

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2025.4.40>

С. В. Коротков, Е. А. Примакова, Е. А. Назарова, О. С. Коротков,
Д. Ю. Ефимов, Н. Г. Гвоздь, С. И. Кривенко, О. О. Руммо

ВЛИЯНИЕ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МСК НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии,
трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

Цель исследования – изучение эффективности мезенхимальных стволовых клеток (МСК) при трансплантации печени и их влияния на восстановление почечной функции. Проведено интервенционное рандомизированное проспективное сравнительное исследование ($n = 60$): основная группа ($n = 30$) получала терапию МСК, группа сравнения ($n = 30$) – стандартную иммуносупрессивную терапию. Методика включала комбинированное введение МСК: внутрипортально интраоперационно (20×10^6 клеток) и внутривенно в два этапа (в день операции и на 4-е сутки после операции в количестве 2×10^6 МСК/кг массы тела реципиента). Пациенты основной группы получали отсроченную редуцированную дозу такролимуса. Результаты показали, что применение МСК позволяет достичь адекватной иммуносупрессии при сниженной концентрации такролимуса (4,4 нг/мл в группе МСК по сравнению с 5,5 нг/мл в контроле на 10-е сутки, $p = 0,029$) и более позднего начала его применения (с 3-х суток по сравнению со 2-ми, $p = 0,03$). Применение МСК способствовало более быстрому восстановлению функции почек: уровень креатинина на 14-е сутки составил 92 мкмоль/л в группе МСК по сравнению с 115 мкмоль/л в контроле, СКФ на 7-е сутки – 38 мл/мин по сравнению с 27 мл/мин ($p < 0,05$). Длительность госпитализации в группе МСК составила 17 (15; 23) суток, в группе контроля – 20 (16; 26).

Ключевые слова: трансплантация печени, мезенхимальные стволовые клетки, иммуносупрессия, нефротоксичность, Такролимус.

S. V. Korotkov, E. A. Primakova, E. G. Nazarova, O. S. Korotkov,
D. Y. Efimov, N. G. Gvozd, S. I. Krivenko, O. O. Rummo

EFFECT OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY USING MSCS ON KIDNEY FUNCTION IN PATIENTS AFTER LIVER TRANSPLANTATION

State Institution «Minsk Scientific and Practical Center of Surgery,
Transplantology and Hematology», Minsk, Republic of Belarus

The aim of the study was to evaluate the effect of mesenchymal stem cells (MSCs) application in liver transplantation and their impact on renal function recovery. An interventional randomized prospective study ($n = 60$) was performed: the main group ($n = 30$) received MSC therapy, while the control group ($n = 30$) received standard immunosuppressive therapy. Method included combined application of MSCs: intraportal intraoperatively (20×10^6 cells) and twice intravenously (on the day of surgery and on the 4th postoperative day at dose of 2×10^6 MSCs/kg of recipient body weight).

Patients in the main group received delayed reduced doses of tacrolimus. The results showed that the use of MSCs allows achieving adequate immunosuppression with reduced tacrolimus concentration (4.4 ng/ml in the MSC group compared to 5.5 ng/ml in the control group on day 10, $p = 0.029$) and later initiation of its administration (from day 3 compared to day 2, $p = 0.03$). MSCs application contributed to faster recovery of kidney function: creatinine level on day 14 was 92 $\mu\text{mol/L}$ in the MSC group compared to 115 $\mu\text{mol/L}$ in the control group, GFR on day 7 was 38 ml/min compared to 27 ml/min ($p < 0.05$). The duration of hospitalization in the MSC group was 17 (15; 23) days, in the control group – 20 (16; 26).

Key words: liver transplantation, mesenchymal stem cells, immunosuppression, nephrotoxicity, Tacrolimus.

Введение

Успех трансплантации печени (ТП) во многом зависит от эффективной иммуносупрессивной терапии (ИСТ), которая играет ключевую роль в долгосрочной выживаемости пациентов и трансплантатов [1, 2]. Основу иммуносупрессии при ТП составляют ингибиторы кальциневрина (ИКН), среди которых Такролимус является базовым иммуносупрессантом [3]. Несмотря на высокую эффективность, его применение сопряжено с таким серьезным побочным эффектом, как нефротоксичность [4, 5]. Редукция дозы ИКН может снизить частоту развития почечного повреждения, но сопряжена с риском развития отторжения [2–7]. Одним из перспективных направлений в трансплантологии являются клеточные биотехнологии с применением мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [8]. При системном введении, МСК модулируют иммунный ответ, усиливая супрессорные механизмы посттрансплантационного иммунитета [9–13].

В этой связи **целью** исследования являлось изучение эффективности МСК при трансплантации печени и их влияния на восстановление почечной функции.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено интервенционное рандомизированное проспективное сравнительное исследование ($n = 60$). Основная группа

($n = 30$) получала терапию МСК, группа сравнения ($n = 30$) – стандартную иммуносупрессивную терапию согласно клиническому протоколу [14].

