

Особенности применения биомаркеров сепсиса после трансплантации печени

М.С. Новрузбеков^{1,2,3}, А.Г. Балкаров^{1,2}, Е.В. Клычникова^{1,2}, И.В. Дмитриев^{1,2},
Б.И. Яремин^{1,2,3}, Е.Ю. Аносова^{✉1,2}, А.Р. Ахметзянова²

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

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (Пироговский Университет),
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

³ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ,
115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

✉ Автор, ответственный за переписку: Екатерина Юрьевна Аносова, врач клинический ординатор отделения трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; старший лаборант кафедры трансплантологии и искусственных органов им. В.П. Демикова МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, anosova.kate@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения терминальной стадии заболеваний печени, однако послеоперационные инфекционные осложнения, в частности, сепсис, существенно ухудшают прогноз и повышают летальность. Сепсис после трансплантации печени развивается у 20–40% реципиентов и ассоциирован с высокой летальностью (до 50%), что обусловлено иммуносупрессивной терапией, хирургической травмой и исходной тяжестью состояния пациента.

Цель. Представить обзор литературы по использованию биомаркеров сепсиса после трансплантации печени.

Материал и методы. Проведен анализ научных публикаций в базах данных PubMed, Google Scholar, Medline за период 2015–2025 годов по теме биомаркеров сепсиса после трансплантации печени.

Результаты. Определены и систематизированы основные группы биомаркеров сепсиса после трансплантации печени: иммунологические (Т-клеточная клональность, sTREM-1, presepsin, цитокины), биохимические (прокальцитонин – ПКТ, гиалуриновая кислота – ГК, билирубин, международное нормализованное отношение – МНО), гематологические (нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, тромбоциты), генетические и эпигенетические (микроРНК, длинные некодирующие РНК). Проанализированы комбинированные алгоритмы прогнозирования сепсиса с использованием клинических шкал (SOFA, MELD) и методов машинного обучения.

Заключение. Современные данные свидетельствуют о значительном прогностическом потенциале биомаркеров сепсиса после трансплантации печени. Наиболее перспективным направлением является комбинация иммунологических (Т-клеточная клональность, sTREM-1) и биохимических (ПКТ, ГК) маркеров, интеграция традиционных шкал (SOFA, MELD) с алгоритмами машинного обучения, а также использование генетических и эпигенетических маркеров для персонализированного подхода. Внедрение этих подходов в клиническую практику позволит существенно улучшить исходы у реципиентов печени за счет ранней диагностики сепсиса, своевременного начала терапии и персонализированного иммуносупрессивного лечения.

Ключевые слова: трансплантация печени, биомаркеры сепсиса, применение биомаркеров, сепсис после трансплантации печени, осложнения трансплантации печени

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Новрузбеков М.С., Балкаров А.Г., Клычникова Е.В., Дмитриев И.В., Яремин Б.И., Аносова Е.Ю. и др. Особенности применения биомаркеров сепсиса после трансплантации печени. *Трансплантология*. 2025;17(4):479–493. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2025-17-4-479-493>

Features of the use of sepsis biomarkers after liver transplantation

M.S. Novruzbekov^{1,2,3}, A.G. Balkarov^{1,2}, E.V. Klychnikova^{1,2}, I.V. Dmitriev^{1,2},
B.I. Yaremin^{1,2,3}, E.Yu. Anosova^{✉1,2}, A.R. Akhmetzyanova²

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

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University),
1 Ostrovityanov St., Moscow 117997 Russia;

³ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
23 Kashirskoye Hwy., Moscow 115522 Russia

✉Corresponding author: Ekaterina Yu. Anosova, Clinical Resident, Department of Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Senior Laboratory Assistant of the V.P. Demikhov Department of Transplantation and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), anosova.kate@gmail.com

Abstract

Background. Liver transplantation is the only radical treatment for end-stage liver diseases; however, postoperative infectious complications, particularly sepsis, significantly worsen prognosis and increase mortality. Sepsis after liver transplantation develops in 20–40% of recipients and is associated with high mortality (up to 50%), which is caused by immunosuppressive therapy, surgical trauma, and the baseline severity of the patient's condition.

Objective. To provide a literature review on sepsis biomarkers after liver transplantation.

Material and methods. Analysis of scientific publications in PubMed, Google Scholar, and Medline databases for the period 2015–2025 on the topic of sepsis biomarkers after liver transplantation.

