

УДК 616.36/.61-053.2-089.843-06:616-022.7

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-47-51

Инфекционные осложнения у детей после трансплантации солидных органов

С.А. Лоскутова, Т.В. Белоусова, А.Б. Никулина

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Цель: оптимизация медицинского сопровождения детей после трансплантации печени и почек на основе анализа частоты, этиологии и характера инфекционных осложнений. **Материал и методы.** С 2007 по 2019 гг. 38 детям, проживавшим в Новосибирской области, в различных медицинских учреждениях было выполнено 40 трансплантаций солидных органов: 23 пересадки печени, 13 пересадок почки и 2 одномоментные пересадки сектора печени и почки. Компонентами иммуносупрессивного протокола были лимфоцит-не-истощающие моноклональные антитела, глюкокортикостероиды, ингибитор кальциневрина, микофенолаты. Кроме иммуносупрессии сразу после трансплантации 78,9% пациентов получали валганцикловир в условиях стационара и 65,8% пациентов продолжили его прием на амбулаторном этапе, во всех случаях с профилактической целью применялись ко-тримоксазол и флуконазол. **Результаты.** Сразу после пересадки органов было выявлено 44 эпизода инфекционных осложнений различной этиологии. В раннем послеоперационном периоде диагностировано 39 инфекционных осложнений, в т.ч. 24 – после трансплантации печени, 15 – после трансплантации почки. В отдаленном периоде зарегистрировано 17 инфекционных осложнений, в большинстве случаев (64,7%) после трансплантации печени. В целом достоверной разницы по частоте осложнений после трансплантации разных органов не получено. **Заключение.** Пациентам, перенесшим трансплантацию солидных органов необходим динамический мониторинг маркеров различных инфекций. В связи с персистирующим характером инфекционных осложнений и высокой частотой их возникновения, особенно в первое полугодие после операции, пациенты нуждаются в профилактическом назначении валганцикловира и ко-тримоксазола, а также в предупреждении инфекции мочевой системы после трансплантации почки.

Ключевые слова: трансплантация печени и почек, иммуносупрессия, вирусные инфекции, микст-инфекции, оптимизация медицинского сопровождения

Поступила в редакцию 14.05.2019 г. Принята к печати 18.10.2019 г.

Для цитирования: Лоскутова С.А., Белоусова Т.В., Никулина А.Б. Инфекционные осложнения у детей после трансплантации солидных органов. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4:47–51. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-47-51

Для корреспонденции: Белоусова Тамара Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии НГМУ (630091, г. Новосибирск, Красный пр-т, 52), ORCID: 0000-0002-4234-9353; e-mail: belousovatv@ngs.ru

Infectious complications in children after transplantation of solid organs

S.A. Loskutova, T.V. Belousova, A.B. Nikulina

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Objective: The objective is an optimization of medical support of children after transplantation of liver and kidneys based on analysis of frequency, etiology and nature of infectious complications. **Methods:** From 2017 to 2019, 40 transplantations of solid organs were performed in various medical institutions at 38 children, having lived in Novosibirsk region: 23 liver transplantation, 13 kidney transplantation and 2 single-stage transplantation of a part of the liver and the kidney. Immunosuppressive protocol components were lymphocyte non-exhaustion monoclonal antibodies, glucocorticosteroids, calcineurin inhibitor, mycophenolates. Besides immunosuppression right after the transplantation, 78.9% of patients received Valgancyclovirum under inpatient treatment, and 65.8% of patients continued taking it under outpatient treatment. In all cases, patients received Co-trimoxazole and Fluconazole for preventive purposes. **Results:** Right after the organs transplantation 44 cases of infectious complications of different etiology were detected. 39 infectious complications were diagnosed during early post-operative period, including 24 – after the liver transplantation, 15 – after the kidney transplantation. 17 long-term infectious complications were registered, in most cases (64.7%) – after the liver transplantation. In general there is no significant difference in the frequency of complications after transplantations. **Conclusions:** Patients, having undergone the transplantation of solid organs, need a dynamic monitoring of markers of different infections. Taking into account persistent nature of infectious complications and high frequency of their occurrence, especially during the first six years, patients need a preventive prescription of Valgancyclovirum and Co-trimoxazole as well as prevention of urinary system infections after the kidney transplantation.

