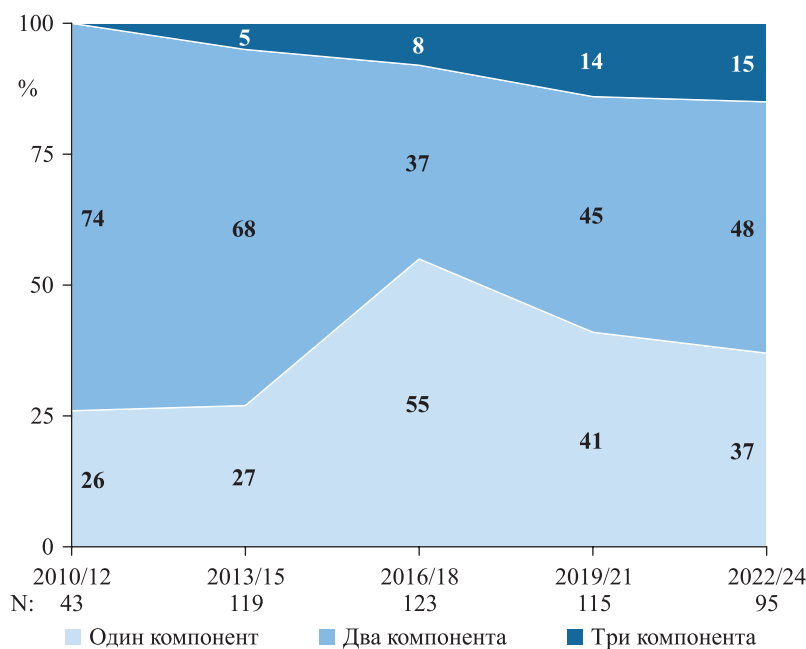


Рис. 10. Одно- двух- и трехкомпонентные схемы поддерживающей иммуносупрессивной терапии при выписке после трансплантации печени в период с 2010-го по 2024 г.

Fig. 10. Single-, dual-, and triple-agent maintenance immunosuppressive regimens at hospital discharge following liver transplantation in 2010–2024

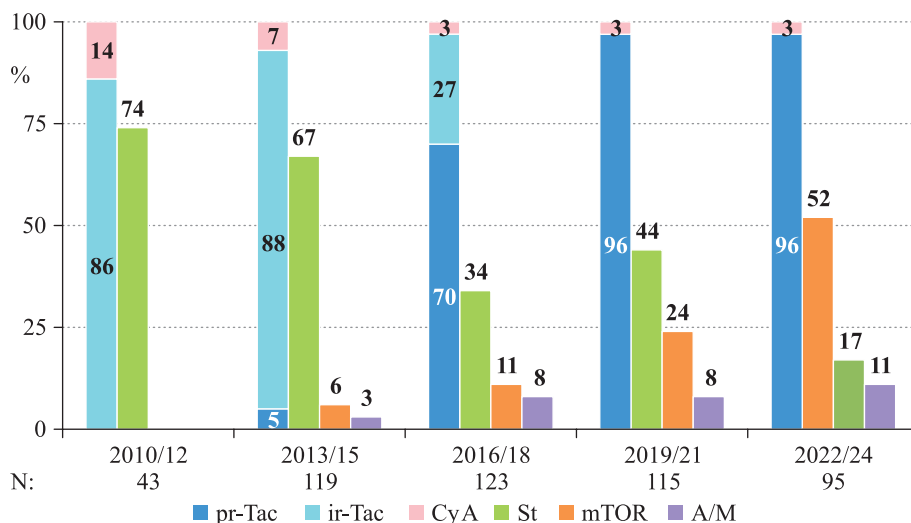


Рис. 11. Частота назначения отдельных групп иммунодепрессантов и ингибиторов кальциневрина при выписке после трансплантации печени в период с 2010-го по 2024 г. pr-Tac – такролимус пролонгированного высвобождения; ir-Tac – такролимус немедленного высвобождения; CyA – циклоспорин А; St – глюкокортикостероиды; mTOR – ингибиторы пролиферативного сигнала; А/М – антиметаболиты

Fig. 11. Frequency of individual immunosuppressants and calcineurin inhibitors at discharge after liver transplantation between 2010 and 2024. pr-Tac – prolonged-release tacrolimus; ir-Tac – immediate-release tacrolimus; CyA – cyclosporine A; St – glucocorticoids; mTOR – mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors; A/M – antimetabolites

без заболеваний печени иммунной этиологии не пересматривалась, а момент прекращения приема St (до или после выписки) определялся длительностью госпитализации и стабильностью концентрации такролимуса.

