ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)
https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-68-82

Отдаленные результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке

Восканян С.Э., Найденов Е.В., Артемьев А.И., Колышев И.Ю., Забежинский Д.А., Губарев К.К., Рудаков В.С., Шабалин М.В., Сушков А.И., Попов М.В., Мальцева А.П., Светлакова Д.С., Муктаржан М., Садыхов З., Видмер Е.В.*

ФГБУ "Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства" (ФГБУ "ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России"); 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23, Российская Федерация

Цель исследования. Изучение отдаленных результатов трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке в соответствии с различными критериями отбора пациентов на операцию.

Материал и методы. Изучены результаты 71 трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке. Отдаленную и безрецидивную выживаемость изучали в соответствии с различными критериями отбора пациентов на трансплантацию печени.

Результаты. Пятилетняя выживаемость составила 84,3%, медиана выживаемости – 47,4 мес. Более высокая общая и безрецидивная выживаемость отмечена после родственной трансплантации печени по сравнению с трансплантацией трупной печени. Пятилетняя выживаемость пациентов в рамках Миланских критериев составила 92,4%, вне Миланских критериев – 74,1%, отвечающих критериям UCSF – 93,3%, вне критериев UCSF – 68,3%, в рамках критериев Up-to-seven – 88,4%, вне критериев Up-to-seven – 71,0%, отвечающих критериям Университета Ханчжоу – 85,4%, вне критериев Университета Ханчжоу – 72,9%. Рецидив гепатоцеллюлярного рака в отдаленном периоде после трансплантации печени выявлен у 8,4% больных. Пятилетняя безрецидивная выживаемость всех больных составила 87,7%, медиана безрецидивной выживаемости – 43,2 мес. Безрецидивная выживаемость пациентов, соответствующих критериям отбора, варьировала от 85,4% (критерий Университета Ханчжоу) до 93,3% (UCSF). Этот же показатель у пациентов, не соответствовавших критериям отбора, варьировал от 68,3% (UCSF) до 74,1% (Миланские критерии). Статистически значимая частота рецидивов была отмечена у пациентов с коэффициентом Guerrini >2,3 вне зависимости от критериев отбора во всех изучаемых группах больных.

Заключение. Оптимальными прогностическими критериями отбора больных гепатоцеллюлярным раком для трансплантации печени являются Миланские критерии. Некоторое расширение Миланских критериев показывает сопоставимые результаты. В связи с этим можно предположить, что оптимальные критерии в настоящее время не найдены, что требует новых путей поиска расширения Миланских критериев с учетом уровня α-фетопротеина, дифференцировки опухоли и др.

Ключевые слова: *печень, трансплантация, гепатоцеллюлярный рак, Миланские критерии, UCSF, Up-to-seven, Hangzhou, отдаленная выживаемость, безрецидивная выживаемость*

Ссылка для цитирования: Восканян С.Э., Найденов Е.В., Артемьев А.И., Колышев И.Ю., Забежинский Д.А., Губарев К.К., Рудаков В.С., Шабалин М.В., Сушков А.И., Попов М.В., Мальцева А.П., Светлакова Д.С., Муктаржан М., Садыхов З., Видмер Е.В. Отдаленные результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26 (2): 68–82. https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-68-82.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term results of liver transplantation for hepatocellular cancer

Voskanyan S.E., Naidenov E.V., Artemiev A.I., Kolyshev I.Yu., Zabezhinsky D.A., Gubarev K.K., Rudakov V.S., Shabalin M.V., Sushkov A.I., Popov M.V., Maltseva A.P., Svetlakova D.S., Muktarzhan M., Sadykhov Z., Vidmer E.V.*

Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia); 23, Marshal Novikov str., Moscow, 123098, Russian Federation

Aim. To study the long-term results of liver transplantation for hepatocellular carcinoma in accordance with various criteria for selecting patients for surgery.

Materials and methods. The results of 71 liver transplantations for hepatocellular carcinoma have been studied. Long-term survival and disease-free survival have been studied in accordance with various criteria for selecting patients for liver transplantation.

Results. The five-year survival rate was 84.3%, the median survival rate was 47.4 months. Higher overall survival and disease-free survival rates were found in patients after living donor liver transplantation compared to patients after cadaveric liver transplantation. The five-year survival rate for patients within the Milan criteria compared to those beyond the Milan criteria were 92.4% vs 74.1%. The five-year survival rate for patients within the UCSF criteria compared to patients beyond the UCSF criteria were 93.3% vs 68.3%. The five-year survival rate for patients within the Up-to-seven criteria compared to patients beyond the Up-to-seven criteria were 88.4% vs 71.0%. The five-year survival rate for patients within the Hangzhou criteria compared to patients beyond the Hangzhou criteria were 84.4% vs 72.9%. Hepatocellular carcinomas recurrent were in 8.4% of patients in the long-term period of liver transplantation. The five-year disease-free survival rate among all patients was 87.7%. The median disease-free survival rate was 43.2 months. The five-year disease-free survival rate for patients within criteria were from 85.4% (Hangzhou University) to 93.3% (UCSF). The five-year disease-free survival rate for patients beyond criteria were from 68.3% (UCSF) to 74.1% (Milan criteria). A statistically significant relapse rate was observed in patients with a Guerrini coefficient >2.3, regardless of the selection criteria in all study groups of patients.

Conclusion. The optimal prognostic criteria for liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma are the Milan criteria. Some expansion of the Milan criteria show comparable results. In this regard, it can be assumed that the optimal criteria have not been found at present, which requires new ways to search for expansion of the Milan criteria, taking into account the level of AFP, tumor differentiation, etc.

Keywords: *liver, transplantation, hepatocellular carcinoma, Milan criteria, UCSF criteria, Up-to-seven criteria, Hangzhou criteria, long-term survival, disease-free survival*

For citation: Voskanyan S.E., Naidenov E.V., Artemiev A.I., Kolyshev I.Yu., Zabezhinsky D.A., Gubarev K.K., Rudakov V.S., Shabalin M.V., Sushkov A.I., Popov M.V., Maltseva A.P., Svetlakova D.S., Muktarzhan M., Sadykhov Z., Vidmer E.V. Long-term results of liver transplantation for hepatocellular cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2021; 26 (2): 68–82. (In Russian). https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-68-82.

There is no conflict of interests.

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является наиболее распространенным первичным раком печени и занимает 2–3-е место в структуре смертности от рака в мире [1, 2]. В отличие от большинства солидных видов рака смертность от ГЦР возросла за последние несколько десятилетий во многих регионах [3]. Прогноз ГЦР является сложным – трехлетняя выживаемость составляет 12,7%, медиана выживаемости – 9 мес [4]. Потенциально радикальными методами лечения ГЦР являются хирургические, такие как резекция и трансплантация печени (ТП). Однако только 15% пациентов имеют перспективу полного излечения [5], поскольку у большинства выявляют прогрессирующее течение заболевания [6].

ТП при ГЦР является наилучшим вариантом лечения на ранней стадии и составляет порядка 20–40% всех ТП, проводимых в большинстве центров по всему миру [7, 8]. В 1996 г. V. Mazzaferro и соавт. [9] предложили Миланские критерии для отбора пациентов с ГЦР на ТП. По данным авторов, они позволяют достичь обнадеживающих отдаленных результатов лечения с пятилетней выживаемостью 70–85% и частотой рецидива <15% [9, 10]. Миланские критерии (МК) считают стандартом отбора пациентов с ГЦР для ТП при наличии цирроза печени (ЦП). Тем не менее появляется все больше доказательств тому, что опухолевая нагрузка является лишь одним из многих факторов, которые предопределяют рецидив ГЦР после ТП [10, 11], однако их можно рассматривать как слишком ограниченные [8]. Было сделано несколько предложений по умеренному расширению критериев, что должно приводить к хорошим результатам лечения, но тем не менее с увеличением риска рецидива опухоли [7].

В 1999 г. была предложена новая система стадирования ГЦР – Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), используя которую можно проводить отбор пациентов с ГЦР для проведения подходящего на момент обращения лечения. BCLC позволяет оценить прогноз и выбрать лучшую стратегию лечения пациентов на разных стадиях заболевания, ее широко применяют во всем мире с момента разработки [12]. После двух модификаций она стала стандартной для лечения пациентов на разных этапах развития ГЦР [2, 13]. Преимуществом BCLC является то, что она предоставляет варианты терапии для каждого пациента на разных этапах. Тем не менее некоторые ученые утверждают, что терапевтическая блок-схема BCLC слишком консервативна, и указывают на ее недостатки [14].

В 2001 г. F. Yao и соавт. [15] предположили, что МК являются слишком строгими и что ТП является хорошим вариантом для определенной группы пациентов, у которых опухоль превышает параметры этих критериев. Они предложили более широкие критерии отбора, известные как критерии Калифорнийского университета Сан-Франциско (UCSF) [15]. Было показано, что пятилетняя выживаемость пациентов по МК

(60,3%) практически идентична выживаемости пациентов, отобранных по критериям UCSF (60,1%) [8].

При оценке рецидива ГЦР большинство авторов учитывают две основные группы параметров: факторы, связанные с пациентом (пол, возраст, вирусная инфекция, HCV-инфекция, оценка по шкале MELD) и связанные с ГЦР (размер и число опухолей, микро- и макрососудистая инвазия, МК, сателлитные опухоли, уровень α-фетопротеина (АФП), PIVKA-II, степень дифференцировки опухоли, стадия по TNM) [10].

Долгое время многие исследователи утверждали, что МК были слишком строгими и вынуждали исключать некоторых пациентов с ГЦР из листа ожидания, несмотря на возможность получения положительных результатов. Они настаивали на том, что МК должны быть расширены. В 2009 г. группа исследователей из Милана [16] попыталась расширить МК и создать новый критерий, назвав его Up-to-seven (новые Миланские критерии), который заключался в сумме размера наибольшей опухоли в сантиметрах с числом опухолей, которое не должно была превышать 7. При изучении критерия пятилетняя общая выживаемость достигала 71,2%. Критерий был проанализирован, и был сделан вывод, что критерий Up-to-seven может быть полезным для отбора больных ГЦР на ТП, но не был так широко принят, как МК [16, 17].