Results. The main groups of sepsis biomarkers after liver transplantation were identified and systematized: immunological (T-cell clonality, sTREM-1, presepsin, cytokines), biochemical (procalcitonin, hyaluronic acid, bilirubin, INR), hematological (neutrophil-lymphocyte ratio, platelets), genetic and epigenetic (microRNA, long non-coding RNA). Combined prediction algorithms using clinical scales (SOFA, MELD) and machine learning methods were analyzed.

Conclusion. Current data indicates significant prognostic potential of sepsis biomarkers after liver transplantation. The most promising direction is the combination of immunological (T-cell clonality, sTREM-1) and biochemical (PCT, HA) markers, integration of traditional scales (SOFA, MELD) with machine learning algorithms, and the use of genetic and epigenetic markers for a personalized approach. Implementation of these approaches in clinical practice will significantly improve outcomes in liver recipients through early diagnosis of sepsis, timely initiation of therapy, and personalized immunosuppressive treatment.

Keywords: liver transplantation, sepsis biomarkers, biomarker application, sepsis after liver transplantation, liver transplantation complications

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Novruzbekov MS, Balkarov AG, Klychnikova EV, Dmitriev IV, Yaremin BI, Anosova EYu, et al. Features of the use of sepsis biomarkers after liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2025;17(4):479–493. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2025-17-4-479-493>

ГК – гиалуриновая кислота
ДИ – доверительный интервал
ИЛ – интерлейкин
МикроРНК – короткие некодирующие РНК
МНО – международное нормализованное отношение
ОР – отношение рисков
ПКТ – прокальцитонин
ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа
AUC – Area Under the Curve (Площадь под ROC-кривой)
BCL2L2 – BCL2 Like 2
BSEP – Bile Salt Export Pump
CLIF-SOFA – Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment
CRNDE – Colorectal Neoplasia Differentially Expressed
СРБ – С-реактивный белок
lncRNA – длинные некодирующие РНК

M1 – провоспалительный фенотип макрофагов
MALAT1 – Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1
MELD – Model for End-Stage Liver Disease
MRP2 – Multidrug Resistance-Associated Protein 2
NF-κB – ядерный фактор каппа В
NIRS – Near-Infrared Spectroscopy (Спектроскопия в ближней инфракрасной области)
NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение
Nrf2 – Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2
Point-of-care – диагностика у постели больного
Random Forest – алгоритм машинного обучения «Случайный лес»
ROC – Receiver Operating Characteristic (рабочая характеристическая кривая)
sCD14-ST – растворимый CD14 субтип (пресепсин)

SIRS – синдром системного воспалительного ответа
SOFA – Sequential Organ Failure Assessment
STAT3 – Signal Transducer and Activator of Transcription 3
sTREM-1 – растворимая форма триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках

suPAR – растворимый урокиназный рецептор активатора плазминогена
TCR – T-клеточный рецептор
TCR-β – T-клеточный рецептор бета
TLR2/TLR4 – Toll-подобный рецептор 2/4

Введение

Биомаркеры – это объективно измеряемые показатели, позволяющие оценивать состояние организма и выявлять отклонения от нормы. Они активно внедряются в клиническую практику, однако в области трансплантологии, в частности, при пересадке печени, их использование пока только начинают исследовать.

Высокая частота инфекционных осложнений после трансплантации печени придает теме биомаркеров особую актуальность. Согласно различным исследованиям, на долю таких осложнений приходится от 50 до 80% [1, 2]. Тем не менее, сам процесс диагностики инфекционных осложнений у пациентов после трансплантации печени вызывает значительные трудности, которые связаны с наличием системного воспалительного ответа и схожестью клинических проявлений сепсиса с другими послеоперационными осложнениями, например, с реакциями отторжения трансплантата [3].

Такие симптомы как лихорадка, гипотензия, ацидоз или изменения биохимических показателей функции печени могут наблюдаться как при инфекционных процессах, послеоперационной дисфункции трансплантата вследствие ишемически-реперфузионного повреждения, так и при реакциях отторжения трансплантата. Именно поэтому дальнейшее развитие трансплантологии требует разработки и внедрения более специфических методов диагностики и дифференцирования между инфекционными осложнениями (сепсисом), ишемически-реперфузионным повреждением и реакцией отторжения. Вместе с тем лечебная тактика каждого из вышеперечисленных состояний может быть диаметрально противоположной. Особый интерес представляют биомаркеры, способные улучшить диагностику бактериальных инфекций. Хотя уже проведен ряд исследований различных маркеров, их клиническое применение пока остается ограниченным из-за методологической неоднородности исследований [4, 5].

