

Внепеченочная онкологическая патология у реципиента печени от живого родственного донора

И.Ю. Колышев^{*1}, С.Э. Восканян¹, М.В. Шабалин¹, А.И. Артемьев¹, В.С. Рудаков¹,
А.П. Мальцева¹, А.Н. Башков¹, В.Е. Сюткин², К.К. Губарев¹, Д.С. Светлакова¹,
М.В. Попов¹, А.И. Сушков¹, З.А. Садыхов¹

¹ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23;

² ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3

* Контактная информация: Илья Юрьевич Колышев, канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением
№ 1 Центра новых хирургических технологий ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна,
e-mail: diffdiagnoz@mail.ru

Актуальность. Онкологическая патология у больных, перенесших трансплантацию печени, отличается прогрессирующим развитием, что требует незамедлительного начала специализированного лечения и коррекции дозы иммуносупрессивной терапии.

Цель. Уточнить закономерности развития, факторы риска онкологической патологии у больных, перенесших трансплантацию печени от живого родственного донора.

Материал и методы. В ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна с 2010 по 2020 г. проведено 275 трансплантаций печени от живого родственного донора. Из них 42 пациента (15,27%) были прооперированы по поводу гепатоцеллюлярного рака печени. Проведены оценка медианы времени развития новообразований после трансплантации и сравнение частоты развития онкологических заболеваний в общей популяции и у пациентов после трансплантации печени.

Результаты. У 9 пациентов (3,27%) зарегистрировано появление не выявленных ранее новообразований. Непосредственно злокачественная патология выявлена в 8 случаях (2,90%). Медиана развития онкологических процессов составила 48 мес. 1-, 3- и 5-летняя общая выживаемость пациентов после трансплантации составила соответственно 97%, 96%, 94%. 1-, 3- и 5-летняя выживаемость пациентов после трансплантации по поводу гепатоцеллюлярного рака составила соответственно 97%, 91%, 91%. Выживаемость в группе пациентов с онкологической патологией De-novo, развившейся после трансплантации, составила 90%.

Вывод. Реципиенты трансплантата печени от живого родственного донора имеют повышенный риск развития онкологического заболевания, что требует проведения более частых всесторонних скрининговых мероприятий.

Ключевые слова: онкология, трансплантация печени, прижизненное донорство, скрининг, иммуносупрессия

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование

Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Колышев И.Ю., Восканян С.Э., Шабалин М.В., Артемьев А.И., Рудаков В.С., Мальцева А.П. и др. Внепеченочная онкологическая патология у реципиента печени от живого родственного донора. Трансплантология. 2020;12(3):199–212. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-3-199-212>

Extrahepatic malignancies in a liver transplant recipient from a living related donor

I.Yu. Kolyshev^{*1}, S.E. Voskanyan¹, M.V. Shabalin¹, A.I. Artemyev¹, V.S. Rudakov¹,
A.P. Maltseva¹, A.N. Bashkov¹, V.E. Syutkin², K.K. Gubarev¹, D.S. Svetlakova¹,
M.V. Popov¹, A.I. Sushkov¹, Z.A. Sadykhov¹

¹ State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA),
23 Marshal Novikov Str., Moscow 123098 Russia;

² N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia

* Correspondence to: Ilya Yu. Kolyshev, Cand. Med. Sci., Head of Surgical Department № 1 Center for New Surgical Technologies; Surgery and Transplantation Center Surgeon, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, e-mail: diffdiagnoz@mail.ru

Background. Cancer occurring in recipients of living donor liver transplantation may be characterized by a progressive course requiring an immediate specialized treatment initiation and adjustment of immunosuppression regimen.

Aim. To specify the malignancy development mechanisms and risk factors in the recipients of living donor liver transplantation.

Material and methods: 275 living donor liver transplantations were made in Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA from 2010 to 2020. Forty two (15.27 %) patients underwent surgery for hepatocellular carcinoma. The median time to the onset of malignancy development was estimated. The incidence of malignancy in general population and in recipients of living donor liver transplantation was compared.

Results. The development of neoplastic lesion was registered in 9 cases (3.27%). Malignancies were detected in 8 cases (2.90%). Median time to the onset of malignancy development was 48 months. 1, 3, and 5 year overall survival rates were 97%, 96%, 94%; respectively; 1, 3, and 5 year survival rates after transplantation for hepatocellular cancer were 97%, 91%, 91% respectively. Survival rate of patients with De-novo malignancy was 90%.

Conclusion. Recipients of living donor liver transplantation have an increased risk of malignancy development that requires a close long-term follow-up.

Keywords: oncology, liver transplantation, living donor, screening, immunosuppression

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest
FINANCING The study was performed without external funding

Kolyshev IYu, Voskanyan SE, Shabalin MV, Artemyev AI, Rudakov VS, Maltseva AP, et al. Extrahepatic malignancies in a liver transplant recipient from a living related donor. *Transplantology. The Russian Journal of Transplantation*. 2020;12(3):199–212. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-3-199-212>

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр
ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
КТ – компьютерная томография

ПТЛПЗ – посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание
ТП – трансплантация печени
ЦМВ – цитомегаловирус
ЦНС – центральная нервная система

Введение

В структуре населения особую группу риска по развитию онкологических заболеваний представляют собой пациенты, перенесшие трансплантацию солидного органа. Применение иммуносупрессивной терапии, в особенности многокомпонентной, более чем в 10 раз повышает риски развития злокачественных новообразований и рецидивов онкологических заболеваний, способствует активации вирусов, обладающих потен-

циально онкогенными свойствами. У пациентов, перенесших трансплантацию печени (ТП), частота развития злокачественных новообразований колеблется от 2 до 16%. При этом наиболее высокий риск возникновения онкологической патологии наблюдается через год после трансплантации, достигает максимума через 6–10 лет и снижается через 16 лет после трансплантации [1].

В настоящий момент у реципиентов трансплантата печени принято выделять следующие

группы посттрансплантационных злокачественных новообразований [2]:

1. Связанные с донором новообразования:

1a – трансмиссия рака – опухоли, возникшие после трансплантации от донора, имевшего в анамнезе онкологическое заболевание;

1b – деривативное наследование – опухоли, возникшие после трансплантации от донора, не имевшего диагностированного онкологического заболевания в анамнезе.

2. Рецидивы новообразований у реципиента – рецидивы опухоли, по поводу которых была выполнена ТП.

