



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.14.3.007>
УДК 616-08-07:[602.9:616-089.843:611.36]



Коротков С.В.✉, Руммо О.О.

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

Особенности восстановления функции печеночного трансплантата при использовании комбинированной клеточной терапии в схеме индукционной иммуносупрессии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, подготовка текста – Коротков С.В.; разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование, окончательное утверждение для публикации рукописи – Руммо О.О.

Подана: 13.05.2025

Принята: 21.08.2025

Контакты: skorotkov@tut.by

Резюме

Введение. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) в трансплантологии позволяют обеспечить необходимый уровень иммуносупрессии при снижении доз стандартных иммуносупрессантов, минимизируя их побочные эффекты.

Цель. Оценка влияния комбинированного внутривенного и интравенального введения мезенхимальных стволовых клеток на этапе индукции иммуносупрессивной терапии на восстановление функции печеночного трансплантата.

Материалы и методы. Было проведено интервенционное рандомизированное проспективное сравнительное исследование с участием 60 пациентов, разделенных на 2 равные группы: основную (с применением МСК) и контрольную (со стандартной иммуносупрессивной терапией). Методика включала комбинированное интравенальное и двухэтапное внутривенное введение МСК.

Результаты. Полученные результаты показали, что применение МСК является безопасным и эффективным методом индукции иммуносупрессии. Не было зарегистрировано местных и системных осложнений, связанных с введением клеток. Использование МСК позволило достичь оптимального уровня иммуносупрессии при значительно сниженной концентрации основного иммуносупрессанта такролимуса без увеличения риска отторжения трансплантата. В группе с применением МСК наблюдалось более быстрое восстановление функции печени после трансплантации, что подтверждалось статистически значимо более низкими уровнями АЛТ на 7-е и 10-е сутки после операции, а также лучшими показателями синтетической функции печени (МНО). Кроме того, у пациентов, получавших МСК, отмечались более низкие маркеры воспалительного ответа (палочкоядерные лейкоциты и С-реактивный белок). Частота хирургических осложнений и летальность были сопоставимы в обеих группах, что свидетельствует о безопасности применения МСК в схеме индукционной иммуносупрессии при трансплантации печени.

Заключение. Применение МСК при трансплантации печени безопасно и эффективно, позволяет снизить концентрацию такролимуса без риска отторжения, способствует более быстрому восстановлению функции печени и снижает выраженность системного воспалительного ответа.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, трансплантация печени, иммуносупрессия, такролимус, отторжение

Korotkov S.✉, Rummo O.

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

Peculiarities of Liver Graft Function Recovery Using Combined Cell Therapy in the Induction Immunosuppression Regimen

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, data collection, statistical analysis, data interpretation, manuscript editing – Korotkov S.; study concept and design, data interpretation, manuscript editing, and final approval of the manuscript – Rummo O.

Submitted: 13.05.2025

Accepted: 21.08.2025

Contacts: skorotkov@tut.by

Abstract

Introduction. Mesenchymal stem cells (MSCs) in transplantology provide necessary level of immunosuppression what allows reducing doses of standard immunosuppressants, minimizing their side effects.

Purpose. To evaluate the effect of combined intraportal and intravenous administration of mesenchymal stem cells (MSCs) during the induction phase of immunosuppressive therapy on liver graft function recovery.

Materials and methods. Interventional randomized prospective comparative study was performed involving 60 patients divided into two equal groups: the main group (using MSCs) and the control group (with standard immunosuppressive therapy). The method included combined intraportal and two-stage intravenous application of MSCs.

Results. The results of the research showed that the use of MSCs was a safe and effective method of immunosuppression induction. No local or systemic complications associated with cell administration were recorded. The use of MSCs allowed achieving the optimal level of immunosuppression with significantly reduced concentration of the main immunosuppressant Tacrolimus, with no increase in the risk of graft rejection. In the group using MSCs, a faster recovery of liver function after transplantation was observed, which was confirmed by statistically significantly lower ALT levels on the 7th and 10th days after surgery, as well as better indicators of liver synthetic function (INR). In addition, patients receiving MSCs had lower markers of inflammatory response (neutrophils and C-reactive protein). Surgical complications and mortality rates were comparable in both groups, indicating the safety of using MSCs in the induction immunosuppression regimen for liver transplantation.