Keywords: liver and kidney transplantation, immunosuppression, viral infections, mixed-infections, optimization of medical support

Received: 14 May 2019; Accepted: 18 October 2019

For citation: Loskutova SA, Belousova TV, Nikulina AB. Infectious complications in children after transplantation of solid organs. *Pacific Medical Journal*. 2019;4:47–51. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-47-51

Corresponding author: Tamara V. Belousova, MD, PhD, professor, head of the Department of Pediatrics and Neonatology, NSMU (52 Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russian Federation), ORCID: 0000-0002-4234-9353; e-mail: belousovatv@ngs.ru

Трансплантация органов – единственный метод радикального лечения пациентов с терминальными нарушениями функции почек и печени [1]. При этом инфекционные заболевания у детей, перенесших трансплантацию солидных органов, – основная причина осложнений и летальных исходов, что обусловлено, в том числе, иммуносупрессивной терапией [2]. Неизбежным побочным эффектом используемой в настоящее время медикаментозной иммуносупрессии, необходимой для подавления реакции отторжения трансплантата, служит нарушение противомикробного и противоопухолевого иммунитета. Благодаря комплексному применению современных иммуносупрессантов, таких как такролимус, циклоспорин А, эверолимус, микофенолата мофетил, отмечено значительное снижение частоты потери трансплантатов вследствие реакций отторжения и увеличение продолжительности жизни больных [3]. Однако одновременно с этим зафиксировано уменьшение резистентности реципиентов аллогенных органов к оппортунистическим и другим инфекциям, повлекшее за собой рост числа инфекционных осложнений и изменение их спектра [4]. При этом, как в ближайшем раннем, так и в отдаленном посттрансплантационном периодах, возросло значение грибковых, бактериальных и вирусных инфекций [5].

Сегодня число пациентов детского возраста с трансплантированными солидными органами в Новосибирской области превысило 30 человек и продолжает увеличиваться, поскольку с 2014 г. в Государственной Новосибирской областной клинической больнице (ГНОКБ) выполняются пересадки печени и почек детям различных возрастных групп. В этой связи возникла необходимость провести анализ ближайших и отдаленных последствий, оказывающих влияние на выживаемость данной категории пациентов.

Цель исследования: оптимизация медицинского сопровождения детей после трансплантации печени и почек на основе анализа частоты, этиологии и характера инфекционных осложнений.

Материал и методы

С 2007 по 2019 гг. 38 детям, проживавшим в Новосибирской области, в различных медицинских учреждениях было выполнено 40 трансплантаций солидных органов: пересадки печени (12 мальчиков и 11 девочек), пересадки почки (9 мальчиков и 4 девочки) и одномоментные пересадки сектора печени и почки двум мальчикам (табл. 1). В том числе в Новосибирске первая трансплантация печени ребенку (девочке) от родственного донора (матери) была проведена в 2014 г., а первая трансплантация почки – в 2016 г. (мальчику в связи с врожденной аномалией почек). С тех пор в ГНОКБ детям выполнено 14 родственных трансплантаций и одна сплит-трансплантация печени, четыре родственных и пять кадаверных трансплантаций почки и одна кадаверная трансплантация комплекса «сегмент печени + почка».

Таблица 1

Характеристики материала исследования

Характеристика			Кол-во наблюдений, абс.
Трансплантация		печени	23
		почки	13
		печени и почки	2
Иммуносупрессивная терапия	1-й год	3-компонентная	20
		2-компонентная	18
	Последующая	3-компонентная	16
		2-компонентная	11
		1-компонентная	11
	Сопроводительная терапия (валганцикловир)	после операции	30
		амбулаторно	25

В целом поводом для пересадки печени во всех случаях был цирроз: в исходе билиарной атрезии (10 пациентов), цитомегаловирусного гепатита (4 пациента), болезни Кароли (4 пациента), синдрома Криглера–Найяра II типа (1 пациент) и острого неутонченного гепатита (1 пациент). Еще в трех наблюдениях цирроз печени был признан криптогенным. Трансплантация от родственного донора выполнена в 21 случае и от трупа – в двух случаях (в т.ч. одна сплит-трансплантация). Двум детям был пересажен комплекс «сегмент печени + почка».