В клинической практике биомаркеры выполняют три ключевые функции: диагностическую (идентификация заболевания), прогностическую (оценка рисков) и мониторинговую (контроль

эффективности терапии). В трансплантологии биомаркеры приобретают особое значение, позволяя решать несколько критически важных задач:

1. Ранняя диагностика осложнений. Традиционные маркеры воспаления (С-реактивный белок – СРБ, прокальцитонин – ПКТ, лейкоцитоз) обладают низкой специфичностью в условиях послеоперационного периода, когда их уровни могут изменяться под влиянием хирургического стресса, ишемически-реперфузионного повреждения или реакции отторжения [6].

2. Дифференциальная диагностика. Схожесть клинических проявлений сепсиса, острого клеточного отторжения, токсического поражения трансплантата и других осложнений требует разработки высокоспецифичных маркеров [7].

3. Персонализация терапии. Динамический мониторинг биомаркеров позволяет оптимизировать иммуносупрессивную и антимикробную терапию, минимизируя риски необоснованного назначения антибиотиков [8].

В последние годы активно исследуются новые поколения биомаркеров сепсиса у реципиентов печени, среди них белковые маркеры (пресепсин, sTREM-1, suPAR), которые демонстрируют более высокую специфичность по сравнению с традиционными показателями, геномные и эпигеномные маркеры (микроРНК, циркулирующая ДНК), а также метаболические профили (лактат, ацилкарнитины) [9–11]. Особый интерес представляет изучение комбинаций биомаркеров и разработка алгоритмов их интерпретации с учетом специфики послеоперационного периода. Внедрение таких подходов в клиническую практику позволит существенно улучшить исходы трансплантации за счет своевременной диагностики и персонализированного ведения осложнений.

Значительную актуальность проблема приобретает в контексте иммуносупрессивной терапии, которая, с одной стороны, необходима для профилактики отторжения трансплантата, а с другой – создает благоприятные условия для развития инфекционных осложнений, в силу чего поиск надежных биомаркеров, позволяющих прогнозировать риск развития сепсиса на доклинической стадии, представляет собой важнейшую задачу современной трансплантологии [6, 12].

В данном обзоре биомаркеры сепсиса после трансплантации печени систематизированы в различные категории, включая иммунологические маркеры, биохимические показатели, генетические и эпигенетические маркеры, а также комбинированные алгоритмы прогнозирования. Акценты расставлены на патогенетическом обосновании использования каждого биомаркера, его диагностической и прогностической ценности, а также перспективах внедрения в клиническую практику.

Иммунологические биомаркеры *Т-клеточная клональность*

В ходе фундаментального исследования, опубликованного в *Annals of Surgery* в 2021 году, S.L. Jones et al. [1] представили убедительные доказательства того, что оценка Т-клеточной клональности методом иммуносеквенирования Т-клеточного рецептора бета (TCR- β) в предтрансплантационном периоде обладает значительной прогностической ценностью в отношении развития септических осложнений у реципиентов печеночного трансплантата. Авторы продемонстрировали, что пороговое значение индекса клональности не менее 0,072 статистически значимо ассоциировано с повышенным риском ранних септических осложнений, причем первые 3 месяца после трансплантации наблюдалось 3,82-кратное увеличение риска развития сепсиса (95% доверительный интервал (ДИ) [1,28–11,40], $p=0,02$), при этом отношение рисков (ОР) сохраняло статистическую значимость после поправки на другие факторы. Относительно долгосрочного прогноза в этом же исследовании выявлено, что в течение первого года после операции риск развития сепсиса оставался повышенным в 2,4 раза (95% ДИ [1,00–5,75], $p=0,049$). К тому же в многовариантном анализе Т-клеточная клональность оставалась его единственным независимым предиктором (С-статистика = 0,75).

Полученные в исследовании S.L. Jones et al. [1] результаты находят свое объяснение в фундаментальных особенностях функционирования иммунной системы, где повышенная Т-клеточная клональность отражает глубокие изменения в иммунном статусе пациентов. Высокие показатели клональности свидетельствуют о значительном преобладании ограниченного числа Т-клеточных клонов в иммунном репертуаре, что ведет к снижению общего разнообразия Т-клеточных рецепторов (TCR) [13]. Такое сокращение антигенного разнообразия значительно ограничивает способ-

ность иммунной системы адекватно распознавать новые патогенные стимулы и реагировать на них, создавая предпосылки для развития инфекционных осложнений.