3. De-novo образования у реципиента:

3a – новообразования, связанные с переносом вирусного материала от донора реципиенту;

3b – новообразования, возникшие в ответ на назначение иммуносупрессивной терапии (регресс при смене иммуносупрессии).

Опухоли первого типа

Онкологический скрининг потенциального родственного донора или же в случае посмертного донорства является наиважнейшей задачей на этапах подготовки пациента к трансплантации.

Исследования Н.М. Kauffman et al. (2002), S.A. Birkeland and H.H. Storm (2002) показали, что частота развития рака первого типа у больных после трансплантации органа составляет 0,01%, при этом онкологические заболевания выявляются у доноров печени до этапа донации лишь в 3% случаев [3, 4].

В случае трансмиссии опухоли обнаружение рака у донора органа может произойти как до трансплантации, так и после нее. На этапе развития ТП от посмертного донора и по сей день одним из наиболее частых показаний к донации является смерть головного мозга вследствие развития острого нарушения мозгового кровообращения. Сосудистая катастрофа головного мозга даже при наличии методов лучевой диагностики в ряде случаев может скрывать под собой кровоизлияние в первичное или вторичное новообразование головного мозга, которые бывает трудно отличить от обширных геморрагических инсультов и субарахноидальных кровоизлияний. Рекомендации UNOS, Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), а также ряд исследователей (Buell et al., Kalble et al.) не запрещают использования органов от доноров, имеющих в анамнезе злокачественные новообразования центральной нервной системы (ЦНС) 1–2-й ст. дисплазии по ВОЗ и ряд других, опираясь на риск трансмиссии опухоле-

вых клеток до 0,1%. Использование органов от доноров с мультиформной глиобластомой 3–4-й ст. по ВОЗ возможно только в случае urgentных показаний к трансплантации и полного отсутствия возможности получения более подходящего органа [5].

Со стороны не связанных с ЦНС опухолей наиболее часто наблюдается трансмиссия почечно-клеточного рака (50–65%), хориокарциномы (10–93%) и меланомы (7–17%). Согласно UNOS/ OPTN, чаще других наблюдалась трансмиссия опухолей легкого (41%), молочной железы (29%), предстательной железы (29%) и толстой кишки (19%) [6–8].

При этом полиморфная глиобластома, меланома, хориокарцинома и рак легкого являются абсолютными противопоказаниями для донорства печени, тогда как колоректальный рак, рак молочной железы – относительными, и трансплантация может выполняться только в случае соответствия донора критериям UNOS. В целом потенциальные доноры в отношении риска трансмиссии рака от донора разделены на группы низкого – менее 10% и высокого риска – более 10% [8–11].

Развитие деривативного наследования опухолей от доноров, не имевших в анамнезе признаков злокачественного заболевания, является более редким. Описаны случаи обнаружения опухолей у донора при аутопсии, которые позже развивались и у реципиента. Среди пациентов, перенесших ТП от живого родственного донора, подобные инциденты обнаружены не были. Тем не менее данный вопрос очень актуален в случае использования органов при посмертном донорстве, когда степень обследования реципиента и глубина анализа его медицинской документации могут быть недостаточными, в связи с чем всесторонний онкологический скрининг в случае прижизненного донорства является обязательным.

Опухоли второго типа

Опухолевые заболевания печени являются показаниями для выполнения трансплантации и зачастую являются единственным методом радикального лечения, например, при гепатоцеллюлярном раке (ГЦР) печени в случае отсутствия признаков их внепеченочного распространения и соответствия применительно для ГЦР принятым критериям разрешения трансплантации: Milan, Metroticket, Up-to-7, San Francisco, et al. [12]. Безрецидивная 5-летняя выживаемость при соблюдении критериев Milan составляет 50–70%. В некоторых странах Европы, Азии и США раз-

решено выполнение ТП и при других видах первичной онкологической патологии, таких как эпителиоидная гемэндотелиома и холангиоцеллюлярный рак.

Также ТП может быть выполнена и при метастатическом поражении печени нейроэндокринными злокачественными опухолями и колоректальным раком с 5-летней безрецидивной выживаемостью 63% и 60% соответственно при соблюдении критериев хорошего прогноза. Данные группы пациентов имеют повышенные риски развития возвратных рецидивных опухолей 2-го типа. В РФ операции по ТП при любых видах злокачественных опухолей, отличных от ГЦР, не выполняют. Согласно рекомендациям EASL, трансплантация при первичных и вторичных злокачественных новообразованиях печени может быть произведена тщательно отобранной когорте пациентов в специализированных центрах с опытом выполнения операций при таких показаниях. Излеченные новообразования в анамнезе не являются абсолютным противопоказанием к ТП. Целесообразным считается 5-летний перерыв между радикальным лечением рака у донора и ТП в зависимости от типа и стадии излеченного рака.

Гепатоцеллюлярный рак печени

Среди всей опухолевой патологии наиболее часто ТП выполняют по поводу ГЦР печени. Частота рецидивов заболевания колеблется от 10 до 60% и зависит от таких факторов как: соответствие принятым критериям отбора пациентов (Milan, San Francisco, et al.), уровень в крови до операции альфа-фетопротейна и d-карбокситромбина (PIVKA-II), степень дифференцировки опухоли, проведение в анамнезе down-stage и/или bridge-терапии, хирургических вмешательств, а также выбранного режима иммуносупрессии. В случае выполнения трансплантации в пределах критериев Milan частота рецидивов составляет 10–15%.

С целью оценки риска рецидива был предложен ряд оценочных схем, например RETREAT, чувствительность и специфичность которых нуждается в дальнейшей валидации [13].

Гемангиоэндотелиома

Гемангиоэндотелиома является редким, медленно растущим, инвазивным новообразованием печени с вариабельным прогнозом, часто имеющим мультицентрический характер роста. Опухоль имеет тенденцию к росту вдоль стенок

сосудов с их инвазией и облитерацией просвета, что приводит к развитию фиброза печени. Наиболее частым методом лечения этого новообразования является резекция печени, однако в случае больших его размеров возможно выполнение ТП. Безрецидивная выживаемость в течение 5 лет составляет 38–93%. Факторами неблагоприятного прогноза после ТП являются микро- и макрососудистая инвазия по данным гистологического исследования, число опухолевых узлов более 10 и их размеры [14–16].