В основу разработки метода легли результаты проведенных нами исследований по оценке эффективности локального и системного применения МСК и стратификации пациентов по риску развития острого почечного повреждения (ОПП) при ТП [15, 16].

Критерии включения пациентов в исследование: цирроз печени (ЦП) с классом тяжести по Child-Pugh 10 и более баллов; интраоперационная кровопотеря 1200 мл и более; совершеннолетний возраст пациентов; ТП от умершего донора.

Характеристика клеточного продукта

В исследовании применялся биомедицинский клеточный продукт «Клетки мезенхимальные человека ТУ ВУ 100660677.001» (рег. удостоверение № ИМ-7.101480, рег. номер: Мн-7.117650-1402 от 29.05.2014 г.). Продукт содержал аллогенные мезенхимальные стволовые клетки из жировой ткани доноров со смертью мозга и соответствовал «минимальным критериям мезенхимальных стволовых клеток» (ISCT, 2006) [17].

Методика введения МСК

Разработанная методика включала комбинированный способ введения МСК:

1. Внутривенно интраоперационно в количестве 20×10^6 клеток;

2. Внутривенно в 2 этапа: 1) в день операции, интраоперационно, в количестве 2×10^6 МСК/кг массы тела реципиента; 2) на 4 сутки после операции (СПО) в таком же количестве.

Пациенты основной группы получали отсроченную редуцированную дозу такролимуса (концентрация < 5 нг/мл) [16].

Оценка почечной функции

Почечную функцию оценивали с помощью стандартных (мочевина, креатинин сыворотки, протеинурия, скорость клубочковой фильтрации) и специфических (альбуминурия, NGAL, креатинин и мочевина в моче) почечных маркеров.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование трансплантата

Для оценки состояния трансплантата выполнялась пункционная биопсия. Оценка гистологических изменений и степени отторжения проводилась согласно критериям Банффской классификации. Для определения выраженности острого клеточного отторжения использовался индекс активности отторжения (RAI). Диагностика гуморального отторжения проводилась с помощью иммуногистохимического исследования путем определения C4d-компонента комплемента.

Статистические методы оценки результатов исследования

Статистический анализ выполнен в программе Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения проверяли W-тестом Шапиро-Уилка. При ненормальном распределении данные представляли как медиану (Me) с интерквартильным интервалом [Q25; Q75]. Межгрупповые сравнения количественных показателей проводили U-критерием Манна-Уитни (MW), а для категориальных переменных применяли точный критерий Фишера с таблицами сопряженности (F).

Результаты

Основные клинические и демографические характеристики были сопоставимы в обеих группах (табл. 1). В группе МСК показаниями к ТП явились: ЦП вирусной этиологии – 9 пациентов (30,1 %), включая гепатит В – 2 (6,7 %), гепатит В+D – 2 (6,7 %), гепатит С (HCV) – 5 (16,7 %); криптогенный ЦП – 7 (23,4 %); холангиопатии – 7 (23,3 %), из них первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – 2 (6,7 %), комбинация с аутоиммунным гепатитом (АИГ) – 1 (3,3 %), первичный билиарный цирроз (ПБЦ) – 4 (13,3 %); другие патологии – 7 (23,2 %), включая ЦП при АИГ – 1 (3,3 %), альвеококкоз (АК) – 1 (3,3 %), синдром Бадда-Киари (СБК) – 1 (3,3 %), холангиокарциному (ХЦК) – 1 (3,3 %), ЦП при болезни Вильсона-Коновалова (БВК) – 2 (6,7 %), аденоматоз печени – 1 (3,3 %).

В контрольной группе: ЦП вирусной этиологии – 10 пациентов (33,4 %) (гепатит В – 2 (6,7 %), В+D – 2 (6,7 %), С – 4 (13,3 %), HCV с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) – 2 (6,7 %); криптогенный ЦП – 8 (26,7 %), в том числе с ГЦР – 1 (3,3 %); холангиопатии – 4 (13,3 %), включая ЦП при ПСХ – 1 (3,3 %), ПБЦ – 3 (10 %); другие патологии – 8 (26,6 %), включая ЦП при неалкогольном стеатогепатите – 2 (6,7 %), ЦП при АИГ – 1 (3,3 %), АК – 1 (3,3 %), эпителиоидную гемангиоэндотелиому – 1 (3,3 %), БВК – 3 (10 %) (F, $p > 0,05$).

После операции базовая ИСТ включала комбинацию трех препаратов: такролимус, микофенолат мофетил и метилпреднизолон. Такролимус назначался с первых суток после операции в дозировке 0,1 мг/кг/сутки. При развитии ОПП терапия ингибиторами кальцинейрина откладывалась. В группе МСК концентрация такролимуса поддерживалась на более низком уровне (менее 5 нг/мл) [14, 16].