Conclusion. The application of MSCs in liver transplantation is safe and effective, it allows reducing Tacrolimus concentration without rejection risk, promotes faster liver function recovery, and decreases the severity of systemic inflammatory response.

Keywords: mesenchymal stem cells, liver transplantation, immunosuppression, tacrolimus, rejection

■ ВВЕДЕНИЕ

Клеточные биотехнологии с использованием мезенхимальных стволовых клеток (МСК) представляют собой современное и эффективное направление в трансплантационной медицине благодаря их способности регулировать иммунный ответ [1, 2].

Клинический опыт внутрипортального и внутривенного введения МСК позволил сформировать инновационный подход к проведению иммуносупрессивной терапии. Результаты исследований при трансплантации солидных органов показали, что терапия с использованием МСК позволяет обеспечить необходимый уровень иммуносупрессии при значительном снижении доз стандартных иммуносупрессивных препаратов [3].

Применение клеточных биотехнологий позволяет снизить частоту осложнений, характерных для традиционных схем иммуносупрессии, уменьшить риск развития отторжения трансплантата и инфекционных осложнений, что способствует улучшению результатов лечения пациентов после трансплантации печени. Особое значение имеет возможность редукции дозировок базовых иммуносупрессантов, что минимизирует их побочные эффекты при сохранении адекватного уровня иммуносупрессии [4, 5].

Накопленный опыт применения МСК в трансплантологии свидетельствует о перспективности данного направления для дальнейшего совершенствования протоколов иммуносупрессивной терапии [1–5].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка влияния комбинированного внутрипортального и внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток на этапе индукции иммуносупрессивной терапии на восстановление функции печеночного трансплантата.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Для изучения эффективности системного применения МСК было проведено интервенционное рандомизированное проспективное сравнительное исследование в 2 группах (n=60). Основную группу составили 30 пациентов, получавших комбинированную терапию МСК, группу сравнения – 30 пациентов, которым проводилась стандартная иммуносупрессивная терапия согласно клиническому протоколу «Трансплантация печени (взрослое и детское население)» [6].

Критериями включения пациентов в исследование были: верифицированный диагноз цирроза печени с активным статусом в листе ожидания трансплантации;

совершеннолетние пациенты (≥ 18 лет); аллотрансплантация печени от посмертного донора с применением стандартной хирургической техники, включающей резекцию ретропеченочного сегмента нижней полой вены. Критерии не включения: несовершеннолетний возраст (< 18 лет); сплит-трансплантация и трансплантация от живого родственного донора; атипичные варианты портальной реконструкции (рено-портальный, кава-портальный, шунто-портальный анастомоз), повторная трансплантация печени. Критерии исключения: первичное отсутствие функции трансплантата либо тяжелая дисфункция трансплантата, требующие проведения ретрансплантации.

Для определения эффективности и безопасности метода определены следующие первичные и вторичные конечные точки: 1) первичные – частота развития осложнений, связанных с внутривенным применением МСК, частота возникновения в раннем послеоперационном периоде гистологически подтвержденного отторжения трансплантата; динамика восстановления функции печени; 2) вторичные – концентрация такролимуса в крови, выраженность воспалительного синдрома, частота развития послеоперационных осложнений.

Характеристика клеточного продукта

В соответствии с целями исследования использовался биомедицинский клеточный продукт (БМКП) «Клетки мезенхимальные человека ТУ ВУ 100660677.001» (регистрационное удостоверение № ИМ-7.101480, регистрационный номер: Мн-7.117650-1402 от 29.05.2014). БМКП представляет собой аллогенные мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани доноров со смертью мозга. Характеристики клеточного продукта соответствовали минимальным критериям мезенхимальных стволовых клеток (ISCT, 2006) [7].