Холангиокарцинома

В ряде экспертных центров ТП выполняют как по поводу опухоли Клатскина, так и в случае наличия рака внутривенечных желчных протоков размером не более 2 см в диаметре. В случае проведения трансплантации по поводу опухоли Клатскина в сочетании с предложенным в 2001 г. протоколом клиники Mayo (неoadъювантная химиотерапия 5-фторурацилом и лучевая терапия) безрецидивная выживаемость в течение 5 лет составляет 33–63%. По данным Rea et al., 5-летняя выживаемость при ТП по сравнению с ее резекцией выгодно отличается – 82% против 21%. В настоящий момент для уточнения роли ТП при опухоли Клатскина проводят проспективное контролируемое исследование TRANSPHILL [17–18].

Основным методом лечения холангиоцеллюлярного рака внутривенечных желчных протоков была и остается резекция печени. Тем не менее в 2016 г. G. Sapisochin et al. провели ретроспективный анализ лечения пациентов с внутривенечной холангиоцеллюлярной карциномой посредством ТП, в ходе которого было выяснено, что в случае мононодулярного поражения размерами до 2 см 5-летняя выживаемость составила 65% с риском рецидивирования 18% [19].

Метастатическое поражение печени при нейроэндокринном раке

Метастазы нейроэндокринного рака в печени являются принятым показанием к выполнению ТП по причине биологических особенностей опухоли, определяющих ее медленный рост и менее агрессивное протекание заболевания в целом. Безрецидивная выживаемость у пациентов с удаленной первичной опухолью, исчерпавших все другие методы лечения, достигает 69–84%, тогда как нехирургическое лечение таких больных обеспечивает выживаемость, достигающую 20–34%. Предикторами плохого прогноза являются

ся: некарциноидные формы опухоли, первичный очаг в поджелудочной железе, высокой индекс KI67, вовлечение более 50% печени, низкая степень дифференцировки опухолевой ткани, возраст реципиента более 50 лет и наличие опухоли-ассоциированной симптоматики [20–23].

Метастатическое поражение печени при колоректальном раке

Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в печени является краеугольным камнем достижения наилучших результатов отдаленной выживаемости. Метастатическое поражение печени может наблюдаться в 50% случаев колоректального рака. Паренхимосохраняющие способы выполнения операций на печени – операция ALPPS, являются инновационными методами ведения пациентов с колоректальным раком, позволяющими выполнять хирургические вмешательства при малом остаточном объеме печени или билобарном мультифокальном поражении с достижением приемлемых результатов. Тем не менее у строго отобранной группы пациентов возможно выполнение ТП. Данные критерии, предложенные исследованиями SECA-I и -II, проводимыми в Норвегии, включают размер опухоли менее 5,5 см, срок с момента установления диагноза не менее 2 лет, уровень в крови ракового эмбрионального антигена менее 80 мкг/л и уменьшение размеров опухоли на фоне химиотерапии, что позволяет добиться 1-, 3- и 5-летней выживаемости в 95%, 68% и 65% соответственно, тогда как 5-летняя выживаемость пациентов с нерезектабельными метастазами печени без ТП варьирует от 33 до 50%. Тем не менее ввиду малой выборки пациентов польза от ТП при колоректальных метастазах подлежит дальнейшему изучению, чему посвящены исследования TRANSMET, SECA-III, LIVER-T(W)O-HEAL [24, 25].

Опухоли третьего типа

De-novo опухоли являются наиболее часто встречаемой онкологической патологией у реципиентов печени и включают в себя те опухоли, которые развились из клеток организма реципиента на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии. По данным разных авторов, de-novo злокачественные опухоли развиваются с риском, в 2–11 раз превышающим таковой в общей популяции [1]. Наиболее часто встречаются новообразования, представленные в таблице.

Таблица. Риски развития De-novo злокачественных новообразований разных локализаций у больных, перенесших трансплантацию печени

Table. Risks of developing malignant neoplasms De novo in different localizations in patients who underwent liver transplantation

Тип	Риск развития по сравнению с общей популяцией (кратность)
Все виды опухолей	2–3
Саркома Капоши	37–144
Немеланомный рак кожи	6–38
Рак губы	20
Лимфома	7–13
Рак ротоглотки и гортани	10–15
Рак анального канала	3–10
Рак почки	2–4
Колоректальный рак при первичном склерозирующем холангите и первичном билиарном циррозе	3
Меланома	2
Рак легкого	2
Колоректальный рак	Не повышен

Значимо чаще данные новообразования регистрируются у пациентов, перенесших ТП по поводу ГЦР печени, неалкогольной жировой болезни и алкогольного цирроза. Также риск развития колоректальных опухолей выше у пациентов с первичным склерозирующим холангитом и воспалительными заболеваниями кишечника. Дополнительный негативный вклад в развитие опухолей верхних дыхательных путей и ротоглотки вносит курение. Среди опухолей солидных органов первые места занимают опухоли легкого, предстательной железы, печени и колоректальный рак. Наиболее часто помимо немеланомного рака кожи и прочих новообразований мягких тканей диагностируют посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (ПТЛПЗ), среди которых согласно данным А.М. Ковригиной [26] выделяют:

- неструктивные ранние поражения: плазмодитарная гиперплазия, моноклеозоподобная гиперплазия и др.

- полиморфноклеточные ПТЛПЗ;

- мономорфноклеточные ПТЛПЗ, согласно перечню В- и Т-клеточных лимфом, которые напоминают: диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, плазмобластную

лимфому, плазмочитому, множественную миелому, периферическую Т-клеточную лимфому, неутюченную лимфому, классическую лимфому Ходжкина, гепатоспленическую Т-клеточную лимфому, экстранодальную НК/Т-клеточную лимфому назального типа; вирус Эпштейна–Барр положительную (ВЭБ+) экстранодальную лимфому из клеток маргинальной зоны (MALT-лимфома).

Лимфопролиферативные заболевания имеют четкую связь с проводимой иммуносупрессией. Замедленная на фоне иммуносупрессии активация Т-клеточного иммунитета приводит к пролиферации герпесвирусов, в том числе ВЭБ, вызывающего ПТЛПЗ, тактика лечения которых несколько отличается от таковой при первичных лимфомах.

