

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ORIGINAL ARTICLE<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.3.TX.1>
УДК 616.36-002-085-085.2-085.3-085.4

РОЛЬ ИММУНОТОЛЕРАНТНОСТИ В ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Е.Ю. Аносова^{1,2}, И.А. Полудкин³, Б.И. Казымов^{1,4}¹Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Большая Сухаревская пл., д. 3, г. Москва, 129090, Россия²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова д. 1, г. Москва, 117997, Россия³Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, ул. Высоковольная, д. 9, г. Рязань, 390026, Россия⁴Московский медицинский университет «Реавиз», ул. Краснобогатырская, д. 2, стр. 2, г. Москва, 107564, Россия

Резюме. *Актуальность.* Некоторые достижения, связанные с трансплантацией печени в области инфекционных осложнений, лечения отторжения и хирургической тактики во многом способствовали улучшению выживаемости пациентов. Тем не менее, огромный прогресс, достигнутый в области трансплантологии, в основном связан с появлением безопасных и эффективных иммуносупрессивных средств. Но осложнения от иммуносупрессивных средств все еще являются значимой проблемой и возможность отказаться от иммуносупрессантов вовсе или значительно снизить дозу поможет решить ее. *Цель:* представить обзор литературы и разобрать основные аспекты иммуноtolерантности в иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени. *Материалы и методы.* Использована зарубежная и российская литература на тему иммуноtolерантности и иммуносупрессивной терапии. Поиск литературных данных проводился в международных базах данных (PubMed/MedLine, ResearchGate), а также в научной электронной библиотеке России (eLIBRARY.RU) за период 2019–2024 гг. *Заключение.* Несомненно, отказ от иммуносупрессивной терапии является блестящей перспективой для реципиентов не только печени, но и других донорских органов, поэтому с будущим развитием междисциплинарных и многофакторных исследований, применение различных новых экспериментальных методов может предоставить больше возможностей и теоретического руководства для поиска пути достижения толерантности при трансплантации печени.

Ключевые слова: иммуноtolерантность, иммуносупрессивная терапия, трансплантация печени, отторжение трансплантата, осложнения трансплантации печени, иммунный ответ.

Конфликт интересов. Е.Ю. Аносова является научным редактором журнала. В принятии решения о публикации работы участия не принимала.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Аносова Е.Ю., Полудкин И.А., Казымов Б.И. Роль иммуноtolерантности в иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2024;14(3):111-120. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.3.TX.1>

THE ROLE OF IMMUNOTOLERANCE IN IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Ekaterina Yu. Anosova^{1,2}, Ivan A. Polushkin³, Bakhtiyar I. Kazymov^{1,4}¹N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, 3, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia³Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Vysokovoltnaya str., 9, Ryazan, 390026, Russia⁴Moscow Medical University «Reaviz», 2, Krasnobogatyrskaya str., p. 2, Moscow, 107564, Russia

Abstract. *Relevance.* Some achievements related to liver transplantation in the field of infectious complications, rejection treatment and surgical tactics have also contributed to improving patient survival. Nevertheless, it is true that the huge progress made in the field of transplantation is mainly due to the emergence of safe and effective immunosuppressive drugs. But complications from immunosuppressive drugs are still a significant problem and the ability to give up immunosuppressants altogether or significantly reduce the dose will help solve it. *Aim:* to present a review of the literature and to analyze the main aspects of immunotolerance in immunosuppressive therapy after liver transplantation. *Materials and methods:* Foreign and Russian literature on the topic of immunotolerance and immunosuppressive therapy was used. The search for literary data was carried out in international databases (PubMed/MedLine, ResearchGate), as well as in the scientific electronic library of Russia (eLIBRARY.RU) for the period 2019–2024. *Conclusion.* Undoubtedly, the rejection of immunosuppressive therapy is a brilliant prospect for recipients not only of the liver, but also of other donor organs, therefore, with the future development of interdisciplinary and multifactorial research, the use of various new experimental methods may provide more opportunities and theoretical guidance to find a way to achieve tolerance in liver transplantation.

Key words: immunotolerance, immunosuppressive therapy, liver transplantation, transplant rejection, complications of liver transplantation, immune response

Competing interests. E.Yu. Anosova is the scientific editor of the journal. She did not take part in the decision to publish the work.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Cite as: Anosova E.Yu., Poludkin I.A., Kazymov B.I. The role of immunotolerance in immunosuppressive therapy after liver transplantation. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2024;14(3):111-120. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.3.TX.1>

Введение

Трансплантация является единственной методикой лечения пациентов с терминальными поражениями печени – печёночной недостаточностью, циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой. Первая трансплантация печени (ТП) была проведена ещё в 1963 г. Томасом Старзлом, но на протяжении XX века эта процедура была редкостью, поскольку имела множество осложнений, а однолетняя выживаемость составляла менее 25%. Однако введение циклоспорина в 1980-х годах в качестве иммуносупрессанта быстро изменило ситуацию, поскольку это привело к значительному снижению частоты отторжения и улучшению выживаемости. Впоследствии было изучено и введено в клиническую практику большое количество других иммуносупрессантов, и в настоящее время однолетняя выживаемость после ТП составляет от 85% до 95%. Некоторые достижения, связанные с ТП в области инфекционных осложнений, лечения отторжения и хирургической тактики, также способствовали улучшению выживаемости пациентов. Это правда, что огромный прогресс, достигнутый в области трансплантологии, в основном связан с появлением безопасных и эффективных иммуносупрессивных средств. Тем не менее, иммуносупрессивная терапия (ИСТ) – это лекарственные средства и, как и все препараты, имеют побочные эффекты. Побочные эффекты ИСТ подразделяются на недостаточную иммуносупрессию, которая влечёт за собой острое отторжение трансплантата, и пересупрессию, за которой следом идут иммунодефицит, нефротоксичность, миелотоксичность, метаболические нарушения. Иммунодефицит проявляется как присоединением инфекции, сложно поддающейся терапии, так и злокачественными новообразованиями, которые в условиях иммуносупрессивной терапии и невозможности проведения химиотерапии оказываются фатальными. Эти грозные осложнения ИСТ приводят к поиску путей достижения иммунологической толерантности, которая позволила бы отказаться от пожизненного применения терапии. Так как наибольшее количество описанных случаев возникновения иммунологической толерантности описаны при трансплантации печени, наиболее резонно начать разговор именно с этого органа.

