



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.14.1.026>
УДК 616.36-089.843:616.25-003.219-085.37



Матюшко В.А.¹, Соколов-Воропаев А.А.¹✉, Матюшко Т.С.¹, Фролова М.А.¹,
Смольникова В.В.¹, Красько О.В.², Искров И.А.³, Руммо О.О.¹

¹ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Беларусь

² Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук
Беларуси, Минск, Беларусь

³ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Иммунологическая характеристика субпопуляции В- и Т-лимфоцитов у реципиентов трансплантированной печени как теоретическое обоснование сроков вакцинации

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Матюшко В.А. – концепция, дизайн и написание статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, подготовка статьи к опубликованию; Соколов-Воропаев А.А. – концепция, дизайн и написание статьи, анализ и интерпретация результатов, подготовка статьи к опубликованию; Матюшко Т.С. – концепция, дизайн и написание статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, подготовка статьи к опубликованию; Фролова М.А. – предоставление материалов исследования; Смольникова В.В. – предоставление материалов исследования, обработка данных, анализ и интерпретация результатов; Красько О.В. – обработка данных, анализ и интерпретация результатов; Искров И.А. – участие в написании статьи, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение статьи; Руммо О.О. – участие в написании статьи, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение статьи.

Этическое заявление: исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Информированное согласие: до включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие.

Подана: 25.10.2024

Принята: 31.01.2025

Контакты: monkey192@mail.ru

Резюме

Введение. Вакцинация является наиболее эффективным и экономически выгодным методом профилактики инфекционных заболеваний у здоровых людей. Однако реакция организма на вакцины с последующей защитой от инфекционных заболеваний зависит от функционирования иммунной системы. Несмотря на текущие рекомендации, подчеркивающие важность вакцинации для кандидатов на процедуру трансплантации печени и реципиентов после трансплантации печени, реальность говорит об обратном: эта цель далека от достижения.

Цель. Изучить динамику наиболее значимых иммунологических параметров у пациентов после трансплантации печени для формирования алгоритма вакцинации.

Материалы и методы. В когортное проспективное исследование (2018–2020) были включены взрослые пациенты, которым с 2018 по 2020 год выполнена ортотопическая трансплантация печени на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». Всем пациентам выполнялось иммунофенотипическое исследование периферической крови методом восьмицветной

проточной цитофлуориметрии на аппарате FACS Canto II (Becton Dickinson, США), оснащенном тремя лазерами, на день +30, день +60, день +90, день +110 и день +180 после трансплантации печени. За первичные конечные точки в анализе были приняты изменения от исходного уровня исследуемых параметров.

Результаты. Полученные данные позволяют планировать введение Т-зависимой вакцины на 30-е сутки у реципиентов трансплантата печени, а В-зависимой вакцины – на 90–110-й дни с перспективой внесения изменений в календарь вакцинации на основе иммунологических параметров.

Заключение. Актуальным является проведение исследования с изучением частоты пневмотропных инфекций и оценки эффективности вакцинопрофилактики среди реципиентов трансплантата печени.

Ключевые слова: трансплантация печени, вакцинопрофилактируемые инфекции, иммуносупрессия, пневмококковая инфекция, грипп, SARS-CoV-2, иммунофенотипирование периферической крови

Matushka V.¹, Sokalav-Varapayev A.¹✉, Matushka T.¹, Fralova M.¹, Smolnikava V.¹, Krasko O.², Iskrov I.³, Rummo O.¹

¹ Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

² United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

³ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Immunological Characteristics of the B- and T-lymphocyte Subpopulation in Liver Transplant Recipients as a Theoretical Justification for the Timing of Vaccination

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Matushka V. – concept, design and writing of the article, collection and processing of data, analysis and interpretation of results, preparation of the article for publication; Sokalav-Varapayev A. – concept, design and writing of the article, analysis and interpretation of results, preparation of the article for publication; Matushka T. – concept, design and writing of the article, collection and processing of data, analysis and interpretation of results, preparation of the article for publication; Fralova M. – provision of research materials; Smolnikava V. – provision of research materials, data processing, analysis and interpretation of results; Krasko O. – data processing, analysis and interpretation of results; Iskrov I. – participation in writing the article, critical revision of the article for significant intellectual content, final approval of the article; Rummo O. – participation in writing the article, critical revision of the article for significant intellectual content, final approval of the article.

Ethics statement: the study was carried out in accordance with the Good Clinical Practice standards and the principles of the Declaration of Helsinki.

Informed consent: written informed consent was obtained from all participants prior to enrollment in the study.

Submitted: 25.10.2024

Accepted: 31.01.2025

Contacts: monkey192@mail.ru

Abstract

Introduction. Vaccination is the most effective and cost-effective method of preventing infectious diseases in healthy people. However, the response to vaccines followed



by protection against infectious diseases depends on the functioning of the immune system. Despite current recommendations emphasizing the importance of vaccination for liver transplant candidates and recipients after liver transplantation, the reality suggests the opposite: this goal is far from being achieved.

Purpose. To study the dynamics of the most significant immunological parameters in patients after liver transplantation to form a vaccination algorithm.