Иммуносупрессия и развитие посттрансплантационных онкологических заболеваний

Один из основателей современной трансплантологии Томас Старзл предсказывал, что использование препаратов, подавляющих иммунитет, неизбежно приведет к увеличению числа опухолевых заболеваний. И в действительности, каждая из схем иммуносупрессии в той или иной степени увеличивает частоту развития посттрансплантационных онкологических заболеваний. Наиболее часто используемыми препаратами после родственной ТП являются ингибиторы кальциневрина и mTORi, препараты микофеноловой кислоты и стероидные гормоны. Касательно режимов иммуносупрессивной терапии после ТП от живого родственного донора, было показано, что увеличение дозы ингибиторов кальциневрина – такролимуса и циклоспорина, и в некоторой степени стероидных гормонов, является независимым фактором риска рецидива ГЦР, тогда как mTORi-ингибиторы его снижают. При этом циклоспорин обладает более выраженным проонкогенным свойством. Ингибиторы кальциневрина активируют опухолевый рост за счет влияния на продукцию интерлейкина-2; фактора некроза опухоли-альфа, трансформирующего фактора роста b1, снижения уровня клеточного апоптоза и стимуляции синтеза VEGF в опухоли. Производные рапамицина среди всех иммуносупрессантов обладают наиболее выраженными противоопухолевыми эффектами, выражающимися исключением проангиогенных механизмов, активируемых mTOR-протеинкиназой. Препараты микофеноловой кислоты в экспериментальных работах Tressler et al. in vitro показыва-

ли наличие противоопухолевых свойств для моделей Т-лимфобластного лейкоза, рака поджелудочной железы, мелкоклеточного рака легких, рака толстой кишки и др. При этом также были показаны проонкогенные свойства данных препаратов за счет снижения количества гомофильных рецепторов адгезии на клетках нейробластомы, что было ассоциировано с повышенной метастатической активностью и инвазивностью опухоли [27–28]. Тем не менее ряд исследований говорят о снижении частоты развития de-novo опухолей при использовании препаратов этой группы [29]. Наиболее же частой их комбинацией является такролимус со стероидными гормонами с постепенной отменой последних.

Цель исследования. Уточнить закономерности развития, факторы риска развития онкологической патологии 1-го, 2-го и 3-го типов у больных, перенесших ТП от живого родственного донора.

Задачи исследования:

1. Сравнить частоту развития онкологической патологии в общей популяции и у пациентов, перенесших ТП от живого родственного донора.
2. Выяснить сроки развития онкологического заболевания или облигатного/факультативного предрака, срок безрецидивной выживаемости после назначения лечения онкологического заболевания, относительные риски развития онкологических заболеваний по сравнению с общей популяцией и уровень ассоциированной с онкологическим заболеванием летальности.

Материал и методы

С 2009 по 2020 г. в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна были произведены 275 ТП от живого родственного донора. Был выполнен анализ частоты развития злокачественных новообразований 1-го, 2-го и 3-го типов, режимов иммуносупрессивной терапии и предпринятых скрининговых мероприятий. Расчет статистических показателей производился при помощи U-критерия Манна–Уитни и метода Каплана–Майера.

Результаты

Наблюдения 1–3

В 3 случаях у больных было диагностировано посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание. Прижизненное морфологическое подтверждение было получено только в одном случае. У больной была обнаружена лим-

форма 4-й ст., В-клеточный иммуноподвариант, не классифицируемая с промежуточными признаками диффузной крупноклеточной и лимфомой Беркита, с поражением большого сальника, брюшины через 3 года после ТП. Заболевание в начале своего развития выразилось появлением образования яичника, расцененного как гранулезоклеточная опухоль, что потребовало выполнения овариэктомии. Гистологическое исследование подтвердило наличие лимфомы. Больной назначено лечение по схеме ProMACE CytaBom. В постцитостатическом периоде развилась клиника острой почечной недостаточности, при этом концентрация такролимуса составила 12,9 нг/мл, что потребовало сокращения суточной дозы препарата до минимальной. После нормализации уровня азотистых оснований в крови цитостатическая терапия была продолжена, а доза такролимуса увеличена до достижения концентрации в 6 нг/мл. В дальнейшем в постцитостатическом периоде развился аспергиллез легких, потребовавший назначения вориконазола. При этом доза такролимуса сохранялась прежней. Грибковое поражение легких было излечено, что подтверждено как клинически, так и инструментально. В дальнейшем было проведено еще 5 курсов терапии цитостатиками. Безрецидивная онкологическая выживаемость составила 9 лет.

У 2-го пациента при компьютерной томографии (КТ) были обнаружены признаки лимфопролиферативного заболевания с очагами в легких и бедренной кости и высказано подозрение на лимфопролиферативное заболевание. Признаков вирусной инфекции (цитомегаловирус – ЦМВ или ВЭБ) не обнаружено. При динамическом наблюдении больной признаков прогрессирования опухоли в течение 8 лет не обнаруживается. Специализированного лечения по этому поводу больная не получает.

Диагноз лимфопролиферативного заболевания у 3-го пациента был поставлен при аутопсии через 6 лет после ТП. При этом ухудшение состояния пациента происходило по типу развития дисфункции трансплантата с тяжелой хронической почечной недостаточностью 3–4 ст. на фоне генерализованной серологически подтвержденной инфекции ЦМВ и ВЭБ, развившихся через 6 лет после ТП. ТП выполнена по поводу криптогенного цирроза печени. На дооперационном и раннем послеоперационном этапах признаков развернутой вирусной инфекции не было, больной получал противовирусную терапию по схеме “preemptive”. При аутопсии выявлено посттранс-

плантационное лимфопролиферативное поражение, мономорфный тип.

Таким образом, ПТЛПЗ выявлено у 3 пациентов, что составило треть от общего их числа (30%). Во всех 3 случаях ПТЛПЗ являются 3-м типом онкологической патологии у посттрансплантационных больных. В 2 случаях выявлена несомненная связь с активацией вирусной инфекции после трансплантации.

Наблюдения 4–5

У 2 пациентов были обнаружены новообразования кожи. В первом случае через 4 года после трансплантации выявлена крупная кератопапиллома, а во 2-м через 2 года после трансплантации – плоскоклеточный рак кожи TisN0M0, которые потребовали хирургического лечения без коррекции иммуносупрессивной терапии. Рецидивов заболевания в течение 8 и 9 лет соответственно не наблюдается.

Наблюдение 6

У одной пациентки через 6 мес после ТП при контрольном обследовании выявлен рак правой половины ободочной кишки. Гистологически – умеренно дифференцированная аденокарцинома T3N0M0. Больной выполнено оперативное вмешательство – правосторонняя гемиколэктомия, лимфаденэктомия D2. Больная, ранее получавшая такролимус, была переведена на эверолимус. Химиотерапию также не проводили. В течение 4 лет после выполненной операции признаков прогрессирования заболевания нет.