Причиной для пересадки почки служила терминальная почечная недостаточность. В семи случаях к ней привели врожденные заболевания и аномалии развития: гипоплазия почек (2 пациента), вторичный нефроцирроз на фоне тазовых дисфункций при *spina bifida* (2 пациента), поликистозная болезнь почек (1 пациент) и цистиноз (1 пациент). Еще у двух детей причиной терминальной почечной недостаточности стал хронический гломерулонефрит.

Перед трансплантацией органов всем больным, согласно клиническим рекомендациям [6], выполнялся скрининг бактериальных, вирусных и грибковых инфекций. Особое внимание уделялось «цитомегаловирусному статусу» реципиента. При выявлении цитомегаловируса (ЦМВ) – у четырех детей с проявлениями ЦМВ-гепатита и у пяти с персистирующей ЦМВ-инфекцией – перед трансплантацией печени проводилась этиотропная терапия. Перед трансплантацией почки и сочетанной трансплантацией сектора печени и почки пациентам выполнялась вакцинация против туберкулеза, гепатита В, пневмококковой инфекции и столбняка. В то же время среди детей с циррозом печени лишь один был вакцинирован в соответствии с национальным календарем профилактических прививок. В остальных случаях в родильном доме 22 детям были выполнены только прививки против туберкулеза и одному ребенку – против гепатита В.

За 13 лет наблюдения зарегистрированы три смерти (летальность – 7,9%). В двух случаях это произошло

после пересадки печени: через 8 месяцев на фоне рецидива первичного билиарного цирроза в трансплантате и через 20 месяцев вследствие генерализованной микстинфекции. Один летальный исход после пересадки почки был зафиксирован через 15 месяцев, непосредственной причиной смерти послужила генерализованная вирусно-бактериально-грибковая инфекция – в т.ч. ЦМВ и *Aspergillus fumigatus*.

Компонентами иммуносупрессивного протокола на начальном этапе служили лимфоцит-не-истощающие моноклональные антитела (базиликсимаб), глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон), ингибиторы кальциневрина (циклоsporин А, такролимус и такролимус пролонгированного действия – адваграф). После трансплантации почки и кадаверной трансплантации печени все дети принимали микофеналаты. В течение первого года после операции 20 пациентов получали трехкомпонентную и 18 – двухкомпонентную иммуносупрессивную терапию. В дальнейшем и до настоящего времени 16 детей находятся на схеме трехкомпонентного лечения (14 пациентов с пересаженной почкой, один – после сплит-трансплантации и один – с трансплантатом печени после острого отторжения). Еще 11 человек получают двух- (такролимус и микофеналат/глюкокортикостероид/эверолимус) и 11 – однокомпонентную (такролимус) терапию. Кроме иммуносупрессии сразу после пересадки 30 детей принимали валганцикловир в условиях стационара, и 25 из них продолжили получать его непрерывно на амбулаторном этапе. Во всех 38 случаях с профилактической целью вводились ко-тримоксазол и флуконазол.

Результаты исследования

По времени возникновения инфекционных осложнений после органной трансплантации принято выделять три периода: ближайший (1-й месяц), ранний (с начала 2-го месяца до полугодия) и отдаленный (позднее первого полугодия). Такое разделение позволяет учесть влияние такого фактора, как источник инфицирования. Например, в ближайшем и раннем периодах можно ожидать осложнений, связанных с активацией инфекции реципиента, инфекцией, полученной с донорским органом, госпитальной инфекцией. Осложнения в отдаленном периоде обычно ассоциированы с внебольничным инфицированием. Также в этот период возникают изменения иммунологической толерантности, происходящие на фоне лекарственной иммуносупрессии.

