

## Длительная терапия саркомы Капоши с применением проспидия хлорида и ингибиторов mTOR-рецепторов у пациента в отдаленном периоде после трансплантации почки

Е.В. Парабина<sup>\*1</sup>, Б.И. Яремин<sup>2</sup>, М.М. Каабак<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89;

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

<sup>3</sup> ФГАУ НМИЦ здоровья детей МЗ РФ 119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1

\*Контактная информация: Елена Валерьевна Парабина, руководитель Центра по оказанию амбулаторно-поликлинической медицинской помощи и рациональному назначению лекарственных средств после трансплантации органов и(или) тканей МЗ Самарской области, Самарский государственный медицинский университет, e-mail: ev-parabina@protonmail.com

Приведено описание случая длительного ведения пациента с саркомой Капоши, развившейся на фоне «стандартной» иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки. Конверсия на иммуносупрессивную терапию ингибиторами mTOR-рецептора в сочетании с химиотерапией проспидия хлоридом позволила обеспечить длительную ремиссию заболевания и удовлетворительный клинический результат.

**Ключевые слова:** саркома Капоши, ингибиторы пролиферативного сигнала, иммуносупрессивная терапия

**Конфликт интересов** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов  
**Финансирование** Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Парабина Е.В., Яремин Б.И., Каабак М.М. Длительная терапия саркомы Капоши с применением проспидия хлорида и ингибиторов mTOR-рецепторов у пациента в отдаленном периоде после трансплантации почки. Трансплантология. 2020;12(3):213–219. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-3-213-219>

## Long-term therapy of Kaposi's sarcoma with the use of prospidium chloride and mTOR receptor inhibitors in a patient after kidney transplantation

E.V. Parabina<sup>\*1</sup>, B.I. Yaremin<sup>2</sup>, M.M. Kaabak<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University,  
89 Chapayevskaya Str., Samara 443099 Russia;

<sup>2</sup> N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,  
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia;

<sup>3</sup> National Health Medical Research Center for Children,  
2 Bldg. 1 Lomonosovskiy Ave., Moscow 119991 Russia

\* Correspondence to: Elena V. Parabina, Head of the Center for Rendering an Outpatient Medical Care and Rationally Prescribing Medicines After Organ and/or Tissue Transplantation, Ministry of Health of the Samara Region, Samara State Medical University, e-mail: ev-parabina@protonmail.com

*A case of a long-term management of a patient with Kaposi's sarcoma developed as presumably related to a "standard" immunosuppressive therapy after kidney transplantation has been described. Immunosuppressive therapy conversion to mTOR receptor inhibitors and administering chemotherapy with prospidium chloride allowed for a long-term remission of the disease and a satisfactory clinical outcome.*

**Keywords:** Kaposi's sarcoma, proliferative signal inhibitors, immunosuppressive therapy

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

Parabina EV, Yaremin BI, Kaabak MM. Long-term therapy of Kaposi's sarcoma with the use of prospidium chloride and mTOR receptor inhibitors in a patient after kidney transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2020;12(3):213–219. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-3-213-219>

ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр  
СК – саркома Капоши  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ЦДК – центральное доплеровское картирование  
ЦМВ – цитомегаловирус  
HHV-8 – вирус герпеса человека 8-го типа

### Введение

Трансплантация почки является перспективным способом лечения больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, существенно улучшая качество жизни пациентов, но связана с риском развития осложнений иммуносупрессивной терапии [1]. Одним из грозных осложнений является саркома Капоши (СК) – системное опухолевое многоочаговое заболевание сосудистого генеза с преимущественным поражением кожи, лимфатических узлов и внутренних органов, впервые описанная в 1872 г. венгерским дерматологом Морицем Капоши [2–4]. Ятрогенная СК вызвана иммуносупрессивной терапией при хронических системных заболеваниях после пересадки органов и тканей [5, 6]. Этиологическим агентом иммуносупрессивного типа СК, как и при других типах этого заболевания, является вирус герпеса человека 8-го типа (HHV-8) [7, 8].

Под наблюдением авторов в течение 9 лет находился пациент с тяжелой формой СК, прогрессирование которой удавалось сдерживать проводимой терапией mTOR-ингибиторами. Настоящий клинический пример приведен для демонстрации возможности эффективного лечения даже запущенных форм СК, ассоциированной с иммуносупрессивной терапией.