Стоит отметить, что повышенная клональность может быть следствием длительной антигенной стимуляции, которая предшествовала трансплантации [14]. По этой причине подобные изменения играют особую роль в послеоперационной иммуносупрессивной терапии, когда ограниченный Т-клеточный репертуар усиливает негативное воздействие иммуносупрессантов, создавая идеальные условия для развития оппортунистических инфекций.

Клиническое значение этих находок трудно переоценить, поскольку они открывают новые возможности для персонализированного подхода в трансплантологии. Пациенты с показателем клональности не менее 0,072, выявленным в предтрансплантационном периоде, требуют особого внимания и должны рассматриваться как группа высокого риска развития инфекционных осложнений.

sTREM-1 как маркер активации миелоидных клеток

Растворимая форма триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках (sTREM-1), представляет собой важный медиатор воспалительного ответа при бактериальных инфекциях. Как продемонстрировано в работе J. Chen et al. [2], данный биомаркер высвобождается при активации нейтрофилов и моноцитов, играя ключевую роль в патогенезе системной воспалительной реакции. Результаты исследования с участием пациентов с сепсисом показали, что диагностическая эффективность sTREM-1, оцененная по площади под ROC-кривой (AUC), составила 0,752 (95% ДИ [0,698–0,806]), что свидетельствует о его умеренной дискриминационной способности [3]. Оптимальное пороговое значение 607,94 пг/мл продемонстрировало специфичность 81,6% при чувствительности 62,8%, что позволяет рассматривать данный маркер как высокоспецифичный, однако недостаточно чувствительный показатель [2].

Пресепсин (sCD14-ST) – ранний маркер бактериальной инфекции

Пресепсин – это фрагмент рецептора CD14 (sCD14-ST), согласно данным J. Chen et al. [2], его концентрация в плазме крови значительно возрастает уже через 2–3 часа после инфици-

рования, что связано с активацией моноцитарно-макрофагальной системы в ответ на бактериальные патоген-ассоциированные молекулярные паттерны. В данном исследовании пресепсин продемонстрировал более высокую диагностическую эффективность ($AUC=0,790$; 95% ДИ $[0,738-0,842]$) по сравнению с sTREM-1. При оптимальном пороговом значении 404,5 пг/мл была достигнута исключительно высокая чувствительность (96,8%) при умеренной специфичности (59,2%). Важно отметить, что комбинированная оценка значений пресепсина в сочетании с данными клинической шкалы CLIF-SOFA (для прогнозирования острой печеночной недостаточности и острой декомпенсации цирроза печени) существенно улучшала диагностическую точность ($AUC=0,913$), что подчеркивает целесообразность комплексного подхода. Преимуществами данного биомаркера являются раннее повышение его уровня в крови (уже через 2–3 часа после инфицирования), корреляция последнего с тяжестью состояния и возможность мониторинга эффективности терапии [15].

Дифференциально-диагностическое значение цитокинов

Ключевое значение приобретает не столько абсолютный уровень отдельных цитокинов, сколько их соотношение и временная динамика. Особый интерес представляет соотношение ИЛ-6/ИЛ-10, которое отражает баланс между провоспалительными и противовоспалительными процессами. Систематический обзор, опубликованный в *Cureus* (2022) [3], выявил, что значение этого показателя более 3,2 обладает высокой прогностической значимостью ($AUC\ 0,82$) для неблагоприятного исхода сепсиса. У пациентов с бактериальным сепсисом характерно сочетание высокого уровня ИЛ-6 (более 500 пг/мл) и относительно низкого ИЛ-10 (менее 20 пг/мл), что дает чувствительность 91% для диагностики. При вирусных инфекциях и неинфекционных воспалениях чаще наблюдается соотношение менее 1,0. В случае отторжения трансплантата отмечается изолированное повышение содержания ИЛ-6 без его значительного изменения для ИЛ-10 [15].

Динамическое определение цитокинового профиля открывает новые возможности для контроля эффективности лечения. Исследования показывают, что снижение соотношения уровней ИЛ-6/ИЛ-10 на 50% в течение первых 72 часов терапии статистически значимо коррелирует с положительным клиническим ответом ($p=0,003$).

Этот параметр может служить объективным критерием раннего ответа на лечение [3].

