

Новая прогностическая модель исходов трансплантации печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы

С.Э. Восканян, В.С. Рудаков✉, А.И. Сушков, М.В. Попов,
А.Н. Башков, К.К. Губарев, А.И. Артемьев, И.Ю. Колышев,
М. Муктаржан, А.Н. Пашков, Е.В. Найденов, Д.С. Светлакова
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

✉ Автор, ответственный за переписку: Владимир Сергеевич Рудаков, канд. мед. наук,
врач хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека,
врач хирург хирургического отделения № 2 ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, rudakov_VC@list.ru

Аннотация

Актуальность. Трансплантация печени является одним из приоритетных вариантов лечения гепатоцеллюлярной карциномы при наличии цирроза печени, однако точное прогнозирование исходов после операции остается сложной задачей. Существующие модели прогнозирования часто не учитывают возраст пациентов и тип донора. Улучшенные модели, включающие эти параметры, могут повысить точность прогнозов и эффективность лечения, что крайне важно в условиях такого динамично развивающегося направления, как трансплантология.

Цель. Разработка прогностической модели исходов трансплантации печени у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой и циррозом печени.

Материал и методы. В ретроспективное исследование вошли 69 пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой на фоне цирроза печени, которым выполнена трансплантация печени в период с мая 2010 по декабрь 2022 года. Из них 42 пациента (61%) получили орган от живых, а 27 (39%) – от посмертных доноров. Исследование включало анализ уровня альфа-фетопротейна в крови, а также оценку группы радиологических (максимальный размер опухолевого узла, их количество) и гистологических параметров (максимальный размер опухолевого узла, их количество, наличие сосудистой инвазии). Для прогнозирования безрецидивной выживаемости использовалась модель регрессии Кокса. Результаты прогноза 5-летней безрецидивной выживаемости, возраст реципиента, тип донора, были повторно использованы в модели Кокса для прогнозирования общей выживаемости.

Результаты. Разработаны четыре модели для прогнозирования безрецидивной и общей выживаемости на основе гистологических и радиологических данных, продемонстрировавшие высокую прогностическую ценность моделей с С-индексом на обучающих/тестовых данных 0,76/1; 0,73/1; 0,78/0,8; 0,6/0,8 соответственно. Все модели показали точность прогнозирования безрецидивной выживаемости, сравнимую с Миланскими критериями. Модели представлены в виде калькулятора и доступны на веб-ресурсе https://nadit.ru/calculate_HCC.

Выводы. Разработанные прогностические модели являются важными инструментами для персонализированного прогнозирования исходов после трансплантации печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы. Для повышения точности этих моделей необходимо дальнейшее объединение и валидация данных из различных медицинских центров, открытое научное сотрудничество.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, трансплантация печени, рецидив гепатоцеллюлярной карциномы, прогностические модели, трансплантологические критерии

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Восканян С.Э., Рудаков В.С., Сушков А.И., Попов М.В., Башков А.Н., Губарев К.К., Артемьев А.И., Колышев И.Ю., Муктаржан М., Пашков А.Н., Найденов Е.В., Светлакова Д.С., 2024
<https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-3-278-290>

New prognostic model for liver transplantation outcomes in hepatocellular carcinoma

S.E. Voskanyan, V.S. Rudakov✉, A.I. Sushkov, M.V. Popov,
A.N. Bashkov, K.K. Gubarev, A.I. Artemyev, I.Yu. Kolyshev,
M. Mukhtazhan, A.N. Pashkov, E.V. Naydenov, D.S. Svetlakova

State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,
23, Marshal Novikov St., Moscow 123098 Russia

✉Corresponding author: Vladimir S. Rudakov, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues, Surgeon, Surgical Department No. 2, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, rudakov_VC@list.ru

Abstract

Background. Liver transplantation remains a priority treatment option for hepatocellular carcinoma in the presence of liver cirrhosis; yet precise outcome prediction post-operation continues to be a complex challenge. Existing prognostic model often overlook patient age and donor type. Enhanced models that incorporate these parameters can improve prediction accuracy and treatment efficacy, which is critically important in the dynamically evolving field of transplantation.

Objective. The aim of this study is to develop a prognostic model for liver transplantation outcomes in patients with hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis.

Material and methods. This retrospective study included 69 patients with hepatocellular carcinoma on the background of liver cirrhosis who underwent liver transplantation between May 2010 and December 2022. Of these, 42 patients (61%) received organs from living donors, and 27 (39%) from deceased donors. The study involved analysis of alpha-fetoprotein levels in blood, as well as assessment of radiological (maximum tumor nodule size, number of nodules) and histological parameters (maximum tumor nodule size, number of nodules, presence of vascular invasion). Cox regression model was used to predict recurrence-free survival, and the results for five-year recurrence-free survival, recipient age, and donor type were reused in the Cox model to predict overall survival.

Results. Four models for predicting recurrence-free survival and overall survival based on histological and radiological data were developed, demonstrating high prognostic value with C-indexes on training/test data of 0.76/1; 0.73/1; 0.78/0.8; 0.6/0.8 respectively. All models showed recurrence-free survival prediction accuracy comparable to the Milan criteria. The model outcomes are available as a calculator on the website https://nadir.ru/calculate_HCC.

Conclusion. The developed prognostic models are vital tools for personalized outcome prediction after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. To enhance the accuracy of these models, further amalgamation and validation of data from various medical centers, as well as open scientific collaboration, are necessary.

Keywords: hepatocellular carcinoma, liver transplantation, hepatocellular carcinoma recurrence, prognostic models, transplantological criteria

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

For citation: Voskanyan SE, Rudakov VS, Sushkov AI, Popov MV, Bashkov AN, Gubarev KK, et al. New prognostic model for liver transplantation outcomes in hepatocellular carcinoma. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2024;16(3):278–290. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-3-278-290>

АФП – альфа-фетопропротеин
БРВ – безрецидивная выживаемость
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ЖД – живые доноры

ИКР – интерквартильный размах
КТ – компьютерная томография
ОВ – общая выживаемость
ПД – посмертные доноры

Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – один из наиболее агрессивных видов рака печени и одна из ведущих причин смерти от злокачественных опухолей. Трансплантация печени является одним из приоритетных вариантов лечения пациентов с

ГЦК на фоне цирроза печени, однако эффективность этого подхода напрямую зависит от распространенности опухолевого процесса [1–5].