Оценка динамики лабораторных показателей выявила значимое улучшение

Таблица 1. Характеристика групп исследования

| Показатель | Группа МСК | Контрольная группа | MW, p |
|---------------------------|---------------------|---------------------|------------|
| Реципиенты | | | |
| Возраст, лет | 46 (37; 55) | 49 (39; 57) | $p > 0,05$ |
| Пол, муж/жен | 12 (40 %)/18 (60 %) | 11 (37 %)/19 (53 %) | |
| MELD, баллы | 21 (16; 28) | 22 (13; 26) | |
| Child, баллы | 10 (8; 12) | 10 (8; 13) | |
| Na, ммоль/л | 133 (129; 137) | 135 (132; 139) | |
| Билирубин, мкмоль/л | 111 (47; 326) | 129 (29; 315) | |
| МНО | 1,49 (1,03; 2,04) | 1,45 (1,19; 1,83) | |
| Мочевина, ммоль/л | 5,7 (4,3; 11) | 6,2 (4,5; 8,6) | |
| Креатинин, мкмоль/л | 67 (52; 92) | 72 (57; 94) | |
| СКФ, мл/мин | 46 (29; 62) | 42 (30; 58) | |
| Донорские факторы | | | |
| Возраст донора, лет | 44 (32; 50) | 47 (38; 54) | $p > 0,05$ |
| сутки в ОАР | 5 (4; 5) | 4 (3; 5) | |
| Hb, г/л | 118 (98; 135) | 121 (108; 143) | |
| АСТ, Е/л | 68 (37; 124) | 61 (34; 104) | |
| АЛТ, Е/л | 56 (28; 82) | 49 (23; 74) | |
| Na, ммоль/л | 152 (144; 158) | 152 (146; 157) | |
| МНО | 1,15 (1; 1,34) | 1,2 (1,03; 1,36) | |
| Операция | | | |
| Кровопотеря, мл | 1200 (600; 2500) | 1400 (900; 2200) | $p > 0,05$ |
| Общая ишемия, мин | 585 (480; 620) | 540 (450; 600) | |
| Тепловая ишемия, мин | 40 (35; 45) | 42 (38; 48) | |
| Агепатический период, мин | 50 (40; 56) | 52 (44; 60) | |

функции печеночного трансплантата. В группе с индукцией МСК наблюдалось достоверно более быстрое снижение активности АЛТ на 7 и 10 СПО (MW, $p > 0,05$).

В группе МСК в различные сроки раннего послеоперационного периода отмечался достоверно более низкий уровень такролимуса (табл. 3; MW, $p < 0,05$).

Частота морфологически подтвержденного отторжения была одинаковой в обеих группах. В группе МСК зарегистрировано 6 (20 %) случаев острого клеточного отторжения с медианой индекса активности отторжения (RAI) 6 баллов (4; 7). В контрольной группе также наблюдалось 6 (20 %) эпизодов иммунологической дисфункции

Таблица 2. Сравнительная характеристика лабораторных показателей функции печени в послеоперационном периоде

| Сутки | Группа | сутки | | | |
|---------------|--------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| | | 1 | 4 | 7 | 10 |
| АСТ, Ед/л | МСК | 1776 (558; 2425) | 121 (76; 213) | 57 (35; 97) | 27,5 (19; 49,5) |
| | контр | 1558 (849; 2576) | 170,6 (111; 272) | 61 (39,5; 101,5) | 35,5 (21; 70) |
| АЛТ, Ед/л | МСК | 938 (282; 1178) | 332 (96; 391) | 116* (67; 215) | 68* (34,5; 135) |
| | контр | 1055 (530; 1322) | 306 (191; 487) | 184 (110; 298) | 99,5 (65,5; 187,5) |
| Бил, мкмоль/л | МСК | 71 (52; 148) | 67 (30; 119) | 43 (29; 128) | 32 (20; 105) |
| | контр | 80 (31; 118) | 66 (23; 87) | 39,5 (19; 92) | 30 (16; 62) |
| МНО | МСК | 1,5 (1,2; 1,7) | 1,055 (0,98; 1,2) | 1,01 (0,95; 1,08) | 1 (0,96; 1,07) |
| | контр | 1,47 (1,25; 1,82) | 1,105 (1; 1,26) | 1,09 (1; 1,22) | 1,045 (0,97; 1,17) |

Примечание: * – отличие достоверно по отношению к контрольной группе, $p < 0,05$.