Materials and methods. The cohort prospective study (2018–2020) were included 60 adult patients who was observed orthotopic liver transplantation (OTLT) from 2018 to 2020 on the basis of Minsk Scientific Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology. All patients were observed immunophenotypic peripheral blood examination using eight-color flow cytometry on a FACS Canto II device (Becton Dickinson, USA) equipped with three lasers on day +30, day +60, day +90, day +110 and day +180 after liver transplantation. A statistically significant difference in changes from the initial level of the studied parameters in the groups was accepted as the primary outcome in the analysis.

Results. The obtained data make it possible to plan the introduction of a T-dependent vaccine on the 30th day among liver transplant recipients, and a B-dependent vaccine on days 90–110 with the prospect of making changes to the vaccination schedule based on immunological parameters.

Conclusion. It is relevant to conduct a study examining the frequency of pneumotropic infections and evaluating the effectiveness of vaccination among liver transplant recipients.

Keywords: liver transplantation, vaccine preventable diseases, immunosuppression, pneumococcal disease, influenza, SARS-CoV-2, immunophenotyping of peripheral blood

■ ВВЕДЕНИЕ

Хронические болезни печени ассоциированы с полным повреждением иммунной системы, например, цирроз-ассоциированным синдромом иммунной дисфункции, приводящим к повышенному риску развития инфекций, которые являются причиной острой печеночной недостаточности и смерти [1]. В настоящее время трансплантация печени является основной терапевтической опцией для конечных стадий болезней печени и локализованной гепатоцеллюлярной карциномы. Риск инфекций возрастает в предтрансплантационном периоде и становится максимальным в течение 6 месяцев после трансплантации печени в связи с интенсивным режимом иммуносупрессивных препаратов для профилактики отторжения трансплантата [2]. Для поддержания общего состояния здоровья населения в целом, а также пациентов с циррозом печени и реципиентов после трансплантации печени вакцинация является важнейшей профилактикой респираторных инфекций, представляющих опасность среди данной категории пациентов, включая новую коронавирусную инфекцию, пневмококковую инфекцию или грипп [3]. Однако современные зарубежные клинические руководства основываются на весьма малом наборе данных относительно эффективности вакцинации в когорте реципиентов после трансплантации солидных органов [3–8]. Необходимо учитывать баланс между снижением эффективности вакцин у иммуносупрессивных пациентов, ускоренной потерей титров

антител, динамикой иммуносупрессии в перитрансплантационном периоде и противопоказания к введению живых аттенуированных вакцин после трансплантации печени.

Цирротическое повреждение печени ассоциировано с дисфункцией иммунного ответа [1], который связан с:

- разрушением и шунтированием внутripеченочной эндотелиальной системы, препятствующей выведению бактерий и токсинов;
- нарушением врожденного иммунитета с повреждением функции мобилизации, фагоцитоза и периода полураспада нейтрофилов и макрофагов, а также нарушением печеночного синтеза системы комплемента;
- дисфункцией специфического иммунитета и уменьшением синтеза иммуноглобулинов.

Гиперспленизм может косвенно влиять на иммунный ответ, вызывая нейтропению и нарушение фагоцитоза. Кроме того, иммунные и циркуляторные нарушения при циррозе печени повышают выраженность проявлений инфекций, что приводит к высокому риску развития сепсиса, септического шока, полиорганной недостаточности и смерти пациента [9]. Также иммунная дисфункция потенциально усиливается при хроническом употреблении алкоголя и неправильном питании, часто встречающихся среди данной категории пациентов [10, 11].

В посттрансплантационном периоде наиболее выраженные изменения иммунного статуса наблюдаются в первые шесть месяцев, что связано с применением протоколов индукции и последующей поддерживающей иммуносупрессии [12].

Общие принципы вакцинации иммуносупрессивных пациентов [7]:

- повышенная частота и тяжесть вакцинопрофилактируемых инфекций требуют специальных рекомендаций по иммунизации;
- снижение иммуногенности вакцин и ускоренная потеря защиты может потребовать применения специальных схем вакцинации с дополнительными бустер-дозами;
- имеются противопоказания к применению живых ослабленных вакцин после трансплантации с учетом риска развития активной инфекции, вызванной вакциной.

Проведенное американскими исследователями ретроспективное исследование показало, что с 2016 по 2020 год среди реципиентов печени вакцинопрофилактируемые инфекции были диагностированы у 13,5% пациентов. Наиболее частой вакцинопрофилактируемой инфекцией оказался грипп (10,7%), на втором месте – пневмококковая инфекция (2,7%). Частота смертности, переводов в отделение интенсивной терапии и острого повреждения почек были выше в группе вакцинопрофилактируемых инфекций [13].

Пневмония – одно из самых частых инфекционных осложнений трансплантации, которое возникает у 5–38% посттрансплантационных пациентов [14–19]. Примечательно, что пневмонии приводят к более чем 50%-ной смертности среди пациентов после трансплантации печени [20] и вызывают беспокойство клиницистов в связи с увеличением числа таких пациентов.