Существующие исследования подчеркивают важность комплексной оценки ряда факторов, включая размер опухоли, их количество, уровень альфа-фетопропротеина (АФП) в крови в прогно-

зировании безрецидивной выживаемости (БРВ). Однако на общую выживаемость (ОВ) влияют и другие факторы – такие, как возраст, тяжесть состояния реципиента (оценка по MELD), сахарный диабет, пол, тип донора и другие параметры [6, 7].

Влияние типа донора на ОВ описано в работе под руководством А. Humar et al. [8]. Они провели ретроспективный обзор всех случаев трансплантаций от живых (ЖД) (245) и посмертных доноров (ПД) (592) взрослым реципиентам, выполненных за 10 лет (2009–2019). Была проанализирована ОВ, а также другие показатели исходов, такие как длительность госпитализации, частота и структура осложнений и др. Результаты показали, что ОВ пациентов была выше после трансплантации печени от ЖД (3-летняя выживаемость 86% против 80%, $p=0,03$). Кроме того, наблюдались более короткие сроки их пребывания в стационаре, меньшая необходимость в трансфузии крови и посттрансплантационного гемодиализа [8].

В то же время такой параметр, как тип донора ранее в прогностических моделях не учитывался. Этот аспект имеет особое значение, имея в виду то, что выбор между трансплантацией от ЖД и ПД может значительно влиять на исходы лечения. Включение этого фактора в аналитические модели может быть полезным для более детального и точного прогнозирования выживаемости пациентов после операции.

В рамках нашего исследования мы стремились создать прогностическую модель, которая позволяет не только врачам более точно ориентироваться в прогнозах, но и предоставляет пациентам и их семьям важную информацию, способную повлиять на принятие решений, особенно в случаях, когда рассматривается трансплантация от ЖД. Таким образом, наше исследование направлено на улучшение понимания исходов трансплантации печени для врачей и пациентов.

Цель. Разработка прогностической модели исходов трансплантации печени у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой и циррозом печени.

Материал и методы

Дизайн исследования

Исследование представляет собой ретроспективный одноцентровый анализ, включающий данные 69 пациентов с диагнозом ГЦК на фоне цирроза печени, которым была выполнена трансплантация печени в период с мая 2010 по декабрь

2022 года. Эта выборка составляет 14% от общего количества трансплантаций, проведенных за данный период в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. Из них 42 пациентам выполнена трансплантация от ЖД и 27 – от ПД. Информация о характеристиках доноров и реципиентов, распространенности онкологического процесса и исходах пересадки была извлечена из локального регистра трансплантаций печени.

В качестве ключевых конечных точек были определены:

1. Рецидив ГЦК, диагностированный на основе повторного обнаружения опухоли с помощью компьютерной томографии (КТ) грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием или по результатам патологоанатомического вскрытия.

2. Смерть реципиента.

Для мониторинга состояния пациентов после пересадки печени использовался регулярный протокол обследования с интервалом в 6 месяцев. В некоторых случаях (4 пациента) результаты КТ были оценены дистанционно. Регистрация исходов ограничивалась мартом 2023 года, что позволило обеспечить достаточный временной промежуток для наблюдения за динамикой состояния пациентов.

Работа состояла из двух этапов.

На первом этапе исследования прогнозировали БРВ по предоперационным радиологическим и посттрансплантационным гистологическим параметрам, для чего использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Анализируемые параметры включали размер наибольшего опухолевого узла, количество узлов и уровень АФП в крови, сосудистая инвазия была оценена только на гистологических данных. На втором этапе исследования мы прибегали к результатам прогноза 5-летней давности о БРВ как одним из ключевых предикторов в модели регрессии Кокса при прогнозировании ОВ, наряду с другими важными факторами, такими как возраст пациента и тип донора.

Статистическая обработка данных

В исследовании для обработки и анализа данных использовали язык программирования Python (версия 3.8). Для построения и оценки прогностических моделей применяли модуль *lifelines*, специализированная библиотека Python для оценки выживаемости, в частности, *Cox Proportional Hazards model*, *CoxPHFitter*.

Предсказательную способность разработанных нами моделей оценивали на основе их индекса соответствия Харрелла (С-индекс). Для повышения точности оценки С-индекса, особенно в контексте ограниченного размера выборки, мы использовали метод 10-кратной блочной валидации в сочетании с бутстрап-методом. Бутстрап-метод, включающий 1000 повторений, позволяет учитывать внутреннюю изменчивость выборки, тем самым повышая надежность и устойчивость оценок в условиях ограниченных данных. В ходе каждой итерации бутстрапа из исходного набора данных случайным образом формировалась подвыборка с возвращением. Для каждой такой подвыборки вычисляли С-индекс с помощью модели Кокса, обученной именно на этой подвыборке. Затем, на основании рассчитанных С-индексов, был получен средний С-индекс и соответствующий ему 95% доверительный интервал.

Количественные переменные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИКР), где необходимо указывали минимальные и максимальные значения (min-max). Для качественных параметров приводили абсолютные частоты и процентные доли.

Статистическую значимость различий по количественным и качественным признакам в двух независимых выборках оценивали с помощью непараметрического двустороннего критерия Манна-Уитни и двустороннего точного критерия Фишера соответственно.

Безрецидивную и общую выживаемость рассчитывали по методу Каплана-Мейера. Различия в выживаемости в двух независимых группах оценивали с помощью теста Log-rank.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика наблюдений и результаты трансплантаций

За время наблюдения зарегистрировано 18 случаев рецидива опухоли, которые были диагностированы в сроки от 1 до 76 месяцев (медиана 22, ИКР: 9,5;40,5) после трансплантации. Двадцать один пациент умер в интервале от 1 до 79 месяцев (медиана 17, ИКР: 4;26), из них с рецидивом ГЦК – 13. Живых без признака рецидива – 43 пациента.

Предоперационные характеристики пациентов исследуемой когорты и групп наблюдений представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, пациенты, получившие печень от живого донора, характеризовались более коротким сроком ожидания трансплантации, меньшим возрастом доноров и временем холодовой ишемии. В то же время показатели опухолевых характеристик и уровня альфа-фетопротеина крови были сходными между группами.