Морфология и клеточный состав печени

Печень – самый большой паренхиматозный орган в организме человека, относящийся к иммунной системе и имеющий два источника кровоснабжения: воротную вену и печёночную артерию. Печень постоянно подвергается воздействию токсических веществ, поступающих из кишечника с кровью, что обеспечивает ей уникальную форму иммунного контроля. Множество синусов образуют крупнейшую

ретикуло-эндотелиальную систему в человеческом теле и содержат наибольшее количество специализированных и неспециализированных антигенпредставляющих клеток (АПК) и клеток, поддерживающих иммунную толерантность печени, включая резидентные макрофаги (также известные как клетки Купфера), дендритные клетки, гепатоциты, эндотелиальные клетки печёночных синусов (ЭКПС) и печёночные звездчатые клетки. Когда токсические вещества проходят через печень как через иммунный фильтр, их концентрация может уменьшаться в 100 раз, что позволяет гепатическому иммунному микроокружению иметь достаточную ёмкость для регулирования характера и интенсивности своего ответа. Множество иммунорегуляторных механизмов в печени, включая понижение экспрессии ко-стимулирующих молекул, секрецию ингибирующих цитокинов, ингибирование активации эффекторных Т-клеток и индукцию регуляторных Т-клеток, predispose иммунный ответ печени к толерантности, а не активации.

Печень представляет собой важный регуляторный лимфоидный орган иммунной системы, в котором реализуются несколько механизмов цитотоксичности, обеспечиваемой представителями врождённого и адаптивного иммунитета. В иммунных реакциях принимают участие непосредственно гепатоциты, холангиоциты и звёздчатые клетки Ито, печёночные синусоидальные эндотелиальные клетки, дендритные клетки и клетки Купфера, натуральные киллеры и Т-лимфоциты с активностью естественных киллеров, а также другие популяции лимфоцитов. В печени содержится около 2-15 миллионов лимфоцитов на 1 грамм её ткани.

История иммуносупрессивной терапии

История иммуносупрессивной терапии начинается с хирурга Джозефа Мюррея и первой пересадки почки от донора dizygotic близнеца, для подавления иммунитета и реакции отторжения использовалось тотальное облучение реципиента после операции. Несмотря на успех данной операции, при трансплантации органов между пациентами, не являющихся близнецами, всё ещё наблюдалась реакция острого отторжения. В 1958 году был обнаружен и исследован комплекс гистосовместимости МНС у человека и назван HLA французским иммунологом Жаном Доссе, им же было выделено 50 разных серологических видов. С несовпадением HLA связана реакция немедленного острого, острого и хронического отторжения. В 1957 в поисках лечения лейкемии был разработан азатиоприн, но учитывая его свойства ингибировать пролиферацию лимфоцитов, он занял прочное место в ИСТ при трансплантации органов. И уже в 1962 году была выполнена первая трансплантация почки от посмертного

донора с последующим применением азатиоприна с хорошим исходом. С 1963 по 1967 год были выполнены первые трансплантации лёгких, сердца, печени и комбинированные трансплантации поджелудочной железы и почек. Старзл и Гудвин обнаружили, что азатиоприн в комбинации с глюкокортикоидными (ГКС), особенно преднизолоном, имеет синергический эффект. В результате комбинация азатиоприна с ГКС стала стандартным режимом ИСТ при трансплантации почек. Хотя азатиоприн имеет определённый иммунодепрессивный эффект, он также вызывает сильные побочные эффекты, такие как подавление костного мозга. Годичная выживаемость при комбинации азатиоприна с преднизолоном при трансплантации почек составляла всего лишь около 50%. Учёные начали искать другие иммунодепрессивные препараты с высокой эффективностью, высокой специфичностью и меньшими токсичными побочными эффектами.

В 1969 году был разработан циклоспорин А, который является ингибитором кальциневрина, специфически ингибирующий пролиферацию и реакцию лимфоцитов, особенно Т-лимфоцитов. Его иммунодепрессивный эффект был впервые обнаружен в 1972 году. Циклоспорин А был успешно разработан и одобрен для клинического применения в 1983 году. С тех пор циклоспорин А в комбинации с глюкокортикоидами используется при трансплантации почек, печени, сердца, лёгких, поджелудочной железы, костного мозга и других органов и показывает удовлетворительные результаты.

После циклоспорина А в 1984 году был найден такролимус, также известный как FK506, с аналогичными механизмами действия, но с более сильными ингибирующими эффектами на Т-лимфоциты и меньшей токсичностью для печени и почек. В 1989 году FK506 был впервые использован Томасом Старзлом для пациентки с отторжением третьей трансплантированной печени и достиг значительного клинического лечебного эффекта – трансплантат удалось сохранить. После FK506 был найден новый иммунодепрессивный препарат с аналогичной структурой – сиролимус, также известный как рапамицин. Однако его механизм действия отличался от FK506. В 1999 году рапамицин был одобрен для использования в трансплантации почек. В 1995 году также одобрено использование микофенолата мофетила, который используется как вспомогательное средство с циклоспорином для предотвращения острого отторжения при трансплантации почек. В последующие годы были разработаны и введены в практику такие препараты как ритуксимаб, бела-тацепт, этулизумаб, и другие.