На нашем материале в первый месяц после операции госпитальные пневмонии были диагностированы более чем в половине случаев. Инфекции системного кровотока возникли практически у трети пациентов. Все инфекции мочевых путей, зарегистрированные в ближайшем периоде, возникли после трансплантации почки и часто были связаны с имплантацией урологических стентов и катетеров. На фоне массивной

антибактериальной терапии в указанный период также развивался псевдомембранозный колит, а у детей, которым не проводилась профилактика с использованием виростатиков, – активная ЦМВ-инфекция (табл. 2).

С 1-го по 6-й месяц после трансплантации ЦМВ-инфекция была выявлена у 30 человек (78,9%), как в виде бессимптомной формы, так и в виде ЦМВ-синдрома (лихорадка, недомогание, лейкопения и/или тромбоцитопения, изолированное повышение уровня аланинаминотрансферазы) и ЦМВ-болезни (колит, гепатит, нефрит). Данное осложнение диагностировалось в полимеразной цепной реакции (ПЦР) по выделению ДНК вируса из крови, мочи и слюны. Следует заметить, что бессимптомная инфекция и ЦМВ-синдром были выявлены у 17 человек, которые получали валганцикловир в профилактической дозе. Остальные случаи ЦМВ-синдрома и ЦМВ-болезни пришлось на наблюдения, где виропрофилактика после выписки из стационара не проводилась из-за сложности получения препарата по месту жительства (табл. 2).

У 4 из 15 пациентов после трансплантации почки возник пиелонефрит пересаженного органа. В одном случае инфекция непрерывно рецидивировала, поскольку пересадка была выполнена на фоне нарушения функции тазовых органов и формирования мочевого пузыря из подвздошной кишки. У двух детей раннего возраста после трансплантации печени отмечались рецидивы гнойного холангита, который потребовал повторного оперативного вмешательства с наложением холангиостомы. Впоследствии одному ребенку холангиостома была успешно закрыта. Пациентам с документированной генерализованной вирусно-бактериально-грибковой инфекцией потребовалась длительная комплексная терапия: в одном случае положительная динамика достигнута через три месяца, во втором – 11-месячная терапия не дала результатов, наступил летальный исход. У одного пациента спустя три месяца после родственной пересадки почки выявлена дисфункция трансплантата, в связи с чем была проведена его пункционная биопсия, на основании которой документирована полиомавирусная инфекция (табл. 2). Ребенку уменьшены дозы иммуносупрессоров, после чего был достигнут положительный эффект.

В отдаленном периоде были выявлены следующие осложнения: герпетическая инфекция, купированная ацикловиром, у трех пациентов после трансплантации печени диагностирован холангит (который продолжал рецидивировать, при этом были исключены стриктуры желчных протоков). В одном случае через семь месяцев после родственной трансплантации сектора печени на фоне высокой концентрации такролимуса (более 30 нг/мл) диагностирован орофарингеальный кандидоз, что потребовало из-за прогрессирующей дыхательной недостаточности перевода ребенка на искусственную вентиляцию легких (антимикотическая терапия привела к регрессу кандидоза). Еще в одном случае через 11 месяцев после родственной

Таблица 2
Осложнения после трансплантации солидных органов

Осложнение		Кол-во наблюдений	
		абс.	%
Ближайший период	Госпитальная пневмония	21	55,3
	Инфекции системного кровотока	11	28,9
	Инфекции мочевых путей	5	13,2
	Псевдомембранозный колит	2	5,3
	Активная ЦМВ-инфекция	5	13,2
Ранний период	Бессимптомная ЦМВ-инфекция	7	18,4
	ЦМВ-синдром	18	47,4
	ЦМВ-болезнь	5	13,2
	Пиелонефрит	4	10,5
	Гнойный холангит	2	5,3
	Генерализованная ВБГ-инфекция*	2	5,3
	Полиомовирусная инфекция	1	2,6
Отдаленный период	Герпетическая инфекция	5	13,2
	Холангит	3	7,9
	Ветряная оспа	3	7,9
	Орофарингеальный кандидоз	1	2,6
	Эпштейна–Барр-инфекция (лимфома)	1	2,6
	Вирусный гепатит В <i>de novo</i>	3	7,9
	Гнойный пневмококковый менингит	1	2,6

* Вирусно-бактериально-грибковая инфекция.