В нашем исследовании было установлено, что тип донора оказывает влияние на ОВ пациентов после трансплантации печени. Однако тип донора не влияет на БРВ (рис. 1, табл. 2).

Как видно из табл. 2 и рис. 1, пациенты, получившие печень от ЖД, демонстрируют лучшую пятилетнюю ОВ (82%, $p=0,04$, статистически значимо) по сравнению с пациентами, получившими орган от ПД, у которых пятилетняя ОВ составляет 49%. Безрецидивная выживаемость в обеих группах не показала статистически значимой разницы ($p=0,58$), при этом пятилетняя БРВ составила 63% для ЖД и 62% для ПД. В процессе анализа гистологических данных было выявлено, что у 5 пациентов присутствовали метастазы в лимфатических узлах. Все пациенты с такими метастазами скончались в течение 2 лет после трансплантации из-за прогрессирования ГЦК. Для обеспечения научной целостности и точности результатов эти пациенты были исключены из второго этапа исследования, а их радиологические данные были сохранены в первой части анализа.

В связи с небольшим количеством случаев диагностики макроваскулярной инвазии по данным КТ мы решили не включать эти данные в анализ. Для гистологических данных случаи макро- и микроваскулярной инвазии были объединены.

Были созданы 4 модели:

- «рад. БРВ» – обученная на радиологических данных (диаметр наибольшего опухолевого узла, количество опухолевых узлов) и АФП;
- «рад. ОВ» – обученная на результатах предсказания предыдущей модели и таких параметров, как тип донора и возраст реципиента;
- «гист. БРВ» – обученная на гистологических данных (диаметр наибольшего опухолевого узла, количество опухолевых узлов, сосудистая инвазия) и АФП;
- «гист. ОВ» – обученная на результатах предсказания предыдущей модели и таких параметров, как тип донора и возраст реципиента.

Обучающая/тестовая выборка для моделей, обученных на радиологических и гистологиче-

Таблица 1. Предоперационные характеристики пациентов и распространенности гепатоцеллюлярной карциномы в исследуемой когорте и группах наблюдений

Table 1. Preoperative characteristics of patients and prevalence of hepatocellular carcinoma in the study cohort and observation groups

Параметр	Все наблюдения (n=69)	ЖД (n=42)	ПД (n=27)	p
Возраст на момент трансплантации, лет Ме (ИКР) (min–max)	52,0 (48,0;58,0) (32–68)	51,0 (47,0;57,8) (32–68)	56,0 (49,0;59,5) (39–67)	0,104
Мужской пол, n (%)	44 (63,8%)	25 (59,5%)	19 (70,4%)	0,445
Цирроз печени в исходе вирусного гепатита, n (%)	66 (95,7%)	42 (100%)	24 (89%)	0,06
– HCV	42 (60,9%)	23 (54,8%)	19 (70,4%)	0,21
– HBV	5 (7,2%)	3 (7,1%)	2 (7,4%)	1,000
– HBV+HCV	2 (2,9%)	1 (2,4%)	1 (3,7%)	1,000
– HDV	17 (24,6%)	15 (35,7%)	2 (7,4%)	0,009
Класс по Child–Pugh:				
A n (%)	16 (23,2%)	10 (23,8%)	6 (22,2%)	1,000
B n (%)	35 (50,7%)	22 (52,4%)	13 (48,1%)	1,000
C n (%)	18 (26,1%)	10 (23,8%)	8 (29,6%)	0,6
MELD–Na, баллы Ме (ИКР) (min–max)	13,0 (11,0;17,9) (6,0–42,7)	13,0 (10,8;18,2) (6,0–42,7)	13,0 (11,0;16,9) (7,7–24,3)	0,883
Количество опухолевых узлов (КТ), Ме (ИКР) (min–max)*	2,0 (1,0;3,0) (0,0–10,0)	2,0 (1,0;3,0) (0,0–10,0)	2,0 (1,0;4,0) (0,0–10,0)	0,412
Диаметр наибольшего опухолевого узла (КТ), см Ме (ИКР) (min–max)*	3,5 (1,8;5,0) (0–11,6)	3,5 (2,1;5,2) (0–11,6)	3,5 (1,6;4,6) (0–8,3)	0,359
Сосудистая инвазия по данным КТ, n (%)	6 (8,7%)	6 (14,3%)	0 (0,0%)	0,075
Количество опухолевых узлов (Гист.), Ме (ИКР) (min–max)*	1,0 (1,0;3,0) (0–10)	1,0 (1,0;2,0) (0–10)	2,0 (1,0;3,0) (0–10)	0,641
Диаметр наибольшего опухолевого узла (Гист.), см Ме (ИКР) (min–max)*	3,0 (2,0;4,8) (0–10,0)	3,2 (2,0;5,0) (0–10,0)	3,0 (1,5;4,1) (0–6,0)	0,343
Макроваскулярнаясосудистаяинвазияподаннымгистологии, n (%)	5 (7,2%)	4 (9,5%)	1 (3,7%)	0,641
Микроваскулярнаясосудистаяинвазияподаннымгистологии, n (%)	7 (10,1%)	3 (7,1%)	4 (14,8%)	0,42
Сосудистая инвазия по данным гистологии, n (%)	11 (15,9%)	6 (14,3%)	5 (18,5%)	0,74
Пораженные лимфатические узлы по данным гистологии, n (%)	5 (7,2%)	2 (4,8%)	3 (11,1%)	0,373
Уровень альфа-фетопротейна, нг/мл Ме (ИКР) (min–max)	40,1 (17,8;162,2) (2,4–13626,0)	39,5 (14,8;186,1) (2,6–13626,0)	41,4 (35,4;110,0) (2,4–10392,8)	0,98
Рецидив, n (%)	18 (26,1%)	10 (23,8%)	8 (29,6%)	0,589
Соответствие Миланским критериям КТ, n (%)	25 (36,2%)	14 (33,3%)	11 (40,7%)	0,611
Соответствие Миланским критериям Гист, n (%)	40 (58,0%)	23 (54,8%)	17 (63,0%)	0,619
Возраст донора на момент трансплантации, лет Ме (ИКР) (min–max)	41,5 (29,0;51,0) (21,0–63,0)	36,0 (28,0;47,0) (21,0–63,0)	46,0 (39,0;57,5) (21,0–63,0)	0,01
Холодовая ишемия, часы Ме (ИКР) (min–max)	1,8 (1,2;8,0) (0,5–13,5)	1,2 (0,9;1,6) (0,5–2,5)	8,0 (7,3;9,8) (3,0–13,5)	<0,001
Время ожидания трансплантации, месяцы Ме (ИКР) (min–max)	1,0 (1,0;6,0) (0–33)	1,0 (1,0;1,0) (0–7,0)	9 (2,5;12,5) (0–33)	<0,001

