

Полная регрессия генерализованной плазмоцитомы лимфатических узлов у реципиента трансплантата печени на фоне конверсии иммуносупрессивной терапии с такролимуса на эверолимус

В.Е. Сюткин¹, В.Р. Городецкий², А.А. Салиенко^{✉1}, Н.А. Пробатова³,
Н.А. Купрышина³, М.С. Новрузбеков¹

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3;

² ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»,
115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34А;

³ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ,
115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

✉ Автор, ответственный за переписку: Анастасия Александровна Салиенко, врач-хирург операционного блока трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, salienkoa@sklif.mos.ru

Аннотация

Введение. Одним из серьезных осложнений после трансплантации солидных органов и костного мозга является развитие посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний.

Клинический случай. Оценка течения посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний в отдаленном периоде у реципиента печени после конверсии иммуносупрессивной терапии с такролимуса на эверолимус. Приводится анализ случая генерализованной первичной плазмоцитомы лимфатических узлов с вовлечением костного мозга у пациентки, перенесшей трансплантацию печени.

Результаты. После конверсии иммуносупрессии наблюдалась быстрая положительная динамика в виде уменьшения размеров лимфатических узлов и снижения секреции парапротеина вплоть до полного его исчезновения. Нежелательных явлений, связанных с приемом эверолимуса на протяжении 4 лет, как и признаков недостаточности иммуносупрессии, не наблюдалось.

Заключение. Данное наблюдение является первым описанием длительной ремиссии нодальной плазмоцитомы, развившейся у реципиента печени после полной отмены ингибиторов кальциневрина и назначения эверолимуса. Мы полагаем, что регресс посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний на фоне замены ингибиторов кальциневрина на эверолимус связан не только с минимизацией экспозиции ингибиторов кальциневрина, но и с противоопухолевым действием самого эверолимуса, что позволяет обсуждать расширение возможностей его клинического применения.

Ключевые слова: трансплантация печени, посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания, ингибиторы пролиферативного сигнала, эверолимус

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Сюткин В.Е., Городецкий В.Р., Салиенко А.А., Пробатова Н.А., Купрышина Н.А., Новрузбеков М.С. Полная регрессия генерализованной плазмоцитомы лимфатических узлов у реципиента трансплантата печени на фоне конверсии иммуносупрессивной терапии с такролимуса на эверолимус. *Трансплантология*. 2021;13(3):272–279. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-3-272-279>

Complete regression of generalized plasmacytoma of lymph nodes in a liver transplant recipient during the conversion of immunosuppressive therapy from tacrolimus to everolimus

V.E. Syutkin¹, V.R. Gorodetskiy², A.A. Salienko^{✉1}, N.A. Probatova³,
N.A. Kupryshina³, M.S. Novruzbekov¹

¹N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia;

²Research Institute of Rheumatology n.a. V.A. Nasonova,
34A Kashirskoe Dr., Moscow 115522 Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
23 Kashirskoe Dr., Moscow 115478 Russia

✉Corresponding author: Anastasiya A. Salienko, Surgeon of the Operation Unit for Liver Transplantation,
N.V.Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, salienkoaa@sklif.mos.ru

Abstract

Introduction. One of the serious complications after transplantation of solid organs and bone marrow is the development of post-transplant lymphoproliferative diseases.

Clinical case. To evaluate the course of post-transplant lymphoproliferative diseases in the long-term in a liver transplant recipient after conversion of immunosuppressive therapy from tacrolimus to everolimus. We analyze a case of generalized primary plasmacytoma of lymph nodes with bone marrow involvement in a patient after liver transplantation.

Results. After conversion of immunosuppression we observed a rapid positive trend: decreasing size of lymph nodes and regression of the level of paraprotein down to its complete disappearance. There were neither adverse events associated with everolimus for four years, nor signs of immunosuppression insufficiency.