трансплантации почки диагностирована забрюшинная лимфома, ассоциированная с вирусом Эпштейна–Барр (табл. 2). Было проведено удаление забрюшинной опухоли, химиотерапия не назначалась, осуществлена конверсия иммуносупрессивной терапии со схемы «такролимус + микофенолат + преднизолон» на схему «такролимус + эверолимус» (в течение двух лет функция трансплантата удовлетворительная, рецидива лимфопролиферативного заболевания нет).

За время наблюдения три пациента после трансплантации почки перенесли тяжелую ветряную оспу, по поводу чего получали парентеральные формы ацикловира (осложнений инфекции не выявлено, функции трансплантатов удовлетворительные). У трех детей после пересадки печени через 12 месяцев обнаружен вирус гепатита В *de novo*. По этому поводу дополнительно назначалась противовирусная терапия (в двух случаях энтекавир, в одном – ламивудин) с хорошей положительной динамикой: у двух пациентов установлена авиремия в течение 6 месяцев, у одного ребенка – значительное снижение вирусной нагрузки. Самое позднее инфекционное осложнение – гнойный пневмококковый менингит – зафиксировано после родственной трансплантации печени через 6,5 года после оперативного вмешательства (табл. 2). На время лечения инфекции была редуцирована доза такролимуса, ребенок получал комбинированную антибак-

териальную, противовирусную, антимикотическую терапию. Исход благоприятный, без неврологического дефицита.

Таким образом, сразу после выполнения трансплантации органов было выявлено 44 эпизода инфекционных осложнений различной этиологии. При этом после трансплантации печени возникло 25, а трансплантации почки – 19 осложнений. В раннем послеоперационном периоде определено 39 эпизодов инфекции, из них 24 после трансплантации печени и 15 после трансплантации почки. В отдаленном периоде зарегистрированы 17 инфекционных осложнений, из них 11 после трансплантации печени и 6 после трансплантации почки. При статистическом анализе по методу Пирсона достоверной разницы в частоте осложнений после пересадки разных органов не получено ($\chi^2 = 0,381$, $p > 0,05$).

Обсуждение полученных данных

Пациенты, перенесшие трансплантацию солидных органов, постоянно находятся в зоне высокого риска по оппортунистическим инфекциям. В этой связи им необходим динамический мониторинг маркеров различных инфекций, в частности, контроль в ПЦР к ДНК ЦМВ, вирусов простого герпеса, вируса Эпштейна–Барр, возбудителей вирусных гепатитов В и С. Кроме того, обязателен постоянный мониторинг бактериальных, грибковых и пневмоцистной инфекций. В связи с персистирующим характером инфекционных процессов и высокой частотой их возникновения, особенно в первое полугодие после трансплантации, пациенты нуждаются в профилактическом назначении валганцикловира и ко-тримоксазола, а также в профилактике инфекции мочевой системы после трансплантации почки.

Учитывая наличие медикаментозной иммуносупрессии, для данной категории пациентов очень важна своевременная вакцинация и иммунизация. Наиболее благоприятный вариант вакцинопрофилактики – ее проведение до оперативного вмешательства. Хотя, возможно, и необходимо осуществлять вакцинацию детей с использованием инактивированных/рекомбинантных вакцин и после трансплантации.

Заключение

Все вышеизложенное позволило, на основе утвержденного стандарта первичной медико-санитарной помощи при наличии трансплантированной почки и при наличии трансплантированной печени [7, 8], создать и внедрить в практику на территории Новосибирской области «Порядок наблюдения и обследования пациентов с трансплантированными органами», который включает в себя следующие положения:

1. Динамическое (диспансерное) наблюдение за ребенком врачом-педиатром областной консультативной поликлиники, педиатром по месту жительства. Контроль артериального давления с ведением дневника.