Таблица 3. Сравнительная характеристика маркеров воспалительного синдрома

| Сутки | Группа | СПО | | | | |
|------------|--------|-------------|--------------|----------------|-----------------|----------------|
| | | 2 | 4 | 7 | 10 | 14 |
| Тас, нг/мл | МСК | 0 (0; 0) | 0,9 (0; 2,8) | 2,9 (0,5; 5,2) | 4,4 (2; 6) | 4,8 (2,4; 5,7) |
| | контр | 1 (0; 2,05) | 2,1 (1; 3,5) | 4 (2,2; 6,8) | 5,5 (3,8; 7,32) | 6,3 (4,2; 8,8) |
| MW, p | | p = 0,003 | p = 0,002 | p = 0,017 | p = 0,029 | p = 0,005 |

Таблица 4. Сравнительная характеристика лабораторных показателей почечной функции

| Сутки | Группа | СПО | | | | | | |
|-----------------|--------|----------------------|--------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| | | 0 | 1 | 2 | 4 | 7 | 10 | 14 |
| моч, ммоль/л | МСК | 5,7 (4; 11) | 12 (7,5; 17,1) | 14,7 (11; 20,3) | 13,5 (8,2; 22) | 6,5* (5,2; 13) | 6,6 (5,8; 11) | 8,6 (6,7; 10,6) |
| | контр | 6,25 (4,5; 8,6) | 12 (9,9; 14,4) | 18,1 (12,6; 24) | 16,75 (11,6; 22,45) | 12,05 (6,85; 19,3) | 8,65 (5,85; 17,7) | 11 (5,1; 14) |
| креат, мкмоль/л | МСК | 67 (52; 91) | 112 (79; 154) | 138 (78; 172) | 117* (62; 140) | 82* (50; 96) | 88* (53; 104) | 92* (50; 127) |
| | контр | 72,2 (57; 94,5) | 127 (87,7; 156) | 155 (91; 229) | 142 (84; 185) | 117 (78; 164) | 108 (69; 132) | 115 (63; 139) |
| СКФ, мл/мин | МСК | 46 (29; 62) | 37,5 (23; 52) | 30,5* (17,5; 45) | 28* (18; 41) | 38* (30; 48) | 34 (27; 51) | 37,5* (24,5; 46,5) |
| | контр | 42,5 (30,5; 58,6) | 31,7 (14; 42) | 23,6 (10; 29) | 20 (15; 33,2) | 27 (17; 43) | 28 (14; 53) | 31,3 (21; 48,6) |

П р и м е ч а н и е: * – отличие достоверно по отношению к контрольной группе, $p < 0,05$.

трансплантата: 5 (16,7 %) – острое клеточное отторжение с RAI 7 баллов (4; 8) и 1 (3,3 %) – острое гуморальное отторжение (F, $p > 0,05$).

Сравнительный анализ клинических исходов показал, что группа клеточной терапии, несмотря на пониженную концентрацию такролимуса, имела сопоставимую с контрольной группой частоту иммунологических осложнений. При этом применение клеточной терапии способствовало более быстрому восстановлению функциональных показателей трансплантата. Эти данные подтверждают возможность достижения эффективной иммуносупрессии при сочетании терапии МСК со сниженной дозировкой такролимуса.

В табл. 4 отражена динамика почечной функции. Послеоперационный период в обеих группах характеризовался развитием почечной дисфункции, что прояв-

лялось повышением уровней мочевины и креатинина в течение первых 48 часов после хирургического вмешательства, а также снижением скорости клубочковой фильтрации.

У пациентов, получавших клеточную терапию, наблюдалось более быстрое восстановление функции почек, с нормализацией уровней мочевины и креатинина к 14 СПО.

С целью детального исследования почечной функции и оценки нефропротективного воздействия клеточной терапии был проведен анализ маркеров почечного повреждения в моче, а также изучен важный клинический параметр – объем выделяемой мочи.

Результаты исследования продемонстрировали более низкий уровень белка в моче в группе МСК, в то время как показатели NGAL и микроальбуминурии демонст-

рировали волнообразную динамику с перекрестным характером между группами.

Клинические параметры диуреза были более благоприятными в группе клеточной

терапии, с тенденцией к статистической значимости на 3 СПО: суточный диурез составил 2055 (1350; 3200) против 1435 (1060; 2275) мл/сутки, а почасовая ско-

Таблица 5. Сравнительная характеристика лабораторных показателей почечной функции