Наблюдение 7

Одному пациенту выполнено оперативное лечение в объеме гастрэктомии и лимфаденэктомии D2 по поводу низкодифференцированной аденокарциномы желудка T2N0M0. Новообразование было выявлено при контрольном обследовании через 6 лет после ТП. В качестве основного иммуносупрессорного агента использовали монотерапию такролимусом. Рецидивов опухоли в течение 3 лет не отмечено.

Наблюдение 8

Интересным наблюдением является пациент, которому ТП выполнена по поводу гемангиоэндотелиомы печени, подтвержденной гистологически на дооперационном этапе. Через 8 мес после оперативного вмешательства у больного при КТ органов брюшной полости и грудной клетки обнаружены очаги в трансплантате и лег-

ких, расцененные как грибковое поражение, по поводу чего пациент получал соответствующее лечение. Также были обнаружены увеличенные лимфатические узлы шеи и отдельные узловые образования в щитовидной железе. При тонкоигольной биопсии выявлены признаки папиллярного рака щитовидной железы. Сцинтиграфия не показала наличия иных очагов опухоли в организме. Больному выполнена тиреоидэктомия с центральной лимфаденэктомией. При повторном гистологическом и иммуногистохимическом исследовании удаленного препарата выявлена гемангиосаркома T3N2M1 печени 2-й ст. злокачественности с метастазами в щитовидную железу и лимфоузлы шеи. Больному была назначена терапия сорафенибом 800 мг в сутки. Через 2 месяца от начала лечения пациент скончался. В данном случае речь идет о новообразовании 2-го типа.

Наблюдение 9

В 2015 г. больной была выполнена ТП от живого родственного донора по поводу токсического цирроза печени. В 2017 г. была диагностирована меланома кожи голени TisN0M0 (I уровень по Clark), по поводу чего выполнено хирургическое вмешательство без отмены иммуносупрессивной терапии. Далее больная 1 раз в полгода проходила контрольное обследование в условиях клиники. При эзофагогастродуоденоскопии от 2019 г. патологии выявлено не было, тогда как в январе 2020 г. обнаружен плоскоклеточный рак средней трети пищевода. Больной выполнено оперативное лечение в объеме резекции пищевода. Гистологическое послеоперационное заключение: плоскоклеточный рак пищевода T1bN0M0. Оба новообразования у больной являются опухолями 3-го типа.

42 пациентам из 275 родственная ТП выполнена по поводу ГЦР, что составило 15,27% (рис. 1).

Рецидивы ГЦР были выявлены у 2 пациентов (4,76%). 1-, 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость представлена на рис. 2 и составляет 97, 91 и 91%.

При анализе 275 ТП от живого родственного донора, проведенных с 2010 по 2020 г., выяснено, что 1-, 3- и 5-летняя общая выживаемость пациентов после трансплантации составила соответственно 97%, 96% и 94% (рис. 3).

1-, 3-, 5-летняя выживаемость у пациентов с онкологической патологией 3-го типа, развившейся после ТП, составила 90% (рис. 4).

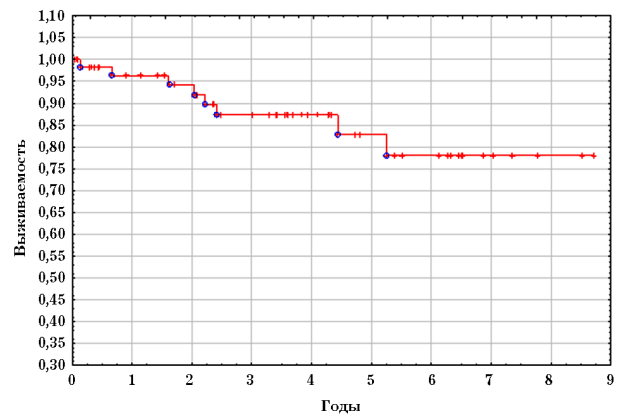


Рис. 1. Выживаемость (годы) пациентов после трансплантации печени от живого родственного донора по поводу гепатоцеллюлярного рака

Fig. 1. Survival (years) of patients after a living related donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma

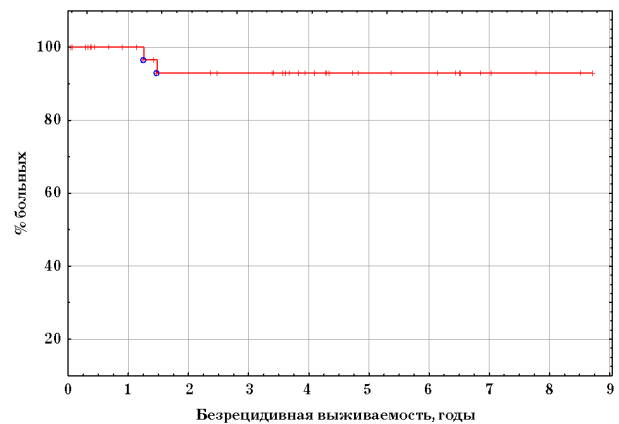


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость (годы) пациентов после трансплантации печени от живого родственного донора по поводу гепатоцеллюлярного рака

Fig. 2. Disease-free survival (years) of patients after a living related donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma

Общая частота развития новообразований 2–3-го типа составила 3,27% (9 случаев). Пролиферативные заболевания (опухоли 3-го типа) были зарегистрированы у 1,09% пациентов (3 случая), тогда как непосредственно злокачественные новообразования развились в 2,9% наблюдений (8 случаев). Данный показатель сопоставим по своему значению с результатами мировой статистики, посвященной данному вопросу (12% (Haagsma, et al.) 5,7% (Jain, et al.); 21% (Watt, et al.)). Летальность от злокачественных новообразований составила 0,72%. Медиана развития новообразований после трансплантации составила 48 мес. Выживаемость пациентов в течение 5

лет после трансплантации в случаях с выявленными после операции новообразованиями 2-го и 3-го типов и отсутствием онкологической патологии не отличается.