Иммунный ответ

Иммунитет – способность организма поддерживать свою биологическую индивидуальность путём распознавания и элиминации чужеродных веществ и клеток. В целом, иммунный ответ, вызванный после ТП, преимущественно обусловлен Т-клетками. Антитело-опосредованное отторжение относительно редко встречается у АВО-совместимых ТП по сравнению с другими органами, хотя оно всё чаще признаётся важным явлением, влияющим на выживаемость трансплантатов. Иммунологический ответ, вызываемый донорским органом, является немедленным, быстрым и сложным.

Выделяются следующие этапы:

1. *Презентация антигена:* аллоантигены в донорской печени комплексируются с белками гистосовместимости, существующими на донорских и реципиентных антигенпрезентирующих клетках (таких как клетки Купфера и дендритные клетки) и представляются Т-клеткам реципиента.

2. *Активация и Т-клеток:* после того, как аллоантиген представлен TCR рецепторный комплекс интернализируется, интернализация Т-клеточного рецепторного комплекса активирует нисходящий механизм активации, который включает иммуофиллин и кальциневрин, что, в конечном итоге, приводит к активации ядерного фактора активации Т-клеток. NFAT транслоцируется в ядро и усиливает транскрипцию IL-2. IL-2 играет решающую роль в клональной экспансии Т-клеток.

3. *Воспаление:* клональная экспансия Т-клеток приводит к клеточно-опосредованной цитотоксичности, облегчаемой высвобождением цитокинов и хемокинов, которые рекрутируют воспалительные клетки, такие как нейтрофилы, и приводят к воспалению и разрушению тканей, что при отсутствии лечения может привести к потере трансплантата.

В 1973 году Стайнман и его коллеги обнаружили тип клеток с «звездчатой» формой, или дендритной морфологией, в препаратах адгезивных клеток селезенки и назвали их дендритными клетками (ДК). С тех пор было признано, что ДК представляют собой группу высокогетерогенных популяций клеток, происходящих из миелоидной или лимфоидной линий, которые широко распространены во всех тканях и органах и являются наиболее мощными антигенпредставляющими клетками (АПК) в организме, регулируя как врожденный, так и адаптивный иммунитет и играя важную роль в поддержании самотолерантности в здоровом гомеостазе.

Регуляторные дендритные клетки (RegDCs) сохраняют способность представлять антигены специфическим Т-клеткам и могут также индуцировать периферическую толерантность через различные иммунорегуляторные механизмы. Эти связанные механизмы включают:

- анергию Т-клеток и клональное удаление Т-клеток;
- апоптоз в наивных Т-клетках через увеличение экспрессии Fas (CD95)/FasL и индоламин 2,3-дигидрогеназы (IDO);
- индукцию и расширение регуляторных лимфоцитов, включая Tregs и Bregs;
- производство двойных отрицательных (CD3 [+]
CD4 [-] CD8 [-]) Т-клеток;
- развитие толерантности путём увеличения экспрессии и секреции иммунорегуляторных молекул, таких как противовоспалительные цитокины IL-10, TGF-β, NO и HO-1, индукторы апоптоза PD-L1, PD-L2 и антиген Гла-G (HLA-G), а также фактор некроза опухоли (TNF).

**Регуляция иммунного ответа
и иммуносупрессивная терапия**

Принципы и цели иммуносупрессивной терапии можно разделить на профилактику и лечение кризов отторжения, принцип баланса: то есть повышение выживаемости и снижение побочных эффектов, выбор пожизненной иммуносупрессивной терапии.

С целью минимизации риска отторжения донорского органа применяются лекарственные средства для подавления иммунного ответа. Такие группы, как цитостатики, включающие в себя две подгруппы, – это антиметаболиты (азатиоприн, микофенолат мофетил) и алкилирующие средства (циклофосамид). Селективные ингибиторы синтеза и действия цитокинов – это ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин, такролимус) и mTOR ингибиторы (сиролимус, эверолимус). Препараты моноклональных антител – АТ к ФНО (этанерцепт, инфликсимаб), АТ к рецепторам ИЛ-2 (даклизумаб, базиликсимаб) и другие препараты (иммуноглобулин анти timocитарный, муромонаб CD3, алемтузумаб).

Препарат	Мишень	Механизм действия	Побочные эффекты
Азатиоприн	Cdk2-Fos/ Jun AP-1	Конкурентный антагонист гипоксантина, нарушающий биосинтез нуклеотидов путём снижения количества Т-лимфоцитов, а также, нарушающий синтез иммуноглобулинов	Лейкопения, тромбоцитопения, анемия, Гастроинтестинальные расстройства, гепатотоксичность, панкреатит
Глюкокортикостероиды	IL-1	Взаимодействует с антигенпрезентирующими дендритными клетками, модулирует транскрипцию IL-1, уменьшает количество циркулирующих CD4+ Т-клеток	Сахарный диабет, метаболический синдром, гипертония, ожирение, остеопороз, аваскулярный некроз, задержка роста, кушингоидные признаки, психоз, плохое заживление ран, угнетение функции надпочечников, катаракта
Микофенолат мофетил	Cdk2-Fos/ Jun AP-1	Селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфат-дегидрогеназы, который подавляет синтез гуанозиновых нуклеотидов de novo	Гастроинтестинальные расстройства, кандидоз слизистой оболочки полости рта, миелодепрессия, спонтанный аборт у беременных
Циклофосфамид	Cdk2-Fos/ Jun AP-1	Алкилирующий метаболит с ДНК. В результате происходит замедление продвижения клеток в фазу G2 клеточного цикла	Лейкопения, тромбоцитопения, анемия, нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения
Циклоспорин	FKBP Кальций неврин	Ингибирует активацию кальцинейрина и лимфоцитов в фазе G ₀ или G ₁ клеточного цикла. Таким образом, предотвращается активация Т-лимфоцитов	Гиперурикемия, гиперкалиемиия, гипомagneмиемия, гипергликемия. Гирсутизм, гиперлипидемия, нейротоксичность, нефротоксичность, акне
Такролимус	FKBP кальцинейрин	Комплекс FKBP 12 - такролимус специфически и конкурентно ингибирует кальцинейрин, подавляет образование лимфокинов активацию Т-клеток, экспрессию рецептора интерлейкина-2	Артериальная гипертензия, алопеция, гипергликемия, гиперкалиемиия, гиперлипидемия, нейротоксичность, нефротоксичность
Сиролимус	mTOR-FKBP Cdk2	Подавление активации Т-клеток за счет блокирования Ca ²⁺ -опосредованной и Ca ²⁺ -независимой внутриклеточной передачи сигнала	Гиперлипидемия; нарушение заживления ран, миелосупрессия, протеинурия, метаболический синдром
Эверолимус	mTOR-FKBP Cdk2	Ингибирование внутриклеточного сигнального пути, остановка деления клеток на стадии G ₁ клеточного цикла	Гиперлипидемия, нарушения заживления ран, миелосупрессия, протеинурия
Даклизумаб	IL-2R	Антагонист рецепторов интерлейкина-2 путем связывания с альфа-цепочкой рецептора интерлейкина-2 на поверхности активированных Т-лимфоцитов	Покалывание и судороги в ногах, тревога, головная боль, депрессия, нарушение зрения, головокружение, тремор, бессонница. Ухудшение регенерации кожных покровов
Базиликсимаб	IL-2R	Специфически связывается и блокирует альфа-цепочку рецептора интерлейкина-2 (ИЛ-2Rα), на поверхности активированных Т-лимфоцитов	Гиперкалиемиия, гипокалиемиия, гипергликемия, гиперурикемия, гипофосфатемия, гипокальциемиия, увеличение массы тела, головная боль, тремор, головокружение, дизурия, периферические отеки, отечность, лихорадка, вирусные инфекции, отеки нижних конечностей, астеня, диспноэ, замедление процессов заживления, акне