Основным этиологическим агентом внебольничной пневмонии является *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*). Внебольничная пневмония при циррозе печени чаще бывает бактериемической, полисегментарной, сопровождается



неврологической, почечной или полиорганной недостаточностью и осложняется септическим шоком [21]. Кроме иммуносупрессии, вызванной циррозом печени, тяжесть состояния обусловлена недостаточной элиминацией *S. pneumoniae* у данных пациентов [22]. Частота развития пневмококковой инфекции среди реципиентов печени составляет 354 случая на 100 000 человек в год, в то время как в общей популяции частота пневмококковой инфекции составляет 11,5 случая на 100 000 человек в год [23]. Иммунный ответ на липополисахаридную пневмококковую вакцину у иммунодефицитных пациентов реализуется Т-независимым В-клеточным путем, что свидетельствует о низкой иммуногенности, а иммунный ответ на конъюгированную пневмококковую вакцину основан на Т-зависимой (CD4+) активации В-клеток, что позволяет применять конъюгированную пневмококковую вакцину у пациентов с иммунодефицитом [24]. Специфических данных по вакцинации реципиентов, перенесших трансплантацию печени и получающих иммуносупрессивную терапию, в литературе не имеется.

Вирус гриппа приводит ко множеству осложнений, включая пневмонию, миокардит, перикардит, нефрит, менингит, энцефалит, данные осложнения могут привести к летальному исходу. У пациентов с циррозом печени, ожидающих трансплантацию печени, после перенесенного гриппа также может развиваться острая печеночная недостаточность [25]. Иммуногенность противогриппозных вакцин у пациентов с хроническими заболеваниями печени изучена недостаточно. Частота гриппоподобных заболеваний, осложнений и подтвержденного гриппа была ниже у 198 пациентов с циррозом печени, вакцинированных трехвалентной вакциной, по сравнению со 113 непривитыми пациентами [26]. В проспективном мультицентровом исследовании (клиника Мэйо) было установлено, что ежегодная вакцинация против гриппа была связана со значительным снижением тяжести гриппа у реципиентов после трансплантации печени [27]. Современные международные клинические рекомендации по вакцинации реципиентов органов и тканей содержат информацию о необходимости ежегодной вакцинации против сезонного гриппа данных пациентов с использованием доступной в настоящее время четырехвалентной вакцины [3–8].

Во время пандемии коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) было исследовано влияние SARS-CoV-2 на течение хронических заболеваний печени [28]. Среди пациентов с декомпенсированным циррозом печени и SARS-CoV-2-инфекцией, а также реципиентов печени с SARS-CoV-2-инфекцией была выше частота госпитализации, направления в отделения интенсивной терапии и летального исхода [29]. Вакцинация против SARS-CoV-2-инфекции является эффективной мерой как для профилактики инфекции, так и для предотвращения развития тяжелых осложнений. В крупном международном проспективном исследовании, проведенном в четырех странах (Англия, Германия, Италия, Испания) в 2022–2023 годах, демонстрируют высокую иммуногенность вакцины у пациентов с хроническими заболеваниями печени, являющимися потенциальными кандидатами для трансплантации печени, и низкую иммуногенность у пациентов, перенесших трансплантацию печени, причем титры антител анти-SARS-CoV-2 напрямую зависели от интенсивности иммуносупрессии. Тяжелое течение коронавирусной инфекции имело место у вакцинированных пациентов после трансплантации печени, что подтверждалось данными низкого Т-клеточного ответа на вакцину у данной когорты [30].

В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные, касающиеся эффективности вакцинации против менингококковой инфекции и респираторно-синциальной вирусной (РСВ)-инфекции у взрослых реципиентов трансплантата печени.

Таким образом, актуальность данной темы представляется в виде поиска стратегий для оптимальных сроков вакцинации против пневмотропных инфекций пациентов, являющихся кандидатами на трансплантацию печени и перенесших ее.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить динамику наиболее значимых иммунологических параметров у пациентов после трансплантации печени для формирования алгоритма вакцинации.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2018–2020 гг. на базе консультативного кабинета трансплантологии ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» проведено когортное проспективное исследование.

Все пациенты после трансплантации получали стандартную трехкомпонентную схему иммуносупрессии согласно клиническому протоколу «Трансплантация печени (взрослое и детское население)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 5 января 2010 г. № 6 (в редакции приказа Минздрава Республики Беларусь от 28 декабря 2012 г. № 1540).

Иммунофенотипирование выполнялось для всех пациентов после ортотопической трансплантации печени, включенных в этап исследования: день +30, день +60, день +90, день +110 и день +180.

Иммунофенотипические исследования периферической крови выполнены методом восьмичетной проточной цитофлуориметрии на аппарате FACS Canto II (Becton Dickinson, США), оснащенном тремя лазерами 488 нм, 633 нм и 405 нм с детекцией 10 каналов флуоресценции. Сбор и анализ данных проводили в рабочей программе FACSuite (v.5.1).

Для статистической обработки применяли программное обеспечение Microsoft Excel 2010 и R v.4.1.

На основании дизайна исследования для анализа динамики показателей использовались линейные модели смешанных эффектов. Случайными считались индивидуальные особенности субъекта в отношении конкретного показателя. Систематическим эффектом выступала точка времени (30, 60, 90, 110, 180-е сутки). Частные сравнения (по парам точек времени) проводили на основании полученных моделей с помощью t-критерия.