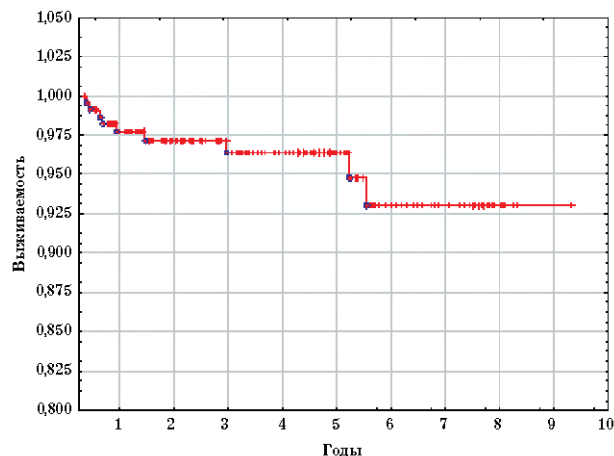


Рис. 3. Выживаемость (годы) пациентов после трансплантации печени от живого родственного донора

Fig. 3. Survival (years) of patients after a living related donor liver transplantation

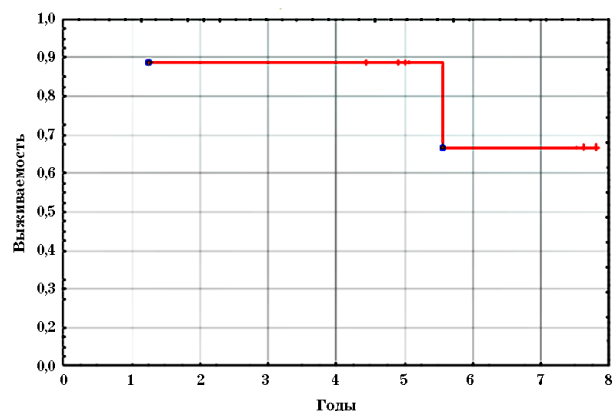


Рис. 4. Выживаемость (годы) пациентов после трансплантации печени от живого родственного донора с развившейся онкологической патологией 3-го типа

Fig. 4. Survival (years) of patients after a living related donor liver transplantation who developed type 3 cancer

Обсуждение

Большинство представленных в базах Medline, Science Direct исследований, посвященных развитию онкозаболеваний после ТП, в качестве основной схемы иммуносупрессии используют такролимус в комбинации со стероидными гормонами.

В нашей выборке все пациенты с онкологическими заболеваниями получали стартовую

терапию такролимусом и стероидными гормонами, один пациент был переведен на прием эверолимуса позже. В общей группе пациентов, перенесших ТП, 90,9% из них также получают терапию такролимусом и стероидными гормонами или монотерапию такролимусом; 9,01% больных лечат эверолимусом. Таким образом, не наблюдается четкой зависимости между иммуносупрессией и развитием онкологических процессов. Факты одновременного диагностирования ВЭБ+ ПТЛПЗ, а также раннего развития рака восходящей ободочной кишки говорят в пользу негативного влияния иммуносупрессии на развитие опухолевых заболеваний у реципиентов печени. В этой связи принципиальными вопросами для пациентов, перенесших ТП от живого родственного донора, становятся скрининговые обследования, направленные не только на выявление патологий трансплантата, но и на раннее обнаружение онкологических заболеваний, а также факультативных и облигатных предраков.

Прогноз по лечению онкологической патологии у пациентов, находящихся на иммуносупрессии, значимо хуже, чем у обычной группы больных, как в плане выживаемости трансплантата, так и собственно по онкологической части. Например, 5-летняя выживаемость у пациентов с колоректальным раком может достигать 75%, тогда как после трансплантации выживаемость таких пациентов не превышает 42% [30]. Всестороннему предоперационному обследованию должны подвергаться как реципиент, так и донор. Помимо рекомендованных и регламентированных видов обследования, включающих методы лучевой диагностики, гибкую эндоскопию, осмотры уролога и гинеколога, важную роль играет определение наличия антител к ВЭБ и ЦМВ, трансмиссия которых может стать фатальной для реципиента. В послеоперационном периоде стратегия preemptive-терапии герпесвирусных инфекций представляется наиболее обоснованной с точки зрения профилактики развития лимфомы. В обязательном порядке ежегодное обследование должно включать гастродуоденоскопию, колоноскопию или капсульную эндоскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и КТ органов брюшной полости с целью выявления опухолей солидных органов и признаков лимфаденопатий, а также определение титра антител к герпесвирусам, концентрации онкомаркеров в крови и осмотры профильных специалистов не реже 1 раза в год.

Заключение

Проведенный анализ показал, что доброкачественные и злокачественные новообразования у пациентов после трансплантации от живого родственного донора развиваются чаще, чем в общей популяции. Онкологические заболевания у реципиентов печени значительно влияют на уровень летальности после трансплантации. По частоте обнаружения преобладают лимфопролиферативные заболевания. Онкологический скрининг пациентов до и после трансплантации является краеугольным камнем профилактики развития онкологических заболеваний и должен включать весь спектр доступных исследований.

Выводы

1. Трансплантация печени от живого родственного донора как по поводу гепатоцеллюлярного рака, так и по иным причинам, является фактором риска развития онкологической патологии 2-го и 3-го типов.

2. Реципиенты печени должны проходить через всесторонние скрининговые мероприятия не только с целью оценки функции трансплантата, но и для ранней диагностики посттрансплантационного опухолевого заболевания.