Препарат	Мишень	Механизм действия	Побочные эффекты
Экулизумаб	C5	Подавляет активность комплемент человека, обладая высокой аффинностью к C5-компоненту из-за чего блокируется расщепление комплемента C5 на образование конечного комплекса c5b-9, предотвращает внутрисосудистый гемолиз	Тромбоцитопения, миелодиспластический синдром, меланома, боль в животе, запор, диарея, периферическое головокружение, дисгевзия, парестезии, дизурия, инфекции верхних дыхательных путей, ЖКТ и мочевыводящих путей, вирусные инфекции, герпес слизистой оболочки полости рта
Муромонаб CD3	CD3	Подавляет пролиферативный процесс и дифференцировку Т-лимфоцитов, которые определяют АГ при помощи TCR. В следствие чего образуется комплекс CD3/TCR, который, взаимодействуя с АГ-презентирующими клетками, стимулирует выброс цитокинов из-за чего не происходит пролиферация Т-лимфоцитов	Лихорадка, озноб, миалгия, тошнота, диарея, лейкопения, апноэ, остановка сердца, внезапный отёк лёгких, асептический менингит, энцефалопатия, анафилактический шок
Иммуноглобулин анти-моцитарный	Т-лимфоциты	Активирует Т-лимфоциты и стимулирует их пролиферацию (одинаковым образом для субпопуляций CD4+ и CD8+) с синтезом интерлейкина-2 и интерферона-γ, и экспрессией CD25	Лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения. Синдрома высвобождения цитокинов
Алемтузумаб	CD 52	Генно-инженерные гуманизированные igg1 каппа моноклональные антитела, специфически связывающиеся с гликопротеином CD52, который экспрессируется на поверхности нормальных и малигнизированных В- и Т-лимфоцитов крови. В последствие это приводит к лизису лимфоцитов	Лимфопения, лейкопения, включая нейтропению Диффузный токсический зоб (Базедова болезнь), гипертиреоз, гипотиреоз; синдром высвобождения цитокинов

При трансплантации печени не характерно острое отторжение, и оно встречается значительно реже, чем у других имплантированных органах, поэтому иммуносупрессивная терапия включает намного меньше компонентов и зачастую сводится к пожизненному применению такролимуса. И в современной трансплантологии печени это является базовым препаратом выбора, используемый в пред- и постоперационном периоде. Но при этом врачам-трансплантологам необходимо учитывать тот факт, что от такролимуса появляются серьёзнейшие осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, поэтому для всех лиц, явившихся реципиентами печени, необходимо диспансерное наблюдение у специалистов соответствующего профиля для контроля состояния.

Иммунологическая толерантность после ТП

Одной из проблем современной трансплантологии является наличие осложнений от применяемой пациентами иммуносупрессивной терапии. Так, согласно статистике, предоставляемой в исследованиях, наиболее грозные осложнения от иммуносупрессии – это малигнизация, инфекционные осложнения, кардиоваскулярные и нефрологические проблемы из-за чего средняя выживаемость пациентов снижается с каждым вторым годом после пересадки на 5-10% и спустя 20 лет по оценкам различных исследований достигает 40-60% выживаемости. Поэтому на сегодня всё большее количество трансплантологов задаются вопросом о том, как наиболее максимально оградить и отдалить своих пациентов от возможных осложнений ИСТ. Данная проблема стимулирует научное сообщество к поиску нового решения, ведь первоочередной задачей при

любой трансплантации органа является разработка новейших лечебных способов, которые не будут ставить под угрозу иммунную систему и будут предотвращать аллогенное повреждение тканей. На основании этого основное направление, которое сегодня изучается более детально – это роль иммунотолерантности после трансплантации органов.

Под толерантностью иммунной системы подразумевают специфическое иммунологическое отсутствие ответа на антигены, при том, что данный ответ сохраняется на другие виды антигенов. В качестве физиологического примера, иммунотолерантность – это тот процесс, который обуславливает отсутствие агрессии по отношению к собственным тканям организма, из-за чего происходит дифференцировка всего на «своё» и «чужое».