Практика назначения mTOR в течение первого месяца после трансплантации была начата в 2013 году. С 2019 года все пациенты, оперированные по поводу опухолей печени и не имеющие противопоказаний к назначению эверолимуса, на момент выписки получали CNI + mTOR либо CNI + mTOR + St. Аналогичные схемы использовали у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации ниже 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. До 2016 года микофенолаты, преимущественно МРА, назначались пациентам с ЦП в исходе АИГ, а позднее – и с ПСХ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что меньшие по сравнению с другими органами риски утраты трансплантата печени вследствие отторжения в большинстве случаев позволяют безопасно отказаться от интенсивных режимов иммуносупрессивной терапии. Тем не менее адекватный контроль аллоиммунного ответа остается необходимым условием длительного функционирования пересаженной печени. Сопоставимая эффективность различных схем дает широкие возможности для индивидуализации иммуносупрессии с учетом имеющихся у реципиентов сопутствующих заболеваний, факторов риска их развития, возникающих осложнений, что, однако, часто приводит к избыточной вариабельности схем терапии [2], используемых не только в разных центрах, но и в рамках одной программы и даже при лечении одного пациента.

Основным движущим фактором эволюции подходов к проведению иммуносупрессивной терапии продолжают оставаться клинические исследования, спонсируемые крупными фармацевтическими компаниями. Уровень их методологического и технического обеспечения, равно как и достоверность полученных результатов, не вызывает вопросов. Однако при трансляции в реальную практику наблюдаемые безопасность и эффективность новых схем лечения часто не соответствуют ожидаемым. Как правило, по следующим причинам [3–5]: суперселективный отбор пациентов и формирование нерепрезентативных по отношению к общей популяции исследуемых и контрольных групп, использование мягких (суррогатных) конечных точек, ограниченный период наблюдения, не позволяющий оценить отдаленные эффекты, невозможность воспроизвести строгий протокол в реальной клинической практике. Кроме того, нельзя исключить определенную предвзятость на этапах разработки дизайна, интерпретации

и публикации полученных данных. В этой связи с практической точки зрения все большую ценность приобретают работы независимых групп и данные регистровых исследований.

На протяжении последнего десятилетия принципы назначения и управления иммуносупрессивной терапией после трансплантации печени не претерпели значимых изменений [6–9]. Наибольшие ожидания были связаны с режимами, включающими mTOR-ингибитор эверолимус, которые, однако, не получили широкого распространения. Тем не менее терапия на основе эверолимуса признана строго рекомендованной пациентам с рецидивным или *de novo* немеланомным раком кожи, а также в комбинации со сниженной (минимальной) экспозицией ингибиторов кальциневрина при высоком риске рецидива опухолей печени. Кроме того, для профилактики нефротоксических эффектов CNI эверолимус наравне с микофенолатами и азатиоприном может использоваться для снижения целевых концентраций такролимуса или циклоспорина А в составе комбинированной терапии. Помимо пациентов с онкологическими рисками и нарушенной функцией почек особой тактики требуют реципиенты, оперированные по поводу иммунных заболеваний печени с высоким риском рецидива в трансплантате. В остальных случаях предпочтительным режимом поддерживающей иммуносупрессии считается монотерапия такролимусом.

Монотерапия такролимусом, особенно при использовании пролонгированной формы препарата, является привлекательной стратегией иммуносупрессии, позволяет максимально упростить схему лечения, повысить комплаентность пациентов, а кроме того, исключить побочные эффекты иных иммунодепрессантов. Целевая концентрация такролимуса при таком подходе, как правило, устанавливается в диапазоне 4–8 нг/мл [8], что не всегда позволяет избежать токсических эффектов и в то же время не гарантирует должного подавления реакции иммунной системы на трансплантат, может сопровождаться длительно протекающим субклиническим отторжением и повышать риск утраты пересаженной печени.