Примечания: * Значение 0 для нежизнеспособных опухолевых узлов после успешной “downstaging” или “bridge-терапии”; Количественные параметры представлены в виде Ме (ИКР) (min–max), уровень значимости p рассчитан при сравнении групп больных, получивших печень от живого либо посмертного донора

Таблица 2. Общая и безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от типа донора

Table 2. Overall and recurrence-free survival of patients depending on the donor type

Группа наблюдений	n	Выживаемость, % (95% [ДИ])						p (ОВ)	p (БРВ)
		ОВ			БРВ				
		1 год	3 года	5 лет	1 год	3 года	5 лет		
Живой донор ГЦК	42	88 [73–95]	82 [65–91]	82 [66–91]	92 [78–97]	80 [61–90]	63 [40–79]	0,04	0,58
Посмертный донор ГЦК	27	85 [59–92]	63 [41–79]	49 [25–69]	84 [58–91]	69 [46–84]	62 [37–80]		

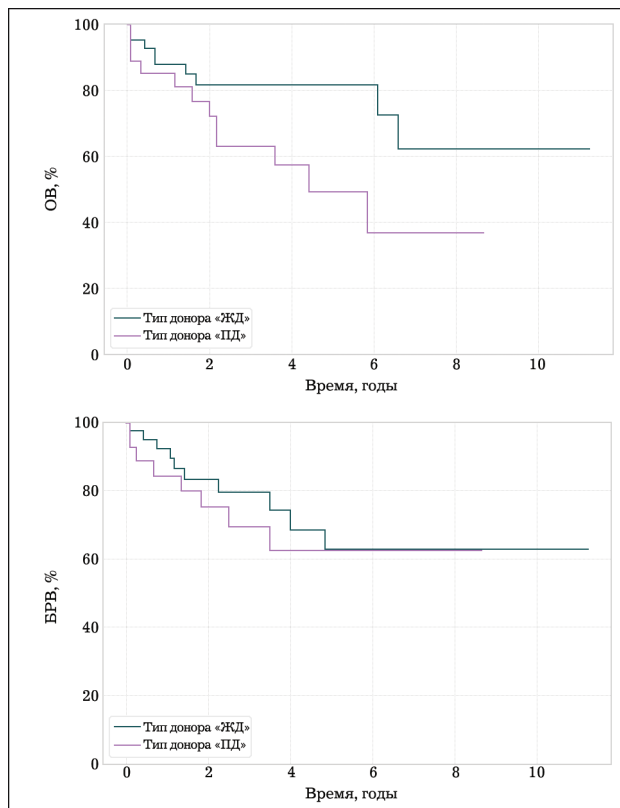


Рис. 1. Общая и безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от типа донора

Fig. 1. Overall and recurrence-free survival of patients depending on the donor type

Таблица 3. Сравнительный анализ прогностических факторов для оценки общей и безрецидивной выживаемости после трансплантации печени

Table 3. Comparative analysis of prognostic factors for assessing overall and recurrence-free survival rates after liver transplantation

Переменная	Безрецидивная выживаемость							
	Радиологические данные (n=55) «рад. БРВ»				Гистологический данные (n=51) «гист. БРВ»			
	p	Коэффициент (ошибка среднего) [ДИ]	С-индекс (10-кр, ПВ)	Средний С-индекс [бутстрап, ДИ]	p	Коэффициент (ошибка среднего) [ДИ]	С-индекс (10-кр, ПВ)	Средний С-индекс [бутстрап, ДИ]
Диаметр наибольшего опухолевого узла	0,0009	0,39 (0,12) [0,16–0,62]	0,84	0,77 [0,63–0,9]	0,428	0,121 (0,153) [-0,178–0,42]	0,77	0,8 [0,62–0,95]
Альфа-фетопротеин	0,09	1,5×10 ⁻⁴ (8,5×10 ⁻⁵) [-2,2×10 ⁻⁵ –3×10 ⁻⁴]			0,115	1,4×10 ⁻⁴ (8,6×10 ⁻⁵) [-3,3×10 ⁻⁵ –3,1×10 ⁻⁴]		
Количество опухолевых узлов	0,41	0,09 (0,08) [-0,1–0,24]			0,037	0,253 (0,122) [0,015–0,492]		
Сосудистая инвазия	—	—			0,293	0,857 (0,815) [-0,74–2,455]		
Переменная	ОВ							
	Радиологические данные (n=55) «Рад, ОВ»				Гистологический данные (n=51) «Гист, ОВ»			
Возраст на момент трансплантации	0,01	0,09 (0,03) [0,02–0,14]	0,78	0,75 [0,63–0,88]	0,22	0,81 (0,56) [-0,28–1,89]	0,72	0,65 [0,49–0,82]
Прогноз для 5 лет БРВ в %	0,01	-0,02 (0,009) [-0,039–0,005]			0,36	-0,01 (0,01) [-0,03–0,11]		
Тип донора	0,01	1,21 (0,5) [0,27–2,2]			0,15	0,81 (0,56) [-0,28–1,89]		

Примечание: ПВ – перекрестная валидация

ских данных, составила 55/14 и 51/13 соответственно. Результаты разработки моделей представлены в табл. 3.

С-индекс для моделей обучающей и тестовой выборки для групп «рад. БРВ», «рад. ОВ», «гист. БРВ», «гист. ОВ» составил 0,76/1; 0,73/1; 0,78/0,8; 0,6/0,8 соответственно.

В табл. 3 представлено, что практически все переменные радиологических данных, за исключением количества узлов, показали статистическую значимость. В то же время из гистологических данных значимым предиктором оказалось только количество узлов, что связано с исключением из исследования пациентов с инвазией в лимфатические узлы. Эти пациенты имели более высокие значения АФП и размер опухолевых узлов, что и привело к значимой взаимосвязи радиологических данных. Несмотря на это, удалось достичь приемлемого уровня С-индекса как по радиологическим, так и гистологическим данным, что подтверждает прогностическую ценность моделей. Увеличение числа пациентов в будущих исследованиях, на наш взгляд, позволит усовершенствовать модели и повысить их точность.