Основной задачей по формированию иммуннотолерантности является отсутствие надёжной индукции толерантности на чужеродные антигены. Но историческая справка свидетельствует о том, что сама возможность индукции реальна. Так, ещё в 1945 году Дж. Оуэн совершил открытие устойчивого химеризма эритроцитов телят-близнецов, когда обнаружил у них сращение сосудов пуповины в эмбриональном периоде. В последствие, в начале 50-х годов, были опубликованы результаты исследований искусственной индукции иммунотолерантности. Эксперимент проводился на мышах и его суть состояла в том, что в период эмбрионального развития мышей им вводили суспензию, содержащую клетки из других органов. Затем на 6-8 неделе им пересаживали кожный лоскут от мышей, чьи клетки использовали для стимуляции иммуннотолерантности. Как итог, реакции отторжения пересаженного трансплантата кожи не наблюдалось, в отличие от

контрольной группы, где реакция наступила на 10 неделе. В дальнейшем, в истории развития иммунотолерантности в трансплантологии, были осуществлены различные исследования как с положительными, так и с отрицательными результатами, но все они не оказались прорывными. Однако наибольшее внимание стоит уделить исследованию, проходившему в 2003 году Старзлом и его коллегами, которые опубликовали результаты клинического испытания, где они применили толерогенный иммуносупрессивный протокол относительно 82 взрослых реципиентов трансплантатов почки, печени, поджелудочной железы и кишечника. Протокол основывался на гипотезе, что в большинстве случаев можно избежать необходимости в постоянном высокодозном иммуносупрессивном лечении с помощью сильного лимфоцитоплетизирующего режима до трансплантации, за которым следует монотерапия низкой дозой такролимуса. Целью индукционного лечения было удаление клонов иммунных клеток реципиента, которые могли вызвать отторжение трансплантата до контакта с чужеродными донорскими антигенами. Минимизация поддерживающей ИСТ была направлена на дальнейшее уменьшение антидонорского ответа с обширным лечением, чтобы предотвратить необратимое повреждение трансплантата.

Спустя 18 месяцев после трансплантации односторонние показатели выживаемости пациентов и трансплантатов составили 95% и 82% соответственно, морбидность, связанная с ИСТ, была практически устранена, и 48 из 72 выживших реципиентов получали монотерапию такролимусом. Результаты были описаны как революционные, поскольку 25 из 39 (64%) реципиентов почечных трансплантатов, 12 из 17 (70%) печёночных трансплантатов, 5 из 12 (42%) трансплантатов поджелудочной железы, а также 6 из 11 (54%) кишечных трансплантатов получали монотерапию с интервалами в момент подготовки рукописи. Хотя тот факт, что ни один пациент не мог быть отменён от ИСТ, представляет собой вопрос и подвергает сомнению рабочую гипотезу, ведь значительное уменьшение ежедневной дозы ИСТ должно быть рассмотрено как выдающееся достижение по двум причинам: оно было достигнуто после трансплантации органов, считающихся высокоиммуногенными; оно привело к значительному уменьшению морбидности, связанной с ИСТ. Важно отметить, что другие протоколы, основанные на аналогичной стратегии, то есть лимфоцитоплетии, за которой следует низкодозное ИСТ, были описаны ранее для реципиентов почечных трансплантатов.

В практике хирурга-трансплантолога печени операционная толерантность после пересадки отражает способность трансплантата уменьшить или изменить иммунный ответ хозяина. Если трансплан-

тат не может достичь операционной толерантности, это означает, что он уязвим перед иммунным ответом хозяина.

На сегодняшний день имеются потенциальные биомаркеры толерантности в трансплантации печени, которые могут заранее предсказать то, как пройдёт приживление органа в организме реципиента, но, к сожалению, данные маркеры на данный момент не используются в широкой практике в силу малого количества доказательств и опыта трансплантологов из разных стран, но упомянуть их стоит:

- Интрагепатические транскрипты IL-4, которые ниже в толерантных ратных трансплантатах печени.
- МикроРНК (миРНК), такие как миРНК-146a, миРНК-15b, миРНК-223, миРНК-23a, миРНК-27a, миРНК-34a и миРНК-451, которые повышены в толерантных мышиних трансплантатах печени.
- Новый набор генов, включая лектин галактоз-связывающий растворимый 1, фибриногеноподобный белок 2 (FGL2), CD39, фосфодиэстеразу 3B, убийственный клеточный рецептор G1 (KLRG1), FOXP3 и TGFβ, которые повышены в толерантных мышиних трансплантатах печени.
- Гены, такие как FOXP3, PD1, PDL1 и TIM3, которые временно повышены в биопсиях печени от пациентов, успешно прекративших иммунодепрессивную терапию.
- Интрагепатические уровни транскриптов PD1, пируват формиллиазы 1 (PFL1), IL-10 и супрессора цитокиновой сигнализации 1 (SOCS1), которые ассоциированы с операционной толерантностью у пациентов с основным воспалительным повреждением печени, вызванным вирусом гепатита С.

Методы достижения иммунотолерантности в современной трансплантологии

Цитируя британского хирурга Роя Кална, совершившего в 1968 году первую в Европе успешную операцию по пересадке печени: «есть три пути достижения иммунотолерантности, но ни один из них неизвестен». И потому, что ни один путь появления внезапной толерантности иммунной системы к трансплантированному органу неизвестен, все трансплантологи мира направляют усилия на его поиск.

Наиболее широкое распространение приняла теория об иммуномодулирующей клеточной терапии. Иммуномодулирующая клеточная терапия предназначена улучшить качество, как и увеличить срок жизни людей, перенёсших трансплантацию органов. В теории это достижимо за счёт двух механизмов, а именно за счёт выработки донор-специфической толерантности к пересаженному органу, либо за счёт непосредственной индукции снижения иммунного ответа на аллоантигены.