Размер эффекта определялся как разница в средних между двумя точками времени и представлен в исследовании оценкой среднего эффекта и ее 95%-ным доверительным интервалом. Статистическая значимость различий определялась без поправки на множественные сравнения и с поправкой Хольма на множественные сравнения.

Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 60 взрослых пациентов, которым с 2018 по 2020 год выполнена ортотопическая трансплантация печени (ОТПП).



Медиана возраста реципиентов составила 50 [18; 69] лет. Тяжесть состояния пациента по шкале MELD оценивалась от 10 до 36 баллов (медиана 21,4 балла).

Этиологическим фактором в 90% случаев оказался цирроз печени различной этиологии и в 10% случаев – гепатоцеллюлярный рак.

У 40% пациентов был цирроз печени вирусной этиологии, криптогенный цирроз – у 20% пациентов, неуточненный цирроз – у 20% пациентов, алиментарно-токсической этиологии – у 13% пациентов, первичный билиарный цирроз – у 7% пациентов.

По результатам анализа был установлен ряд системных особенностей восстановления иммунологических параметров после ОТПП.

Показатель Т-клеток CD3+ с 30-го дня (уровень $76,3 (8,2) \times 10^9/\text{л}$) на 110-й день (уровень $80,0 (6,2) \times 10^9/\text{л}$) увеличился на 5,4%; p (Холм-корт) $<0,001$. Также показатель Т-клеток CD3+ с 30-го дня (уровень $76,3 (8,2) \times 10^9/\text{л}$) на 180-й день ($82,5 (5,6) \times 10^9/\text{л}$) увеличился на 5,4%; p (Холм-корт) 0,027 (табл. 1).

Таблица 1
Сравнение показателей Т-клеток CD3+ после трансплантации печени (30-е, 60-е, 90-е, 110-е, 180-е сутки)
Table 1

Comparison of CD3+ T-cells after liver transplantation (30, 60, 90, 110, 180 day)

Сравнение	Размер эффекта	Нижний 95% ДИ	Верхний 95% ДИ	P	p (Холм-корт)	Метка
30 – 60	1,3	-5,9	3,2	0,557	>0,99	Ns
30 – 90	2,8	-8,7	3,1	0,343	>0,99	Ns
30 – 110	5,4	-8,0	-2,7	<0,001	<0,001	****
30 – 180	5,4	-8,9	-1,9	0,003	0,027	*
60 – 90	1,5	-7,7	4,7	0,634	>0,99	Ns
60 – 110	4,0	-8,5	0,5	0,077	0,616	Ns
60 – 180	4,1	-8,7	0,6	0,085	0,616	Ns
90 – 110	2,6	-8,5	3,4	0,394	>0,99	Ns
90 – 180	2,6	-8,2	3,1	0,363	>0,99	Ns
110 – 180	0,0	-3,8	3,7	0,986	>0,99	Ns

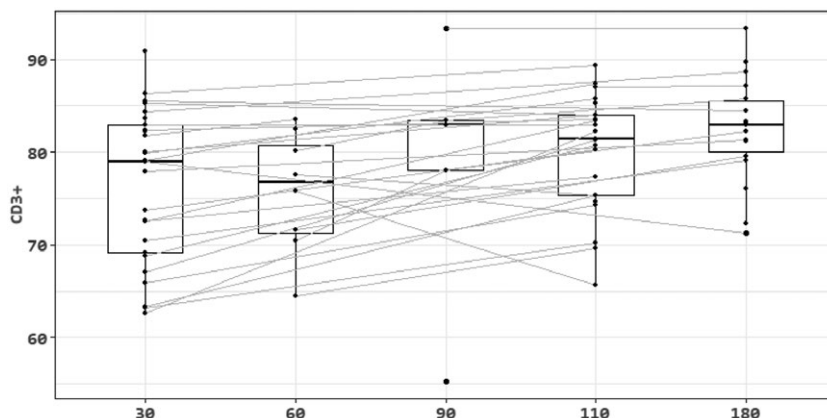


Рис. 1. Динамика Т-клеток CD3+ после трансплантации печени
Fig. 1. Dynamics of CD3+ T-cells after liver transplantation

Динамика показателей Т-клеток CD3+ после трансплантации печени отражена на рис. 1.

Уровень Т-клеток CD4+ не опустился ниже 200 кл/мкл начиная с +30-го дня. Показатель Т-клеток CD4+ с 30-го дня (уровень $45,0 (12,3) \times 10^9/\text{л}$) на 180-й день (уровень $38,0 (8,8) \times 10^9/\text{л}$) увеличился на 7,5%; p (Холм-корр) 0,01 (табл. 2).

Динамика показателей Т-клеток CD4+ после трансплантации печени представлена на рис. 2.

Статистически значимого изменения показателя наивных Т-клеток CD45RA+ CD62L+ после трансплантации печени отмечено не было.

Показатель эффекторных Т-клеток памяти CD45RA- CD62L- с 30-го дня (уровень $23,2 (12,1) \times 10^9/\text{л}$) на 110-й день (уровень $23,2 (9,1) \times 10^9/\text{л}$) уменьшился на 5,2%; p (Холм-корр) $<0,001$ (табл. 3).