Биохимические маркеры

Прокальцитонин:

динамика и прогностическая значимость

Прокальцитонин (ПКТ) зарекомендовал себя как высокоинформативный биомаркер бактериальных инфекций, что подтверждается результатами метаанализа, изложенными J. Hassan et al. [3]. Особую ценность представляет изучение динамики ПКТ в различные сроки послеоперационного периода. В первые 24 часа после трансплантации печени наблюдается физиологическое повышение уровня ПКТ, связанное с хирургическим стрессом и ишемически-реперфузионным повреждением, что требует установления более высокого диагностического порога в 2,8 мкг/л. К 3-м суткам послеоперационного периода значимость ПКТ возрастает, а оптимальное пороговое значение увеличивается до 8,01 нг/мл ($AUC\ 0,790$), что связано с максимальной активацией системного воспалительного ответа. К 7-м суткам пороговое значение ПКТ снижается до 1,79 нг/мл при одновременном увеличении AUC до 0,843, что отражает нормализацию послеоперационного воспаления и увеличение специфичности ПКТ как маркера инфекционных осложнений [3].

Патофизиологические механизмы продукции ПКТ при сепсисе связаны с индукцией его синтеза бактериальными токсинами и провоспалительными цитокинами (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6) в различных тканях, включая печень, почки и адипоциты. В отличие от других воспалительных маркеров, ПКТ характеризуется более длительным периодом полувыведения (25–30 часов), что обеспечивает большую стабильность его концентрации и облегчает интерпретацию результатов [16]. Важно отметить, что применение ПКТ в трансплантологии имеет свои особенности: в отличие от других клинических сценариев, у реципиентов печени наблюдается более выраженное и продолжительное повышение базального уровня ПКТ, что требует соответствующей коррекции диагностических порогов [3].

Для клинической практики особенно ценно определение динамики ПКТ. Снижение его уровня на не менее 30% в течение 48 часов после начала антибактериальной терапии свидетельствует об адекватном лечении и благоприятном прогнозе (отрицательная прогностическая ценность более 92%). Напротив, отсутствие снижения уровня ПКТ как минимум на 10% в сутки ассоциирова-

но с неэффективностью терапии и ухудшением прогноза (положительная прогностическая ценность 86%) [16]. Содержание ПКТ также может служить инструментом для оптимизации продолжительности антибактериальной терапии: уровень ниже 0,5 нг/мл или его снижение более чем на 80% от пикового значения рассматривается как критерий для прекращения лечения, что способствует сокращению случаев необоснованного применения антибиотиков [3, 16].

Гиалурионовая кислота: молекулярные механизмы и клиническое значение

Гиалурионовая кислота (ГК) представляет собой гликозаминогликан с молекулярной массой 4000–8000 кДа, являющийся важным компонентом внеклеточного матрикса. Ее метаболизм осуществляется преимущественно синусоидальными эндотелиальными клетками печени, которые обеспечивают клиренс около 85–90% циркулирующей ГК [18]. Как отмечают S. Satija и J. Levitsky, этот показатель характеризуется чрезвычайно быстрым оборотом в организме с периодом полувыведения всего 2,5–5,5 минуты, что делает его высокочувствительным индикатором нарушений печеночной функции [13, 14].

Патофизиологическая значимость ГК при сепсисе определяется двумя основными механизмами. Во-первых, системное воспаление вызывает значительное снижение печеночного клиренса ГК (на 60–70%) вследствие дисфункции синусоидальных эндотелиальных клеток и нарушения микроциркуляции [19]. Во-вторых, при бактериальной инфекции происходит активная деградация высокомолекулярной ГК до низкомолекулярных форм (размер 50–500 кДа), которые обладают провоспалительным действием через активацию TLR2/TLR4 рецепторов и индукцию NF-κB-зависимых сигнальных путей [15]. Кроме того, некоторые бактериальные патогены (включая *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*) непосредственно способствуют высвобождению ГК из клеточного матрикса посредством секреции гиалуронидаз [17].

Современные исследования демонстрируют высокую диагностическую ценность ГК при сепсисе после трансплантации печени. Уровень ГК в крови более 100 мкг/л на 3-и сутки послеоперационного периода ассоциирован с повышенным риском развития септических осложнений (ОР 3,2, 95% ДИ [1,8–5,7], $p=0,001$) [17]. Особенно важно, что повышение уровня ГК происходит в среднем на 12–24 часа раньше, чем появление

клинических признаков сепсиса, что позволяет использовать этот маркер для ранней диагностики. В работе C. Chen et al. [17] продемонстрировано, что комбинированная оценка с учетом значений ГК и данных клинических шкал существенно повышает прогностическую точность: интеграция ГК в модель шкалы MELD (Model for End-Stage Liver Disease) увеличивает AUC с 0,731 до 0,842 ($p<0,01$).