Conclusion. This Case Report is the first description of a long-term remission of nodal plasmacytoma that developed in a liver transplant recipient after complete withdrawal of calcineurin inhibitors and administration of everolimus. We suggest that the regression of post-transplant lymphoproliferative diseases after replacing calcineurin inhibitors with everolimus is associated not only with the minimization of calcineurin inhibitors exposure, but also with the antitumor effect of the everolimus itself, which prompts us to discuss the possibilities of expanding its clinical application.

Keywords: liver transplantation, post-transplant lymphoproliferative diseases, proliferation signal inhibitors, everolimus

CONFLICT OF INTERESTS FINANCING

Authors declare no conflict of interest
The study was performed without external funding

For citation: Syutkin VE, Gorodetskiy VR, Salienko AA, Probatova NA, Kupryshina NA, Novruzbekov MS. Complete regression of generalized plasmacytoma of lymph nodes in a liver transplant recipient during the conversion of immunosuppressive therapy from tacrolimus to everolimus. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2021;13(3):272–279. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-3-272-279>

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр
ИК – ингибитор кальциневрина

ПТЛЗ – посттрансплантационные лимфолиффератив-
ные заболевания
CNI – calcineurin inhibitors
PTLD – post-transplant lymphoproliferative diseases

Введение

Одним из серьезных осложнений после трансплантации солидных органов и костного мозга является развитие посттрансплантационных лимфолифферативных заболеваний (ПТЛЗ). Первые случаи ПТЛЗ были описаны в 1968 г. P.B. Doak et al. у реципиентов почки [1]. Термин ПТЛЗ был предложен T.E. Starzl в 1984 г. [2].

Частота ПТЛЗ у реципиентов солидных органов составляет около 1,5%; у реципиентов трансплантата костного мозга – 1%.

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 г. [3] выделяют четыре типа ПТЛЗ: неструктивные ПТЛЗ, полиморфные ПТЛЗ, мономорфные ПТЛЗ и классическая лимфома Ходжкина. Различные варианты не-Ходжкинских лимфоидных опу-

холей, которые могут развиваться у пациентов после трансплантации, относят к категории «мономорфные ПТЛЗ». Мономорфные ПТЛЗ являются потенциально фатальным осложнением трансплантации солидных органов. Смертность при развитии ПТЛЗ достигает 50% [4].

В иммунокомпетентной популяции плазмодитомы является редким вариантом лимфоидной опухоли, морфологический субстрат которой представлен моноклональными плазматическими клетками, и в классификации ВОЗ (2017) ее относят к группе плазмноклеточных неоплазий. Выделяют солитарную плазмодитому кости и экстрамедуллярную плазмодитому. В большинстве случаев экстрамедуллярная плазмодитомы располагается в области головы и шеи, часто вовлекая полость носа и носоглотку. Второй по частоте локализацией экстрамедуллярных плазмодитом является желудочно-кишечный тракт [5]. В редких случаях местами первичной локализации экстрамедуллярной плазмодитомы являются центральная нервная система, щитовидная железа, молочные железы, яички и стенка мочевого пузыря [6]. Первичная локализация в лимфатических узлах наблюдается очень редко и составляет около 2% от всех экстрамедуллярных плазмодитом. При этом в большинстве случаев первичная плазмодитомы лимфатических узлов имеет локализованный характер.

У большинства больных ПТЛЗ имеют В-клеточное происхождение. В литературе встречаются немногочисленные описания клинических наблюдений и серий случаев экстрамедуллярной плазмодитомы как варианта ПТЛЗ. По данным немецкого регистра с 2006 по 2010 г., из 182 больных ПТЛЗ только 8 пациентов (4%) с ПТЛЗ имели плазмодитому [7]. Исследователи из Кливленда (Огайо, США) сообщают о 4 случаях (6%) плазмодитомы из 66 наблюдений ПТЛЗ за период с 1987 по 2008 г. [8].

Поражение костного мозга у больных с плазмодитомой в рамках ПТЛЗ обычно не наблюдается. В серии из 8 наблюдений экстрамедуллярной посттрансплантационной плазмодитомы ни у одного пациента не было вовлечения костного мозга [7]. В другой серии случаев экстрамедуллярной посттрансплантационной плазмодитомы вовлечение костного мозга имело место только у 1 больного из 4 [8].