Таблица 2
Сравнение показателей Т-клеток CD4+ после трансплантации печени (30-е, 60-е, 90-е, 110-е, 180-е сутки)
Table 2
Comparison of CD4+ T-cells after liver transplantation (30, 60, 90, 110, 180 day)

Сравнение	Размер эффекта	Нижний 95% ДИ	Верхний 95% ДИ	P	p (Холм-корр)	Метка
30 – 60	5,4	0,0	10,9	0,051	0,408	Ns
30 – 90	5,3	-2,0	12,5	0,152	0,912	Ns
30 – 110	3,4	0,3	6,5	0,033	0,297	Ns
30 – 180	7,5	3,2	11,8	0,001	0,01	**
60 – 90	-0,2	-7,6	7,3	0,966	>0,99	Ns
60 – 110	-2,0	-7,4	3,4	0,454	>0,99	Ns
60 – 180	2,1	-3,5	7,7	0,45	>0,99	Ns
90 – 110	-1,9	-9,2	5,5	0,615	>0,99	Ns
90 – 180	2,3	-4,6	9,1	0,509	>0,99	Ns
110 – 180	4,1	-0,5	8,7	0,08	0,56	Ns

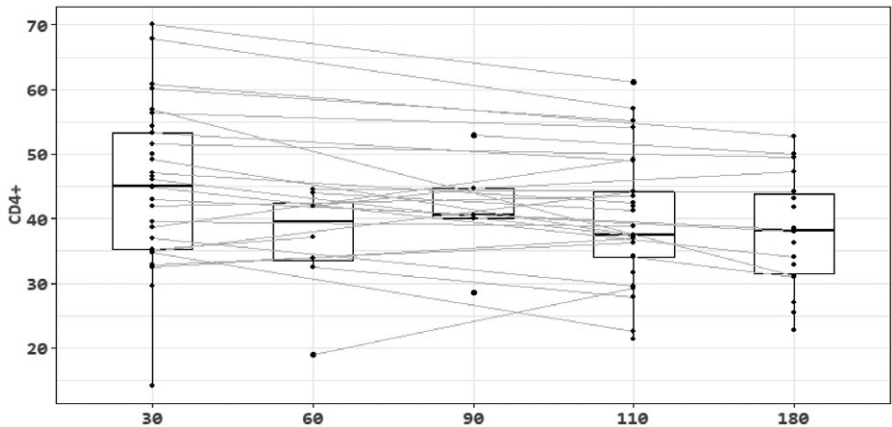


Рис. 2. Динамика Т-клеток CD4+ после трансплантации печени
Fig. 2. Dynamics of CD4+ T-cells after liver transplantation



Таблица 3

Сравнение показателей эффекторных Т-клеток памяти CD45RA- CD62L- после трансплантации печени (30-е, 60-е, 90-е, 110-е, 180-е сутки)

Table 3

Comparison of CD45RA- CD62L- effector memory T-cells after liver transplantation (30, 60, 90, 110, 180 day)

Сравнение	Размер эффекта	Нижний 95% ДИ	Верхний 95% ДИ	P	p (Холм-корт)	Метка
30 – 60	-0,7	-4,8	3,3	0,726	>0,99	Ns
30 – 90	1,4	-4,3	7,0	0,625	>0,99	Ns
30 – 110	-5,2	-7,5	-3,0	<0,001	<0,001	****
30 – 180	-4,3	-7,6	-0,9	0,013	0,117	Ns
60 – 90	2,1	-3,5	7,7	0,454	>0,99	Ns
60 – 110	-4,5	-8,5	-0,6	0,027	0,192	Ns
60 – 180	-3,6	-7,7	0,5	0,084	0,42	Ns
90 – 110	-6,6	-12,3	-0,9	0,024	0,192	Ns
90 – 180	-5,7	-10,8	-0,5	0,032	0,192	Ns
110 – 180	1,0	-2,6	4,5	0,595	>0,99	Ns

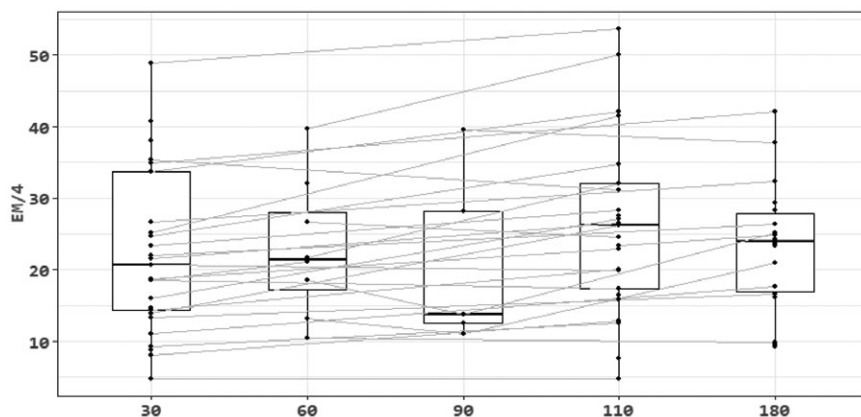


Рис. 3. Динамика эффекторных Т-клеток памяти CD45RA- CD62L- после трансплантации печени
Fig. 3. Dynamics of CD45RA- CD62L- effector memory T-cells after liver transplantation

Динамика показателей эффекторных Т-клеток памяти CD45RA- CD62L- после трансплантации печени отражена на рис. 3.