Как показали собственные результаты, значимой разницы между концентрациями такролимуса при использовании в режиме монотерапии или в составе двух- и трехкомпонентных схем не было, а на сроках от года до 10 лет концентрации препарата, превышающие 6 нг/мл, имели 23 и 20% пациентов соответственно. По-видимому, это достаточно часто встречающаяся в реальной клинической практике ситуация.

В рамках настоящей работы сравнительный анализ безопасности и эффективности различных

схем иммуносупрессивной терапии не проводился. Эпизоды острого отторжения регистрировались преимущественно в первые месяцы после трансплантации, из них половина – до выписки. Они редко сопровождались серьезными нарушениями функции пересаженной печени, регрессировали после увеличения концентрации CN1 и/или пульс-терапии St, а их кумулятивная частота за весь период наблюдения не превысила 15%. Отторжение стало причиной утраты функции 5 из 500 трансплантатов, о чем мы сообщали ранее [10]. Таким образом, все использованные схемы поддерживающей ИСТ, в том числе монотерапия Тас, продемонстрировали достаточную эффективность для профилактики острого отторжения как на ранних, так и на отдаленных сроках после пересадки. При интерпретации результатов следует принимать во внимание ключевую особенность программы – активное использование ресурса прижизненного донорства. Несмотря на устоявшиеся представления об отсутствии значимой связи между количеством несовпадающих А-, В-, DR-HLA донора и реципиента с риском отторжения пересаженной печени [11, 12], в целом лучшая тканевая совместимость родственных пар представляется фундаментальной предпосылкой, определяющей возможность использования менее интенсивных режимов ИСТ.

Важным, хотя отчасти и косвенным, обстоятельством, которое не может не оказывать влияния на тактику назначения и управления ИСТ, стало начавшееся в 2010-х годах и продолжающееся до настоящего времени замещение оригинальных иммунодепрессантов дженериками. Объективных оснований считать, что какой-либо из аналогов такролимуса, циклоспорина А, эверолимуса, микофеноловой кислоты и мофетила микофенолата, выпущенный в гражданский оборот на территории Российской Федерации, имеет отличающиеся от оригинальных препаратов профили безопасности и эффективности, нет. Зарубежный опыт также подтверждает возможность использования дженериков иммунодепрессантов после пересадки органов и отсутствие их негативного влияния на результаты трансплантаций [13–15]. Озабоченность вызывает существующая практика частой смены торговых наименований иммунодепрессантов, которыми в льготном порядке обеспечиваются реципиенты органов. Переход на иммунодепрессант другого торгового наименования может сопровождаться изменением его концентрации в крови, что требует дополнительного лабораторного и врачебного контроля, который по разным причинам проводится не всегда. Кроме того, встречаются случаи, когда суточная доза иммунодепрессанта формируется пациентом препаратами разных торговых наименований. В таких условиях поддержание

концентрации иммунодепрессанта на уровне нижней границы терапевтического диапазона, особенно при монотерапии, представляется рискованным.

Перспективным направлением исследований в области иммуносупрессии после трансплантации печени является поиск предикторов, маркеров и индукторов иммунологической толерантности [16, 17]. Несмотря на возрастающее количество публикаций на эту тему, отмена иммуносупрессии в реальной практике по-прежнему производится методом проб и ошибок, а ключевыми ориентирами остаются биохимический анализ крови и результаты гистологических исследований [18, 19]. Решению о прекращении иммуносупрессии или ее радикальной минимизации до субтерапевтического уровня должна предшествовать оценка потенциальных риска и пользы, соотношение которых в каждом конкретном случае индивидуально и не всегда очевидно [20]. Опубликованный к настоящему времени опыт длительного наблюдения за реципиентами печени, находящимися на минимальной иммуносупрессии или не получающими иммунодепрессанты, крайне ограничен.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что этиология заболевания печени, приведшего к необходимости в трансплантации, была и остается ключевым обстоятельством при выборе стратегии поддерживающей иммуносупрессии. В последние годы рассмотренного 15-летнего периода отмечается рост количества трансплантаций по поводу ГЦК, увеличение возраста оперируемых пациентов, и как следствие, возрастающая встречаемость артериальной гипертензии, сахарного диабета, избыточной массы тела, сниженной функции почек. Вероятно, указанные тенденции будут сохраняться в будущем и приведут к заметным изменениям не только иммуносупрессивной, но и сопутствующей терапии.