Данный вид терапии основывается на использовании гемопоэтических и мезенхимальных стволо-

вых клеток костного мозга, а также регуляторных дендритных клетках и В-регуляторных лимфоцитов, регуляторных макрофагов. Но сама методика применения различных клеточных суспензий сегодня не имеет стандартов. Обусловлено это тем, что основная задача состоит в том, чтобы обучить иммунитет реципиента тому, чтобы не происходило агрессивных реакция по отношению к пересаженному органу. В чистой теории это работает так, что происходит доставка толеризирующего антигена дендритной клетки, как пример, который участвует в образовании толерогенных дендритных клеток, то есть происходит замена дендритных клеток реципиента на дендритные клетки донора. Но на практике данная методика крайне слабо работает и никак не может характеризоваться стабильным лечебным эффектом. Основная проблема состоит в том, что на текущий момент не имеется достаточного опыта применения такой специфической терапии. Так, например, такие факторы, как фенотип используемых клеток, их источник получения (от донора или от реципиента), устойчивость клеток в провоспалительных условиях, периоды времени наиболее высокого эффекта при введении суспензии клеток. Поэтому проводятся обширные исследования, посвящённые данной тематике для формирования доказательности лечебного эффекта и стандартизации применения их в современной трансплантологии.

Наиболее актуальным считают использование гемопоэтических клеток донора, ибо с ними напрямую связано явление химеризма. Суть заключается в том, что происходит полное заселение костного мозга и тимуса реципиента стволовыми клетками. Но такой результат возможен только при заранее сделанной миелоабляции определенной интенсивности. Благодаря этому происходит образование пространств, которые как раз-таки используются для заселения клетками с последующим приживлением. Точно такой же механизм связан и с заселением клеток в тимусе, что в конечном счёте опосредует механизм образования Т-лимфоцитов с донорскими аллоантигенами. Однако также возможна пересадка костного мозга донора, но обязательным условием будет являться совместимость по системе HLA. Такие оперативные вмешательства проводились, и, действительно, в ранний послеоперационный период ИСТ не применялась, но более отсроченных данных не имеется, так как это обусловлено огромной редкостью подобных вмешательств. При этом важно учитывать тот факт, что наиболее лучший выбор трансплантата будет входить в категорию посмертного донорства, в связи чем возникает проблема, связанная с неполной совместимостью по системе HLA. Опыт подобных вмешательств имеется в Гарвардском университете в Бостоне, но он отражён только в пересадке почки. Отчасти эти

данные имеют большее значение, чем данные после пересадки печени, ибо почка является наиболее иммунотсепцифичным органом, нуждающемся в комбинационной терапии различных групп препаратов. У них сформирован протокол, согласно которому в предтрансплацинарном периоде проводится не сильная миобляция с последующим назначением циклофосаида и индукционной терапии антителами к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов. При этом за день и на следующий день после пересадки реципиенту вводят циклоспорин и антитела к поверхностным рецепторам к Т-лимфоцитам CD-2. В сам же день пересадки вводят гемопоэтические клетки донора. Послеоперационный период характеризуется постепенным снижением ИСТ с последующей её отменой на 8-14 месяце. По данным на май 2013 года имеются сведения о том, что лишь у одного пациента не наблюдается отклонений после 10 лет, в остальных же случаях у одного пациента после 9 лет началась хроническая реакция отторжения, а у двух пациентов спустя 5 и 7 лет после трансплантации начался процесс дисфункции почки. Полученные результаты отлично отражают потенциальную возможность к индукции иммунотолерантности в организме реципиента. Однако эти случаи интересны тем, что в организме реципиента продуцировались антитела HLA II против донорского органа, но имело место не отвлекаемость Т-лимфоцитов на донорский антиген *in vitro*. Также была отмечена важная роль Трег-клеток в формировании иммунотолерантности. Было сформировано предположение, что в результате кооперации центральной и периферической иммунной системы происходят процессы, направленные на формирование и поддержание толерантности.

Если затрагивать современные имеющиеся данные касательно трансплантации печени, то их количество будет не так велико относительно темы иммунотолерантности. Связано это с тем, что печень – орган более сложный в своей структуре и выполняет ряд жизненно необходимых функций в организме. Этот основной факт не позволяет проводить клинические испытания, подобные Гарвардскому университету, но уже точно известно, что в донорской печени существенную роль играют её же иммунные клетки, так как они за счёт хемизма способствуют возникновению толерантности, а также влияет тот факт, что печень является инактиватором АТ, чем и обусловлено её возможное отторжение, ибо оно происходит только за счёт иммунноклеточного ответа. При этом считается, что печень непосредственно принимает участие в формировании иммунологической толерантности для других органов в случаях комбинированной трансплантации (печень-почка или печень-кишечник).

Перспективы и современные тренды иммунотолерантности при трансплантации печени

Как уже проговаривалось выше, современная индукционная и поддерживающая иммуносупрессивная терапия при трансплантации любых органов в отсроченном периоде с большой вероятностью даст серьёзные осложнения. На фоне этого, исследование способов достижения иммунотолерантности является основной задачей современной трансплантологии, ведь самым большим плюсом будет являться то, что пациенту не понадобится применять пожизненную терапию, которая рано или поздно вызовет у него осложнения.

Что касается специфичной для нас темы, а именно трансплантации печени, то каковы последствия использования иммуносупрессивных препаратов у пациентов в контексте летального исхода? Наибольшее количество летальных исходов или ретрансплантаций приходится на ранний послеоперационный период. Около 60% пациентов погибают вследствие инфекционных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Причём прогрессия нозологий очень стремительная, и в таких ситуациях врачу-трансплантологу необходимо корректировать назначенную терапию, но проблема состоит в том, что не существует определённых стандартов в курации таких пациентов, ведь нужно найти идеальный баланс между защитными функциями по отношению к появившемуся заболеванию и не допустить реакции отторжения трансплантата, при этом соблюсти индивидуальность иммунитета каждого пациента. Поэтому вопрос иммунотолерантности стоит весьма остро, и та организация, либо человек, который впервые предоставит доказательность такого подхода, сделает серьёзный шаг в трансплантологии.