Клинический случай

Мы приводим случай генерализованной первичной плазмодитомы лимфатических узлов с вовлече-

нием костного мозга у пациентки после ортотопической трансплантации печени и с полной регрессией опухоли после конверсии иммуносупрессивной терапии.

Пациентке 1980 г.р. в октябре 2010 г. выполнена ортотопическая трансплантация печени от посмертного донора в связи с циррозом печени в рамках болезни Вильсона. В качестве поддерживающей иммуносупрессивной терапии получала такролимус в суточной дозе 10 мг. Целевые базовые концентрации такролимуса в крови поддерживались в диапазоне 5–7 нг/мл.

С мая 2016 г. пациентка стала отмечать повышенную кровоточивость в виде спонтанного образования экхимозов и обильных длительных менструальных кровотечений. При обследовании выявлено генерализованное увеличение лимфатических узлов. В анализе крови выявлена гипохромная микроцитарная анемия с содержанием гемоглобина 92 г/л, умеренная лейкопения (3,4 тыс/мкл), лейкоцитарная формула без особенностей, число тромбоцитов в пределах нормальных значений, увеличение скорости оседания эритроцитов до 95 мм/ч (по Вестергрен). Отмечен рост содержания общего белка в крови до 109 г/л, гипоальбуминемия (27 г/л). Содержание билирубина, показатели активности гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, а также содержание в крови креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного белка и кальция оставались в пределах нормальных значений. Содержание железа в сыворотке крови снижено до 5,1 мкмоль/л. Уровень β_2 микроглобулина – 5 мг/л (нормальные значения менее 2,4 мг/л).

В анализах мочи отмечалась незначительная протеинурия – 0,2 г/л, эритроцитурия до 10 в поле зрения (до 55 000 клеток/мл в пробе Нечипоренко). При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и мочи выявлена моноклональная секрция IgA λ (65 г/л) на фоне снижения содержания поликлонального IgG в сыворотке крови и следы белка Бенс-Джонса (BJ) типа λ в моче.

В миелограмме отмечено увеличение количества моноклональных (по λ легкой цепи) плазматических клеток до 19,6% без признаков аберрации иммунофенотипа (рис. 1).

По результатам компьютерной томографии обнаружено увеличение лимфатических узлов корня правого легкого, ретрокрурального пространства, забрюшинных лимфоузлов (конгломераты до 6,5×5,5 см), подвздошных областей (конгломераты до 5,4×4,7 см). Костно-деструктивных изменений не выявлено. При рентгенографии костей черепа очагов деструкции нет.

Выполнена биопсия лимфатического узла нижней трети шеи и пистолетная биопсия забрюшинного лимфоузла. При гистологическом и иммуногистохи-

мическом исследовании отмечается стирание структуры лимфатического узла за счет диффузного разрастания плазматических клеток, экспрессирующих CD138, VS38c, CD79, MuM1, IgA λ (рис. 2).

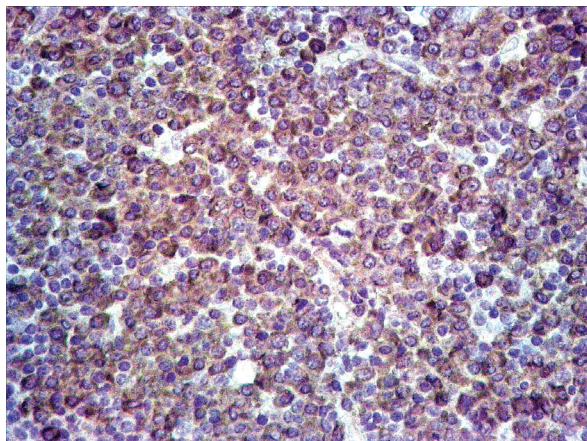


Рис. 1. Миелограмма с увеличением количества моноклональных (по λ легкой цепи) плазматических клеток, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$

Рис. 1. Myelogram showing an increase in the number of monoclonal (λ light chain) plasma cells; stained with hematoxylin and eosin, magnification $\times 400$