Базовые принципы управления иммуносупрессией после пересадки печени сформулированы в близких по содержанию рекомендациях национальных и международных профессиональных сообществ. Следование им в реальной клинической практике в подавляющем большинстве случаев гарантирует достижение приемлемых (по сегодняшним меркам) результатов трансплантаций. Однако не теряет своей актуальности тезис, что иммуносупрессия – это искусство. Которое состоит не столько в выборе конкретных препаратов или их комбинаций, а заключается в сочетании рациональной консервативности без терапевтической инертности с быстрыми, при необходимости радикальными, но в то же время не суетливыми изменениями схемы лечения при возрастании рисков или развитии осложнений.

В текущих условиях, когда предпосылки для появления в ближайшем будущем принципиально новых иммунодепрессантов отсутствуют, наиболее реальным способом улучшения отдаленных результатов трансплантаций является тщательное, всестороннее и регулярное обследование реципиентов, повышение их приверженности лечению. Особую важность приобретают работы, направленные на поиск и валидацию новых методов мониторинга адекватности иммуносупрессивной терапии и напряженности трансплантационного иммунитета с помощью широких панелей биомаркеров, гистологических и инструментальных методов, а также масштабные, многоцентровые ретроспективные и проспективные исследования с применением современных технологичных методов анализа медицинских данных.

*Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Идентификация и управление факторами, определяющими отдаленные результаты трансплантации печени взрослым пациентам» (ЕГИСУ НИОКТР: 124032000128-9), выполняемой по государственному заданию Федерального медико-биологического агентства.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (3): 8–31. Gauthier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2023. 16<sup>th</sup> Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2024; 26 (3): 8–31. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-3-8-31>.
2. Bittermann T, Lewis JD, Goldberg DS. Recipient and Center Factors Associated With Immunosuppression Practice Beyond the First Year After Liver Transplantation and Impact on Outcomes. *Transplantation*. 2022 Nov 1; 106 (11): 2182–2192. doi: 10.1097/TP.0000000000004209. PMID: 35706103.
3. Lerut JP, Gondolesi GE. Immunosuppression in liver and intestinal transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2021 Oct-Dec; 54–55: 101767. doi: 10.1016/j.bpg.2021.101767. Epub 2021 Oct 16. Erratum in: *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022 Jun-Aug; 58–59: 101786. doi: 10.1016/j.bpg.2022.101786. PMID: 34874848.
4. Rodríguez-Perálvarez M, Guerrero-Misas M, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 31; 3 (3): CD011639. doi: 10.1002/14651858.CD011639.pub2. PMID: 28362060.
5. Ayaz-Shah AA, Hussain S, Knight SR. Do clinical trials reflect reality? A systematic review of inclusion/exclusion criteria in trials of renal transplant immunosuppression. *Transpl Int*. 2018 Apr; 31 (4): 353–360. doi: 10.1111/tri.13109. PMID: 29274240.
6. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, Teperman LW. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl*. 2013 Jan; 19 (1): 3–26. doi: 10.1002/lt.23566. PMID: 23281277.
7. 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 May; 102 (5): 727–743. doi: 10.1097/TP.0000000000002147.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *J Hepatol*. 2024 Dec; 81 (6): 1040–1086. doi: 10.1016/j.jhep.2024.07.032. PMID: 39487043.
9. Cillo U, De Carlis L, Del Gaudio M, De Simone P, Faggioli 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 Dec; 14 (6): 930–943. doi: 10.1007/s12072-020-10091-5.
10. Восканян СЭ, Сушков АИ, Артемьев АИ, Рудаков ВС, Колышев ИЮ, Губарев КК и др. Программа трансплантации печени в Федеральном медицинском биофизическом центре им. А.И. Бурназяна: опыт 500 операций. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2024; (7): 45–60. Voskanyan SE, Sushkov AI, Artemiev AI, Rudakov VS, Kolyshev IYu, Gubarev KK et al. Liver transplantation program at the Burnasyan Federal Biophysical Center: experience in 500 procedures. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2024; (7): 45–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202407145>. PMID: 39008697.
11. Navarro V, Herrine S, Katopes C, Colombe B, Spain CV. The effect of HLA class I (A and B) and class II (DR) compatibility on liver transplantation outcomes: an analysis of the OPTN database. *Liver Transpl*. 2006 Apr; 12 (4): 652–658. doi: 10.1002/lt.20680. PMID: 16555339.
12. Kok G, Ilcken EF, Houwen RHJ, Lindemans CA, Nieuwenhuis EES, Spierings E, Fuchs SA. The Effect of Genetic HLA Matching on Liver Transplantation Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Open*. 2023 Sep 15; 4 (3): e334. doi: 10.1097/AS9.0000000000000334. PMID: 37746594.
13. Kahn J, Pregartner G, Schemmer P. Immunosuppression with generic tacrolimus in liver and kidney transplantation-systematic review and meta-analysis on biopsy-proven acute rejection and bioequivalence. *Transpl*