Сравнение с Миланскими критериями

Для объективной оценки прогностической ценности разработанных нами моделей по сравнению с установленным стандартом – Миланскими критериями – был проведен ROC-анализ. Исследование охватило пациентов, переживших 3-летний порог выживаемости или имеющих рецидив за любой период наблюдения, что позволило нам оценить точку отсечения для прогнозирования БРВ. Так, пороговое значение для «рад. БРВ» было установлено на уровне не менее 49%, а для «гист. БРВ» – не менее 71%.

Аналогичный анализ был выполнен для пациентов, которые либо прожили более 3 лет, либо умерли в течение этого срока, для определения порогового значения ОВ. Значения составили: не менее 69% для «рад. ОВ» и не менее 75% для «гист. ОВ». Процент пациентов, соответствующих этим новым критериям по сравнению с Миланскими критериями, представлен на рис. 2.

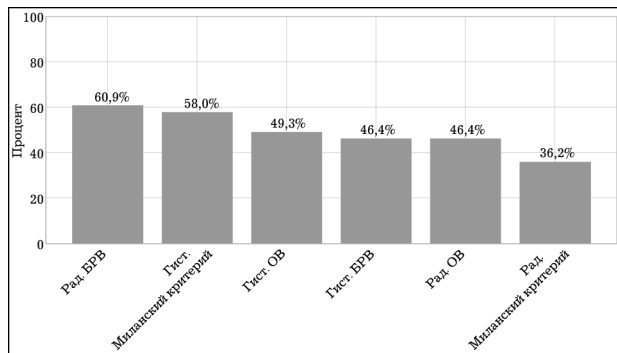


Рис. 2. Доля пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, соответствующих разработанным и Миланским критериям

Fig. 2. Proportion of patients with hepatocellular carcinoma who met the developed criteria and the Milan criteria

Все разработанные модели продемонстрировали значимость в прогнозировании БРВ, сопоставимую с Миланскими критериями ($p > 0,05$). Особое внимание заслуживают модели «гист. БРВ», «рад. ОВ» и «гист. ОВ», которые, как показал анализ, обладают высокой эффективностью в прогнозировании общей выживаемости ($p < 0,05$), что подробно представлено в табл. 4 и на рис. 3.

Как видно из рис. 2, наименьшее соответствие среди пациентов, попадающих под Миланские критерии по радиологическим данным, составляет 36,2%. Наибольшее соответствие среди новых моделей наблюдается для «рад. БРВ» (60,9%). Для модели «рад. ОВ» соответствие составляет 46,4%. По гистологическим данным больше всего пациентов соответствовало «Миланскому критерию» (58,0%). Соответствие новой модели «гист. ОВ» составило 49,3%, а «гист. БРВ» – 46,4%.

Как видно из табл. 4, в ОВ статистическая значимость ($p < 0,05$) отмечена только в группах «гист. БРВ», «рад. ОВ» и «гист. ОВ». В то же время для БРВ статистическая значимость отмечена во всех группах.

Как видно из рис. 3, в ОВ статистическая значимость отмечена в группах «рад. ОВ» и «гист. ОВ», что подтверждается графиками, где линии соответствия этим моделям показывают лучшие результаты по сравнению с другими. Относительно БРВ статистическая значимость отмечена во всех группах, что также отражается на графиках, где наблюдается значительное различие между данными пациентов, соответствующими критериям, и данными тех, кто им не соответствует.

Таблица 4. Безрецидивная и общая выживаемость пациентов в зависимости от критериев

Table 4. Recurrence-free and overall survival of patients depending on the criteria

Модели и критерии	Статус соответствия критерию	Выживаемость, % (95% [ДИ])							
		Общая				Безрецидивная			
		1 год	3 года	5 лет	p	1 год	3 года	5 лет	p
Рад. БРВ	Соответствует критерию	85 [70–93]	77 [60–87]	72 [54–88]	0,35	93 [78–97]	92 [78–97]	82 [59–92]	<0,005
	Не соответствует критерию	89 [69–96]	68 [44–84]	50 [22–75]		81 [60–92]	50 [27–69]	33 [12–56]	
Гист. БРВ	Соответствует критерию	87 [70–95]	83 [65–93]	78 [57–90]	0,04	100 [100–100]	99 [95–100]	87 [68–97]	<0,005
	Не соответствует критерию	86 [70–94]	65 [45–79]	58 [35–75]		78 [60–88]	55 [35–71]	40 [19–61]	
Рад. ОВ	Соответствует критерию	87 [70–95]	84 [65–93]	84 [65–93]	<0,005	97 [79–100]	88 [68–96]	82 [56–93]	0,01
	Не соответствует критерию	86 [70–94]	65 [45–79]	50 [25–70]		80 [62–90]	64 [44–79]	45 [23–65]	
Гист. ОВ	Соответствует критерию	92 [76–97]	88 [71–95]	88 [71–95]	<0,005	100 [100–100]	92 [73–98]	80 [53–92]	<0,005
	Не соответствует критерию	79 [60–90]	58 [38–74]	44 [21–64]		74 [53–86]	57 [36–73]	44 [23–64]	
Рад. Миланский критерий	Соответствует критерию	88 [66–96]	78 [56–90]	78 [56–90]	0,11	91 [69–98]	91 [69–98]	91 [69–98]	<0,005
	Не соответствует критерию	86 [72–93]	71 [58–83]	56 [31–75]		86 [71–94]	65 [46–79]	37 [15–60]	
Гист. Миланский критерий	Соответствует критерию	87 [72–95]	76 [59–87]	68 [49–81]	0,98	95 [80–99]	88 [70–95]	73 [51–87]	0,01
	Не соответствует критерию	86 [67–95]	70 [46–85]	70 [46–85]		79 [58–90]	58 [36–76]	47 [20–70]	