| Сутки | Группа | СПО | | | | | | |
|------------------|--------|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| | | 0 | 1 | 2 | 4 | 7 | 10 | 14 |
| Белок мочи, г/л | МСК | 0,3 (0,1; 0,324) | 0,86 (0,42; 1) | 0,89 (0,23; 1,6) | 0,77 (0,215; 1,155) | 0,43 (0,16; 0,64)* | 0,69 (0,1; 0,79) | 0,36 (0,1; 0,63)* |
| | контр | 0,21 (0,08; 0,32) | 0,97 (0,27; 1,173) | 0,53 (0,17; 1,495) | 0,9 (0,155; 1,66) | 0,85 (0,16; 0,105) | 0,57 (0,12; 0,7) | 0,58 (0,1; 0,8) |
| NGAL, нг/мл | МСК | 70 (11; 399) | 54,5 (30; 94) | 93 (42; 248) | 152,5 (16,5; 807) | 97,5 (32; 280) | 92 (17,5; 472) | 15,5 (11; 540) |
| | контр | 24 (12; 61) | 47 (54; 185,4) | 150 (33; 361) | 138,5 (39; 295) | 103 (38; 811) | 65 (52; 557) | 30 (14; 154) |
| таU, ммоль/л | МСК | 19 (9; 44,5) | 22,5 (11; 147) | 65 (33; 138) | 18 (14; 36) | 13,5 (6; 75) | 27,5 (5; 61) | 5 (3; 20) |
| | контр | 11 (6; 29) | 80 (36; 192) | 40,5 (31; 77) | 30 (18,5; 62) | 29 (9; 69) | 24,5 (7; 50) | 14 (7; 24,5) |
| мочU, ммоль/л | МСК | 150 (107; 267) | 147 (67; 255) | 200 (153; 278) | 190 (110; 355) | 153,5 (57,5; 281) | 199 (164; 248) | 197,5 (155,5; 223) |
| | контр | 227 (175; 340) | 102,5 (83; 194) | 201 (127; 306) | 265 (184; 395) | 209,5 (183; 308) | 181 (113; 286) | 158 (107; 234) |
| креатU, мкмоль/л | МСК | 3277 (1978; 7546) | 5744 (3144; 8115) | 7639 (3509; 9900) | 3800 (2169; 5890)* | 4104 (2478; 8761) | 5886 (3360; 11605) | 5330 (2181; 8333) |
| | контр | 4253 (2106; 8810) | 7732 (5016; 11335) | 7808 (3867; 11626) | 6339 (3980; 8860) | 4505,5 (3106; 9128) | 5459,5 (3506; 9266) | 4610 (2950; 7250) |

Примечание: * – отличие достоверно по отношению к контрольной группе, $p < 0,05$.

Таблица 6. Динамика диуреза в группах пациентов

| Сутки | Группа | СПО | | | | | | |
|------------------|--------|-------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Диурез, мл/сутки | МСК | 700 (370; 900) | 900 (450; 1310) | 2055 (1350; 3200) | 1560 (830; 3500) | 1585 (1100; 2240) | 725 (350; 925) | 1525 (950; 2100) |
| | контр | 500 (300; 940) | 940 (500; 1450) | 1435 (1060; 2275) | 1300 (1100; 2200) | 1390 (645; 1750) | 900 (270; 1700) | 1350 (470; 1875) |
| Диурез, мл/час | МСК | 40 (26; 66,6) | 40 (22; 55) | 85,875 (56,2; 133) | 65 (34,6; 146) | 66,05 (45,8; 93,3) | 30,2 (14,6; 38,5) | 63,55 (39,6; 87,5) |
| | контр | 34 (24; 60,6) | 41 (20,8; 60,4) | 59,9 (44,5; 95) | 54 (46; 91,7) | 57,9 (26,9; 72,9) | 37,5 (11,3; 70,8) | 56,25 (19,6; 78,1) |

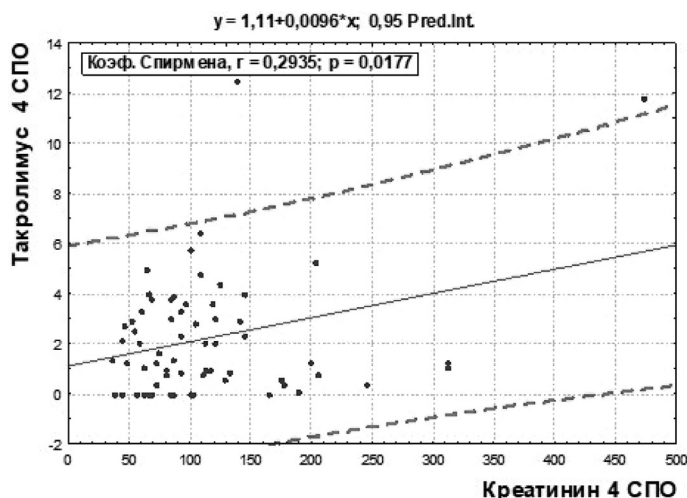


Рис. 1. Зависимость между показателями почечной функции (креатинина) и концентрацией такролимуса на 4 СПО