- Int.* 2020 Apr; 33 (4): 356–372. doi: 10.1111/tri.13581. PMID: 31971288.
14. *Finocchietti M, Marino ML, Rosa AC, Bellini A, Masiero L, Cardillo M et al.* CESIT Study Group. Immunosuppression with Generics in Liver and Kidney Transplantation: A Real-World Evidence Study. *Drug Des Devel Ther.* 2024 Jan 12; 18: 53–69. doi: 10.2147/DDDT.S431121. PMID: 38229916.
  15. *Mahajan A, Park J, Moore TE, Baker WL, Zoni CR, Akinfenwa S et al.* Generic Versus Brand-Name Immunosuppression Following Heart Transplant: An Analysis of the UNOS Database. *Clin Transplant.* 2025 Jun; 39 (6): e70196. doi: 10.1111/ctr.70196. PMID: 40450666.
  16. *Taner T, Bruner J, Emamaullee J, Bonaccorsi-Riani E, Zarrinpar A.* New Approaches to the Diagnosis of Rejection and Prediction of Tolerance in Liver Transplantation. *Transplantation.* 2022 Oct 1; 106 (10): 1952–1962. doi: 10.1097/TP.0000000000004160. PMID: 35594482.
  17. *Berenguer M, de Martin E, Hessheimer AJ, Levitsky J, Maluf DG, Mas VR et al.* European Society for Organ Transplantation Consensus Statement on Biomarkers in Liver Transplantation. *Transpl Int.* 2023 Aug 30; 36: 11358. doi: 10.3389/ti.2023.11358. PMID: 37711401.
  18. *Mazariegos GV, Reyes J, Marino IR, Demetris AJ, Flynn B, Irish W et al.* Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation.* 1997 Jan 27; 63 (2): 243–249. doi: 10.1097/00007890-199701270-00012. PMID: 9020325.
  19. *Levitsky J, Burrell BE, Kanaparthi S, Turka LA, Kuriyan S, Sanchez-Fueyo A et al.* Immunosuppression Withdrawal in Liver Transplant Recipients on Sirolimus. *Hepatology.* 2020 Aug; 72 (2): 569–583. doi: 10.1002/hep.31036. PMID: 31721246.
  20. *Lakshmi VU, Riyas M, Balakrishnan D, Narmadha MP, Sudhindran S.* Immunosuppression minimization and withdrawal in liver transplantation: The «holy grail»? *Transpl Immunol.* 2025 Jun 2; 92: 102248. doi: 10.1016/j.trim.2025.102248. PMID: 40466778.
- Статья поступила в редакцию 4.08.2025 г.  
The article was submitted to the journal on 4.08.2025*