Методика комбинированного введения МСК

Разработанная методика применения мезенхимальных стволовых клеток при трансплантации печени включает комбинированный способ их введения:

1. Внутрипортальное введение, которое выполняется интраоперационно в воротную вену трансплантата в количестве 20×10^6 клеток.
2. Внутривенное введение, которое осуществляется в 2 этапа:
 - 1) первый этап – в день операции, интраоперационно, на этапе индукции иммуносупрессивной терапии в количестве 2×10^6 МСК/кг массы тела реципиента;
 - 2) второй этап – на 4-е сутки после операции (СПО) в количестве 2×10^6 МСК/кг массы тела реципиента.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование трансплантата

Для оценки состояния трансплантата выполнялась пункционная биопсия на 7-е сутки после операции, а также при появлении признаков дисфункции. 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 [8–10].



Статистические методы оценки результатов исследования

Для статистической обработки результатов использовался пакет программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения количественных показателей проверялась с помощью W-теста Шапиро – Уилка. При отсутствии нормального распределения данные представлялись в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q25; Q75]. Сравнение количественных показателей между группами проводилось с применением U-критерия Манна – Уитни (MW). Для анализа категориальных переменных использовался точный критерий Фишера с построением таблиц сопряженности (F) [11].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы пациентов были сопоставимы по основным клиническим и демографическим показателям, статистически значимых различий не обнаружено (табл. 1). Средний возраст пациентов в основной группе исследования составил 46 (37; 55) лет, в контрольной группе – 49 (39; 57) (MW, $p > 0,05$). В группе МСК мужчин было 12 (40%), женщин – 18 (60%), в контрольной группе – 11 (37%) и 19 (53%) соответственно (F, $p > 0,05$).

В группе МСК показанием к трансплантации печени явились: цирроз печени (ЦП) в исходе вирусного гепатита В – 2 (6,7%) пациента, цирроз печени в исходе вирусного гепатита В в комбинации с вирусным гепатитом D – 2 (6,7%) пациента, ЦП вирусной C-этиологии – 5 (16,7%), криптогенный цирроз печени – 7 (23,4%), первичный склерозирующий холангит – 2 (6,7%), первичный склерозирующий холангит в комбинации с аутоиммунным гепатитом – 1 (3,3%), первичный билиарный цирроз – 4 (13,3%), ЦП в исходе аутоиммунного гепатита – 1 (3,3%), альвеококкоз печени – 1 (3,3%), синдром Бадда – Киари – 1 (3,3%), хиларная холангиокарцинома – 1 (3,3%), ЦП в исходе болезни Вильсона – Коновалова – 2 (6,7%), аденоматоз печени – 1 (3,3%).

В контрольной группе: ЦП HBV-этиологии – 2 (6,7%) пациента, ЦП HBV-этиологии в комбинации с HDV – 2 (6,7%), ЦП HCV-этиологии – 4 (13,3%), ЦП HCV-этиологии в комбинации с гепатоцеллюлярным раком – 2 (6,7%), криптогенный цирроз печени – 7 (23,4%), криптогенный ЦП в комбинации с ГЦР – 1 (3,3%), ЦП в исходе ПСХ – 1 (3,3%), ЦП в исходе неалкогольного стеатогепатита – 2 (6,7%), первичный билиарный цирроз – 3 (10%), ЦП в исходе АИГ – 1 (3,3%), альвеококкоз – 1 (3,3%), эпителиоидная гемангиоэндотелиома – 1 (3,3%), болезнь Вильсона – Коновалова – 3 (10%) (F, $p > 0,05$).