#### Клинический случай

Пациент К., 70 лет. Заболел в возрасте 30 лет, когда после ангины появились изменения в анализах мочи (белок, эритроциты). Диагностирован хронический гломерулонефрит (нефробиопсию не проводили). С 48 лет (1998) – постепенное нарастание уровня креатинина крови. К 2003 г. утрачена функция почек, развилась терминальная хроническая почечная недостаточность, начато лечение программным гемодиализом через нативную артериовенозную фистулу. Диализную терапию переносил удовлетворительно, отмечалось умеренное повышение артериального давления, максимально до 180/100

мм рт.ст. Включен в лист ожидания трансплантации почки. Оперирован 15.08.2008 г., выполнена аллотрансплантация трупной почки. Посмертный донор в возрасте 37 лет, погибший в результате тяжелой черепно-мозговой травмы, с остановкой кровообращения, длительность холодной ишемии составила 6 ч, количество несовпадений по HLA-фенотипированию 3/6. Функция трансплантата немедленная. Ранний послеоперационный период без особенностей, реципиент выписан через 42 сут, с показателями уровня креатинина 100 мкмоль/л, скорости клубочковой фильтрации 62 мл/мин·м<sup>2</sup>. Анализ мочи без особенностей. Получал трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию: преднизолон, циклоспорин А до 300 мг/сут, микофеноловая кислота – в дозе 1440 мг/сут. В течение 7 мес поводов для госпитализации не было. В феврале 2009 г. – госпитализация в связи с репликацией цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции и клиникой энтероколита. Вирусная нагрузка – 6000 копий ЦМВ в мл, также в крови определялись копии вируса простого герпеса, вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ). Данное состояние расценено как избыточная иммуносупрессия, выполнена ее редукция – уменьшена доза микофеноловой кислоты до 720 мг/сут, внутривенно назначена противовирусная терапия ганцикловиром 500 мг/сут. При выписке креатинин на уровне 110 мкмоль/л, в анализах мочи изменений не было. В крови определялась ДНК ВЭБ, вирусемия HHV-8 отсутствовала. Амбулаторно пациент продолжил принимать валганцикловир в дозе 900 мг/сут. В мае 2009 г. впервые отметил багрово-синюшное образование на 1-м пальце правой стопы с последующим прогрессированием до верхней трети бедра и развитием множественных высыпаний (рис. 1). В сентябре 2009 г. выполнена биопсия участка кожи 1-го пальца стопы, подтвержден гистологически диагноз СК (рис. 2), в связи с чем выполнена конверсия иммуносупрессии (отменен циклоспорин А, назначен сиролимус – 2,5 мг/сут, микофеноловая кислота – 720 мг/сут). 26.11.2010 г. выполнена биопсия почечного трансплантата, при световой микроскопии патологии трансплантата не выявлено. Принято решение отменить микофеноловую кислоту. С ноября 2010 г. получал иммуносупрессивную терапию – преднизолон 10 мг/сут. В связи с недоступностью терапии сиролимусом, назначен эверолимус 1,5 мг/сут, а терапия преднизолоном прекращена. Отмечалось постепенное нарастание распространенности высыпаний на всю правую нижнюю конечность, нарастание отека правой нижней конечности. В связи с этим проведены курсы цитостатической терапии проспидия гидрохлоридом (проспидин) в течение 6 мес. После завершения химиотерапии была достигнута ремиссия заболевания с удовлетворительной функцией трансплантата. На фоне лечения состояние пациента значительно улучшилось, уменьшился отек правой нижней конечности, местами также

несколько уменьшилась интенсивность высыпаний. Концентрация эверолимуса при выписке – 7,7 нг/мл. В отделении проводили метаболическую, антимикробную, инфузионную терапию, при обследовании признаков активного воспалительного процесса в трансплантате не выявлено. Пациент наблюдается коллективом авторов в настоящее время. Явной прогрессии СК с 2011 г. по настоящее время нет. В 02.2012 г. наложена эпицистостома в связи с рефлюкс-нефропатией трансплантата с последующим развитием рецидивирующего пиелонефрита. В связи с ухудшением функции трансплантата дальнейшего курса химиотерапии не проводили. При посеве мочи выделена *Klebsiella pneumoniae* 10<sup>6</sup> КОЕ/мл. Тогда же по результатам ультразвукового исследования размер трансплантата составил 103×44 мм, паренхима – 17 мм. Кортиково-мозговая дифференцировка сохранена. Эхогенность коры не изменена. Эхоструктура коры однородная. Толщина коркового слоя – 6,7 мм. Пирамидка: высота – 9,5 мм, ширина – 6,7 мм. Кровоток коркового слоя по ЦДК (центральное доплеровское картирование): до субкапсулярных отделов. Количество потоковых сигналов по ЦДК сохранено. Почечный синус – 17 мм. Мочевыводящие пути пациента не расширены. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ)<sub>MDRD</sub> – 40,0 мл/мин. Концентрация эверолимуса – 7–8 нг/мл. Продолжена иммуносупрессивная терапия эверолимусом – 1,5 мг/сут, с учетом уровня его концентрации метилпреднизолон отменен. С 2011 г. на фоне рецидивирующей инфекции мочевых путей, на фоне постоянной антибактериальной терапии отмечалось постепенное нарастание уровня креатинина. На протяжении 5 лет уровень креатинина оставался стабильным и составлял порядка 200 мкмоль/л. С 2018 г. пациент принимает кетостерил, функция трансплантата стабилизировалась на уровне СКФ 18 мл/мин. Прогрессии СК не отмечается.