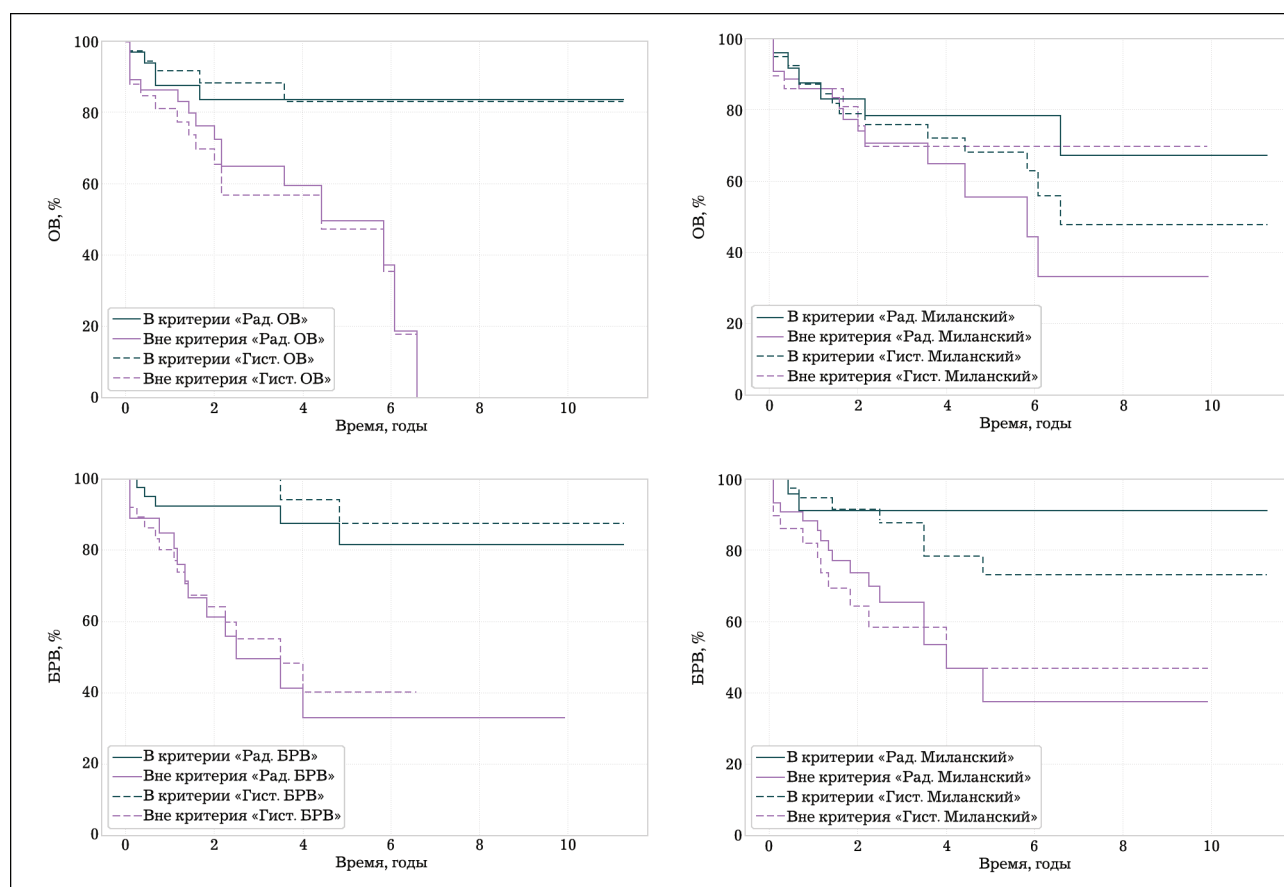


Рис. 3. Общая и безрецидивная выживаемость для разработанных моделей и Миланских критериев

Fig. 3. Overall and recurrence-free survival rates for the developed models and Milan criteria

Обсуждение

В ходе исследования установлено, что тип донора оказывает существенное влияние на ОВ пациентов после трансплантации печени по поводу ГЦК. Тем не менее следует подчеркнуть, что эта зависимость может быть обусловлена рядом факторов, в первую очередь сроками ожидания трансплантации печени, а также плановым характером операции, временем холодовой ишемии, тенденцией предоставления органов от доноров с расширенными критериями стабильным реципиентам с расширенными трансплантологическими критериями по поводу ГЦК [9].

Исследование, проведенное с использованием данных UNOS-OPTN, подчеркивает важность времени ожидания в контексте трансплантации печени для пациентов с ГЦК. Анализ показал, что увеличение времени ожидания с 2 до 12 месяцев ассоциировано с существенным снижением общей выживаемости после трансплантации:

5-летняя выживаемость уменьшилась на 5,07%, а 10-летняя – на 8,33%. Медианное время выживания сократилось на 3,41 года [10]. Эти данные подчеркивают, что длительное ожидание может негативно сказаться на исходах трансплантации у данной категории пациентов. В нашем исследовании мы учитываем тип донора, который косвенно связан с временем ожидания: пациенты, имеющие ЖД, обычно ожидают трансплантацию в течение меньшего времени (медиана один месяц), в отличие от пациентов, ожидающих орган от посмертного донора (медиана девять месяцев). Такое различие во времени ожидания подчеркивает необходимость интегрирования этих параметров в модели прогнозирования, чтобы оптимизировать подходы к трансплантации и улучшить долгосрочные исходы для пациентов.

Актуален вопрос влияния длительности холодовой ишемии на рецидив ГЦК, который был выявлен в работах M. Maspero et al. [11]. В нашей

работе это осуществляется за счет учета типа донора.

Во многих известных исследованиях параметр типа донора не принимался во внимание при разработке прогностических моделей, что подтверждается литературными данными [6, 7, 12–16]. Среди разнообразных существующих моделей только разработки D. Goldberg et al. и V. Mazzaferro et al. предлагают пользовательские веб-интерфейсы, облегчая их использование в клинической практике. Однако ни одна из них не включает в себя анализ типа донора в качестве фактора, влияющего на прогноз, что является существенным упущением. Наши модели заполняют этот пробел, предоставляя более детализированный прогноз и учитывая тип донора. Данное дополнение усиливает прогностическую мощь моделей, делая их особенно ценными в условиях, когда доступны оба типа доноров, что является значительным преимуществом перед упомянутыми исследованиями.