После операции базовая иммуносупрессивная терапия включала комбинацию 3 препаратов: такролимус (ингибитор кальцинейрина), микофенолат мофетил (анти-метаболит) и метилпреднизолон (глюкокортикостероид). Такролимус назначался с первых суток после операции в дозировке 0,1 мг/кг/сут. При развитии острой почечной недостаточности терапия ингибиторами кальцинейрина откладывалась до нормализации функции почек. Для лечения острого клеточного отторжения использовалась пульс-терапия метилпреднизолоном. Терапия острого гуморального отторжения включала сеансы плазмафереза в сочетании с внутривенным введением иммуноглобулина. При развитии иммунологической дисфункции трансплантата проводилась коррекция иммуносупрессивного протокола путем включения эверолимуса (ингибитор mTOR) и увеличения дозы микофенолата мофетила до 2000 мг/сут [6].

Таблица 1
Характеристика групп исследования
Table 1
Characteristics of the study groups

Показатель	Группа МСК	Контрольная группа	MW, p
Реципиенты			
MELD, баллов	21 (16; 28)	22 (13; 26)	p>0,05
Child, баллов	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)	

Результаты исследования продемонстрировали отсутствие как местных осложнений после внутрипортального и внутривенного введения МСК – тромбоз, кровотечение, разрыв стенки вены, так и системных нежелательных явлений – гипотензии, нарушения сердечного ритма, гипертермии, аллергических реакций.

В первые сутки послеоперационного периода у пациентов отмечалось повышение уровня АСТ и АЛТ, что свидетельствовало о дисфункции аллографта вследствие ишемически-реперфузионного и консервационного повреждения (табл. 2).

В дальнейшем наблюдалось постепенное улучшение показателей. При использовании МСК восстановление показателей происходило в более ранние сроки. На 7-е и 10-е СПО уровень АСТ, АЛТ был ниже в группе МСК. При этом динамика снижения уровня АЛТ достигла статистически значимых различий – уровень АЛТ на 7-е СПО составил в группе МСК 116 (67; 215) Ед/л, в группе контроля – 184 (110; 298) Ед/л, на 10-е СПО – 68 (34; 135) Ед/л и 99 (65; 187) Ед/л соответственно (MW, p<0,05).

Клинические проявления дисфункции также оценивались по пиковому значению показателя (max) и его разнице с предшествующим минимальным уровнем (min). В случае стабильного течения послеоперационного периода максимальное значение приравнялось к минимальному показателю.



Таблица 2
Сравнительная характеристика уровня АСТ и АЛТ в послеоперационном периоде
Table 2
Comparative characteristics of AST and ALT levels in the postoperative period

Показатель	Группа	Сутки				min	max	Δmax-min
		1-е	4-е	7-е	10-е			
АСТ, Ед/л	МСК	1776 (558; 2425)	121 (76; 213)	57 (35; 97)	27 (19; 49)	25* (20; 42)	26* (20; 56)	0 (0; 9)
	Контр.	1558 (849; 2576)	170 (111; 272)	61 (39,5; 101,5)	35 (21; 70)	37 (21,5; 61)	43 (23; 122)	0 (0; 55)
АЛТ, Ед/л	МСК	938 (282; 1178)	332 (96; 391)	116* (67; 215)	68* (34; 135)	70 (54; 100)	78* (44; 121)	0 (0; 23)
	Контр.	1055 (530; 1322)	306 (191; 487)	184 (110; 298)	99 (65; 187)	77 (46; 144)	87 (47; 242)	0 (0; 93)

Примечание: здесь и в табл. 3–5: * отличие достоверно ($p < 0,05$) по отношению к контрольной группе.

Группа с применением стандартной иммуносупрессивной терапии характеризовалась более высокими уровнями АСТ и АЛТ (табл. 2).

Анализ динамики показателей щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), являющихся маркерами холестаза, показал (табл. 3), что данные показатели в группах были сопоставимы и не имели статистически значимых различий.

Анализ динамики дезинтоксикационной и синтетической функции печени продемонстрировал статистически значимо лучшие показатели восстановления синтетической функции трансплантата (по интегральному показателю синтеза факторов гемостаза – МНО) в группе применения МСК (табл. 4).

Максимальный уровень МНО был достоверно ниже в группе применения МСК и составил 1,32 (0,96; 1,7) по сравнению с 1,53 (1,3; 1,89) в группе сравнения (MW, $p=0,039$; табл. 4).