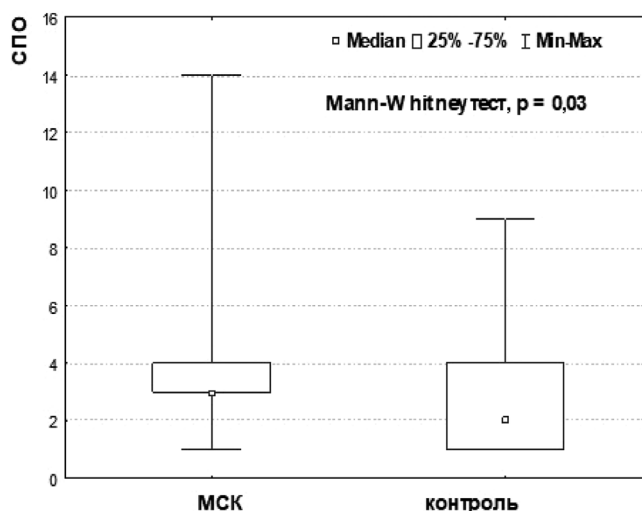


Рис. 2. Сутки назначения Такролимуса в группах

рость диуреза — 85,875 (56,2; 133) против 59,9 (44,5; 95) мл/ч соответственно (табл. 5; MW, $p = 0,08$).

Учитывая выявленные различия, характеризующиеся сниженной концентрацией такролимуса и более быстрым восстановлением почечной функции в группе с применением МСК, был проведен корреляционный анализ для определения взаимосвязи между показателями функционального состояния почек и уровнем такролимуса. На 4 СПО обнаружена статистически значимая положительная корреляция между концентрацией такролимуса и уровнем креатинина (рис. 1; коэффи-

циент корреляции Спирмена, $p = 0,0177$), что указывает на прямую зависимость выраженности почечной дисфункции от концентрации ингибитора кальциневрина.

Изучение сроков назначения такролимуса выявило статистически достоверные различия между группами (рис. 2; MW, $p = 0,03$). В группе с применением МСК медиана начала приема ингибиторов кальциневрина приходилась на 3 (2;4) СПО, тогда как в группе стандартной иммуносупрессивной терапии — на 2 (1;3) СПО.

Длительность пребывания в отделении интенсивной терапии в группе МСК составила 3 (2; 4) суток, в группе контроля —

4 (3; 6) суток; длительность стационарного лечения – 17 (15; 23) суток и 20 (16; 26) суток соответственно.

Результаты проведенного исследования подтверждают эффективность применения МСК при ТП. Данный метод обеспечивает достижение адекватной иммуносупрессии при существенном снижении концентрации базового иммуносупрессанта, что минимизирует его нефротоксическое воздействие. Это подтверждается более благоприятной динамикой восстановления почечной функции и значимыми межгрупповыми различиями в уровнях маркеров почечного повреждения в моче. Положительная динамика снижения показателей функции печени и отсутствие различий в частоте развития иммунологической дисфункции также свидетельствуют об адекватной глубине иммуносупрессии разработанного метода.

Выводы

1. Использование мезенхимальных стволовых клеток в протоколе трансплантации печени представляет собой эффективный метод иммуносупрессивной терапии.

2. Разработанный метод обеспечивает достижение необходимого уровня иммуносупрессии при уменьшенной концентрации основного иммуносупрессанта такролимуса (на 10 СПО концентрация в группе МСК составила 4,4 нг/мл в сравнении с 5,5 нг/мл в контрольной группе, $p = 0,029$) и более позднем начале его применения (3 СПО по сравнению со 2 СПО, $p = 0,03$).

3. Сниженная концентрация такролимуса способствует более быстрому восстановлению функции почек. В группе с применением МСК наблюдалось ускоренное восстановление почечной функции: к 14 СПО уровень креатинина достиг 92 мкмоль/л по сравнению с 115 мкмоль/л в контрольной группе, а скорость клубочковой фильтрации на 7 СПО составила 38 мл/мин по сравнению с 27 мл/мин в контроле ($p < 0,05$). Маркеры почечного поврежде-

ния в моче были значительно ниже в группе МСК: протеинурия на 7 СПО составила 0,43 г/л по сравнению с 0,85 г/л в контрольной группе ($p < 0,05$); суточный диурез на 3 СПО – 2055 мл по сравнению с 1435 мл (с тенденцией к статистической значимости, $p = 0,08$).

4. Оптимальный уровень иммуносупрессии при сниженной дозировке такролимуса в сочетании с терапией МСК обеспечивает более быстрое восстановление функции печени в раннем послеоперационном периоде: на 7 СПО активность АЛТ в группе с применением МСК достигла 116 Ед/л, что достоверно ниже показателя контрольной группы – 184 Ед/л ($p < 0,05$).