С одной стороны, у пациентов, соответствующих МК, после ТП может развиваться рецидив заболевания, а с другой – существуют пациенты, выходящие за пределы этих критериев, у которых отмечали отсутствие рецидива. Поэтому в мире широко обсуждают необходимость формирования индивидуального подхода к отбору пациентов на ТП с применением и клинико-патологических факторов, и биологических особенностей ГЦР [10].

Цель исследования – изучить отдаленные результаты ТП при ГЦР в соответствии с различными критериями отбора пациентов на операцию.

Материал и методы

В Центре хирургии и трансплантации ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России” с 2010 г. по октябрь 2020 г. выполнено 399 ТП по поводу ее диффузных и очаговых поражений [18, 19]. В 71 (17,8%) наблюдении ТП выполнена при ГЦР. Семьдесят ТП выполнено пациентам с ГЦР на фоне ЦП: 24 трансплантации трупной печени (cadaveric liver transplantation, CLT), 42 трансплантации правой доли печени от живого родственного донора (living donor liver transplantation, LDLT), 1 full-split-трансплантация 2 реципиентам. Трем пациентам с рецидивирующим ГЦР выполнена salvage-ТП, из них 1 ТП выполнена пациенту с ГЦР без ЦП [20]. Возраст пациентов составлял 50 (44–57) лет и варьировал от 22 до 66 лет. Среди больных было 43 мужчины и 25 женщин.

В 16 (23,5%) наблюдениях (14 – CLT, 2 – LDLT) выполнена downstaging-терапия, включавшая этапную трансартериальную химиоэмболизацию в 10 наблюдениях, радиочастотную абляцию – в 2, стереотаксическую радиохирургию (Cyber-Knife) – в 2, лапароскопические резекции – в 2. В 15 наблюдениях (14 – CLT, 1 – LDLT) осуществлена bridge-терапия, включавшая этапную трансартериальную химиоэмболизацию 7 пациентам, радиочастотную абляцию 3 пациентам, стереотаксическую радиохирургию (Cyber-Knife) 2 больным, лапароскопическую резекцию 3 пациентам. В дополнение к стандартной терапии послеоперационного периода все пациенты получали гепатопротективную терапию [21]; иммуносупрессивная терапия у всех больных включала эверолимус.

Билиарные осложнения классифицировали в соответствии с рекомендациями International Study Group of Liver Surgery (ISGLS, 2011) [19, 21, 22].

Отдаленную и безрецидивную выживаемость пациентов после ТП оценивали согласно следующим критериям отбора:

1. МК, солитарная опухоль ⩽5 см или ⩽3 опухолей, каждая ⩽3 см [9].
2. Критерии UCSF, солитарная опухоль ⩽6,5 см или ⩽3 опухолей размером ⩽4,5 см и общим диаметром 8 см [15].
3. Критерий Up-to-seven, сумма размера наибольшей опухоли в сантиметрах и числа опухолей [16].
4. Критерий Университета Ханчжоу (Hangzhou), размер опухоли ⩽8 см либо размер опухоли grade I или II >8 см, дооперационный уровень АФП ⩽400 нг/мл [23].
5. Критерий Guerrini, риск рецидива ГЦР, который вычисляли по формуле – 0,382 × (размер опухоли, см) + 1,613 × (1 для опухоли G3–G4 либо 0 для опухоли G1–G2), граница между низким и высоким риском развития рецидива ГЦР составляла 2,3 [24].

При определении показаний к ТП у пациентов с ГЦР помимо изучаемых критериев учитывали дополнительные факторы – АФП, экстраорганное распространение опухоли, отдаленных метастазы, макроваскулярную инвазию и др. Группы больных были сопоставимы по изучаемым параметрам. Распределение больных в зависимости от изучаемых критериев представлено в таблице.

Необходимо отметить, что доля больных вне МК, а также вне критериев UCSF и Up-to-seven была существенно больше в группе пациентов (p = 0,06), подвергнутых близкородственной

Таблица. Зависимость распределения больных от изучаемых критериев

Table. Distribution of patients depending on the studied criteria

ТП	Число наблюдений, абс. (%)										
	всего	MK		UCSF		Up-to-seven		Hangzhou		Guerrini	
		In	Out	In	Out	In	Out	In	Out	In (<2,3)	Out (>2,3)
LDLT	45	21 (46,7)	24 (53,3)	25 (55,5)	20 (44,5)	29 (64,4)	16 (35,6)	37 (82,2)	8 (17,8)	27 (60)	18 (40)
CLT	26	18 (69,2)	8 (30,8)	20 (76,9)	6 (23,1)	21 (80,8)	5 (19,2)	22 (84,6)	4 (15,4)	18 (69,2)	8 (30,8)
Итого	71	39 (54,9)	32 (45,1)	45 (63,4)	26 (36,6)	50 (70,4)	21 (29,6)*	59 (83,1)	11 (16,9)*	45 (63,4)	26 (36,6)*

Примечание: * – $p < 0,05$ (χ^2).

трансплантации правой доли печени, по сравнению с больными, которым была выполнена трансплантация трупной печени.

Количественные данные представлены в виде медианы с межквартильным интервалом. Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для выявления статистически значимых различий между сравниваемыми группами использовали непараметрический критерий χ^2, U-критерий Манна–Уитни, при сравнении кумулятивной выживаемости использовали log-rank критерий при уровне значимости $p < 0,05$ [25].

Результаты

Госпитальная летальность после всех ТП по поводу ГЦР составила 7%: 2 (4,4%) пациента после родственной трансплантации печени, 3 (11,5%) – после трупной ТП. Средняя продолжительность пребывания в стационаре реципиентов после родственной ТП составила 25 (22–28) сут, после трансплантации трупной печени – 18 (15–25) сут. Общая частота осложнений среди родственных доноров составила 13,3% (n = 6) и была представлена билиарными осложнениями (grade A, B по ISGLS, 2011) – транзиторным подтеканием и скоплениями желчи в брюшной полости. Летальных исходов среди родственных доноров не было. Послеоперационный койко-день среди родственных доноров составил 13 (10–19) сут.

Продолжительность ожидания больными ТП от живого родственного донора составляла 24 (20–32) дня, ТП от посмертного донора – 168 (142–270) дней ($p < 0,05$). Общая кумулятивная выживаемость после ТП при ГЦР: 1 год – 96,7%, 3 года – 88,0%, 5 лет – 84,3%. Максимальный период наблюдения после ТП при ГЦР составил 108 мес (рис. 1), медиана выживаемости – 43,4 мес. Рецидив ГЦР в отдаленном периоде после ТП выявлен у 6 (8,4%) больных (рис. 2). После LDLT рецидив ГЦР отмечен у 2 (4,4%) пациентов, после CLT – у 4 (15,4%) (рис. 3). Безрецидивная выживаемость после ТП при ГЦР среди всех больных в течение года составила 98,4%, трехлетняя безрецидивная выживаемость – 90,3%, пятилетняя безрецидивная выживаемость – 87,7% (см. рис. 2). Медиана безрецидивной выживаемости составила 40,2 мес.

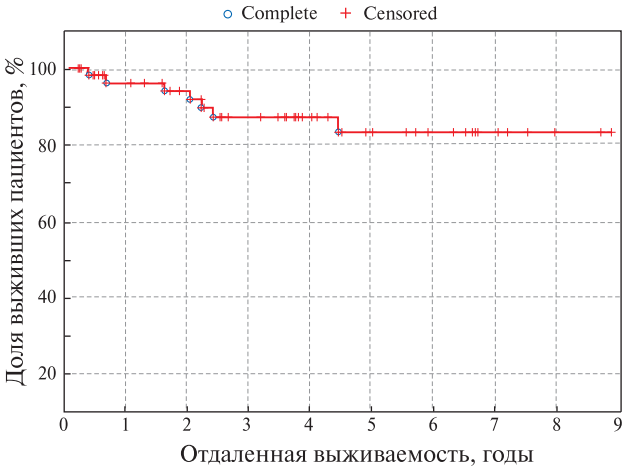

Рис. 1. Диаграмма. Отдаленная выживаемость всех больных ГЦР после ТП.

Fig. 1. Diagram. Long-term survival after liver transplantation for HCC among all patients.

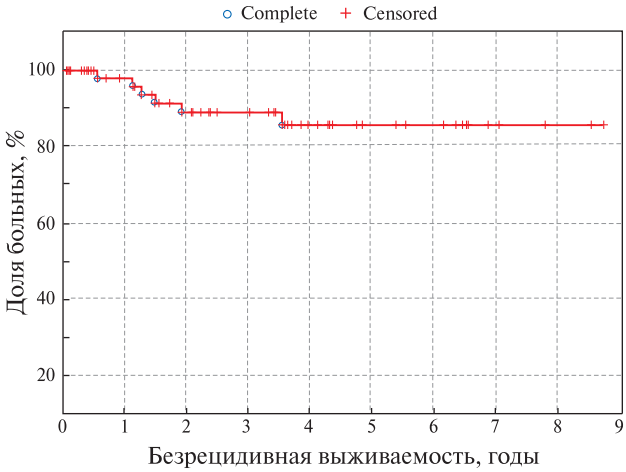

Рис. 2. Диаграмма. Общая безрецидивная выживаемость больных ГЦР после ТП.

Fig. 2. Diagram. Disease-free survival after liver transplantation for HCC.

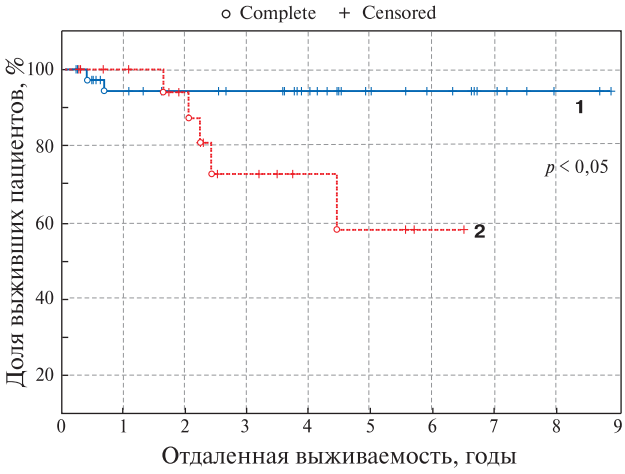

Рис. 3. Диаграмма. Отдаленная выживаемость пациентов после LDLT (1) и CLT (2).