В настоящее время отмечается повышение уровня креатинина до 370 мкмоль/л, мочевины – до 25 ммоль/л, диурез сохранен в объеме 2 л, пациент получает монотерапию эверолимусом – 1,75 мг/сут. Несмотря на явления хронической дисфункции почечного трансплантата, в настоящее время удается воздержаться от возврата на диализ.

### Обсуждение

Данному пациенту была выполнена успешная трансплантация почки, что значительно улучшило качество его жизни. Через год развилось грозное осложнение в виде СК. Причиной возникновения опухолевого процесса могла стать избыточная иммуносупрессия, проводившаяся по шаблонным схемам, спровоцировавшая активацию вирусной инфекции, вызванной группой герпесвирусов [5, 6, 11]. Характерным для вирус-



Рис. 1. Кожные проявления саркомы Капоши у пациента К. Публикуется с согласия пациента  
 Fig. 1. Cutaneous manifestations of Kaposi's sarcoma in patient K. Published on patient's consent

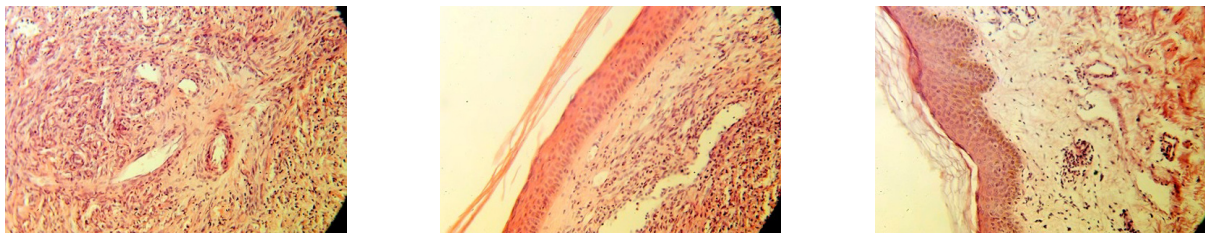


Рис. 2. Гистологическая картина поражения кожи у пациента К.  
 Fig. 2. Histological pattern of skin lesions in patient K.

ных инфекций у пациентов после трансплантации почки является неудовлетворительный ответ на снижение дозы антипролиферативных препаратов [4, 6]. В данном случае двукратное снижение дозы микофеноловой кислоты через год после выполнения трансплантации по причине выявления репликации условно патогенных вирусов ВЭБ и ЦМВ не привело к улучшению клинической ситуации. Более того, спустя 3 мес, в мае 2009 г., у пациента появились первые клинические проявления СК. Эффективная функция В-клеток вызывает интенсивную пролиферацию, в связи с чем оправдано назначение антипролиферативных препаратов и лекарственных средств из группы антиметаболитов, снижающих В-клеточный иммунитет. В то же время, как указывают большинство авторов, В-клеточный иммунитет необходим прежде всего для противостояния бактериальным инфекциям [1, 6, 9, 10]. Ингибиторы кальциневрина, циклоспорин и такролимус, подавляют в основном Т-клеточный иммунитет, необходимый для противодействия инфекциям вирусной, грибковой и туберкулезной природы. Прогрессирование вирус-ассоциированной СК остановилось после перевода пациента с циклоспорина на сиролимус. В 2003 г. эффективность замены циклоспорина на сиролимус вместо популярной сегодня схемы совместного

применения низких доз ингибиторов кальциневрина и ингибиторов пролиферативного сигнала была продемонстрирована в работе, выполненной в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского [11]. Ингибиторы пролиферативного сигнала представлены двумя препаратами – сиролимусом и эверолимусом. Эффективность в отношении СК и PTLD-ассоциированных с ВЭБ первоначально была установлена в отношении сиролимуса [12]. С появлением в клинической практике второго препарата в группе ингибиторов пролиферативного сигнала эффективность сиролимуса в отношении вирус-ассоциированных онкологических заболеваний была экстраполирована и на эверолимус. Однако одинаковая эффективность сиролимуса и эверолимуса в отношении влияния на прогрессирование СК и ВЭБ-ассоциированных PTLD не доказана и, по нашим наблюдениям, вызывает сомнение. В частности, в нашем случае, вынужденная замена сиролимуса на эверолимус через год после начала терапии привела к прогрессированию заболевания и потребовала химиотерапии проспидия хлоридом.