В отличие от модели D. Goldberg et al. [6], наш метод включает в себя возможность анализа гистологических данных, в том числе наличия сосудистой инвазии, что позволяет корректировать прогноз в послеоперационном периоде. Наша модель обогащается дополнительными прогностическими факторами, такими как возраст пациента и тип донора, что способствует более полной оценке потенциальных исходов трансплантации, в контрасте с подходом V. Mazzaferro et al. [7]. Мы предлагаем комплексный анализ, включающий оценку как БРВ, так и ОВ, опираясь на анализ радиологических и гистологических данных, предоставляя четыре прогностических сценария и тем самым превосходя возможности других существующих моделей.

Таким образом, предложенные нами модели являются новым инструментом в руках клиницистов. Они позволяют осуществлять более обоснованные клинические решения и способствуют оптимизации стратегий трансплантации печени для пациентов с ГЦК.

Заключение

Разработанные прогностические модели предоставляют возможность индивидуализировать прогнозы результатов трансплантации печени для пациентов, страдающих гепатоцеллюлярной карциномой. Они эффективно предсказывают безрецидивную и общую выживаемость, которые

являются критически важными параметрами при планировании операции.

Улучшение и валидация этих моделей через совместное использование и анализ данных из различных медицинских центров не только повысит их точность, но и обеспечит их широкое клиническое применение. Модель доступна для использования на веб-ресурсе https://nadit.ru/calculate_HCC (рис. 4), что делает ее легкодоступной и удобной в применении в клинической практике.

Рис. 4. Интерфейс и QR-код для доступа к прогностической модели (https://nadit.ru/calculate_HCC)

Fig. 4. Interface and QR code for access to the prognostic model (https://nadit.ru/calculate_HCC)

Инструмент, представленный на рис. 4, позволяет оперативно вводить данные пациентов и получать персонализированные прогнозы, что способствует принятию информированных клинических решений.

Интеграция этих моделей в рутинную клиническую практику поможет врачам более точно определять прогноз для пациентов, которым планируется трансплантация печени, и тем самым повысит шансы на успешный исход лечения. Ожидается, что обмен данными между различными медицинскими учреждениями способствуют дальнейшему совершенствованию этих моделей, делая их более надежными и адаптированными к различным клиническим сценариям.

Выводы

1. Разработанные модели демонстрируют сопоставимую эффективность с устоявшимися Миланскими критериями в предсказании

рецидива гепатоцеллюлярной карциномы после трансплантации печени ($p > 0,05$).

2. Тип донора (живой или посмертный) оказывает статистически значимое влияние на общую пятилетнюю выживаемость пациентов после

трансплантации печени (82% и 49% соответственно, $p = 0,04$).

3. Пятилетняя безрецидивная выживаемость не отличается у реципиентов, получивших орган от живого и посмертного донора (63% и 62% соответственно, $p = 0,58$).

Список литературы/References

1. Kim SJ, Kim JM. Prediction models of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a comprehensive review. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(4):739–753. PMID: 35468711 <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0060>
2. Гранов А.М., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Герасимова О.А., Боровик В.В., Осовских В.В. и др. Трансплантация печени в РНЦРХТ. Опыт 100 операций. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012;14(4):11–16. Granov AM, Granov DA, Zherebtsov FK, Gerasimova OA, Borovik VV, Osovskikh VV, et al. Liver transplantation. A single center experience of 100 cases. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2012;14(4):11–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2012-4-11-16>
3. Восканян С.Э., Сушков А.И., Артемьев А.И., Забежинский Д.А., Найденов Е.В., Башков А.Н. и др. Salvage-трансплантация печени при лечении гепатоцеллюлярной карциномы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;10(10):21–28. Voskanyan SE, Sushkov AI, Artemyev AI, Zabezinsky DA, Naydenov EV, Bashkov AN, et al. Salvage liver transplantation for hepatocellular carcinoma treatment. *Pirogov Journal of Surgery*. 2019;10(10):21–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia201910121>
4. Восканян С.Э., Найденов Е.В., Артемьев А.И., Колышев И.Ю., Забежинский Д.А., Губарев К.К. и др. Отдаленные результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке. *Анналы Хирургической Гепатологии*. 2021;26(2):68–82. Voskanyan SE, Naydenov EV, Artemyev AI, Kolychev IY, Zabezinsky DA, Gubarev KK, et al. Long-term results of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgical Hepatology*. 2021;26(2):68–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-68-82.5>
5. Олисов О.Д., Новрузбеков М.С., Гуляев В.А., Луцык К.Н. Роль ингибиторов кальциневрина в прогрессии гепатоцеллюлярной карциномы после трансплантации печени. *Трансплантология*. 2022;14:292–300. Olisov OD, Novruzbekov MS, Gulyaev VA, Lutsyk KN. The role of calcineurin inhibitors in the progression of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplantation. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14(3):292–300. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-3-292-3006>
6. Goldberg D, Mantero A, Newcomb C, Delgado C, Forde KA, Kaplan DE, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma using the LiTES-HCC score. *J Hepatol*. 2021;74(6):1398–1406. PMID: 33453328 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.12.021>
7. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, et al. Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2018;154(1):128–139. PMID: 28989060 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.025>
8. Humar A, Ganesh S, Jorgensen D, Tevar A, Ganoza A, Molinari M, et al. Adult living donor versus deceased donor liver transplant (LDLT Versus DDLT) at a single center: time to change our paradigm for liver transplant. *Ann Surg*. 2019;270(3):444–451. PMID: 31305283 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003463>
9. Goldaracena N, Gorgen A, Doyle A, Hansen BE, Tomiyama K, Zhang W, et al. Live donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma offers increased survival vs. deceased donation. *J Hepatol*. 2019;70(4):666–673. PMID: 30630009 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.029>
10. Beumer BR, Polak WG, De Man RA, Metselaar HJ, Van Klaveren D, Labrecque J, et al. Impact of waiting time on post-transplant survival for recipients with hepatocellular carcinoma: A natural experiment randomized by blood group. *JHEP Rep*. 2023;5(2):100629. PMID: 36654943 <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100629>
11. Maspero M, Yilmaz S, Cazzaniga B, Raj R, Ali K, Mazzaferro V, et al. The role of ischaemia-reperfusion injury and liver regeneration in hepatic tumour recurrence. *JHEP Rep*. 2023;5(11):100846. PMID: 37771368 <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100846>
12. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. 2012;143(4):986–994.e3. PMID: 22750200 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.052>
13. Halazun KJ, Najjar M, Abdelmesih RM, Samstein B, Griesemer AD, Guarrera JV, et al. Recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a new MORAL to the story. *Ann Surg*. 2017;265(3):557–564. PMID: 27611615 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001966>
14. Mehta FY, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL, Lee D, 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>
15. Lee JH, Cho Y, Kim HY, Cho EJ, Lee DH, Yu SJ, et al. Serum tumor markers provide refined prognostica-

tion in selecting liver transplantation candidate for hepatocellular carcinoma patients beyond the Milan criteria. *Ann Surg.* 2016;263(5):842–850. PMID: 26779979 <https://doi.org/10.1097/>