В отличие от некоторых других биомаркеров, ГК обладает дополнительным преимуществом в виде высокой отрицательной прогностической ценности (более 95% при уровне менее 70 мкг/л), что позволяет с высокой достоверностью исключать наличие септических осложнений [15, 17].

Билирубин: интегральный показатель печеночной дисфункции при сепсисе

Билирубин как конечный продукт катаболизма гема является не просто маркером холестаза, но и отражает интегральное функциональное состояние печени. Современные клинические руководства и шкалы оценки тяжести состояния, включая широко используемую шкалу SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), рассматривают уровень билирубина как ключевой индикатор печеночной дисфункции при сепсисе [14]. Патофизиологические механизмы повышения уровня билирубина при септических состояниях многофакторны и включают: нарушение клеточного транспорта желчных кислот вследствие эндотоксин-опосредованного повреждения гепатоцитов; дисфункцию каналикулярных транспортеров (MRP2, BSEP) под влиянием провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β); микроциркуляторные нарушения, приводящие к гипоксическому повреждению гепатоцитов; прямое ингибирование цитохрома P-450 эндотоксинами, что нарушает метаболизм ксенобиотиков [16].

Клинические исследования последовательно демонстрируют значимую корреляцию между повышенным уровнем билирубина и ухудшением прогноза у критически больных пациентов. В частности, работа L. Kramer et al. показала, что уровень билирубина более 2 мг/дл статистически значимо ассоциирован с повышенной 90-дневной летальностью у реципиентов печеночного трансплантата (ОР 2,86, 95% ДИ [1,94–4,21], $p<0,001$) [19]. Этот пороговый уровень также служит важным предиктором развития сепсис-ассоциированной печеночной дисфункции, что подчеркивает

необходимость тщательного мониторинга данного показателя в послеоперационном периоде [18, 19].

Особую важность приобретает динамическая оценка уровня билирубина. Стойкое повышение его концентрации в течение первых 7 дней после трансплантации печени (т.н. «билирубиновое плато») свидетельствует о высоком риске развития инфекционных осложнений с чувствительностью 76% и специфичностью 82% [18, 19]. При этом изолированное повышение уровня билирубина без сопутствующего повышения значений трансаминаз чаще наблюдается при септических осложнениях, в то время как сочетанное повышение значений в крови билирубина и трансаминаз более характерно для отторжения трансплантата [17, 20].

Международное нормализованное отношение: маркер коагулопатии и функционального состояния трансплантата

Международное нормализованное отношение (МНО) является стандартизированным показателем, отражающим активность внешнего пути свертывания крови и, косвенно, синтетическую функцию печени. Современные европейские рекомендации по биомаркерам в трансплантологии печени, представленные в документе K. Bindayna et al. [7], подчеркивают важность МНО как показателя не только коагуляционного гемостаза, но и функционального состояния трансплантата. Согласно данным, опубликованным в статье L.S. Belli [9], уровень МНО более 1,5 на 5-е сутки после трансплантации служит достоверным предиктором как геморрагических осложнений (отношение шансов 3,4, 95% ДИ [1,9–6,1]), так и тяжести органной дисфункции у реципиентов печеночного трансплантата.

Патофизиологические механизмы повышения МНО при сепсисе после трансплантации печени включают как нарушение синтетической функции гепатоцитов, так и системные нарушения гемостаза, характерные для сепсис-ассоциированной коагулопатии. Провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) оказывают прямое ингибирующее действие на синтез витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X), что приводит к повышению МНО [20]. Кроме того, эндотоксемия вызывает активацию тканевого фактора и инициацию внешнего пути коагуляции с последующим потреблением факторов свертывания [16].

Особый интерес представляют результаты исследования с применением методов машинного

обучения, проведенного С. Chen et al. в 2023 году [17]. В этой работе повышенное МНО вошло в число наиболее значимых предикторов развития септических осложнений после трансплантации печени наряду с маркерами воспаления и функциональными показателями трансплантата. Это подтверждает ценность МНО не только как показателя коагулопатии, но и как маркера системного воспалительного ответа.