Показатель зрелых наивных В-клеток CD19+ CD27- IgD+ IgM+ после трансплантации печени с 30-го дня (уровень $66,7 (22,2) \times 10^9/\text{л}$) увеличился на 6,9% на 110-й день (уровень $61,2 (31,5) \times 10^9/\text{л}$); p (Холм-корт) $<0,001$. Показатель зрелых наивных В-клеток CD19+ CD27- IgD+ IgM+ после трансплантации печени с 30-го дня (уровень $66,7 (22,2) \times 10^9/\text{л}$) на 180-й день (уровень $72,6 (13,4) \times 10^9/\text{л}$) увеличился на 6,7%; $p < 0,001$ (табл. 4).

Динамика показателей зрелых наивных В-клеток CD19+CD27- IgD+ IgM+ представлена на рис. 4.

Показатель В-лимфоцитов CD19+ после трансплантации печени с 30-го дня (уровень $14,0 (7,9) \times 10^9/\text{л}$) на 110-й день (уровень $7,4 (4,2) \times 10^9/\text{л}$) статистически значимо

Таблица 4
Сравнение показателей зрелых наивных В-клеток CD19+ CD27- IgD+ IgM+ после трансплантации печени (30-е, 60-е, 90-е, 110-е, 180-е сутки)
Table 4
Comparison of CD19+ CD27- IgD+ IgM+ mature «naive» B-cells after liver transplantation (30, 60, 90, 110, 180 day)

Сравнение	Размер эффекта	Нижний 95% ДИ	Верхний 95% ДИ	P	p (Холм-корт)	Метка
30 – 60	0,1	–3,8	4,1	0,945	>0,99	Ns
30 – 90	5,3	0,2	10,3	0,041	0,246	Ns
30 – 110	6,9	4,5	9,2	<0,001	<0,001	****
30 – 180	6,7	3,6	9,7	<0,001	<0,001	****
60 – 90	5,1	–0,3	10,5	0,061	0,305	Ns
60 – 110	6,8	2,9	10,6	0,001	0,008	**
60 – 180	6,5	2,5	10,6	0,002	0,014	*
90 – 110	1,6	–3,5	6,7	0,529	>0,99	Ns
90 – 180	1,4	–3,5	6,3	0,572	>0,99	Ns
110 – 180	–0,2	–3,4	3,0	0,885	>0,99	Ns

увеличился на 6,9%; p (Холм-корт) <0,001. Показатель В-лимфоцитов CD19+ после трансплантации печени с 30-го дня (уровень 14,0 (7,9) ×10⁹/л) на 180-й день (уровень 7,4 (5,1) ×10⁹/л) увеличился на 6,7%; p (Холм-корт) <0,001. Показатель В-лимфоцитов CD19+ после трансплантации печени с 60-го дня (уровень 13,5 (8,5) ×10⁹/л) на 110-й день (уровень 7,4 (4,2) ×10⁹/л) увеличился на 6,8%; p (Холм-корт) 0,008. Показатель В-лимфоцитов CD19+ после трансплантации печени с 60-го дня (уровень 14,0 (7,9) ×10⁹/л) на 180-й день (уровень 7,4 (5,1) ×10⁹/л) увеличился на 6,5%; p (Холм-корт) 0,014 (табл. 5).

Динамика показателей В-лимфоцитов CD19+ представлена на рис. 5.
 Показатели зрелых наивных В-лимфоцитов CD19+ CD27- IgD+ IgM+ и В-лимфоцитов CD19+ стабилизировались на 90–110-е сутки после трансплантации печени.

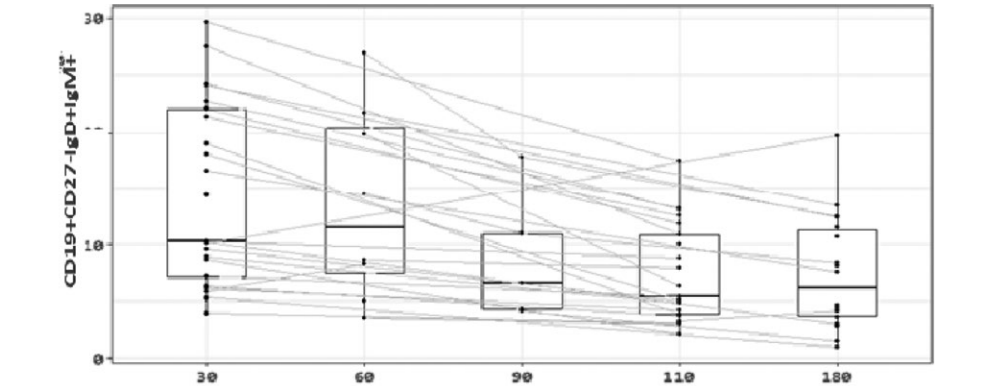


Рис. 4. Динамика зрелых наивных В-клеток CD19+ CD27- IgD+ IgM+ после трансплантации печени (30-е, 60-е, 90-е, 110-е, 180-е сутки)
Fig. 4. Dynamics of CD19+ CD27- IgD+ IgM+ mature naive B-cells after liver transplantation (30, 60, 90, 110, 180 day)