Fig. 3. Diagram. Long-term survival among patients after LDLT (1) and CLT (2).

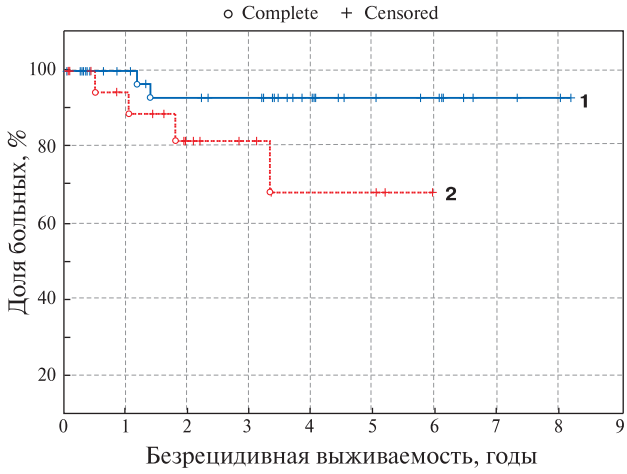

Рис. 4. Диаграмма. Безрецидивная выживаемость пациентов после LDLT и CLT.

Fig. 4. Diagram. Disease-free survival at patients after LDLT versus patients after CLT.

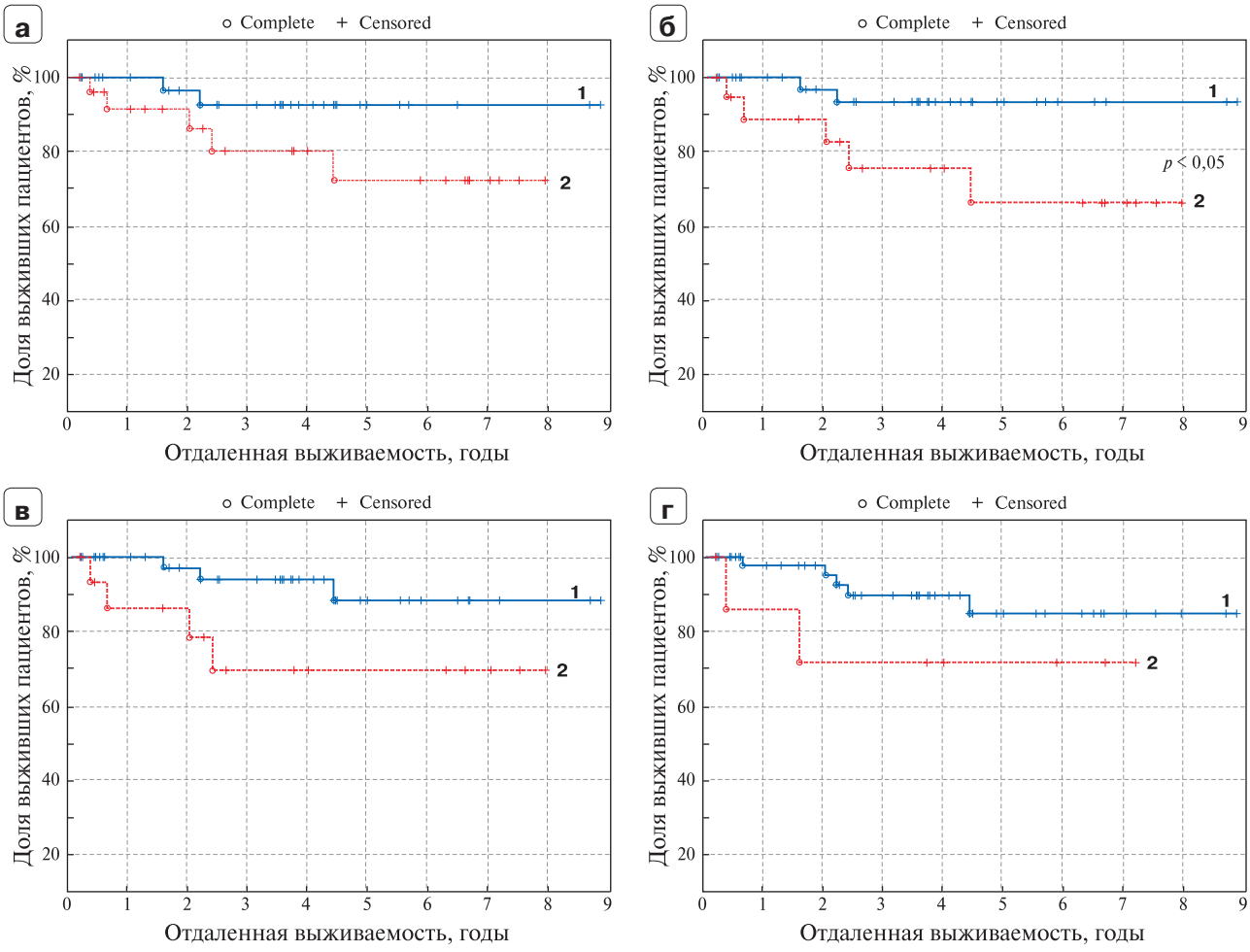

Рис. 5. Диаграмма. Отдаленная выживаемость больных ГЦР в рамках изучаемых критериев (1) и вне изучаемых критериев (2) после ТП: **а** – МК; **б** – UCSF; **в** – Up-to-seven; **г** – критерий Университета Ханчжоу.

Fig. 5. Diagram. Comparison of long-term survival after liver transplantation for HCC patients within criteria (1) and HCC patients beyond criteria (2): **а** – Milan criteria; **б** – UCSF criteria; **в** – Up-to-seven criteria; **г** – Hangzhou criteria.

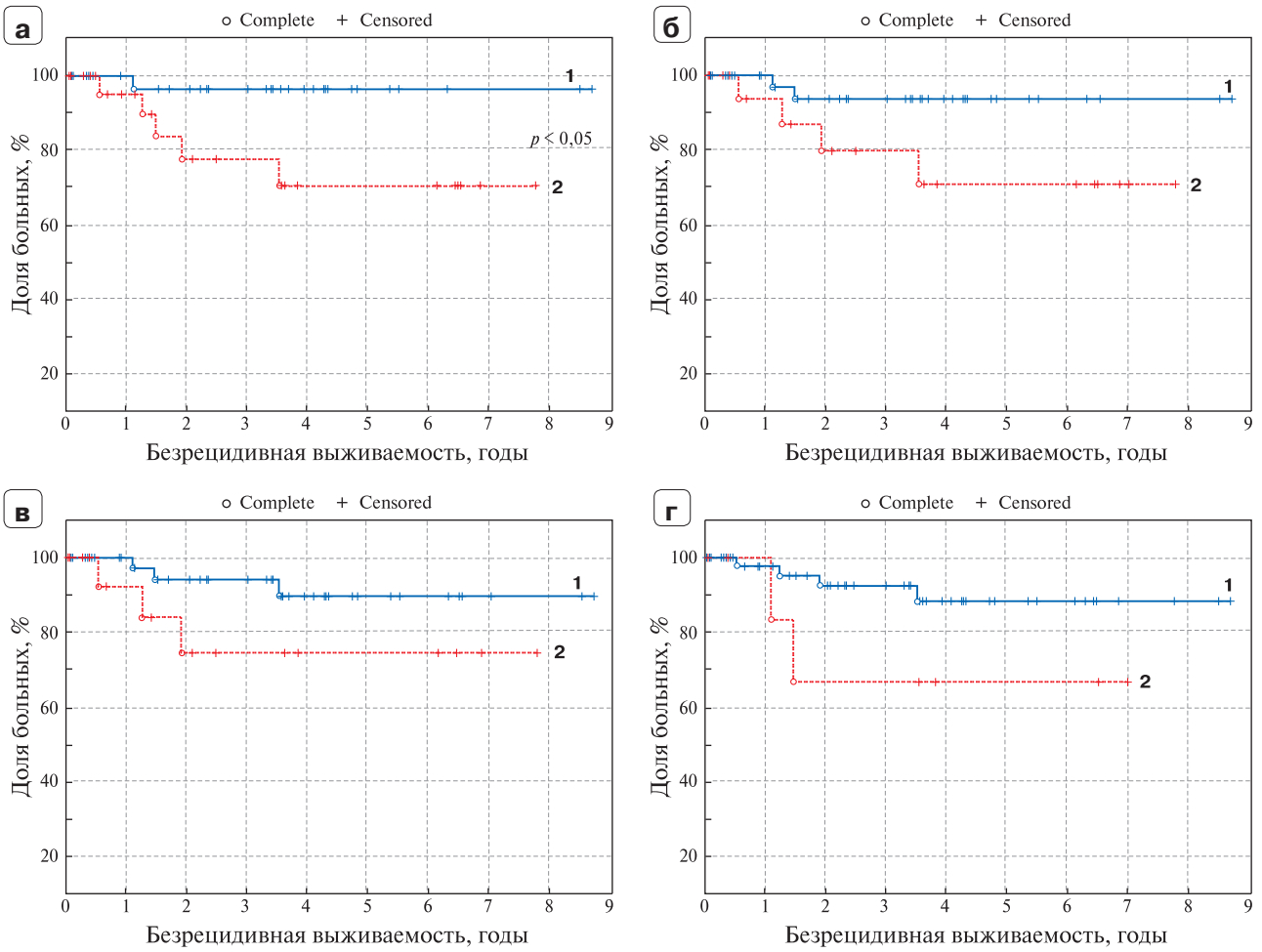

Рис. 6. Диаграмма. Безрецидивная выживаемость больных ГЦР в рамках изучаемых критериев (1) и вне критериев (2) в отдаленном периоде после ТП: **а** – MK; **б** – UCSF; **в** – Up-to-seven; **г** – критерий Университета Ханчжоу.

Fig. 6. Diagram. Comparison of disease-free survival after liver transplantation for HCC patients within criteria (1) and HCC patients beyond criteria (2): **а** – Milan criteria; **б** – UCSF criteria; **в** – Up-to-seven criteria; **г** – Hangzhou criteria.