Количество морфологически подтвержденных эпизодов отторжения было схожим между группами. У пациентов, получавших индукционную терапию МСК,

Таблица 3
Динамика уровня ЩФ и ГГТП в послеоперационном периоде
Table 3
Changes in ALP and GGT levels in the postoperative period

Показатель	Группа	Сутки				min	max	Δmax-min
		1-е	4-е	7-е	10-е			
ЩФ, Ед/л	МСК	94 (78,5; 171,5)	148 (105; 292)	159 (120; 283)	199 (132; 242)	99 (75; 146)	211,5 (134,5; 335,5)	109 (21; 163)
	Контр.	85 (70; 118,5)	131,5 (97; 214)	159,5 (115,5; 252,5)	205 (112; 236)	100 (70; 177)	187 (128; 286)	63 (23; 150)
ГГТП, Ед/л	МСК	74 (40; 132)	407,5 (230; 591,5)	430 (289; 572)	349,5 (213; 510)	275 (144; 428)	501,5 (220; 768,5)	99,5 (40; 370)
	Контр.	102 (68; 187)	379 (209; 678)	419 (238; 667)	326 (204; 580)	264 (69; 461)	484,5 (240; 783)	188 (62,5; 530)

Таблица 4
Динамика уровня билирубина и МНО в послеоперационном периоде
Table 4
Changes in bilirubin and INR levels in the postoperative period

Показатель	Группа	Сутки				min	max	Δmax-min
		1-е	4-е	7-е	10-е			
Билирубин, ммоль/л	МСК	71 (52; 148)	67 (30; 119)	43 (29; 128)	32 (20; 105)	24 (14; 64)	43 (21; 156)	28 (0; 79)
	Контр.	80 (31; 118)	66 (23; 87)	39,5 (19; 92)	30 (16; 62)	23,5 (15; 62)	50,5 (21; 128)	17 (4; 56)
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)	0,97 (0,84; 1)	1,32* (0,96; 1,7)	0,32 (0; 0,62)
	Контр.	1,47 (1,25; 1,82)	1,105 (1; 1,26)	1,09 (1; 1,22)	1,045 (0,97; 1,17)	1 (0,93; 1,08)	1,53 (1,3; 1,89)	0,48 (0,16; 0,87)

выявлено 6 (20%) эпизодов острого клеточного отторжения с медианой RAI 6 баллов (4; 7). В группе контроля зафиксировано также 6 (20%) случаев иммунологической дисфункции трансплантата, из которых 5 (16,7%) представляли собой острое клеточное отторжение с RAI 7 баллов (4; 8), а 1 случай (3,3%) – острое гуморальное отторжение (F, p>0,05).

Оценка маркеров системного воспалительного ответа выявила статистически достоверно более низкие показатели уровня палочкоядерных лейкоцитов (ПЯ) и С-реактивного белка (CRP) в группе МСК (табл. 5).

На 7-е СПО уровень прокальцитонина (ПКТ) в группе МСК составил 1 (0,4; 2) нг/мл по сравнению с 2,44 (0,8; 4,5) нг/мл в контрольной группе, демонстрируя тенденцию к статистической значимости (MW, p=0,07).

Концентрация базового иммуносупрессанта такролимуса была статистически значимо ниже во всех контрольных точках исследования (MW, p<0,05; табл. 6).