Но иммунная система чрезвычайно сложна. Основной трудностью достижения иммунной толерантности является отсутствие понимания того, какой тип толерантных клеток или какой механизм для этого нужно сформировать. Можно предположить, что необходимо рассматривать комплексный подход, проявляемый в сочетании разных иммунных клеток и препаратов. Как пример, разработка маркеров иммунологического надзора и толерантности также являются критически важным, ибо может позволить разработать персонализированные программы индукции толерантности для реципиентов трансплантатов и соответственно с отменой иммунодепрессивных препаратов, или способствовать обнаружению реакции отторжения органа, инфекции или опухоли, что необходимо выявлять у всех людей с пересаженными органами.

Обсуждение

Целью идентификации спонтанно толерантных пациентов является характер регуляторного состо-

яния и идентификация других пациентов, которые могут быть успешно отменены, а также информирование интервенций для индукции толерантности. Однако, несмотря на самые оптимистические прогнозы, только небольшая доля кандидатов становится толерантными. Реципиенты педиатрической LDLT с частичным совпадением HLA не представляют общей популяции из-за получения органа с частичным совпадением HLA в момент, когда иммунная система ещё не полностью развилась.

Чтобы лучше понять, как достигается иммунная толерантность, необходимо исследовать иммунные ответы у взрослых пациентов, которые получили трансплантацию печени с полным несоответствием HLA. Кроме того, необходимо изучить, как сопутствующие заболевания, такие как иммунологические и вирусные заболевания печени, влияют на возможность развития операционной толерантности.

Новые техники, такие как определение аллореактивного Т-клеточного репертуара на генетическом уровне, могут помочь понять, как достигается операционная толерантность и идентифицировать пациентов, которые могут быть отменены с иммунодепрессии.

В настоящее время нет доказательств того, что какой-либо конкретный иммуносупрессивный протокол в трансплантации печени более вероятно приведёт к успешному развитию толерантности после трансплантации. Наиболее широко используемый иммуносупрессивный протокол в США для трансплантации печени основан на такролимусе, и комбинация такролимуса и микофенолата мофетила была связана с наиболее благоприятными исходами после трансплантации печени. Однако агенты, истощающие антитела, такие как тимоглобулин или алемтузумаб, не были широко использованы после трансплантации печени из-за повышенного риска инфекции у этих пациентов, которые уже имеют более высокий риск инфекции, чем реципиенты трансплантатов почки. Хотя периферическое истощение иммунных клеток может предложить преимущество в последующем развитии толерантности, и эта стратегия оценивается в текущих испытаниях, риск истощения может перевесить потенциальную пользу у пациентов с трансплантацией печени.

Заключение

Несомненно, отказ от иммуносупрессивной терапии является блестящей перспективой для реципиентов не только печени, но и других донорских органов, поэтому с будущим развитием междисциплинарных и многофакторных исследований применение различных новых экспериментальных методов может предоставить больше возможностей и теоретического руководства для поиска пути достижения толерантности при трансплантации печени.

Литература [References]