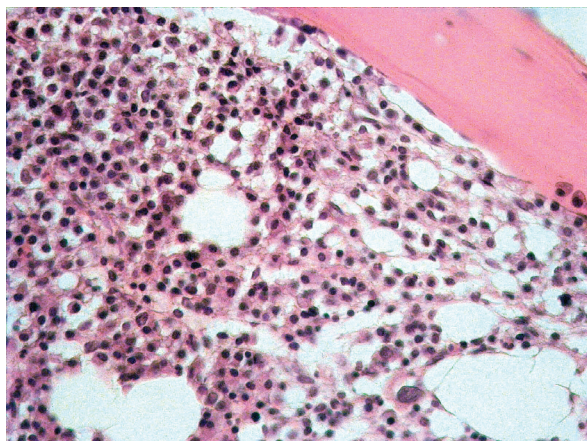


Рис. 2. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании отмечается стирание структуры лимфатического узла за счет диффузного разрастания плазматических клеток, экспрессирующих CD138, VS38c, CD79, MuM1, IgA λ , окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$

Fig. 2. Histological and immunohistochemical examination reveals the blurring of the lymph node structure due to diffuse proliferation of plasmatic cells expressing CD138, VS38c, CD79, MuM1, IgA λ , staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 400$

На основании результатов обследования у пациентки диагностирована первичная плазмоцитома

лимфатических узлов с секрецией парапротеина IgA λ и белка BJ.

Была проведена конверсия иммуносупрессивной терапии с заменой такролимуса на эверолимус в суточной дозе 3 мг/сутки. Целевые базовые концентрации эверолимуса в крови составляли 2–4 нг/мл. После конверсии иммуносупрессии наблюдалась быстрая положительная динамика в виде уменьшения размеров лимфатических узлов и регрессии уровня парапротеина вплоть до полного его исчезновения. Никаких признаков недостаточности иммуносупрессии или отклонений в результатах функциональных печеночных проб не зарегистрировано. При повторных исследованиях сохраняется микрогематурия. Никаких нежелательных явлений, связанных с приемом эверолимуса на протяжении 4 лет, как и признаков недостаточности иммуносупрессии, не наблюдалось.

Обсуждение

Спектр посттрансплантационных лимфо-пролиферативных заболеваний варьирует от реактивной (поликлональной) гиперплазии до высокоагрессивных лимфоидных опухолей. После трансплантации печени частота ПТЛЗ составляет 2% у взрослых и до 15% – у детей. Анализ немногочисленных случаев посттрансплантационных плазмоцитом, представленных в литературе, показал, что они развиваются спустя многие годы после трансплантации, в то время как другие формы ПТЛЗ обычно манифестируют в первый год после операции [8]. Возможно, что длительная антигенная стимуляция может играть роль в патогенезе этого подтипа ПТЛЗ. У пациентки из описываемого наблюдения плазмоцитомы также манифестировала лишь через 6 лет после трансплантации печени.

Диагноз первичной плазмоцитомы лимфатических узлов может быть установлен только после исключения терминальной прогрессии множественной миеломы и метастазов в лимфатические узлы плазмоцитомы верхних дыхательных путей. При обследовании у пациентки не была выявлена плазмоцитомы верхних дыхательных путей. Кроме того, поражение лимфатических узлов носило генерализованный характер, а наиболее крупные конгломераты наблюдались в забрюшинной и подвздошных областях. По формальным признакам данный случай удовлетворял критериям диагноза «тлеющей» (бессимптомной) миеломы: доля моноклональных плазматических клеток в костном мозге составляла свыше 10%, уровень парапротеина А в крови был более 30 г/л и отсутствовали поражения органов в рам-

ках симптоматической миеломы. Однако лимфаденопатия не наблюдается у пациентов в дебюте множественной миеломы и может развиваться лишь в редких случаях в терминальной фазе заболевания. Генерализованная лимфаденопатия с формированием конгломератов лимфатических узлов, анамнез и отсутствие костно-деструктивных поражений – все указывало на то, что плазмноклеточная опухоль первично была локализована в лимфатических узлах, а поражение костного мозга носило вторичный, метастатический характер. Кроме того, иммунофенотип плазматических клеток в костном мозге у нашей больной не показывал аберрантность, характерную для плазматических клеток при миеломной болезни.