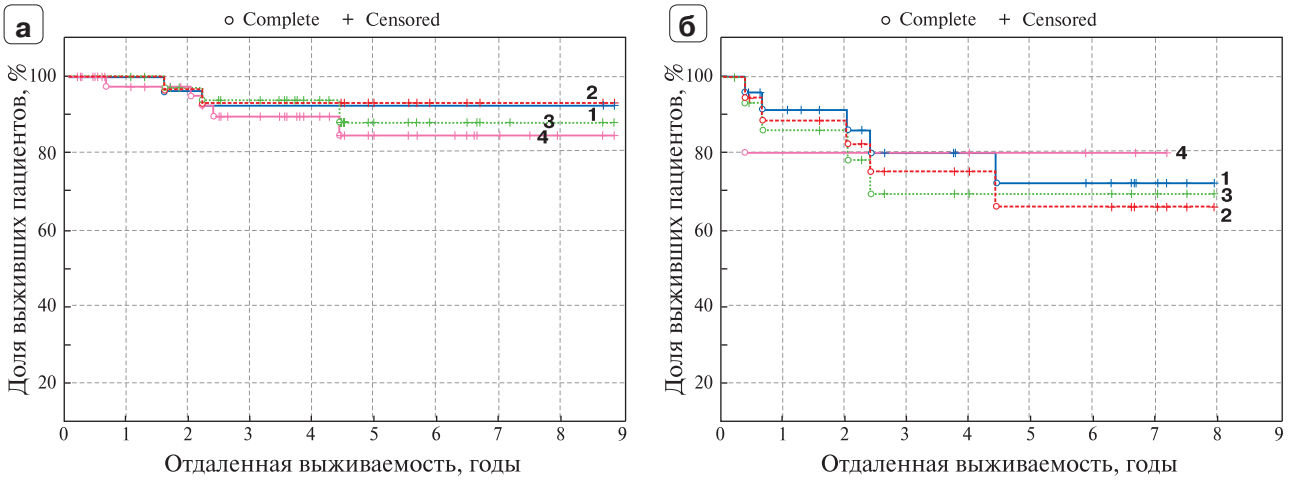

Рис. 7. Диаграмма. Отдаленная выживаемость больных ГЦР после ТП: **а** – пациенты в рамках критериев отбора; **б** – пациенты вне критериев отбора. 1 – MK; 2 – UCSF; 3 – Up-to-seven; 4 – критерий Университета Ханчжоу.

Fig. 7. Diagram. Long-term survival after liver transplantation for HCC patients: **а** – patients within criteria; **б** – patients beyond criteria. 1 – Milan criteria; 2 – UCSF criteria; 3 – Up-to-seven criteria; 4 – Hangzhou criteria.

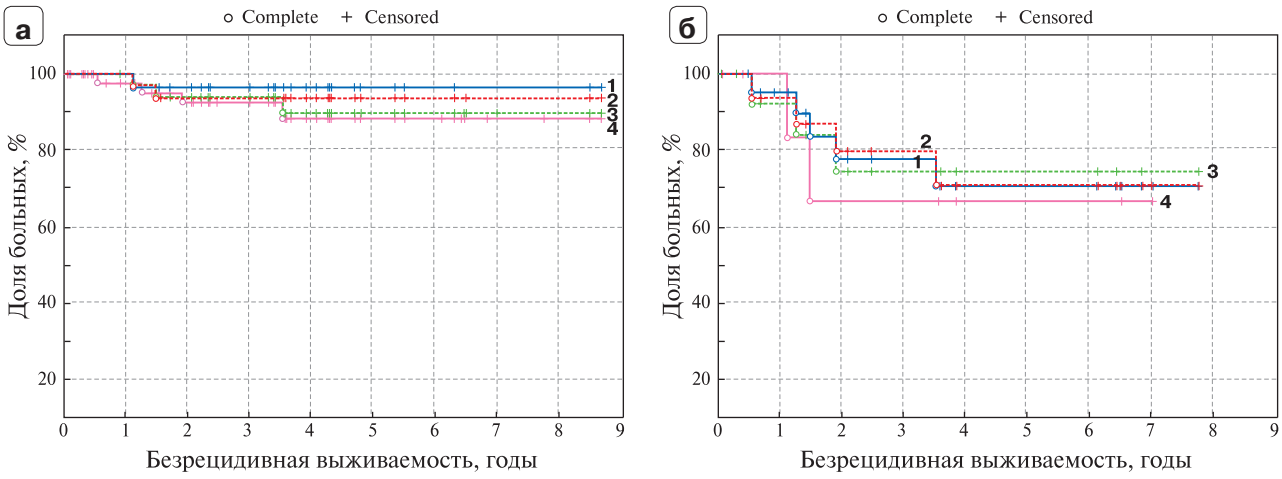

Рис. 8. Диаграмма. Безрецидивная выживаемость больных ГЦР в отдаленном периоде после ТП: **а** – пациенты в рамках критериев отбора; **б** – пациенты вне критериев отбора. 1 – MK; 2 – UCSF; 3 – Up-to-seven; 4 – критерий Университета Ханчжоу.

Fig. 8. Diagram. Disease-free survival after liver transplantation for HCC patients: **a** – patients within criteria; **б** – patients beyond criteria. 1 – Milan criteria; 2 – UCSF criteria; 3 – Up-to-seven criteria; 4 – Hangzhou criteria.

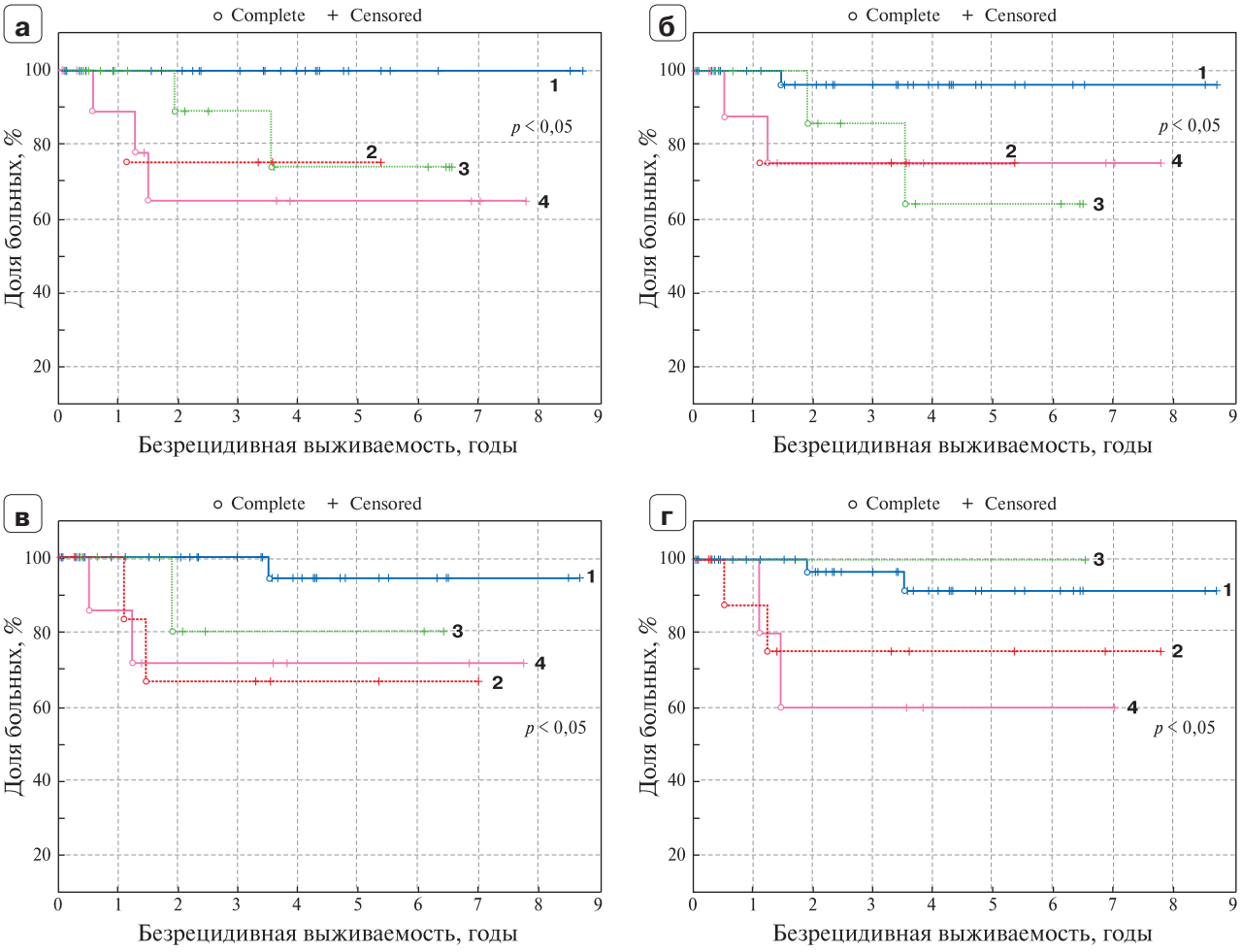

Рис. 9. Диаграмма. Эффективность критериев отбора пациентов на ТП при ГЦР с поправкой Guerrini на частоту рецидива в отдаленном периоде после ТП: **а** – MK; **б** – UCSF; **в** – Up-to-seven; **г** – критерий Университета Ханчжоу. 1 – в критерии + <2,3 (Guerrini); 2 – в критерии + > 2,3 (Guerrini); 3 – вне критерия + <2,3 (Guerrini); 4 – вне критерия + > 2,3 (Guerrini).

Fig. 9. Diagram. Effectiveness of selection criteria for liver transplantation in HCC with Guerrini's correction for the recurrence rate in the long-term period of liver transplantation: **a** – Milan criteria; **б** – UCSF criteria; **в** – Up-to-seven criteria; **г** – Hangzhou criteria. 1 – patients within criteria + <2,3 (Guerrini); 2 – patients within criteria + > 2,3 (Guerrini); 3 – patients beyond criteria + <2,3 (Guerrini); 4 – patients beyond criteria + > 2,3 (Guerrini).

Пятилетняя выживаемость после LDLT составила 94,7% и была статистически значимо ($p < 0,05$) больше пятилетней выживаемости после трансплантации трупной печени по поводу ГЦР, которая составляла 58,8% (рис. 3).