SLA.0000000000001578

16. Nam K, Lee J, Bae J, Chang Y, Cho Y, Sinn D, et al. Novel model to predict HCC recurrence after liver transplantation obtained using deep learning:

a multicenter study. *Cancers (Basel).* 2020;12(10):2791. PMID: 33003306 <https://doi.org/10.3390/cancers12102791>

Информация об авторах

**Сергей Эдуардович
Восканян**

чл.-корр. РАН, проф., д-р мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи, руководитель центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0001-5691-5398>, voskanyan_se@mail.ru
31% – разработка концепции исследования, анализ данных, окончательное утверждение рукописи для публикации

**Владимир Сергеевич
Рудаков**

канд. мед. наук, врач хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека, врач хирург хирургического отделения № 2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0002-3171-6621>, rudakov_vc@list.ru
30% – разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, подготовка рукописи к печати

**Александр Игоревич
Сушков**

канд. мед. наук, заведующий лабораторией новых хирургических технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0002-1561-6268>, sushkov.transpl@gmail.com
7% – сбор данных соответственно дизайну исследования и их анализ, подготовка рукописи к публикации

**Максим Васильевич
Попов**

канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории новых хирургических технологий, врач хирург отделения рентгеноваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0002-6558-7143>, maximmsk@mail.ru
6% – сбор данных соответственно дизайну исследования и их анализ, подготовка рукописи к публикации

**Андрей Николаевич
Башков**

канд. мед. наук, руководитель Центра лучевой диагностики – заведующий отделением лучевой и радиоизотопной диагностики ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0002-4560-6415>, abashkov@yandex.ru
5% – сбор данных соответственно дизайну исследования и их анализ

**Константин Константинович
Губарев**

д-р мед. наук, заведующий хирургическим отделением по координации органов и тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0001-9006-163X>, kkgubarev@gmail.com
3% – сбор данных соответственно дизайну исследования

**Алексей Игоревич
Артемьев**

канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением № 2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0002-1784-5945>, coma2000@yandex.ru
3% – сбор данных соответственно дизайну исследования

Илья Юрьевич Колышев	канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением № 1 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0002-6254-130X , diffdiagnoz@mail.ru 3% – сбор данных соответственно дизайну исследования
Марлен Муктаржан	врач хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0003-4967-1588 , marlen-94@inbox.ru 3% – сбор данных соответственно дизайну исследования
Антон Николаевич Пашков	врач хирург центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0009-0006-6911-8850 , pashkov-96@mail.ru 3% – сбор данных соответственно дизайну исследования
Евгений Владимирович Найденов	канд. мед. наук, врач хирург хирургического отделения № 2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0002-9753-4345 , naudyonov@pochta.ru 3% – сбор данных соответственно дизайну исследования
Дарья Сергеевна Светлакова	младший научный сотрудник лаборатории новых хирургических технологий, врач хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0002-2274-6204 , svetlakova_ds@mail.ru 3% – сбор данных соответственно дизайну исследования

Information about the authors

Sergey E. Voskanyan	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgical Care, Head of Surgery and Transplantation Center, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency; Head of the Department of Surgery with Courses of Oncology, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation and Organ Donation of the Institute of Postgraduate Professional Education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0001-5691-5398 , voskanyan_se@mail.ru 31%, development of the study concept, data analysis, final manuscript approval for publication
Vladimir S. Rudakov	Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues, Surgeon, Surgical Department No. 2, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-3171-662 , rudakov_vc@list.ru 30%, development of the study concept and design, data collection and analysis, manuscript preparation for printing
Alexander I. Sushkov	Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of New Surgical Technologies, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-1561-6268 , sushkov.transpl@gmail.com 7%, data collection and analysis, manuscript preparation

Maksim V. Popov	Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of New Surgical Technologies; Surgeon, Department of X-ray Vascular Methods of Diagnostics and Treatment, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-6558-7143 , maximmsk@mail.ru 6%, data collection and analysis, manuscript preparation
Andrey N. Bashkov	Cand. Sci. (Med.), Head of the Center for Radiology – Head of the Department of Radiology, Radioisotope and Computer Diagnostics, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-4560-6415 , abashkov@yandex.ru 5%, data collection and analysis
Konstantin K. Gubarev	Dr. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0001-9006-163X , kkgubarev@gmail.com 3%, data collection
Alexey I. Artemyev	Cand. Sci. (Med.), Head of Surgical Department No. 2, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-1784-5945 , coma2000@yandex.ru 3%, data collection
Ilya Yu. Kolyshev	Cand. Sci. (Med.), Head of Surgical Department No 1 State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-6254-130X , diffdiagnoz@mail.ru 3%, data collection
Marlen Muktafhan	Surgeon, Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0003-4967-1588 , marlen-94@inbox.ru 3%, data collection
Anton N. Pashkov	Surgeon, Surgery and Transplantation Center, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0009-0006-6911-8850 , pashkov-96@mail.ru 3%, data collection
Evgeny V. Naydenov	Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Surgical Department No 2, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-9753-4345 , naydyonov@pochta.ru 3%, data collection
Darya S. Svetlakova	Junior Researcher, Laboratory of New Surgical Technologies; Surgeon, Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-2274-6204 , svetlakova_ds@mail.ru 3%, data collection

Статья поступила в редакцию 08.04.2024;
одобрена после рецензирования 22.04.2024;
принята к публикации 26.06.2024

The article was received on April 8, 2024;
approved after reviewing on April 22, 2024;
accepted for publication on June 26, 2024