В представленном случае достаточно ранняя диагностика и своевременная конверсия иммуносупрессивной терапии на ингибиторы пролиферативного сигнала, а также проведение курса химиотерапии с использованием проспидия

хлорида позволили достичь замедления распространения опухолевого процесса и сохранить функцию трансплантированной почки. В настоящее время у пациента имеет место прогрессия дисфункции почечного трансплантата, обусловленная рецидивирующей инфекцией мочевых путей на фоне рефлюкс-нефропатии. Срок после трансплантации составляет в настоящее время 11,5 года.

### Выводы

1 Своевременная коррекция иммуносупрессивной терапии со снижением дозировок ингибиторов кальциневрина и отказ от шаблонных схем позволят избежать избыточной супрессии и развития осложнений иммуносупрессивной терапии.

2. Ранняя конверсия на ингибиторы пролиферативного сигнала способствует регрессу саркомы Капоши у пациентов после трансплантации

почки и сохраняет функцию почечного трансплантата.

3. В схеме иммуносупрессивной терапии сиролимус является более предпочтительным лекарственным средством из группы ингибиторов пролиферативного сигнала у пациентов с саркомой Капоши, развившейся после трансплантации почки. Важной организационной задачей представляется обеспечение доступности для пациентов этого препарата, в настоящее время не включенного в программу «15 высокотратных нозологий».

4. Проведение химиотерапии с использованием проспидия хлорида у пациентов с саркомой Капоши после трансплантации почки обеспечивает высокую клиническую эффективность и достижение длительной ремиссии заболевания.

### Литература

1. Levy JA. A new human herpesvirus: KSHV or HHV8? *Lancet*. 1995;346(8978):786. PMID: 7674737 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91611-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91611-3)
2. Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Мальцева А.П., Рудаков В.С., Светлакова Д.С., Давтян А.А. и др. Гемофагоцитарный синдром и саркома Капоши после трансплантации печени. *Трансплантология*. 2018;10(2):126–141. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2018-10-2-126-141>
3. Ватазин А.В., Молочков В.А., Казанцева И.А., Щербакова Е.О., Прокопенко Е.И., Пасов С.А. и др. Саркома Капоши у больных после трансплантации почки (опыт одного центра). *Нефрология и диализ*. 1999;1(2-3):155–163.
4. Сапожников А.Д., Перлина А.Д., Дымков И.Н. Регрессия саркомы Капоши после длительного лечения ингибиторами m-TOR и полной отмены иммуносупрессии у реципиента после трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019;21(2):121–124. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-2-121-124>
5. Александров И.В., Молочков В.А., Перлина А.Д., Сапожников А.Д., Жиркова О.В., Перлин Д.В. Применение эверолимуса при лечении саркомы Капоши после трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015;17(2):60–63. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-2-60-63>
6. Campistol JM, Schena FP. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients – the impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(1):17–22. PMID: 17456614 <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm089>
7. Moosa MR. Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients: a 23-year experience. *QJM*. 2005;98(3):205–214. PMID: 15728402 <https://doi.org/10.1093/qjmed/hci028>
8. Raeisi D, Payandeh M, Madani SH, Zare ME, Kansestani AN, Hashemian AH. Kaposi's sarcoma after kidney transplantation: a 21-years experience. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2013;7(4):29–33. PMID: 24505540
9. Ercan Z, Demir ME, Merhametsiz O, Yayar O, Ulas T, Ayli MD. Kaposi's sarcoma in the early post-transplant period in a kidney transplant recipient. *Nefrologia*. 2013;33(6):861–872. PMID: 24241380 <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Jul.12178>
10. Карташова М.Г., Кильдюшевский А.В., Молочков А.В., Федулкина В.А. Трансляционная клеточная иммунотерапия идиотипического и иммуносупрессивного типов саркомы Капоши. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013;(3):13–18.
11. Каабак М.М., Самсонов Д.В., Бабенко Н.Н., Шереметьева Г.Ф., Морозова М.М., Куракина Ж.И. и др. Рациональное использование рапамицина (сиролимуса) в современной многокомпонентной иммуносупрессии при трансплантации почки. *Нефрология и диализ*. 2003;5(4):379–387.
12. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2005;352(13):1317–1323. PMID: 15800227 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042831>