При сравнении безрецидивной выживаемости между больными после родственной трансплантации правой доли печени по сравнению с больными после трансплантации трупной печени выявлено меньшее число рецидивов ГЦР в отдаленном периоде у больных после LDLT. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных после LDLT составила 93,1%, после CLT – 69,5%, однако статистической значимости не достигнуто ($p = 0,78$) (рис. 4).

Изучили отдаленную выживаемость пациентов с ГЦР в соответствии с критериями отбора пациентов на ТП. Пятилетняя выживаемость пациентов, соответствовавших МК, составила 92,4%, не соответствовавших им – 74,1%. Пятилетняя выживаемость пациентов, соответствовавших критериям UCSF, составила 93,3%, не соответствовавших критериям UCSF – 68,3% ($p < 0,05$). Пятилетняя выживаемость пациентов, соответствовавших критерию Up-to-seven, составила 88,4%, не соответствовавших – 71%. Пятилетняя выживаемость пациентов, оперированных по критерию Университета Ханчжоу, составила 85,4%, вне критерия – 72,9% (рис. 5). Тем не менее пятилетняя выживаемость пациентов, не соответствовавших изучаемым критериям, также была достаточно высокой и варьировала от 68,3% (UCSF) до 74,1% (МК) (см. рис. 5).

Безрецидивная выживаемость пациентов в отдаленном после ТП периоде, соответствующих критериям отбора на ТП, варьировала от 89,7% (критерий Университета Ханчжоу) до 96,4% (Миланские критерии), тогда как среди пациентов, не соответствующих критериям отбора, безрецидивная выживаемость варьировала от 71,4% (критерий Университета Ханчжоу) до 78,7% (критерии Up-to-seven). Статистически значимая разница ($p < 0,05$) при сравнении безрецидивной выживаемости была выявлена только для МК (рис. 6). Не было выявлено различий при сравнении отдаленной выживаемости пациентов с ГЦР, отвечающих изучаемым критериям отбора на ТП, а также пациентов с ГЦР, не отвечающих изучаемым критериям (рис. 7). Также статистическая значимость не выявлена при сравнении безрецидивной выживаемости в отдаленном периоде пациентов с ГЦР, отвечающих изучаемым критериям отбора, а также пациентов с ГЦР вне этих критериев (рис. 8).

Выполнено сравнение безрецидивной выживаемости в отдаленном периоде после ТП в зависимости от изучаемых критериев отбора пациентов на операцию с поправочным критерием (коэффициентом) Guerrini для каждого критерия

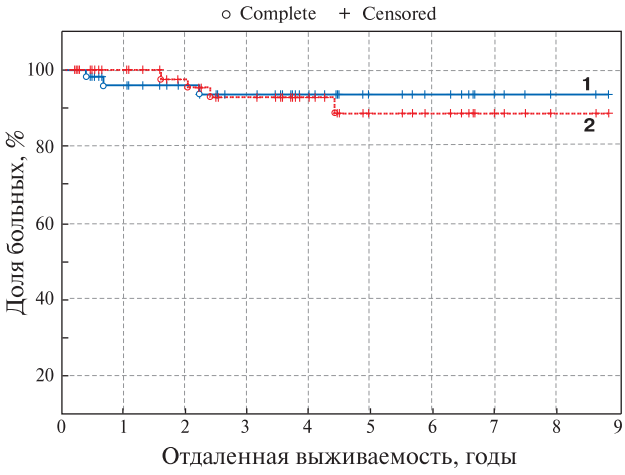

Рис. 10. Диаграмма. Зависимость отдаленной выживаемости больных ГЦР после ТП от причины смерти. 1 – неонкологические причины смерти; 2 – смерть в результате рецидива ГЦР.

Fig. 10. Diagram. Long-term survival after liver transplantation for HCC patients depending on the cause of death. 1 – nononcological causes of death; 2 – death due to recurrence of HCC.

(рис. 9). Установлено, что при использовании критерия Guerrini при отборе пациентов с ГЦР на ТП статистически значимая частота рецидивов была отмечена у пациентов с коэффициентом Guerrini >2,3, вне зависимости от критериев отбора во всех изучаемых группах больных.

При сравнении отдаленной выживаемости пациентов с ГЦР в зависимости от причины смерти не было выявлено статистически значимых различий между группой пациентов, погибших от рецидива ГЦР, в сравнении с группой пациентов, погибших от неонкологических причин (дисфункция трансплантата, инфекция и др.; рис. 10).

Обсуждение

ГЦР является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире, шестым по частоте распространения онкологическим заболеванием и второй-третьей причиной смерти от рака [1, 2]. Эффективное лечение при ГЦР включает резекцию, радиочастотную абляцию и ТП. Трансплантация остается оптимальной при ГЦР, вызванном хроническим заболеванием печени. Это вмешательство позволяет одномоментно устранить неопластическое повреждение и основное хроническое заболевание, при котором существует высокий риск развития новых опухолей [17, 26]. Однако развитие рецидива ГЦР является серьезной проблемой после ТП, что диктует необходимость применения критериев отбора пациентов для обеспечения хорошей безрецидивной выживаемости.

Первые критерии оценки отбора пациентов с ГЦР на трансплантацию печени были предло-

жены V. Mazzaferro и соавт. [9] – МК, их использовали в качестве стандартных в большинстве клиник мира. С накоплением большего опыта некоторые группы ученых стали утверждать, что Миланские критерии должны быть расширены, поскольку значительная часть пациентов с ГЦР, выходящих за эти критерии, также могут быть успешно подвергнуты ТП [17] с удовлетворительной продолжительностью жизни [16, 17]. В связи с этим F. Yao и соавт. [15] предложили критерии Калифорнийского университета Сан-Франциско (UCSF), V. Mazzaferro и соавт. [16] попытались расширить МК и предложили расширенный критерий Up-to-seven (так называемые новые критерии Милана) [17, 26, 27].

В дальнейшем было предложено несколько дополнительных критериев отбора пациентов. Группа исследователей из Памплоны (Испания) сообщила о результатах ТП по критериям Клиники Университета Наварры (CUN) – одна опухоль ⩽6 см либо ⩽3 опухолей с наибольшим размером ⩽5 см [28]. Пятилетняя выживаемость составила 68%, не было отмечено рецидивов опухоли после ТП у больных вне МК, но отвечающих критериям CUN [26, 28].

C. Toso и соавт. [29] опубликовали результаты проспективного исследования критериев, которые включали общий объем опухоли и АФП: общий объем опухолей ⩽115 см^3 и концентрация АФП ⩽400 нг/мл. Выживаемость и частота рецидивов у пациентов вне МК, но отвечающих критерию Toso, были приемлемыми [26].

В критериях Университета Ханчжоу (Китай) также учтен уровень АФП [23]. Применение этого критерия не показало худших результатов по сравнению с МК, а у пациентов вне МК, но отвечающих критериям Университета Ханчжоу, отмечено улучшение долгосрочного прогноза по сравнению с пациентами вне этих критериев. Следует отметить, что в настоящее время уровень АФП включен в критерии отбора во Франции и Канаде, пациентов с АФП ⩾1000 нг/дл исключают из кандидатов на ТП [7, 26].

N. Onaca и соавт. [30] проанализировали результаты Международного реестра опухолей печени и пришли к выводу, что умеренное расширение МК может сопровождаться благоприятными результатами – 1 опухоль ⩽6 см или 2–4 опухоли ⩽5 см, пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 64% [26, 30].

Токийский университет опубликовал критерий «5–5»: максимум 5 опухолей ⩽5 см. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов в рамках критерия составила 94%, вне критерия – лишь 50% [31], частота рецидива у соответствовавших критерию «5–5» пациентов, но не отвечавших МК, составила 8%, а у пациентов, соответствовавших МК, – 6% [26].

Группа исследователей из Киото включила дезгаммакарбоксипротромбин (DCP), который является аномальным белком протромбина и присутствует в более высоких концентрациях в сыворотке больных ГЦР, в критерии включения на ТП – ⩽10 опухолей размером ⩽5 см и DCP ⩽400 мАЕ/мл [32]. Пятилетняя выживаемость пациентов вне МК, но соответствующих критерию Киото, составила 80%, а частота рецидива – 7% [26].

Кроме того, существует другой подход, учитывающий DCP или белок, индуцированный отсутствием витамина K (PIVKA-II), в сочетании с АФП. В многочисленных исследованиях было обнаружено, что комбинированное измерение PIVKA-II и АФП имеет чувствительность до 94% и специфичность до 98,5% в ранней диагностике ГЦР, и эти значения превосходят таковые для любого маркера, а также являются высокоспецифичным предиктором прогноза лечения пациентов с ГЦР [33].

В критериях Университета Кюсю также учтен DCP, но нет ограничений числа опухолей [34]. Число опухолей размером ⩽5 см может быть любым, и DCP не должен быть больше 300 мАЕ/мл. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 80%. В многоцентровом анализе, в котором учитывали критерии UCSF, Up-to-seven, критерии Токио и Киото, безрецидивная выживаемость пациентов, соответствующих критерию Кюсю, была единственно значимо меньше по сравнению с остальными пациентами [26].

Критерий медицинского центра Асана включает ⩽6 опухолей размером ⩽5 см. Общая выживаемость и частота рецидивов у пациентов в рамках этого критерия были сопоставимы с аналогичными показателями пациентов, соответствующих МК и UCSF. Преимущество заключается в том, что критерии Асана позволяют отбирать больше пациентов для ТП [26, 35].

J.M. Kim и соавт. [36] определили набор расширенных критериев (критерии Samsung), основанных на гистологическом исследовании. Результаты показали преимущество безрецидивной выживаемости пациентов, у которых было <7 опухолей, максимальный размер <6 см, а AFP ⩽1000 нг/мл.

В обсуждаемом исследовании было показано, что применение МК при отборе пациентов с ГЦР на ТП показывает хорошие отдаленные результаты, однако расширение МК не приводило к значимому уменьшению пятилетней общей и безрецидивной выживаемости. Также была показана тенденция к увеличению общей и безрецидивной пятилетней выживаемости при дооперационном уровне АФП <400 нг/мл (критерий Университета Ханчжоу), однако статистическая значимость не была достигнута, что, возможно, обусловлено небольшим числом па-

циентов и требует дальнейшего изучения. Использование поправки Guerrini в дополнение к изучаемым критериям отбора пациентов с ГЦР на ТП помогало более точно прогнозировать развитие рецидива опухоли после операции.