Литература

1. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation / Journal of Hepatology. – 2024. – Vol. 81, № 6. – P. 1040–1086. – DOI: 10.1016/j.jhep.2024.07.032
2. Millson, C. Adult liver transplantation: UK clinical guideline – part 2: surgery and post-operation / Millson C, Considine A, Cramp ME [et al.] // Frontline Gastroenterology. – 2020. – Vol. 11, № 5. – P. 1–12. – DOI: 10.1136/flgastro-2019-101216
3. Khong, J. Tacrolimus dosing in liver transplant recipients using phenotypic personalized medicine: A phase 2 randomized clinical trial / J. Khong, M. Lee, C. Warren [et al.] // Nature Communications. – 2025. – № 16. – P. 4558–4568. – DOI: 10.1038/s41467-025-59739-6
4. Aminzadeh, A. Tacrolimus toxicity in organ transplantation: an overview / A. Aminzadeh, A. M. Sharifi // Archives of Medical Laboratory Sciences. – 2017. – Vol. 3, № 3. – P. 31–36. – DOI: 10.22037/aml.v3i3.20832
5. Li, L. A Common Peripheral Blood Gene Set for Diagnosis of Operational Tolerance in Pediatric and Adult Liver Transplantation / L. J. Wozniak, S. Roddera [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2012. – Vol. 12, № 5. – P. 1218–1228. – DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03928.x
6. Londoño, M.-C. A Need for Biomarkers of Operational Tolerance in Liver and Kidney Transplantation / M.-C. Londoño, R. Danger, M. Giral [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2012. – Vol. 12, № 6. – P. 1370–1377. – DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04035.x
7. Panackel, C. Immunosuppressive Drugs in Liver Transplant: An Insight / C. Panackel, J. Mathew, M.

Fawas N, M. Jacob // J Clin Exp Hepatol. – 2022. – Vol. 12, № 6. – P.1557–1571. – DOI: 10.1016/j.jceh.2022.06.007

8. *Franquesa, M.* Mesenchymal Stem Cells in Solid Organ transplantation (MiSOT) Fourth Meeting: Lessons Learned from First Clinical Trials / M. Franquesa, M. J. Hoogduijn, M. E. Reinders [et al.] // Transplantation. – 2013. – Vol. 96, № 3. – P. 234–238. – DOI: 10.1097/TP.0b013e318298f9fa

9. *Vandermeulen, M.* Rationale for the potential use of mesenchymal stromal cells in liver transplantation / M. Vandermeulen, C. Grégoire, A. Briquet [et al.] // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 44. – P. 16418–16432. – DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16418

10. *Wen, F.* Mesenchymal stem cell therapy for liver transplantation: clinical progress and immunomodulatory properties / F. Wen, G. Yang, S. Yu [et al.] // Stem Cell Research and Therapy. – 2024. – Vol. 15. – P. 1–12. – DOI: 10.1186/s13287-024-03943-6

11. Басок, Ю. Б. Применение мезенхимальных стромальных клеток при трансплантации солидных органов: вызовы и перспективы (систематический обзор) / Ю. Б. Басок, А. С. Пономарева, Н. В. Грудинин [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2025. – Т. 27, № 1. – С. 114–134. – DOI: 10.15825/1995-1191-2025-114-134

12. *Sun, Q.* Allogeneic mesenchymal stem cells as induction therapy are safe and feasible in renal allografts: pilot results of a multicenter randomized controlled trial / Q. Sun, Z. Huang, F. Han [et al.] // J Transl Med. – 2018. – Vol. 16, № 52. – P. 1–10. – DOI: 10.1186/s12967-018-1422-x

13. *Li, J.* Myeloid and Mesenchymal Stem Cell Therapies for Solid Organ Transplant Tolerance / J. Li, A. W. Thomson, N. M. Rogers // Transplantation. – 2021. – Vol. 105, № 12. – P. 303–321. – DOI: 10.1097/TP.0000000000003765

14. *Minzdrav.gov.by* [Интернет]. Клинический протокол «Трансплантация печени (взрослое и детское население)» (утверждён МЗ РБ 13.02.2023 № 31). <http://minzdrav.gov.by>.

15. Коротков, С. В., Шамрук В. В., Щерба А. Е., Руммо О. О. Периоперационные факторы риска развития острого повреждения почек при трансплантации печени. / Медицинские новости. – 2022. – № 11. – С. 41–45.

16. Коротков, С. В. Дедюля Н. И., Романова И. А., Лебедь О. А., Крученюк, Е. Ю., Федорук, А. М., Щерба, А. Е. Кривенко, С. И., Руммо О. О. Оценка влияния системного применения мезенхимальных стволовых клеток на восстановление функции печёночного трансплантата в раннем послеоперационном периоде / Гепатология и гастроэнтерология. – 2025. – Т. 9. – № 1. – С. 29–37.