Таблица 5
Сравнение показателей В-лимфоцитов CD19+ после трансплантации печени (30-е, 60-е, 90-е, 110-е, 180-е сутки)

Table 5

Comparison of CD19+ B-lymphocytes after liver transplantation (30, 60, 90, 110, 180 day)

Сравнение	Размер эффекта	Нижний 95% ДИ	Верхний 95% ДИ	P	p (Холм-корт)	Метка
30 – 60	0,1	-3,8	4,1	0,945	>0,99	Ns
30 – 90	5,3	0,2	10,3	0,041	0,246	Ns
30 – 110	6,9	4,5	9,2	<0,001	<0,001	****
30 – 180	6,7	3,6	9,7	<0,001	<0,001	****
60 – 90	5,1	-0,3	10,5	0,061	0,305	Ns
60 – 110	6,8	2,9	10,6	0,001	0,008	**
60 – 180	6,5	2,5	10,6	0,002	0,014	*
90 – 110	1,6	-3,5	6,7	0,529	>0,99	Ns
90 – 180	1,4	-3,5	6,3	0,572	>0,99	Ns
110 – 180	-0,2	-3,4	3,0	0,885	>0,99	Ns

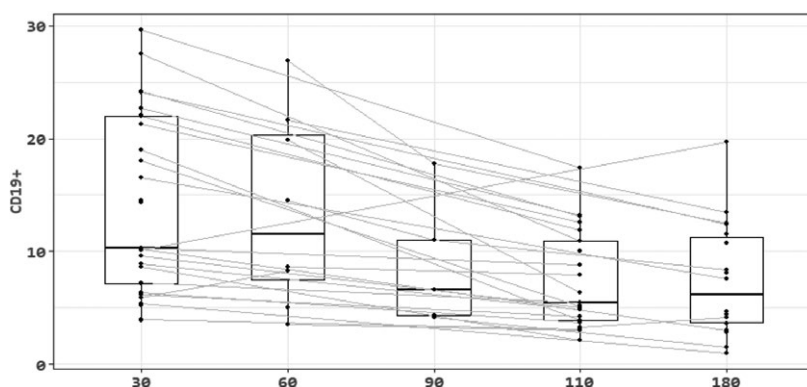


Рис. 5. Динамика В-лимфоцитов CD19+ после трансплантации печени (30-е, 60-е, 90-е, 110-е, 180-е сутки)

Fig. 5. Dynamics of CD19+ B-lymphocytes after liver transplantation (30, 60, 90, 110, 180 day)

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатель Т-клеток CD3+ с 30-го дня (уровень $76,3 (8,2) \times 10^9/\text{л}$) на 110-й день (уровень $80,0 (6,2) \times 10^9/\text{л}$) увеличился на 5,4%; p (Холм-корт) $<0,001$. Показатель Т-клеток CD3+ с 30-го дня (уровень $76,3 (8,2) \times 10^9/\text{л}$) на 180-й день ($82,5 (5,6) \times 10^9/\text{л}$) увеличился на 5,4%; p (Холм-корт) 0,027. Показатель Т-клеток CD4+ с 30-го дня (уровень $45,0 (12,3) \times 10^9/\text{л}$) на 180-й день (уровень $38,0 (8,8) \times 10^9/\text{л}$) увеличился на 7,5%; p (Холм-корт) 0,01. Данные особенности восстановления Т-лимфоцитов указывают на возможность ранней вакцинации Т-зависимыми вакцинами у пациентов после ОТП с иммуносупрессией.