Частота хирургических осложнений после трансплантации печени существенно не различалась между группами (F, p>0,05; табл. 7), что указывало на отсутствие

Таблица 5
Сравнительная характеристика маркеров воспалительного синдрома
Table 5
Comparative characteristics of inflammatory syndrome markers

Параметр	Группа	Сутки			
		1-е	4-е	7-е	10-е
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	МСК	9,4 (7; 12)	6,1 (3,37; 8,8)	7,9 (4,75; 10,7)	8,4 (5,7; 11)
	Контр.	11 (7,6; 14)	7,17 (5,1; 11)	9,2 (6,8; 13,3)	10 (7,9; 13,7)
ПЯ, %	МСК	13 (11; 16)	10 (5; 12)	10 (4; 14)	6 (3; 11) *
	Контр.	17 (12; 22,5)	12 (7; 16)	12 (7; 18)	9 (7; 12)
CRP, мг/л	МСК	47 (32; 68)	22 (14; 40)*	29 (15; 50)*	16 (9; 34)
	Контр.	59 (42; 81)	29 (21; 55)	38 (21; 74)	21 (15; 43)
ПКТ, нг/мл	МСК	11 (8,4; 25)	3,6 (1; 7)	1 (0,4; 2)	1,4 (0,5; 2,2)
	Контр.	11 (5,6; 26,3)	4,8 (1,6; 12,6)	2,44 (0,8; 4,5)	1 (0,2; 3,8)



Таблица 6
Сравнительная характеристика концентрации такролимуса
Table 6
Comparative characteristics of Tacrolimus concentration

Параметр	Группа	Сутки				
		2-е	4-е	7-е	10-е	14-е
Такролимус, 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		0,003	0,002	0,017	0,029	0,005

Таблица 7
Хирургические осложнения после трансплантации печени в раннем послеоперационном периоде
Table 7
Surgical complications after liver transplantation in the early postoperative period

Осложнения	Группа МСК (n=30)		Контрольная группа (n=30)	
Сосудистые				
артериальные (стеноз печеночной артерии)	2	6,7%	3	10%
портальные	0	0%	1	3,3%
Билиарные				
желчеистечение	0	0%	1	3,3%
анастомотическая стриктура	2	6,7%	2	6,7%
ишемическая холангиопатия	1	3,3%	0	0%
ИОХВ (инфекция области хирургического вмешательства)				
поверхностная	2	6,7%	1	3,3%
глубокая	2	6,7%	3	10%
Внутрибрюшное кровотечение	3	10%	2	6,7%

значимого влияния терапии МСК на развитие хирургических осложнений в послеоперационном периоде.

Летальность в группах пациентов была одинаковая и составила 6,7% (по 2 пациента в каждой группе). Причиной летальных исходов явились инфекционные осложнения, которые привели к развитию сепсиса.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в исследовании результаты демонстрируют безопасность комбинированной интрапортальной и двухэтапной внутривенной терапии мезенхимальными стволовыми клетками при трансплантации печени. Отсутствие местных и системных осложнений, связанных с введением клеток, и сопоставимая с контролем частота хирургических осложнений и летальности согласуются с клиническими данными по клеточной терапии при трансплантации печени и других органов [3, 5].

Ведение пациентов на более низких концентрациях такролимуса в группе МСК согласуется с данными Sun et al. (2018) по исследованию применения аллогенных клеточных продуктов в трансплантации почки и выводами обзоров об иммуносупрессивном потенциале МСК в трансплантологии [2, 5], что указывает на возможность редукции ингибиторов кальцинейрина без увеличения риска отторжения.

Статистически значимое снижение маркеров паренхиматозного повреждения (АЛТ на 7-е и 10-е сутки) и лучшие показатели синтетической функции печени (МНО) в группе МСК демонстрируют клинически значимое влияние клеточной терапии на процессы модуляции иммунного ответа. Эти наблюдения согласуются с экспериментальными и клиническими данными о противовоспалительном и иммуномодулирующем потенциале МСК, отмечаемыми в работах Vandermeulen M. (2014) и Wen F. (2024) [1, 2]. Снижение маркеров системного воспалительного ответа (С-реактивный протеин, палочкоядерные лейкоциты, тенденция к более низкому уровню прокальцитонина) дополнительно подтверждает модулирующий эффект МСК на постоперационный системный воспалительный статус.