Литература/References

1. Zhou J, Hu Z, Zhang Q, Li Z, Xiang J, Yan S, et al. Spectrum of de novo cancers and predictors in liver transplantation: analysis of the scientific registry of transplant recipients database. *PLoS One*. 2018;11(5):e0155179. PMID: 27171501 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155179>
2. Ganghi MJ, Strong DM. Donor derived malignancy following transplantation: a review. *Cell Tissue Bank*. 2007;8(4):267–286. PMID: 17440834 <https://doi.org/10.1007/s10561-007-9036-1>
3. Kauffman HM, Cheriakh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target of rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*. 2005;80(7):883–889. PMID: 16249734 <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000184006.43152.8d>
4. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, Barlow L, Blohme I, Forsberg B. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries. *Int J Cancer*. 1995;60(2):183–189. PMID: 7829213 <https://doi.org/10.1002/ijc.2910600209>
5. Braun-Parvez L, Charlin E, Caillard S, Ducloux D, Wolf P, Rolle F, et al. Gestational choriocarcinoma transmission following multiorgan donation. *Am J Transplant*. 2010;10(11):2541–2546. PMID: 20977645 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03275.x>
6. Knoop C, Jacobovitz D, Antoine M, de Francquen P, Yernault JC, Estenne M. Donor-transmitted tumors in lung allograft recipients: report on two cases. *Transplantation*. 1994;57(11):1679–1680. PMID: 8009606
7. Zelinkova Z, Geurts-Giele I, Verheij J, Metselaar H, Dinjens W, Dubbink HJ, et al. Donor-transmitted metastasis of colorectal carcinoma in a transplanted liver. *Transpl Int*. 2012;25(1):e10–e15. PMID: 22050293 <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01380.x>
8. Kim B, Woreta T, Chen PH, Limketkai B, Singer A, Dagher N, et al. Donor-transmitted malignancy in a liver transplant recipient: a case report and review of literature. *Dig Dis Sci*. 2013;58(5):1185–1190. PMID: 23242807 <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2501-0>
9. Kashyap R, Ryan C, Sharma R, Maloo MK, Desai R, Collett D, et al. Cancer transmission from organ donors-unavoidable but low risk. *Transplantation*. 2012;94(12):1200–1207. PMID: 23269448 <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318272df41>
10. *Guide to the safety and quality assurance for the transplantation of organs, tissues and cells*. Council of Europe; 2004. Available at: https://www.coe.int/t/dg3/health/Source/GuideSecurity2_en.pdf [Accessed July 6, 2020]
11. Desai R, Neuberger J. Donor transmitted and de novo cancer after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6170–6179. PMID: 24876738 <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6170>
12. Мальцева А.П., Сюткин В.Е., Колышев И.Ю., Рудаков В.С., Светлакова Д.С., Садыхов З.А. и др. Трансплантация в онкологии – будущее мультидисциплинарного подхода. *Трансплантология*. 2019;11(3):218–233. Maltseva AP, Syutkin VE, Kolyshev IYu, Rudakov VS, Svetlakova DS, Sadykhov ZA, et al. Transplantation in oncology: the future of a multidisciplinary approach. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2019;11(3):218–233. (In Russ.) <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-3-218-233>
13. Mehta N, Heimbach J, Denise M, Harnois DO, Sapisochin G, Jennifer L, et al. Validation of a risk estimation of tumor recurrence after transplant (RETREAT) score for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):493–500. PMID: 27838698 <https://doi.org/10.1001/jama-oncol.2016.5116>
14. Lerut JP, Orlando G, Adam R, Schiavo M, Klempnauer J, Mirza D, et al. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epitheloid hemangioendothelioma: report of the European liver transplant registry.

- Ann Surg.* 2007;246(6):949–957. PMID: 18043096 <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815c2a70>
15. Grotz TE, Nagorney D, Donohue J, Que F, Kendrick M, Farnell M, et al. Hepatic epithelioid haemangioendothelioma: is transplantation the only treatment option? *HPB (Oxford)*. 2010;12(8):546–553. PMID: 20887322 <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2010.00213.x>
 16. Lai Q, Feys E, Karam V, Adam R, Klempnauer J, Oliverius M, et al. European liver intestine transplant association (ELITA). Hepatic epithelioid hemangioendothelioma and adult liver transplantation: proposal for a prognostic score based on the analysis of the ELTR-ELITA registry. *Transplantation*. 2017;101(3):555–564. PMID: 28212256 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001603>
 17. Goldaracena N, Gorgen A, Sapischin G. Current status of liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl.* 2018;24(2):294–303. PMID: 290024405 <https://doi.org/10.1002/lt.24955>
 18. Lee DD, Croome KP, Musto KR, Melendez J, Tranesh G, Nakhleh R, et al. Liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Liver Transpl.* 2018;24(5):634–644. PMID: 29024405 <https://doi.org/10.1002/lt.25052>
 19. Sapischin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, Marti J, Mehta N, Yao FY, et al. Liver transplantation for “very early” intrahepatic cholangiocarcinoma: international retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology*. 2016;64(4):1178–1188. PMID: 27481548 <https://doi.org/10.1002/hep.28744>
 20. Moris D, Tsilimigras D, Ntanasisthathopoulos I, Beal EW, Felekouras E, Vernadakis S, et al. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: A systematic review. *Surgery*. 2017;162(3):525–536. PMID: 28624178 <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.05.006>
 21. Nguyen NT, Harring TR, Goss JA, O'Mahony CA. Neuroendocrine liver metastases and orthotopic liver transplantation: the US experience. *Int J Hepatol.* 2011;2011:742890. PMID: 22254141 <https://doi.org/10.4061/2011/742890>
 22. Frilling A, Li J, Malamutmann E, Schmid KW, Bockisch A, Broelsch CE. Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease. *Br J Surg.* 2009;96(2):175–184. PMID: 19160361 <https://doi.org/10.1002/bjs.6468>
 23. Le Treut Y, Gregoire E, Belghiti J, Boillot O, Soubrane O, Manton G, et al. Predictors of long-term survival after liver transplantation for metastatic endocrine tumours: an 85-case French multicentric report. *Am J Transplant.* 2008;8(6):1205–1213. PMID: 18444921 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02233.x>
 24. Adam R, Kitano Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg.* 2019;3(1):50–56. PMID: 30697610 <https://doi.org/10.1002/ags3.12227>
 25. Andres A, Oldani G, Berney T, Compagnon P, Line PD, Toso C. Transplantation for colorectal metastases: on the edge of a revolution. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:74. PMID: 30363763 <https://doi.org/10.21037/tgh.2018.08.04>
 26. Ковригина А.М. ВЭБ-позитивные лимфопролиферативные заболевания: новая концепция, дифференциальная диагностика (обзор литературы и собственные наблюдения). *Клиническая онкогематология*. 2018;11(4):326–337.
 27. Kovrigina AM. EBV-positive lymphoproliferative diseases: a new concept and differential diagnosis (literature review and case reports). *Clinical oncology*. 2018;11(4):326–37. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2018-11-4-326-337>
 28. Rodríguez-Perálvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, Pieri G, García-Caparrós C, O'Beirne J, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2013;59(6):1193–1199. PMID: 23867318 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.012>
 29. Kanazawa H, Fukuda A, Mali VP, Rahayatri TH, Hirata Y, Sasaki K, et al. Chemotherapy-induced B-cell depletion in hepatoblastoma patients undergoing AB0-incompatible living donor liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2016;20(3):401–407. PMID: 27012966 <https://doi.org/10.1111/petr.12675>
 30. Aguiar D, Martínez-Urbistondo D, D'Avola D, Iñarrairaegui M, Pardo F, Rotellar F. Conversion from calcineurin inhibitor-based immunosuppression to mycophenolate mofetil in monotherapy reduces risk of de novo malignancies after liver transplantation. *Ann Transplant.* 2017;22:141–147. PMID: 28302995 <https://doi.org/10.12659/aot.901556>
 31. Rompianesi G, Ravikumar R, Jose S, Allison M, Athale A. Incidence and outcome of colorectal cancer in liver transplant recipients: a national, multicentre analysis on 8115 patients. *Liver Int.* 2019;39(2):353–360. PMID: 30129181 <https://doi.org/10.1111/liv.13947>