Hussong et al. (2007) предположили, что экстрамедуллярная плазмоцитома в большинстве случаев в действительности является лимфой из клеток маргинальной зоны с выраженной плазмоцитарной дифференцировкой, и, в частности, плазмцитомы лимфоузла представляет собой нодальный вариант лимфомы маргинальной зоны с выраженной плазмоцитарной дифференцировкой. В нашем случае мы также не можем с абсолютной уверенностью исключить этот вариант лимфоидной опухоли.

Со времени самых ранних публикаций, посвященных ПТЛЗ, было очевидно, что минимизация иммуносупрессивной терапии приводит к улучшению течения, а в ряде случаев – к полному регрессу ПТЛЗ [2, 4, 9]. Главным компонентом поддерживающей иммуносупрессивной терапии являются обычно ингибиторы кальциневрина (ИК), и именно с уменьшением экспозиции этих препаратов обычно связывают успех в лечении ПТЛЗ. У больных с недеструктивными и полиморфными ПТЛЗ возможен полный регресс болезни без какой-либо специфической терапии. Вместе с тем, длительное снижение доз или полный отказ от ИК сопряжены с повышенным риском развития отторжений трансплантированного органа.

Белок, связанный с рапамицином млекопитающих (mTOR), представляет собой повсеместно экспрессируемую и высококонсервативную серин/треонинкиназу, которая влияет на ряд ключевых функций клетки, включая синтез белка и пролиферацию клеток. Исследователи из США продемонстрировали активацию сигнального пути mTOR в клетках во всем спектре подтипов ПТЛЗ. Эти данные позволили предположить, что ингибиторы mTOR могут быть эффективными в лечении ПТЛЗ [10]. Ингибиторы

mTOR представляют относительно новый класс препаратов, применяемых для поддерживающей иммуносупрессии при трансплантации солидных органов. Препараты этого класса также называют ингибиторами пролиферативного сигнала, они обладают как иммуносупрессивными, так и антипролиферативными свойствами. В доклинических исследованиях было продемонстрировано, что ингибиторы mTOR (сиролимус и эверолимус) оказывают угнетающее действие на рост клеточных линий ПТЛЗ [11–13].

Начиная с 2006 г., появляются сообщения о возможности полного обратного развития мономорфных ПТЛЗ после замены ИК на сиролимус [14–16]. Эти сообщения в основном относятся к неплазмоцитарным ПТЛЗ у реципиентов почки. Эверолимус, синтетический аналог сиролимуса, был зарегистрирован для клинического применения у реципиентов печени позднее сиролимуса. Нам удалось найти лишь несколько наблюдений попытки замены ИК на эверолимус у реципиентов почки с ПТЛЗ [16, 17]. Следует отметить, что сама по себе конверсия иммуносупрессии не всегда оказывалась достаточной для регресса ПТЛЗ, однако, как правило, не влекла за собой развития отторжений трансплантированного органа.

Возможности применения эверолимуса для лечения множественной миеломы активно изучаются [18, 19].

Возможным недостатком описанного наблюдения является отсутствие информации о ДНК вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) в крови пациентки на момент манифестации плазмцитомы. Хотя более 80% посттрансплантационных В-клеточных заболеваний и около 1/3 посттрансплантационных Т-клеточных заболеваний ассоциированы с ВЭБ, современные молекулярные исследования продемонстрировали, что этот вирус не играет важной патогенетической роли в развитии посттрансплантационных плазмцитом. Несмотря на то, что ингибиторы mTOR обладают умеренной противовирусной активностью в отношении цитомегаловируса и ВЭБ [20], отсутствуют убедительные доказательства их роли в уменьшении риска инфекции ВЭБ после трансплантации [21].