Новизна нашего исследования заключается в применении комбинированного способа доставки МСК (локально – интрапортально и системно – двухэтапно внутривенно), что потенциально обеспечивает синергетическое действие на локальные иммунные реакции в трансплантате и системную иммуносупрессию. В международной литературе представлены в основном разрозненные подходы к введению клеток; наш опыт расширяет клинические данные и обоснование для дальнейших исследований и стандартизации протоколов введения МСК в клинику трансплантации печени [1, 3, 4].

■ ВЫВОДЫ

1. Метод индукции иммуносупрессии при трансплантации печени с применением мезенхимальных стволовых клеток является безопасным и эффективным способом иммуносупрессивной терапии.
2. Разработанный метод позволяет достичь оптимального уровня иммуносупрессии при сниженной концентрации основного иммуносупрессанта такролимуса (на 10-е сутки после трансплантации концентрация в группе пациентов с применением мезенхимальных стволовых клеток составила 4,4 нг/мл, в группе сравнения – 5,5 нг/мл (MW, $p=0,029$)) без риска развития отторжения трансплантата (частота развития иммунологической дисфункции трансплантата была одинаковой и составила 20% в обеих группах (F, $p>0,05$)).
3. Оптимальный уровень иммуносупрессии на фоне минимизации такролимуса и применения мезенхимальных стволовых клеток способствовал более быстрому восстановлению функции печени после трансплантации: уровень АЛТ на 7-е сутки после операции составил в группе МСК 116 Ед/л, в группе контроля – 184 Ед/л (MW, $p<0,05$), показатель МНО на 10-е сутки – 1,32 и 1,53 соответственно (MW, $p<0,05$).
4. Применение МСК в схеме индукционной иммуносупрессии способствует снижению выраженности системного воспалительного ответа, что подтверждается статистически значимо более низкими показателями палочкоядерных лейкоцитов на 10-е сутки (6 против 9% в контрольной группе, $p<0,05$) и С-реактивного белка на 4-е и 7-е сутки после трансплантации (22 мг/л против 29 мг/л и 29 мг/л против 38 мг/л соответственно, $p<0,05$).



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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
2. 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 Research and Therapy*. 2024;15(320):1–12. doi: 10.1186/s13287-024-03943-6
3. Popp F, Fillenberg B, Eggenhofer E, Renner P, Dillmann J, Benseler V. Safety and feasibility of third-party multipotent adult progenitor cells for immunomodulation therapy after liver transplantation – a phase I study (MISOT-I). *J Transl Med*. 2011;9:1–10. doi: 10.1186/1479-5876-9-124
4. Basok JuB, Ponomareva AS, Grudinin NV, Kruglov DN, Bogdanov VK, Belova AD. Use of mesenchymal stem cells in solid organ transplantation: challenges and prospects (systematic review). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2025;XXVII(1):114–134. doi: 10.15825/1995-1191-2025-1-114-134. (in Russian)
5. Sun Q, Huang Z, Han F, Zhao M, Cao R, Zhao D. 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(52):1–10. doi: 10.1186/s12967-018-1422-x
6. Liver transplantation (adult and pediatric population). Clinical protocol (approved by Ministry of Health of the Republic of Belarus on 13.02.2023, No. 31). Available from: <http://minzdrav.gov.by>. (in Russian)
7. Dominici M, Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D. 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
8. Demetris A, Bellamy C, Hübscher S, O'Leary J, Randhawa P, Feng S. Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant*. 2016;16(10):2816–2835. doi: 10.1111/ajt.13909
9. Borbat A.M., Dubova E.A., Gainullina E.R., Lishchuk S.V. Protocol for histological examination of liver transplant dysfunction. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2019;81(6):71–73. doi: 10.17116/patol20198106171. (in Russian)
10. Shkalova LV, Mozheyko NP, Ilyinskiy M, Moisyuk YaG, Tsurinikova OM, Gautier SV. The diagnosis of liver allograft acute rejection in liver biopsies. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2011;13(3):15–19. doi: 10.15825/1995-1191-2011-3-15-19. (in Russian)
11. Truhachjova NV. *Mathematical statistics in medical and biological research using the Statistica package*. Geotar-Medicina; 2013. 268 p. (in Russian)