## References

1. Levy JA. A new human herpesvirus: KSHV or HHV8? *Lancet*. 1995;346(8978):786. PMID: 7674737 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91611-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91611-3)
2. Voskanyan SE, Syutkin VE, Maltseva AP, Rudakov VS, Svetlakova DS, Davtyan AA, et al. Hemophagocytic syndrome and Kaposi sarcoma after liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2018;10(2):126–141. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2018-10-2-126-141>
3. Vatazin AV, Molochkov VA, Kazantseva IA, Shcherbakova EO, Prokopenko EI, Pasov SA, et al. Kaposi's sarcoma in kidney graft recipients (single center experience). *Nephrology and Dialysis*. 1999;1(2–3):155–163. (In Russ.).
4. Sapozhnikov AD, Perlina AD, Dymkov IN. Kaposi's sarcoma regression after long term treatment of m-TOR inhibitors and cancellation of immunosuppressive therapy in patient after kidney transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2019;21(2):121–124. (In Russ.). [doi.org/10.15825/1995-1191-2019-2-121-124](https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-2-121-124)
5. Alexandrov IV, Molochkov VA, Perlina AD, Sapozhnikov AD, Zhirkova OV, Perlin DV. Everolimus for kaposi's sarcoma treatment after kidney transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2015;17(2):60–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-2-60-63>
6. Campistol JM, Schena FP. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients – the impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(1):17–22. PMID: 17456614 <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm089>
7. Moosa MR. Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients: a 23-year experience. *QJM*. 2005;98(3):205–214. PMID: 15728402 <https://doi.org/10.1093/qjmed/hci028>
8. Raeisi D, Payandeh M, Madani SH, Zare ME, Kansestani AN, Hashemian AH. Kaposi's sarcoma after kidney transplantation: a 21-years experience. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2013;7(4):29–33. PMID: 24505540
9. Ercan Z, Demir ME, Merhametsiz O, Yayar O, Ulas T, Ayli MD. Kaposi's sarcoma in the early post-transplant period in a kidney transplant recipient. *Nefrologia*. 2013;33(6):861–872. PMID: 24241380 <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Jul.12178>
10. Kartashova MG, Kildyushevsky AV, Molochkov AV, Fedulkina VA. Translational cellular immunotherapy of idiopathic and immunosuppressive Kaposi's sarcoma. *Rossiiskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh bolezne. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2013;(3):13–18. (In Russ.).
11. Kaabak MM, Samsonov DV, Babenko NN, Sheremetyeva GF, Morozova MM, Kurakina ZhI, et al. Rational use of rapamycin (sirolimus) in modern multicomponent immunosuppression after kidney transplantation. *Nephrology and Dialysis*. 2003;5(4):379–387. (In Russ.).
12. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2005;352(13):1317–1323. PMID: 15800227 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042831>

## Информация об авторах

**Елена Валерьевна  
Парабина**

руководитель Центра по оказанию амбулаторно-поликлинической медицинской помощи и рациональному назначению лекарственных средств после трансплантации органов и(или) тканей МЗ Самарской области, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0003-4520-8705>

50% – получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи

**Борис Иванович  
Яремин**

канд. мед. наук, доцент, врач-хирург операционного блока для трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0001-5889-8675>

25% – обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи

**Михаил Михайлович  
Каабак**

проф., д-р мед. наук, руководитель отдела трансплантации органов детям ФГАУ НМИЦ Здоровья детей МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-7566-2330>

25% – анализ полученных данных, написание текста рукописи

**Information about authors****Elena V. Parabina**

Head of the Center for Rendering an Outpatient Medical Care and Rationally Prescribing Medicines After Organ and/or Tissue Transplantation, Ministry of Health of the Samara Region, Samara State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-4520-8705>;

50% – collection of data for analysis, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript

**Boris I. Yaremin**

Cand. Med. Sci., Associate Professor, Surgeon of the Operating Suite for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0001-5889-8675>;

25% – review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript

**Mikhail M. Kaabak**

Prof., Dr. Med. Sci., Head of Organ Transplantation Department for Children, National Health Medical Research Center for Children, <https://orcid.org/0000-0001-7566-2330>;

25% – analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript

Статья поступила: 25.05.2020

Статья принята в печать: 18.06.2020

Received: May 25, 2020

Accepted for publication: June 18, 2020