Информация об авторах

Илья Юрьевич Колышев	канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением № 1 Центра новых хирургических технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, http://orcid.org/0000-0002-6254-130X 40% – обзор публикаций по теме, сбор статистической информации и ее анализ, написание текста рукописи
Сергей Эдуардович Восканян	чл.-корр. РАН, проф., заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, заместитель главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, http://orcid.org/0000-0001-5691-5398 7% – редакция текста статьи, сбор статистической информации и ее анализ, написание текста рукописи
Максим Вячеславович Шабалин	канд. мед. наук, врач-хирург Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, http://orcid.org/0000-0002-4527-0448 4% – разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме, сбор статистической информации и ее анализ, написание текста рукописи
Алексей Игоревич Артемьев	канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, http://orcid.org/0000-0002-1784-5945 7% – редакция текста статьи, сбор статистической информации и ее анализ, написание текста рукописи
Владимир Сергеевич Рудаков	канд. мед. наук, врач-хирург Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, http://orcid.org/0000-0002-3171-6621 3% – разработка дизайна исследования, сбора статистической информации
Анна Погосовна Мальцева	врач-хирург Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, http://orcid.org/0000-0003-1192-9598 7% – разработка дизайна исследования, сбора статистической информации
Андрей Николаевич Башков	канд. мед. наук, заведующий отделением лучевой и радиоизотопной диагностики ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, http://orcid.org/0000-0002-4560-6415 5% – редакция текста статьи, сбор статистической информации и ее анализ, написание текста рукописи
Владимир Евгеньевич Сюткин	д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», http://orcid.org/0000-0001-8391-5211 9% – редакция текста статьи, сбор статистической информации и ее анализ, написание текста рукописи
Константин Константинович Губарев	канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением по координации донорства органов и (или) тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, http://orcid.org/0000-0001-9006-163X 4% – редакция текста статьи, сбор статистической информации и ее анализ, написание текста рукописи
Дарья Сергеевна Светлакова	врач-хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, http://orcid.org/0000-0002-2274-6204 3% – редакция текста статьи, сбор статистической информации и ее анализ, написание текста рукописи

Максим Васильевич Попов	врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, http://orcid.org/0000-0002-6558-7143 3% – обзор публикаций по теме, сбор статистической информации и ее анализ, написание текста рукописи
Александр Игоревич Сушков	канд. мед. наук, заведующий лабораторией новых хирургических технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, http://orcid.org/0000-0002-1561-6268 5% – редакция текста статьи, сбор статистической информации и ее анализ, написание текста рукописи
Замин Афлатун-оглы Садыхов	аспирант кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, http://orcid.org/0000-0001-9594-7966 3% – сбор статистической информации и ее анализ
Information about authors	
Илья Ю. Kolyshev	Cand. Med. Sci., Head of Surgical Department No. 1 of the Center for Novel Surgical Technologies, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA), http://orcid.org/0000-0002-6254-130X 40% – review of publications on the topic, collection of statistical information and its analysis, writing the text of the manuscript
Sergey E. Voskanyan	Corr. Member of RAS, Prof., Head of the Surgery Department with the Courses of Oncology, Anesthesiology and Resuscitation, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation and Organ Donation, the Institute of Postgraduate Professional Education at the State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA), Deputy Chief Doctor for Surgical Care, Head of the Center for Surgery and Transplantation at the State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA), http://orcid.org/0000-0001-5691-5398 7% – editing the text of the article, collection of statistical information and its analysis, writing the text of the manuscript
Maksim V. Shabalin	Cand. Med. Sci., Surgeon, the Center for Surgery and Transplantation, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA), http://orcid.org/0000-0002-4527-0448 4% – development of the study design, review of publications on the topic, collection of statistical information and its analysis, writing the text of the manuscript
Aleksey I. Artemyev	Cand. Med. Sci., Head of the Surgical Department, the Center for Surgery and Transplantation, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA), http://orcid.org/0000-0002-1784-5945 7% – editing the text of the article, collection of statistical information and its analysis, writing the text of the manuscript
Vladimir S. Rudakov	Cand. Med. Sci., Surgeon, the Center for Surgery and Transplantation, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA), http://orcid.org/0000-0002-3171-6621 3% – development of the study design, collection of statistical information

Anna P. Maltseva	Surgeon, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA), http://orcid.org/0000-0003-1192-9598 7% – development of the study design, collection of statistical information
Andrey N. Bashkov	Cand. Med. Sci., Head of the Department for Diagnostic Radiology and Radionuclide Imaging, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA), http://orcid.org/0000-0002-4560-6415 5% – editing the text of the article, collection of statistical information and its analysis, writing the text of the manuscript
Vladimir E. Syutkin	Dr. Med. Sci., Leading Research Associate, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, http://orcid.org/0000-0001-8391-5211 9% – editing the text of the article, collection of statistical information and its analysis, writing the text of the manuscript
Konstantin K. Gubarev	Cand. Med. Sci., Head of the Surgical Department for the Coordination of Human Organ and(or) Tissue Donation, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA), http://orcid.org/0000-0001-9006-163X 4% – editing the text of the article, collection of statistical information and its analysis, writing the text of the manuscript
Darya S. Svetlakova	Surgeon of the Surgical Department for the Coordination of Human Organ and(or) Tissue Donation, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA), http://orcid.org/0000-0002-2274-6204 3% – editing the text of the article, collection of statistical information and its analysis, writing the text of the manuscript
Maksim V. Popov	Endovascular Radiology Physician for Diagnosis and Treatment, the Department of Diagnostic and Treatment Techniques in Interventional Radiology, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA), http://orcid.org/0000-0002-6558-7143 3% – review of publications on the topic, collection of statistical information and its analysis, writing the text of the manuscript
Aleksandr I. Sushkov	Cand. Med. Sci., Head of the Laboratory for Novel Surgical Technologies, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA), http://orcid.org/0000-0002-1561-6268 5% – editing the text of the article, collection of statistical information and its analysis, writing the text of the manuscript
Zamin A.O. Sadykhov	Postgraduate Fellow of the Department of Surgery with the courses in Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation, and Organ Donation, the Institute of Postgraduate Professional Education State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA), http://orcid.org/0000-0001-9594-7966 3% – collection of statistical information and its analysis

Статья поступила: 12.05.2020

Статья принята в печать: 28.05.2020

Received: May 12, 2020

Accepted for publication: May 28, 2020