Заключение

По-видимому, данное наблюдение является первым описанием длительной ремиссии нодальной плазмцитомы, развившейся у реципиента печени после полной отмены ингибиторов кальциневрина и назначения эверолимуса. Мы полагаем,

что как в нашем случае, так и в опубликованных ранее наблюдениях, регресс посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний на фоне замены ингибиторов кальциневрина на ингибиторы mTOR связан не только с минимиза-

цией экспозиции ингибиторов кальциневрина, но и с противоопухолевым действием самого эверолимуса, что позволяет обсуждать расширение возможностей его клинического применения.

Список литературы / References

1. Doak PB, Montgomerie JZ, North JD, Smith F. Reticulum cell sarcoma after renal homotransplantation and azathioprine and prednisone therapy. *Br Med J*. 1968;4(5633):746–748. PMID: 4881420 <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5633.746>
2. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, Ho M, Iwatsuki S, Griffith BP, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet*. 1984;1(8377):583–587. PMID: 6142304 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)90994-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)90994-2)
3. Swerdlow S. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. p. 453–462.
4. Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56(1):155–167. PMID: 15979320 <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2005.03.015>
5. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol*. 2004;124(6):717–726. PMID: 15009059 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.04834.x>
6. Kilciksiz S, Karakoyun-Celik O, Agaoglu FY, Haydaroglu A. A review for solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. *Sci World J*. 2012;2012:895765. PMID: 22654647 <https://doi.org/10.1100/2012/895765>
7. Trappe R, Zimmermann H, Fink S, Reinke P, Dreyling M, Pascher A, et al. Plasmacytoma-like post-transplant lymphoproliferative disorder, a rare subtype of monomorphic B-cell post-transplant lymphoproliferation, is associated with a favorable outcome in localized as well as in advanced disease: a prospective analysis of 8 cases. *Haematologica*. 2011;96(7):1067–1071. PMID: 21719885 <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.039214>
8. Richendollar BG, Hsi ED, Cook JR. Extramedullary plasmacytoma-like posttransplantation lymphoproliferative disorders: clinical and pathologic features. *Am J Clin Pathol*. 2009;132(4):581–588. PMID: 19762536 <https://doi.org/10.1309/AJCPX70TIHETNBRL>
9. Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013;8(3):173–183. PMID: 23737188 <https://doi.org/10.1007/s11899-013-0162-5>
10. El-Salem M, Raghunath PN, Marzec M, Wlodarski P, Tsai D, Hsi E, et al. Constitutive activation of mTOR signaling pathway in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Lab Invest*. 2007;87(1):29–39. PMID: 17075574 <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700494>
11. Nepomuceno RR, Balatoni CE, Natkunam Y, Snow AL, Krams SM, Martinez OM. Rapamycin inhibits the interleukin 10 signal transduction pathway and the growth of Epstein Barr virus B-cell lymphomas. *Cancer Res*. 2003;63(15):4472–4480. PMID: 12907620
12. Majewski M, Korecka M, Kossev P, Li S, Goldman J, Moore J, et al. The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of human Epstein-Barr virus-transformed B lymphocytes in vitro and in vivo: A potential approach to prevention and treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(8):4285–4290. PMID: 10759564 <https://doi.org/10.1073/pnas.080068597>
13. Majewski M, Korecka M, Joergensen J, Fields L, Kossev P, Schuler W, et al. Immunosuppressive TOR kinase inhibitor everolimus (RAD) suppresses growth of cells derived from posttransplant lymphoproliferative disorder at allograft-protecting doses. *Transplantation*. 2003;75(10):1710–1717. PMID: 12777861 <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000063934.89714.19>
14. Cullis B, D'Souza R, McCullagh P, Harries S, Nicholls A, Lee R, et al. Sirolimus-induced remission of posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(5):e67–72. PMID: 16632009 <https://doi.org/10.1053/ajkd.2006.01.029>
15. Boratynska M, Smolska D. Inhibition

of mTOR by sirolimus induces remission of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Transpl Int*. 2008;21(6):605–608. PMID: 18282244 <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2008.00655.x>