Некоторые авторы считают, что критерии для ТП от живого донора гораздо более строгие, чем для ТП от посмертного донора, поскольку получение трансплантата связано с потенциальным риском для доноров [17]. Однако известно, что значительные различия в частоте послеоперационных осложнений, частоте рецидива опухоли, отдаленной выживаемости между LDLT и CLT отсутствуют. Кроме того, ранняя гипертрофия трансплантата и особенности, специфичные для LDLT, могут неблагоприятно влиять на частоту рецидива ГЦР [17].

В обсуждаемом исследовании было показано, что пятилетняя отдаленная и безрецидивная выживаемость была значительно больше у пациентов с ГЦР, подвергнутых трансплантации правой доли печени от живого донора, по сравнению с пациентами, которым была выполнена трансплантация трупной печени. Вероятно, это обусловлено более коротким сроком ожидания операции (пациенты, находящиеся в листе ожидания, имеют наиболее тяжелую стадию основного заболевания и онкологического процесса в связи с продолжительным ожиданием оперативного вмешательства), несмотря на то, что после LDLT число больных вне изучаемых критериев было существенно больше по сравнению с больными после CLT.

Современные данные подтверждают, что оптимальными прогностическими критериями для ТП у пациентов с ГЦР являются МК, а некоторое их расширение показывает результаты, сопоставимые с результатами в рамках МК. Однако такие предложения требуют проспективной проверки с использованием результатов радиологических исследований, полученных до операции в качестве инструмента отбора [26]. Кроме того, в дополнение к МК оптимально учитывать уровень АФП, а также использовать критерии, учитывающие дифференцировку опухоли и размер очагов.

Критерием выбора трансплантации родственной или трупной печени должна быть предполагаемая продолжительность ожидания и возможность выполнения LDLT, а расширение МК – это решение, которое необходимо тщательно анализировать в соответствии с принципом выживаемости для всех пациентов в листе ожидания [26]. Важным в осуществлении программы ТП при ГЦР является своевременное и адекватное применение технологий down-staging и bridge-therapy.

В обсуждаемом исследовании не выявлено различий при изучении различных критериев отбора пациентов с ГЦР на ТП. Можно предположить, что оптимальный критерий в настоящее время не найден, что требует новых путей поиска расширения МК.

ТП является важным и эффективным вариантом лечения при ГЦР, особенно на фоне ЦП, при соблюдении критериев отбора больных, технологий их перитрансплантационного и мультидисциплинарного ведения. Учет биологии опухоли с помощью АФП и ответа на локорегионарную терапию, а также оценка модифицируемых факторов риска, таких как время ожидания, имеют решающее значение для улучшения критериев отбора и результатов ТП [11].

Заключение

Расширение Миланских критериев не ведет к значимому ухудшению отдаленных результатов лечения больных ГЦР на фоне ЦП. Оптимальный критерий отбора пациентов для ТП при ГЦР в настоящее время не найден, что требует продолжения поиска возможностей оптимизации МК.

Применение поправки Guerrini в дополнение к изучаемым критериям отбора пациентов с ГЦР на ТП помогает более точно прогнозировать развитие рецидива опухоли. Частота рецидива после ТП по поводу ГЦР значимо больше у пациентов с коэффициентом Guerrini >2,3.

ТП от живого родственного донора имеет несомненное преимущество как в отдаленной, так и в безрецидивной выживаемости пациентов с ГЦР на фоне ЦП по сравнению с трансплантацией трупной печени, что, по-видимому, обусловлено значимо меньшим сроком ожидания операции.

Участие авторов

Восканян С.Э. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Найденов Е.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи.

Артемьев А.И. – сбор и обработка материала.
Колышев И.Ю. – сбор и обработка материала.
Забежинский Д.А. – сбор и обработка материала.
Губарев К.К. – сбор и обработка материала.
Рудаков В.С. – сбор и обработка материала.
Шабалин М.В. – сбор и обработка материала.
Сушков А.И. – сбор и обработка материала.
Попов М.В. – сбор и обработка материала.
Мальцева А.П. – сбор и обработка материала.
Светлакова Д.С. – сбор и обработка материала.
Муктаржан М.У. – сбор и обработка материала.
Садыхов З.А. – сбор и обработка материала.
Видмер Е.В. – сбор и обработка материала.

Authors participation

Voskanyan S.E. – concept and design of the study, collection and processing of material, statistical analysis, writing text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Naidenov E.V. – concept and design of the study, collection and processing of material, statistical analysis, writing text, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Artemiev A.I. – collection and processing of material.

Kolyshev I.Yu. – collection and processing of material.

Zabezhinsky D.A. – collection and processing of material.

Gubarev K.K. – collection and processing of material.

Rudakov V.S. – collection and processing of material.

Shabalin M.V. – collection and processing of material.

Sushkov A.I. – collection and processing of material.

Popov M.V. – collection and processing of material.

Maltseva A.P. – collection and processing of material.

Svetlakova D.S. – collection and processing of material.

Muktarzhan M.U. – collection and processing of material.

Sadykhov A.A. – collection and processing of material.

Vidmer E.V. – collection and processing of material.

Список литературы

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer.* 2015; 136: E359–86. https://doi.org/10.1002/ijc.29210.
2. Chang L., Wang Y., Zhang J., Guo T. The best strategy for HCC patients at each BCLC stage: a network meta-analysis of observational studies. *Oncotarget.* 2017; 8 (12): 20418–20427. https://doi.org/10.18632/oncotarget.14668.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J. Clin.* 2016; 66 (1): 7–30. https://doi.org/10.3322/caac.21332.
4. Giannini E.G., Farinati F., Ciccarese F., Pecorelli A., Rapaccini G.L., Di Marco M., Benvegnù L., Caturelli E., Zoli M., Borzio F., Chiaramonte M., Trevisani F., Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group. Prognosis of untreated hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2015; 61 (1): 184–190. https://doi.org/10.1002/hep.27443.
5. Roxburgh P., Evans T.R. Systemic therapy of hepatocellular carcinoma: are we making progress? *Adv. Ther.* 2008; 25 (1): 1089–1104. https://doi.org/10.1007/s12325-008-0113-z.
6. Kim D.W., Talati C., Kim. R. Hepatocellular carcinoma (HCC): beyond Sorafenib-chemotherapy. *J. Gastrointest. Oncol.* 2017; 8 (2): 256–265. https://doi.org/10.21037/jgo.2016.09.07.
7. Sapisochin G., Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 14 (4): 203–217. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.193.
8. Daouda A., Teeterb L., Ghobrialb R.M., Gravissb E.A., Mogawera S., Sholkamya A., El-Shazlia M., Gaberb A.O. Transplantation for hepatocellular carcinoma: is there a tumor size limit? *Transplant. Proc.* 2018; 50 (10): 3577–3581. https://doi.org/10.1053/jhep.2001.24563.
9. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., Andreola S., Pulvirenti A., Bozzetti F., Montalto F., Ammatuna M., Morabito A., Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (11): 693–699. https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104.
10. Хубутия М.Ш., Коваленко Ю.А., Чугунов А.О., Чжао А.В., Джаграев К.Р., Салиенко А.А., Андрейцева О.И., Донова Л.В. Отдаленные результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке. Трансплантология. 2012; 3: 15–21. https://doi.org/10.23873/2074-0506-2012-0-3-15-21.
11. Mehta N., Yao F.Y. Hepatocellular cancer as indication for liver transplantation: pushing beyond Milan. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2016; 21 (2): 91–98. https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0042.
12. Llovet J.M., Brú C., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin. Liver Dis.* 1999; 19 (3): 329–338. https://doi.org/10.1055/s-2007-1007122.
13. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011; 53 (3): 1020–1022. https://doi.org/10.1002/hep.24199.
14. Livraghi T., Brambilla G., Carnaghi C., Tommasini M.A., Torzilli G. Is it time to reconsider the BCLC/AASLD therapeutic flow-chart? *J. Surg. Oncol.* 2010; 102 (7): 868–876. https://doi.org/10.1002/jso.21733.
15. Yao F.Y., Ferrell L., Bass N.M., Watson J.J., Bacchetti P., Venook A., Ascher N.L., Roberts J.P. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001; 33 (6): 1394–1403. https://doi.org/10.1053/jhep.2001.24563.
16. Mazzaferro V., Llovet J.M., Miceli R., Bhoori S., Schiavo M., Mariani L., Camerini T., Roayaie S., Schwartz M.E., Grazi G.L., Adam R., Neuhaus P., Salizzoni M., Bruix J., Forner A., De Carlis L., Cillo U., Burroughs A.K., Troisi R., Rossi M., Gerunda G.E., Lerut J., Belghiti J., Boin I., Gugenheim J., Rochling F., Van Hoek B., Majno P. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (1): 35–34. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70284-5.
17. Lei J.-Y., Wang W.-T., Yan L.-N. Up-to-seven criteria for hepatocellular carcinoma liver transplantation: a single center analysis. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (36): 6077–6083. https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i36.6077.
18. Восканян С.Э., Артемьев А.И., Сушков А.И., Колышев И.Ю., Рудаков В.С., Шабалин М.В., Найденов Е.В., Мальцева А.П., Светлакова Д.С. Особенности сосудистых реконструкций и результаты 220 родственных трансплантаций правой доли печени взрослым пациентам. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (6): 598–608. https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-6-598-608.
19. Восканян С.Э., Артемьев А.И., Найденов Е.В., Забежинский Д.А., Чучуев Е.С., Рудаков В.С., Шабалин М.В., Щербин В.В. Трансплантационные технологии в хирургии местнораспространенного альвеококкоза печени с инвазией магистральных сосудов. Анналы хирургической гепатологии. 2016; 21 (2): 25–31. https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016225-31.
20. Восканян С.Э., Сушков А.И., Артемьев А.И., Забежинский Д.А., Найденов Е.В., Башков А.Н., Чучуев Е.С., Шабалин М.В., Сюткин В.Е. Salvage-трансплантация печени при лечении гепатоцеллюлярной карциномы.

Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019; 10: 21–28. https://doi.org/10.17116/hirurgia201910121.