17. *Minimal* criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement / M. Dominici, K. Blanc, I. Mueller [et al.] // Cytotherapy. – 2006. – Vol. 8, № 4. – P. 315–317. – DOI: 10.1080/14653240600855905

References

1. *European Association for the Study of the Liver.* EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. J Hepatol. 2024;81(6):1040-1086. doi:10.1016/j.jhep.2024.07.032

2. *Millson C., Considine A., Cramp M. E., et al.* Adult liver transplantation: UK clinical guideline – part 2: surgery and post-operation. Frontline Gastroenterology. 2020;11:385-396. doi:10.1136/flgastro-2019-101216

3. *Khong J., Lee M., Warren C., et al.* Tacrolimus dosing in liver transplant recipients using phenotypic personalized medicine: A phase 2 randomized clinical trial. Nat Commun. 2025;16(1):4558. doi: 10.1038/s41467-025-59739-6

4. *Aminzadeh A., Sharifi A. M.* Tacrolimus toxicity in organ transplantation: an overview. Arch Med Lab Sci. 2017;3(3):31-36 doi:10.22037/aml.v3i3.20832

5. *Li L., Wozniak L. J., Rodder S., et al.* A common peripheral blood gene set for diagnosis of operational tolerance in pediatric and adult liver transplantation. Am J Transplant. 2012;12(5):1218-1228. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03928.x

6. *Londoño M. C., Danger R, Giral M, Souillou J. P., Sánchez-Fueyo A., Brouard S.* A need for biomarkers of operational tolerance in liver and kidney transplantation. Am J Transplant. 2012;12(6):1370-1377. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04035.x

7. *Panackel C., Mathew J.F., Fawas N. M., Jacob M.* Immunosuppressive Drugs in Liver Transplant: An Insight. J Clin Exp Hepatol. 2022;12(6):1557-1571. doi:10.1016/j.jceh.2022.06.007

8. *Franquesa M., Hoogduijn M. J., Reinders M. E., et al.* Mesenchymal Stem Cells in Solid Organ Transplantation (MiSOT) Fourth Meeting: lessons learned from first clinical trials. Transplantation. 2013;96(3): 234-238. doi:10.1097/TP.0b013e318298f9fa

9. *Vandermeulen M., Grégoire C., Briquet A., Lechanteur C., Beguin Y., Detry O.* Rationale for the potential use of mesenchymal stromal cells in liver transplantation. World J Gastroenterol. 2014;20(44): 16418-16432. doi:10.3748/wjg.v20.i44.16418

10. *Wen F., Yang G., Yu S., Liu H., Liao N., Liu Z.* Mesenchymal stem cell therapy for liver transplantation: clinical progress and immunomodulatory properties. Stem Cell Res Ther. 2024;15(1):320. Published 2024 Sep 27. doi:10.1186/s13287-024-03943-6

11. Basok Yu. B., Ponomareva A. S., Grudin N. V., Kruglov D. N., Bogdanov V. K., Belova A. D., Sevastianov V. I. Primenenie mezenhimalnyh stromal'nyh kletok pri transplantacii solidnyh organov: vyzovy i perspektivy [Use of mesenchymal stem cells in solid organ transplantation: challenges and prospects] Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov [Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs]. 2025;27(1):114-134. (In Russ.) <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2025-1-114-134>
12. Sun Q, Huang Z, Han F, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells as induction therapy are safe and feasible in renal allografts: pilot results of a multicenter randomized controlled trial. J Transl Med. 2018;16(1):52. Published 2018 Mar 7. doi:10.1186/s12967-018-1422-x
13. Li J., Thomson A. W., Rogers N. M. Myeloid and Mesenchymal Stem Cell Therapies for Solid Organ Transplant Tolerance. Transplantation. 2021;105(12):e303-e321. doi:10.1097/TP.0000000000003765
14. Transplantacija pecheni (vzrosloe i detskoe naselenie): klinicheskij protokol. Utverzhden postanovleniem Ministerstva zdravooohranenija Respubliki Belarus ot 13.02.2023 № 31. (Russian). <https://minzdrav.gov.by/>
15. Korotkov S. V., Shamruk V. V., Shcherba A. E., Rummo O. O. Perioperatsionnye faktory riska razvitiya ostrogo povrezhdeniya pochek pri transplantatsii pecheni [Perioperative Risk Factors for Acute Kidney Injury in Liver Transplantation]. Meditsinskie novosti [Belorussian Journal of Medical News]. 2022;11:41-45 (In Russ.)
16. Korotkov S. V., Dedyulya N. I., Romanova I. A., Lebed' O. A., Kruchenok E. Yu., Fedoruk A. M., Shcherba A. E., Krivenko S. I., Rummo O. O. Otsenka vliyaniya sistemnogo primeneniya mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok na vosstanovlenie funktsii pechenochnogo transplantata v rannem posleoperatsionnom periode [Evaluation of the Effect of Systemic Application of Mesenchymal Stem Cells on Liver Graft Function Recovery in the Early Postoperative Period]. Gepatologiya i gastroenterologiya [Belorussian Journal of Hepatology and Gastroenterology]. 2025; 9(1): 29-37.
17. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy. 2006; 8(4): 315-317. doi:10.1080/14653240600855905

Поступила 25.07.2025 г.