- 1 Zhou AW, Jin J, Liu Y. Cellular strategies to induce immune tolerance after liver transplantation: Clinical perspectives. *World J Gastroenterol*. 2024 Apr 7;30(13):1791-1800. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i13.1791>. PMID: 38659486; PMCID: PMC11036497.
- 2 Zarrinpar A, Busuttil RW. Liver transplantation: past, present and future. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jul;10:434-440.
- 3 Meirelles Júnior R.F, Salvalaggio P, Rezende MB de et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13:149-152.
- 4 Lee JH, Lee SK, Lee HJ, Seo JM, Joh JW, Kim SJ, Kwon CH, Choe YH. Withdrawal of immunosuppression in pediatric liver transplant recipients in Korea. *Yonsei Med J*. 2009 Dec 31;50(6):784-8. <https://doi.org/10.3349/ymj.2009.50.6.784>. Epub 2009 Dec 18. PMID: 20046418; PMCID: PMC2796404.
- 5 Lin NC, Wang HK, Yeh YC, Liu CP, Loong CC, Tsai HL, Chen CY, Chin T, Liu C. Minimization or withdrawal of immunosuppressants in pediatric liver transplant recipients. *J Pediatr Surg*. 2015 Dec;50(12):2128-33. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.08.043>. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26377868.
- 6 Wozniak L.J., Venick R.S., Naini B.V., Scapa J., Hickey M.J., Rossetti M., et al. Operational Tolerance Is Not Always Permanent: A 10-Year Prospective Study in Pediatric Liver Transplant Recipients, Liver Transplantation, Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society, 2022.
- 7 Pérez-Escobar J, Jimenez JV, Rodríguez-Aguilar EF, Servín-Rojas M, Ruiz-Manriquez J, Safar-Boueri L, Carrillo-Maravilla E, Navasa M, García-Juárez I. Immunotolerance in liver transplantation: a primer for the clinician. *Ann Hepatol*. 2023 Jan-Feb;28(1):100760. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2022.100760>. Epub 2022 Sep 28. PMID: 36179797.
- 8 Montano-Loza AJ, Rodríguez-Pera'lvarez ML, Pageaux GP, Sanchez-Fueyo A, Feng S. Liver transplantation immunology: immunosuppression, rejection, and immunomodulation. *J Hepatol*. 2023 Jun;78:1199-1215.
- 9 Nakajima I, Tsukimura T, Ono T, Shiga T, Shitara H, Togawa T, Sakuraba H, Miyaoka Y. In Vivo Delivery of Therapeutic Molecules by Transplantation of Genome-Edited Induced Pluripotent Stem Cells. *Cell Transplant*. 2023 Jan-Dec;32:9636897231173734. <https://doi.org/10.1177/09636897231173734>. PMID: 37183961; PMCID: PMC10186575.
- 10 Safinia, Niloufar & Grageda, Nathali & Scottà, Cristiano & Thirkell, Sarah & Fry, Laura & Vaikunthanathan, Trishan & Lechler, Robert & Lombardi, Giovanna. (2018). Cell Therapy in Organ Transplantation: Our Experience on the Clinical Translation of Regulatory T Cells. *Frontiers in Immunology*. 9. 10.3389/fimmu.2018.00354.
- 11 Lee BT, Fiel MI, Schiano TD. Antibody-mediated rejection of the liver allograft: An update and a clinico-pathological perspective. *J Hepatol*. 2021 PMID: 34343613 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.07.027>
- 12 Герасимова О.А., Боровик В.В., Марченко Н.В., Тилеубергенов И.И. Толерантность и минимизация иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021;23(3):162-170. Gerasimova O.A., Borovik V.V., Marchenko N.V., Tileubergenov I.I. Tolerance and minimization of immunosuppressive therapy after liver transplantation. *Bulletin of Transplantology and artificial organs*. 2021;23(3):162-170. (In Russ). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-162-170>
- 13 Ronca V, Wootton G, Milani C, Cain O. The immunological basis of liver allograft rejection. *Front Immunol*. 2020 Sep 2;11:2155.
- 14 Abdelmalek MF, Humar A, Stickel F, et al. Sirolimus conversion regimen versus continued calcineurin inhibitors in liver allograft recipients: a randomized trial. *Am J Transplant*. 2012 Mar;12: 694-705.
- 15 Rodríguez-Pera'lvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, Burroughs AK. Tacrolimus trough levels, rejection and renal impairment in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2012 Oct;12:2797- 2814.
- 16 Dunkelberg JC, Trotter JF, Wachs M, et al. Sirolimus as primary immunosuppression in liver transplantation is not associated with hepatic artery or wound complications. *Liver Transplant*. 2003 May 1;9:463-468.
- 17 Alcaide ML, Abbo L, Pano JR, et al. Herpes zoster infection after liver transplantation in patients receiving induction therapy with alemtuzumab. *Clin Transplant*. 2008;22:502-507.
- 18 Gama JFG, Cardoso LMDF, Bisaggio RDC, Lagrota-Candido J, Henriques-Pons A, Alves LA. Immunological Tolerance in Liver Transplant Recipients: Putative Involvement of Neuroendocrine-Immune Interactions. *Cells*. 2022 Jul 29;11(15):2327. <https://doi.org/10.3390/cells11152327>. PMID: 35954171; PMCID: PMC9367574.
- 19 Ossami Saidy RR, Postel MP, Pflüger MJ, Schoening W, Öllinger R, Gül-Klein S, Schmelzle M, Tacke F, Pratschke J, Eurich D. Minimization of Immunosuppressive Therapy Is Associated with Improved Survival of Liver Transplant Patients with Recurrent Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 31;13(7):1617. <https://doi.org/10.3390/cancers13071617>. PMID: 33807392; PMCID: PMC8037838.
- 20 Rodríguez-Pera'lvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013 Dec 1;59:1193-1199.
- 21 Russell G, Graveley R, Seid J, al-Humidan AK, Skjodt H. Mechanisms of action of cyclosporine and effects on connective tissues. *Semin Arthritis Rheum*. 1992 Jun;21(6 suppl 3):16-22.
- 22 Klitmalm GB, Nashan B. The role of mTOR inhibitors in liver transplantation: reviewing the evidence. *J Transplant*. 2014;2014 845438.
- 23 Kirk AD. Induction immunosuppression. *Transplantation*. 2006 Sep 15;82:593.
- 24 Wiesner R, Rabkin J, Klitmalm G, et al. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2001 May;7:442- 450.
- 25 Molinari M, Berman K, Meeberg G, et al. Multicentric outcome analysis of sirolimus-based immunosuppression in 252 liver transplant recipients. *Transpl Int*. 2010 Feb;23:155-168.
- 26 Anoop P, Wotherspoon A, Matutes E. Severe liver dysfunction from hepatitis C virus reactivation following alemtuzumab treatment for chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2010 Feb;148:484-486.
- 27 Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D, Soin AS. Acute and chronic rejection after liver transplantation: what a clinician needs to know. *J Clin Exp Hepatol*. 2017 Dec;7:358-366.
- 28 Donnelly JP, Locke JE, MacLennan PA, et al. Inpatient mortality among solid organ transplant recipients hospitalized for sepsis and severe sepsis. *Clin Infect Dis*. 2016 Jul 15;63:186-194.
- 29 Shepshelovich D, Tau N, Green H, et al. Immunosuppression reduction in liver and kidney transplant recipients with suspected bacterial infection: a multinational survey. *Transpl Infect Dis*. 2019 Oct;21.

Авторская справка**Аносова Екатерина Юрьевна**

Врач – клинический ординатор центра трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

ORCID 0000-0002-0241-1298

Вклад автора: подготовка концепции работы.

Полудкин Иван Алексеевич

Студент 5 курса лечебного факультета, Рязанский медицинский университет им. академика И.П. Павлова.

ORCID 0000-0001-9002-1101

Вклад автора: написание текста работы.

Казымов Бахтияр Иسمетович

Врач-хирург, научный сотрудник центра трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; ассистент кафедры хирургических болезней, Московский медицинский университета «Реавиз».

ORCID 0000-0001-5723-4818

Вклад автора: подготовка выводов и заключения.

Author's reference**Ekaterina Yu. Anosova**

Clinical resident of the liver transplantation Center, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine.

ORCID 0000-0002-0241-1298

Author's contribution: preparation of the concept of work.

Ivan A. Poludkin

5th year student of the Faculty of Medicine, Ryazan Medical University named after academician I.P. Pavlov.

ORCID 0000-0001-9002-1101

Author's contribution: writing the text of the work.

Bakhtiyar I. Kazymov

Surgeon, researcher at the Liver Transplantation Center, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine; Assistant of the Department of Surgical Diseases, Moscow Medical University "Reaviz".

ORCID 0000-0001-5723-4818

Author's contribution: preparation of conclusions.