2. Контроль лабораторных показателей в первый год после трансплантации не менее одного раза в месяц: общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови, общий анализ мочи. Через год при удовлетворительной функции трансплантата допустим контроль один раз в 1,5–2 месяца.
3. Контроль один раз в три месяца (при необходимости чаще) в полимеразной цепной реакции ЦМВ, вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов, вируса Эпштейна–Барр.
4. Контроль один раз в шесть месяцев в полимеразной цепной реакции вирусов гепатитов В и С. При документированном гепатите – определение вирусной нагрузки один раз в три месяца и назначение терапии врачом-инфекционистом
5. После трансплантации почки – определение уровня паратгормона один раз в шесть месяцев.
6. Ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства с оценкой перфузии трансплантата один раз в три месяца в первый год после операции и далее – один раз в шесть месяцев.
7. Проба Манту два раза в год до 8-летнего возраста, далее – Диаскин-тест два раза в год (или рентгенограмма органов грудной клетки).
8. Электрокардиография – два раза в год.
9. Эхокардиоскопия – один раз в год (при необходимости чаще).
10. Осмотр стоматолога – 3–4 раза в год.
11. Посевы на микрофлору из зева и носа – один раз в шесть месяцев (при необходимости чаще).
11. Через год после пересадки солидных органов при удовлетворительной функции трансплантата – консультация специалиста с составлением индивидуального графика вакцинации.
12. Назначение с целью профилактики пневмоцистной пневмонии в течение шести месяцев после трансплантации ко-тримаксозола в возрастной дозировке.
13. Назначение валганцикловира с профилактической целью на 200 дней всем детям после трансплантации, а после ЦМВ-болезни – в полной дозе на шесть месяцев, далее – в профилактической дозе в течение 1,5–2 лет.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Хубутия М.Ш., Кабанова С.А. История отечественной трансплантологии, приоритеты и особенности развития. *Трансплантология*. 2011;1:55–64. [Khubutia MSh, Kabanova SA. The history of domestic transplantology, priorities and features of development. *Transplantology*. 2011;1:55–64 (In Russ.).]
2. Арзуманов С.В., Захаревич В.М., Ким И.Г. *Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей*; под ред. С.В. Готье и Я.Г. Мойсюка. М.: Е-нот, 2014. 432 с. [Arzumanov SV, Zaharevich VM, Kim IG. *Transplantology. Pharmacotherapy without mistakes. A guide for physicians*. Moscow: E-noto; 2014. 432 p. (In Russ.).]
3. Готье С.В. *Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов*. М.; Тверь: Триада, 2011. 610 с. [Gautier SV. *Immunosuppression in transplantation of solid organs*. Moscow–Tver: Triada; 2011. 610 p. (In Russ.).]
4. Готье С.В., Цирульников О.М., Мойсюк Я.Г., Ахаладзе Д.Г., Цирульникова И.Е., Силина О.В. и др. Трансплантация печени детям: анализ шестилетнего опыта. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014;16(3):54–62. [Gautier SV, Tsirolnikova OM, Moysyuk YG, Akhaladze DG, Tsirolnikova IE, Silina OV, et al. Liver transplantation in children: Six-year experience analysis. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2014;16(3):54–62. (In Russ.).]
5. Цирульникова О.М., Жилкин И.В., Ахаладзе Д.Г. Клиническое значение цитомегаловирусной инфекции у детей после трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016;18(1):67–77. [Tsirolnikova OM, Zhilkin IV, Akhaladze DG. Clinical significance of cytomegalovirus infection in pediatric liver transplant recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016;18(1):67–77. (In Russ.).]
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64(2):433–85.
7. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при наличии трансплантированной почки: приказ МЗ РФ от 28.12.2012 г. № 1575н. [About approval of the standard of primary health care in the presence of transplanted kidney: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 28, 2012, No. 1575n (In Russ.).]
8. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при наличии трансплантированной печени: приказ МЗ РФ от 28.12.2012 г. № 1584н. [About approval of the standard of primary health care in the presence of transplanted liver: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 28, 2012, No. 1584n (In Russ.).]