Показатели зрелых наивных В-лимфоцитов CD19+ CD27- IgD+ IgM+ и В-лимфоцитов CD19+ стабилизировались на 90–110-е сутки после трансплантации печени, что позволяет планировать введение В-зависимой вакцины на 90–110-й дни у реципиентов трансплантата печени с иммуносупрессией.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bonnel A.R., Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9:727–38. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.02.031>
2. Righi E. Management of bacterial and fungal infections in end stage liver disease and liver transplantation: Current options and future directions. *WJG*. 2018;24:4311–29. Available at: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i38.4311>
3. Stucchi R.S.B., Lopes M.H., Kumar D., Manuel O. Vaccine recommendations for solid-organ transplant recipients and donors. *Transplantation*. 2018;102:72–80. Available at: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002012>
4. Murray S.M., Pose E., Wittner M., Londoño M.-C., Schaub G., Cook J., et al. Immune responses and clinical outcomes after COVID-19 vaccination in patients with liver disease and liver transplant recipients. *Journal of Hepatology*. 2024;80:109–23. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.10.009>
5. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P., Davies E.G., Avery R., Tomblyn M., et al. 2013 IDSA Clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58:44–100. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/cit684>
6. Chong P.P., Avery R.K. A Comprehensive Review of immunization practices in solid organ transplant and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clinical Therapeutics*. 2017;39:1581–98. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.07.005>
7. Valour F., Conrad A., Ader F., Launay O. Vaccination in adult liver transplantation candidates and recipients. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2020;44:126–34. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2019.08.007>
8. Danziger-Isakov L., Kumar D., The AST ID Community of Practice. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33:e13563. Available at: <https://doi.org/10.1111/ctr.13563>
9. Arvaniti V., D'Amico G., Fede G., Manousou P., Tsochatzis E., Pleguezuelo M., et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010;139:1246–56. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.019>
10. Romeo J., Wärnberg J., Marcos A. Drinking pattern and socio-cultural aspects on immune response: an overview. *Proc Nutr Soc*. 2010;69:341–6. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0029665110001904>
11. Cohen S., Danzaki K., MacIver N.J. Nutritional effects on T-cell immunometabolism. *Eur J Immunol*. 2017;47:225–35. Available at: <https://doi.org/10.1002/eji.201646423>
12. Fishman J.A. Infection in solid-organ transplant recipients. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357(25):2601–14. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMra064928>
13. Sohal A., Kohli I., Chaudhry H., Singh I., Arora K., Kalra S., et al. Vaccine-preventable illness leads to adverse outcomes in liver transplant recipients. *Dig Dis Sci*. 2024;69:588–95. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10620-023-08202-x>
14. Kim S.J. Bacterial infection after liver transplantation. *WJG*. 2014;20:6211. Available at: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6211>
15. Feltracco P. Early respiratory complications after liver transplantation. *WJG*. 2013;19:9271. Available at: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i48.9271>
16. Paterno F., Wilson G.C., Wima K., Quillin R.C., Abbott D.E., Cuffy M.C., et al. Hospital utilization and consequences of readmissions after liver transplantation. *Surgery*. 2014;156:871–9. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.06.018>
17. Hong S.K., Hwang S., Lee S.G., Lee L.S., Ahn C.S., Kim K.H., et al. Pulmonary Complications following adult liver transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2006;38:2979–81. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.08.090>
18. Pirat A., Özgür S., Torgay A., Candan S., Zeyneloğlu P., Arslan G. Risk factors for postoperative respiratory complications in adult liver transplant recipients. *Transplantation Proceedings*. 2004;36:218–20. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2003.11.026>
19. Angarita S.A.K., Russell T.A., Kaldas F.M. Pneumonia after liver transplantation. *Current opinion in organ transplantation*. 2017;22:328–35. Available at: <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000427>
20. Singh N., Gayowski T., Wagener M., Marino I.R., Yu V.L. Pulmonary infections in liver transplant recipients receiving tacrolimus: Changing Pattern of Microbial Etiologies. *Transplantation*. 1996;61(3):396–401. Available at: <https://doi.org/10.1097/00007890-199602150-00013>
21. Viasus D., Garcia-Vidal C., Castellote J., Adamuz J., Verdaguer R., Dorca J., et al. Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores. *Medicine*. 2011;90:110–8. Available at: <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318210504c>
22. Propst-Graham K.L., Preheim L.C., Vander Top E.A., Snitily M.U., Gentry-Nielsen M.J. Cirrhosis-induced defects in innate pulmonary defenses against *Streptococcus pneumoniae*. *BMC Microbiol*. 2007;7:94. Available at: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-7-94>
23. Kumar D., Humar A., Plevneshi A., Green K., Prasad G.V.R., Siegal D., et al. Invasive pneumococcal disease in solid organ transplant recipients – 10-year Prospective Population Surveillance. *American Journal of Transplantation*. 2007;7:1209–14. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01705.x>
24. Stoma I., Karpov I., Iskrov I., Lendina I., Uss A. Clinical efficacy of pneumococcal vaccination in multiple myeloma patients on novel agents: Results of a prospective clinical study. *Vaccine*. 2020;38:4713–6. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.024>
25. Duchini A., Hendry R.M., Nyberg L.M., Viernes M.E., Pockros P.J. Immune response to influenza vaccine in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2001;7:311–3. Available at: <https://doi.org/10.1053/jlts.2001.23010>
26. Song J.Y., Cheong H.J., Ha S.H., Hwang I.S., Kee S.Y., Jeong H.W., et al. Clinical impact of influenza immunization in patients with liver cirrhosis. *Journal of Clinical Virology*. 2007;39:159–63. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2007.04.018>
27. Kumar D., Ferreira V.H., Blumberg E., Silveira F., Cordero E., Perez-Romero P., et al. A 5-year prospective multicenter evaluation of influenza infection in transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67:1322–9. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy294>
28. Marjot T., Webb G.J., Barritt A.S., Moon A.M., Stamatakis Z., Wong V.W., et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:348–64. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00426-4>
29. Webb G.J., Marjot T., Cook J.A., Aloman C., Armstrong M.J., Brenner E.J., et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5:1008–16. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30271-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30271-5)
30. Murray S.M., Pose E., Wittner M., Londoño M.-C., Schaub G., Cook J., et al. Immune responses and clinical outcomes after COVID-19 vaccination in patients with liver disease and liver transplant recipients. *Journal of Hepatology*. 2024;80:109–23. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.10.009>