16. Pascual J. Post-transplant lymphoproliferative disorder--the potential of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(Suppl 1):i27–35. PMID: 17456616 <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm088>

17. Nanmoku K, Shinzato T, Kubo T, Shimizu T, Yagisawa T. Remission of Epstein-Barr virus-positive post-transplant lymphoproliferative disorder by conversion to everolimus in a kidney

transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(4):e13116. PMID: 31102475 <https://doi.org/10.1111/tid.13116>

18. Li J, Liu Z, Li Y, Jing Q, Wang H, Liu H, et al. Everolimus shows synergistic antimyeloma effects with bortezomib via the AKT/mTOR pathway. *J Invest Med*. 2019;67(1):39–47. PMID: 29997148 <https://doi.org/10.1136/jim-2018-000780>

19. Günther A, Baumann P, Burger R, Kellner C, Klapper W, Schmidmaier R, et al. Activity of everolimus (RAD001) in relapsed and/or refractory multiple myeloma: a phase I study. *Haematologica*. 2015;100(4):541–547. PMID: 25682600 <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.116269>

matol.2014.116269

20. Brennan DC, Aguado JM, Potena L, Jardine AG, Legendre C, Säemann MD, et al. Effect of maintenance immunosuppressive drugs on virus pathobiology: evidence and potential mechanisms. *Rev Med Virol*. 2013;23(2):97–125. PMID: 23165654 <https://doi.org/10.1002/rmv.1733>

21. Pascual J, Royuela A, Fernández AM, Herrero I, Delgado JF, Solé A, et al. Role of mTOR inhibitors for the control of viral infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(6):819–831. PMID: 27600985 <https://doi.org/10.1111/tid.12601>

Информация об авторах

Владимир Евгеньевич Сюткин	д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0001-8391-5211 25% – разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи
Вадим Романович Городецкий	канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории интенсивных методов терапии ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», https://orcid.org/0000-0001-8428-1281 25% – обзор литературы и сбор данных по теме статьи, анализ данных
Анастасия Александровна Салиенко	врач-хирург операционного блока трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-2732-684X 20% – сбор, интерпретация и анализ данных
Наталья Александровна Пробатова	д-р мед. наук, консультант отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, https://orcid.org/0000-0002-3056-7062 10% – иммуногистохимическое исследование материала, получение данных для анализа
Наталья Александровна Купрышкина	канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии гемопоэза клиничко-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, https://orcid.org/0000-0001-8509-0954 10% – фенотипирование клеточного материала, получение данных для анализа
Мурад Сафтарович Новрузбеков	д-р мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-6362-7914 10% – обоснование рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи

Information about the authors

Vladimir E. Syutkin	Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0001-8391-5211 25%, development of the study concept and design, data analysis, writing the text of the article
Vadim R. Gorodetskiy	Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Intensive Therapy Methods, Research Institute of Rheumatology n.a. V.A. Nasonova, https://orcid.org/0000-0001-8428-1281 25%, literature review and data collection on the topic of the article, data analysis
Anastasiya A. Salienko	Surgeon of the Operating Theatre for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-2732-684X 20%, data collection, interpretation and data analysis
Nataliya A. Probatova	Dr. Sci. (Med.), Consultant of the Department for Morphological and Molecular-Genetic Diagnosis of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, https://orcid.org/0000-0002-3056-7062 10%, immunohistochemical study of the material, obtaining data for analysis
Natalya A. Kupryshina	Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Hematopoiesis Immunology at Clinical and Laboratory Department, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, https://orcid.org/0000-0001-8509-0954 10%, phenotyping of cellular material, obtaining data for analysis
Murad S. Novruzbekov	Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-6362-7914 10%, rationale of the manuscript, final approval for publication of the manuscript

Статья поступила в редакцию 07.04.2021;
одобрена после рецензирования 17.05.2021;
принята к публикации 30.06.2021

The article was received on April 7, 2021;
approved after reviewing May 17, 2021;
accepted for publication June 30, 2021