21. Восканян С.Э., Найденов Е.В., Артемьев А.И., Забежинский Д.А., Рудаков В.С., Журбин А.С., Башков А.Н., Григорьева О.О. Сравнительные результаты применения гепатопротекторов для профилактики печеночной недостаточности при обширных резекциях печени. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016; 9: 71–75. https://doi.org/10.17116/hirurgia2016971-75
22. Koch M., Garden O.J., Padbury R., Rahbari N.N., Adam R., Capussotti L., Fan S.T., Yokoyama Y., Crawford M., Makuuchi M., Christophi C., Banting S., Brooke-Smith M., Usatoff V., Nagino M., Maddern G., Hugh T.J., Vauthey J.-N., Greig P., Rees M., Nimura Y., Figueras J., DeMatteo R.P., Buchler M.W., Weitz J. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery*. 2011; 149 (5): 680–688. https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.12.002.
23. Zheng S.-S., Xu X., Wu J., Chen J., Wang W.-L., Zhang M., Liang T.-B., Wu L.-M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences. *Transplantation*. 2008; 85 (12): 1726–1732. https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31816b67e4.
24. Guerrini G.P., Pinelli D., Di Benedetto F., Marini E., Corno V., Guizzetti M., Aluffi A., Zambelli M., Fagiuoli S., Lucà M.G., Lucianetti A., Colledan M. Predictive value of nodule size and differentiation in HCC recurrence after liver transplantation. *Surg. Oncol*. 2016; 25 (4): 419–428. https://doi.org/10.1016/j.suronc.2015.09.003.
25. Реброва О.Ю. И вновь о качестве статистических аспектов медицинских публикаций: состояние проблемы, рекомендации, рецензирование. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014; 15 (1): 8–10.
26. Pavel M.-C., Fuster J. Expansion of the hepatocellular carcinoma Milan criteria in liver transplantation: future directions. *World J. Gastroenterol*. 2018; 24 (32): 3626–3636. https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i32.3626.
27. Sotiropoulos G.C., Molmenti E.P., Lang H. Milan criteria, Up-to-seven criteria, and the illusion of a rescue package for patients with liver cancer. *Lancet Oncol*. 2009; 10 (3): 207–208. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70053-1
28. Herrero J.I., Sangro B., Pardo F., Quiroga J., Iñarrairaegui M., Rotellar F., Montiel C., Alegre F., Prieto J. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma across Milan criteria. *Liver Transpl*. 2008; 14 (3): 272–278. https://doi.org/10.1002/lt.21368
29. Toso C., Meeberg G., Hernandez-Alejandro R., Dufour J.F., Marotta P., Majno P., Kneteman N.M. Total tumor volume andalpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: a prospective validation. *Hepatology*. 2015; 62 (1): 158–165. https://doi.org/10.1002/hep.27787
30. Onaca N., Davis G.L., Goldstein R.M., Jennings L.W., Klintmalm G.B. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2007; 13 (3): 391–399. https://doi.org/10.1002/lt.21095
31. Sugawara Y., Tamura S., Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig. Dis*. 2007; 25 (4): 310–312. https://doi.org/10.1159/000106910
32. Takada Y., Ito T., Ueda M., Sakamoto S., Haga H., Maetani Y., Ogawa K., Ogura Y., Oike F., Egawa H., Uemoto S. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria: a proposal of expanded criteria. *Dig. Dis*. 2007; 25 (4): 299–302. https://doi.org/10.1159/000106908
33. Park S.J., Jang J.Y., Jeong S.W., Cho Y.K., Lee S.H., Kim S.G., Cha S.-W., Kim Y.S., Cho Y.D., Kim H.S., Kim B.S., Park S., Bang H.I. Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (11): e5811. https://doi.org/10.1097/md.0000000000005811
34. Shirabe K., Taketomi A., Morita K., Soejima Y., Uchiyama H., Kayashima H., Ninomiya M., Toshima T., Maehara Y. Comparative evaluation of expanded criteria for patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria undergoing living-related donor liver transplantation. *Clin. Transplant*. 2011; 25 (5): E491–E498. https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2011.01463.x
35. Lee S.-G., Hwang S., Moon D.-B., Ahn C.-S., Kim K.-H., Sung K.-B., Ko G.-Y., Park K.-M., Ha T.-Y., Song G.-W. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl*. 2008; 14 (7): 935–945. https://doi.org/10.1002/lt.21445.
36. Kim J.M., Kwon C.H.D., Joh J.-W., Park J.B., Lee J.H., Kim G.S., Kim S.J., Paik S.W., Lee S.-K. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Transplant. Proc*. 2014; 46 (3): 726–729. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.11.037.

References

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 2015; 136: E359–86. https://doi.org/10.1002/ijc.29210.
2. Chang L., Wang Y., Zhang J., Guo T. The best strategy for HCC patients at each BCLC stage: a network meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*. 2017; 8 (12): 20418–20427. https://doi.org/10.18632/oncotarget.14668.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J. Clin*. 2016; 66 (1): 7–30. https://doi.org/10.3322/caac.21332.
4. Giannini E.G., Farinati F., Ciccarese F., Pecorelli A., Rapaccini G.L., Di Marco M., Benvegnù L., Caturelli E., Zoli M., Borzio F., Chiaramonte M., Trevisani F., Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group. Prognosis of untreated hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015; 61 (1): 184–190. https://doi.org/10.1002/hep.27443.
5. Roxburgh P., Evans T.R. Systemic therapy of hepatocellular carcinoma: are we making progress? *Adv. Ther*. 2008; 25 (1): 1089–1104. https://doi.org/10.1007/s12325-008-0113-z.
6. Kim D.W., Talati C., Kim. R. Hepatocellular carcinoma (HCC): beyond Sorafenib-chemotherapy. *J. Gastrointest. Oncol*. 2017; 8 (2): 256–265. https://doi.org/10.21037/jgo.2016.09.07.
7. Sapisochin G., Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2017; 14 (4): 203–217. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.193.
8. Daouda A., Teeterb L., Ghobrialb R.M., Gravissb E.A., Mogawera S., Sholkamya A., El-Shazlia M., Gaberb A.O. Transplantation for hepatocellular carcinoma: is there a tumor size limit? *Transplant. Proc*. 2018; 50 (10): 3577–3581. https://doi.org/10.1053/jhep.2001.24563.
9. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., Andreola S., Pulvirenti A., Bozzetti F., Montalto F., Ammatuna M., Morabito A., Gennari L.

Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334(11):693–699.https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104.

10. Khubutia M.S., Kovalenko Y.A., Chugunov A.O., Chzhao A.V., Dzhagraev K.R., Salienko A.A., Andreytseva O.I., Donova L.V. Long-term results of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2012; 3: 15–21. https://doi.org/10.23873/2074-0506-2012-0-3-15-21 (In Russian)
11. Mehta N., Yao F.Y. Hepatocellular cancer as indication for liver transplantation: pushing beyond Milan. *Curr. Opin. Organ Transplant*. 2016; 21 (2): 91–98. https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0042.
12. Llovet J.M., Brú C., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin. Liver Dis.* 1999; 19 (3): 329–338. https://doi.org/10.1055/s-2007-1007122.
13. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011; 53 (3): 1020–1022. https://doi.org/10.1002/hep.24199.
14. Livraghi T., Brambilla G., Carnaghi C., Tommasini M.A., Torzilli G. Is it time to reconsider the BCLC/AASLD therapeutic flow-chart? *J. Surg. Oncol.* 2010; 102 (7): 868–876. https://doi.org/10.1002/jso.21733.
15. Yao F.Y., Ferrell L., Bass N.M., Watson J.J., Bacchetti P., Venook A., Ascher N.L., Roberts J.P. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001; 33 (6): 1394–1403. https://doi.org/10.1053/jhep.2001.24563.
16. Mazzaferro V., Llovet J.M., Miceli R., Bhoori S., Schiavo M., Mariani L., Camerini T., Roayaie S., Schwartz M.E., Grazi G.L., Adam R., Neuhaus P., Salizzoni M., Bruix J., Forner A., De Carlis L., Cillo U., Burroughs A.K., Troisi R., Rossi M., Gerunda G.E., Lerut J., Belghiti J., Boin I., Gugenheim J., Rochling F., Van Hoek B., Majno P. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (1): 35–34. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70284-5.
17. Lei J.-Y., Wang W.-T., Yan L.-N. Up-to-seven criteria for hepatocellular carcinoma liver transplantation: a single center analysis. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (36): 6077–6083. https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i36.6077.
18. Voskanyan S.E., Artemyev A.I., Sushkov A.I., Kolyshev I.Yu., Rudakov V.S., Shabalin M.V., Naydenov E.V., Maltseva A.P., Svetlakova D.S. Vascular reconstruction and outcomes of 220 adult-to-adult right lobe living donor liver transplantations. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018; 46 (6): 598–608. https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-6-598-608 (In Russian)
19. Voskanyan S.E., Artemiev A.I., Naydenov E.V., Zabezhinsky D.A., Chuchuev E.S., Rudakov V.S., Shabalin M.V., Shcherbin V.V. Transplantation technologies for surgical treatment of the locally advanced hepatic alveococcosis with invasion into great vessels. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2016; 21 (2): 25–31. https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016225-31 (In Russian)
20. Voskanyan S.E., Sushkov A.I., Artemiyev A.I., Zabezhinsky D.A., Naydenov E.V., Bashkov A.N., Chuchuev E.S., Shabalin M.V., Syutkin V.E. Salvage liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2019; 10: 21–28. https://doi.org/10.17116/hirurgia201910121 (In Russian)
21. Voskanyan S.E., Naydenov E.V., Artemiev A.I., Zabezhinsky D.A., Rudakov V.S., Zhurbin A.S., Bashkov A.N., Grigorieva O.O. Comparative results of use liver protecting drugs for prophylaxis of the liver failure after extensive resections of the liver. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2016; 9: 71–75. https://doi.org/10.17116/hirurgia2016971-75 (In Russian)
22. Koch M., Garden O.J., Padbury R., Rahbari N.N., Adam R., Capussotti L., Fan S.T., Yokoyama Y., Crawford M., Makuuchi M., Christophi C., Banting S., Brooke-Smith M., Usatoff V., Nagino M., Maddern G., Hugh T.J., Vauthey J.-N., Greig P., Rees M., Nimura Y., Figueras J., DeMatteo R.P., Buchler M.W., Weitz J. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery*. 2011; 149 (5): 680–688. https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.12.002.
23. Zheng S.-S., Xu X., Wu J., Chen J., Wang W.-L., Zhang M., Liang T.-B., Wu L.-M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences. *Transplantation*. 2008; 85 (12): 1726–1732. https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31816b67e4.
24. Guerrini G.P., Pinelli D., Di Benedetto F., Marini E., Corno V., Guizzetti M., Aluffi A., Zambelli M., Fagiuoli S., Lucà M.G., Lucianetti A., Colledan M. Predictive value of nodule size and differentiation in HCC recurrence after liver transplantation. *Surg. Oncol.* 2016; 25 (4): 419–428. https://doi.org/10.1016/j.suronc.2015.09.003.
25. Rebrova O.Yu. Once again, on the quality of statistical analysis in medical publications: current status of the problem, recommendations, peer reviewing. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2014; 15 (1): 8–10. (In Russian)
26. Pavel M.-C., Fuster J. Expansion of the hepatocellular carcinoma Milan criteria in liver transplantation: future directions. *World J. Gastroenterol.* 2018; 24 (32): 3626–3636. https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i32.3626.
27. Sotiropoulos G.C., Molmenti E.P., Lang H. Milan criteria, Up-to-seven criteria, and the illusion of a rescue package for patients with liver cancer. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (3): 207–208. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70053-1
28. Herrero J.I., Sangro B., Pardo F., Quiroga J., Iñarrairaegui M., Rotellar F., Montiel C., Alegre F., Prieto J. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma across Milan criteria. *Liver Transpl.* 2008; 14 (3): 272–278. https://doi.org/10.1002/lt.21368
29. Toso C., Meeberg G., Hernandez-Alejandro R., Dufour J.F., Marotta P., Majno P., Kneteman N.M. Total tumor volume andalpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: a prospective validation. *Hepatology*. 2015; 62 (1): 158–165. https://doi.org/10.1002/hep.27787
30. Onaca N., Davis G.L., Goldstein R.M., Jennings L.W., Klintmalm G.B. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2007; 13 (3): 391–399. https://doi.org/10.1002/lt.21095
31. Sugawara Y., Tamura S., Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig. Dis.* 2007; 25 (4): 310–312. https://doi.org/10.1159/000106910
32. Takada Y., Ito T., Ueda M., Sakamoto S., Haga H., Maetani Y., Ogawa K., Ogura Y., Oike F., Egawa H., Uemoto S. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the