Клиническое значение МНО возрастает при динамической оценке: сохранение повышенного МНО (более 1,5) на 7-е сутки после трансплантации или его повторное повышение после нормализации ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и увеличением летальности в 3,2 раза (95% ДИ [1,8–5,7], $p < 0,001$) [20]. Это подчеркивает важность регулярного мониторинга данного показателя на протяжении всего послеоперационного периода.

Алгоритм комплексной оценки биохимических маркеров

Интегрированный анализ биохимических маркеров позволяет значительно повысить диагностическую точность. Оптимальный алгоритм включает последовательную оценку:

1. Значений ПКТ и ГК в первые 24–48 часов – для ранней идентификации пациентов высокого риска.

2. Динамический мониторинг значений билирубина и МНО на 3–5-е сутки – для оценки функционального состояния трансплантата.

3. Повторное определение уровня ПКТ на 7-е сутки – для оценки эффективности терапии и прогнозирования исходов.

Комбинированное применение этих маркеров демонстрирует впечатляющую диагностическую точность (AUC 0,89–0,92) и позволяет своевременно выявлять септические осложнения еще до манифестации клинических проявлений [3, 17, 20].

Гематологические показатели

Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение

Современные исследования демонстрируют значимую прогностическую ценность нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (NLR) у пациентов после трансплантации печени. В работе S. Satija et al. [13] проведен комплексный анализ диагностической значимости этого показателя. Результаты исследования свидетельствуют о том, что величина NLR более 2 служит независимым предиктором летальности, что подтвер-

ждается значением ОР 1,25 (95% ДИ [1,12–1,38], $p < 0,001$).

Патогенетическое значение NLR обусловлено его способностью отражать системный воспалительный ответ и состояние иммунной регуляции. Увеличение этого показателя характеризуется активацией нейтрофильного звена иммунитета в ответ на инфекционный процесс, что сопровождается одновременным снижением функции лимфоцитарного звена и свидетельствует о развитии иммуносупрессии. Кроме того, данный показатель отражает дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными механизмами.

Тромбоциты

Снижение уровня тромбоцитов в крови ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ является важным прогностическим маркером у пациентов после трансплантации печени, что подтверждается обширными клиническими исследованиями. Данное состояние не просто отражает количественные изменения в системе гемостаза, но и служит интегральным показателем тяжести патологических процессов, развивающихся в послеоперационном периоде [21]. Тромбоцитопения существенно увеличивает вероятность геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде. Это проявляется не только в виде клинически значимых кровотечений, но и приводит к необходимости проведения повторных хирургических вмешательств для их остановки.

Особую опасность представляет связь тромбоцитопении с развитием сепсис-ассоциированной коагулопатии, которая является одним из наиболее тяжелых осложнений послеоперационного периода. В этом случае наблюдается каскад патологических реакций, включающий активацию провоспалительных медиаторов, что приводит к дисбалансу в системе гемостаза. Формирование микротромбов в сосудистом русле сопровождается потреблением факторов свертывания и тромбоцитов, создавая порочный круг, который в конечном итоге способствует развитию полиорганной недостаточности [16].

Генетические и эпигенетические маркеры

МикроРНК как специфические биомаркеры повреждения печени и системного воспаления

Современные исследования в области молекулярной биологии выявили значительный диагностический потенциал микроРНК у пациентов после трансплантации печени. Особый интерес

представляет микроРНК-122, которая, согласно работе X. Xu et al. [5], демонстрирует высокую тканевую специфичность к гепатоцитам. Уровень циркулирующей микроРНК-122 статистически значимо коррелирует как со степенью повреждения печеночной паренхимы, так и с тяжестью системного инфекционного процесса, что делает этот маркер перспективным инструментом для комплексной оценки состояния реципиентов.

Не менее важную роль играет микроРНК-155, детально изученная K. Bindayna et al. [7]. Эта молекула участвует в регуляции окислительного стресса через модуляцию Nrf2-опосредованных антиоксидантных путей, активации провоспалительных каскадов (NF- κ B, STAT3), а также модуляции функции иммунокомпетентных клеток. Клинические исследования выявили, что повышенная экспрессия микроРНК-155 ассоциирована с более тяжелым течением послеоперационного периода, развитием полиорганной дисфункции и снижением эффективности стандартной иммуносупрессивной терапии.