Milan criteria: a proposal of expanded criteria. *Dig. Dis.* 2007; 25 (4): 299–302. https://doi.org/10.1159/000106908

33. Park S.J., Jang J.Y., Jeong S.W., Cho Y.K., Lee S.H., Kim S.G., Cha S.-W., Kim Y.S., Cho Y.D., Kim H.S., Kim B.S., Park S., Bang H.I. Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (11): e5811. https://doi.org/10.1097/md.0000000000005811
34. Shirabe K., Taketomi A., Morita K., Soejima Y., Uchiyama H., Kayashima H., Ninomiya M., Toshima T., Maehara Y. Comparative evaluation of expanded criteria for patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria undergoing living-related donor liver transplantation. *Clin. Transplant.* 2011; 25 (5): E491–E498. https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2011.01463.x
35. Lee S.-G., Hwang S., Moon D.-B., Ahn C.-S., Kim K.-H., Sung K.-B., Ko G.-Y., Park K.-M., Ha T.-Y., Song G.-W. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl.* 2008; 14 (7): 935–945. https://doi.org/10.1002/lt.21445.
36. Kim J.M., Kwon C.H.D., Joh J.-W., Park J.B., Lee J.H., Kim G.S., Kim S.J., Paik S.W., Lee S.-K. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Transplant. Proc.* 2014; 46 (3): 726–729. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.11.037.

Сведения об авторах [Authors info]

Восканян Сергей Эдуардович – доктор мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, 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. E-mail: voskanyan_SE@mail.ru

Найденов Евгений Владимирович – канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения №2, старший научный сотрудник лаборатории новых хирургических технологий №50 Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. https://orcid.org/0000-0002-9753-4345. E-mail: naydyonov@pochta.ru

Артемьев Алексей Игоревич – канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением №2 Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. https://orcid.org/0000-0002-1784-5945. E-mail: coma2000@yandex.ru

Колышев Илья Юрьевич – канд. мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий, заведующий хирургическим отделением №1 Центра новых хирургических технологий ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. https://orcid.org/0000-0002-6254-130X. E-mail: diffdiagnoz@mail.ru

Забежинский Дмитрий Александрович – канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения №2 Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. http://orcid.org/0000-0002-5724-6998. E-mail: dzab@inbox.ru

Губарев Константин Константинович – канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением Центра координации донорства органов и (или) тканей человека, руководитель Центра ЭКМО ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. http://orcid.org/0000-0001-9006-163X. E-mail: kkgubarev@gmail.com

Рудаков Владимир Сергеевич – канд. мед. наук, врач-хирург Центра координации донорских органов и (или) тканей человека Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. https://orcid.org/0000-0002-3171-6621. E-mail: Rudakov_vc@list.ru

Шабалин Максим Вячеславович – канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения №1 Центра новых хирургических технологий ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. http://orcid.org/0000-0002-4527-0448. E-mail: shabalin.max.v@mail.ru

Сушков Александр Игоревич – канд. мед. наук, заведующий лабораторией новых хирургических технологий №50 ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. http://orcid.org/0000-0002-1561-6268. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com

Попов Максим Васильевич – врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. https://orcid.org/0000-0002-6558-7143. E-mail: maximmsk@mail.ru

Мальцева Анна Погосовна – врач-хирург хирургического отделения №1 Центра новых хирургических технологий ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. http://orcid.org/0000-0003-1192-9598. E-mail: ahveska@gmail.com

Светлакова Дарья Сергеевна – врач-хирург Центра координации донорских органов и (или) тканей человека Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. http://orcid.org/0000-0002-2274-6204. E-mail: the_seal@mail.ru

Муктаржан Марлен Уулу – аспирант кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. http://orcid.org/0000-0003-4967-1588. E-mail: marlen-94@inbox.ru

Садыхов Замин Афлатун Оглы – аспирант кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ “ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”. http://orcid.org/0000-0001-9594-7966. E-mail: zeta.92@mail.ru

Видмер Елена Викторовна – аспирант кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ "ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России". http://orcid.org/0000-0001-9344-4206. E-mail: idlen@mail.ru

Для корреспонденции*: Найденов Евгений Владимирович – 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23, Российская Федерация. Тел.: +7-499-199-95-61. E-mail: e.v.naydenov@mail.ru

Sergey E. Voskanyan – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Chief Physician for Surgical Service, Head of the Center of Surgery and Transplantology, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Head of the Department of Surgery with Courses of Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation of the Institute of Postgraduate Professional Education, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. https://orcid.org/0000-0001-5691-5398.
E-mail: voskanyan_SE@mail.ru

Evgenii V. Naidenov – Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Surgical Department No.2, Senior Researcher of the Laboratory of New Surgical Technologies No.50, Center of Surgery and Transplantology, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. https://orcid.org/0000-0002-9753-4345. E-mail: naydyonov@pochta.ru

Alexey I. Artemiev – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Surgical Department No.2, Center of Surgery and Transplantology, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. https://orcid.org/0000-0002-1784-5945. E-mail: coma2000@yandex.ru

Ilya Yu. Kolyshev – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Center for New Surgical Technologies, Head of the Surgical Department No.1 of the Center of New Surgical Technologies, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. https://orcid.org/0000-0002-6254-130X. E-mail: diffdiagnoz@mail.ru

Dmitry A. Zabezhinsky – Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Surgical Department No.2, Center of Surgery and Transplantology, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. http://orcid.org/0000-0002-5724-6998. E-mail: dzab@inbox.ru

Konstantin K. Gubarev – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Surgical Department of the Coordination Center of Human Organs and (or) Tissue Donation, Head of the Extracorporeal Membrane Oxygenation Center (ECMO center), State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. http://orcid.org/0000-0001-9006-163X. E-mail: kkgubarev@gmail.com

Vladimir S. Rudakov – Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Coordination Center of Human Organs and (or) Tissue Donation, Surgery and Transplantology Center, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. https://orcid.org/0000-0002-3171-6621. E-mail: Rudakov_vc@list.ru

Maxim V. Shabalin – Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Surgical Department No.1, Center of New Surgical Technologies, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. http://orcid.org/0000-0002-4527-0448. E-mail: shabalin.max.v@mail.ru

Alexandr I. Sushkov – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of New Surgical Technologies No.50, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. http://orcid.org/0000-0002-1561-6268. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com

Maxim V. Popov – Endovascular Radiologist of the Radiology Department, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. https://orcid.org/0000-0002-6558-7143. E-mail: maximmsk@mail.ru

Anna P. Maltseva – Surgeon of the Surgical Department No.1, Center of New Surgical Technologies, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. http://orcid.org/0000-0003-1192-9598. E-mail: ahveska@gmail.com

Daria S. Svetlakova – Surgeon of the Coordination Center of Human Organs and (or) Tissue Donation, Surgery and Transplantology Center, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. http://orcid.org/0000-0002-2274-6204. E-mail: the_seal@mail.ru

Marlen Uulu Muktarzhan – Postgraduate Student, Department of Surgery with Courses of Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation of the Institute of Postgraduate Professional Education, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. http://orcid.org/0000-0003-4967-1588. E-mail: marlen-94@inbox.ru

Zamin Aflatun Ogly Sadykhov – Postgraduate Student, Department of Surgery with Courses of Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation of the Institute of Postgraduate Professional Education, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. http://orcid.org/0000-0001-9594-7966. E-mail: zeta.92@mail.ru

Elena V. Vidmer – Postgraduate Student, Department of Surgery with Courses of Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation of the Institute of Postgraduate Professional Education, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. http://orcid.org/0000-0001-9344-4206. E-mail: idlen@mail.ru

For correspondence*: Evgenii V. Naidenov – 23, Marshal Novikov str., Moscow, 123098, Russian Federation.
Phone: +7-499-190-95-61. E-mail: e.v.naydenov@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 30.07.2020. Принята к публикации 29.09.2020.
Received 30 July 2020. Accepted for publication 29 September 2020.