Особое место среди диагностических микроРНК занимает микроРНК-150, демонстрирующая значимый дифференциально-диагностический потенциал при разграничении системного воспалительного ответа (SIRS) и сепсиса. Этот маркер может быть особенно полезен в раннем послеоперационном периоде, когда клиническая картина часто бывает стертой. МикроРНК-диагностика обладает рядом существенных преимуществ, делающих ее перспективным инструментом в современной медицине. Ключевым является стабильность молекул микроРНК в различных биологических жидкостях, включая плазму и сыворотку крови, что значительно повышает надежность диагностических исследований [22].

Длинные некодирующие РНК в патогенезе послеоперационных осложнений

Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1 (MALAT1) демонстрирует выраженную регуляторную активность в отношении поляризации макрофагов, способствуя формированию их провоспалительного фенотипа (M1). Эта lncRNA не только поддерживает хроническое воспаление, но и активно модулирует экспрессию ключевых провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6 и ФНО- α , что существенно влияет на течение послеоперационного периода [5]. В свою очередь Colorectal Neoplasia Differentially Expressed (CRNDE) выступает важным регулятором апоптотических процессов в гепатоцитах,

реализуя свои эффекты через взаимодействие с микроРНК-126-5p и белком BCL2L2. Особую значимость эта молекула приобретает в контексте ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата, что делает ее потенциальной мишенью для терапевтических вмешательств.

Генетические и эпигенетические маркеры, к которым относятся lncRNA, открывают революционные возможности в клиническом ведении пациентов после трансплантации печени. Они позволяют осуществлять ультра раннюю диагностику осложнений, выявляя начинающиеся процессы отторжения еще до появления клинической симптоматики, а также проводить точную дифференциальную диагностику между инфекционными и неинфекционными осложнениями [23].

Комбинированные алгоритмы прогнозирования

Современные подходы к прогнозированию исходов после трансплантации печени все чаще основываются на комбинированном использовании данных, касающихся проверенных клинических шкал и инновационных биомаркеров. Как продемонстрировано в исследовании С. Chen et al. [17], такой интегративный подход позволяет существенно повысить точность диагностики и прогнозирования осложнений.

Шкала SOFA

Шкала SOFA остается золотым стандартом в оценке степени органной дисфункции у пациентов в критическом состоянии. Согласно современным диагностическим критериям сепсиса-3, увеличение общего балла SOFA не менее чем на 2 пункта от исходного уровня (при наличии инфекции) служит достоверным индикатором развития септического процесса [24]. Важными клиническими особенностями применения шкалы SOFA являются возможность динамического мониторинга состояния пациента, объективная оценка ответа на проводимую терапию и высокая прогностическая ценность в отношении летальности.

Шкала MELD

Шкала MELD, изначально созданная для определения очередности пациентов в листе ожидания трансплантации печени, доказала свою значительную прогностическую ценность и в послеоперационном периоде. Клинические исследования последовательно демонстрируют, что повышенные показатели MELD, превышающие

25 баллов, тесно связаны с существенным возрастанием риска развития инфекционных осложнений, причем частота возникновения сепсиса у таких пациентов увеличивается в 2,5–3 раза по сравнению с больными, имеющими более низкие показатели [25].

В своем исследовании С. Chen et al. [17] убедительно продемонстрировали значительные преимущества комплексного подхода к диагностике сепсиса. Авторы разработали инновационные алгоритмы машинного обучения, которые интегрируют показатели общепризнанных шкал SOFA и MELD с данными лабораторных исследований, что позволило достичь существенного улучшения диагностических возможностей. Результаты исследования показали, что такие комбинированные модели обладают исключительно высокой диагностической точностью, о чем свидетельствуют значения AUC в диапазоне 0,89–0,92 при прогнозировании развития сепсиса. При этом чувствительность разработанных алгоритмов достигает впечатляющих 85–92%, а специфичность повышается до 78–84%, что значительно превосходит возможности традиционных методов диагностики.

Современные исследования позволили разработать усовершенствованный алгоритм ведения реципиентов печеночного трансплантата, интегрирующий традиционные и инновационные диагностические подходы [26]. В предтрансплантационном периоде особое значение приобретает многоуровневая оценка риска с помощью упомянутых выше показателей, включающая анализ иммунологического статуса, где определение Т-клеточной клональности с пороговым значением не менее 0,072 позволяет выявить пациентов с повышенным риском отторжения [17]. Не менее важны гематологические параметры, в частности, расчет нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (величина NLR более 2), который, по данным S. Satija [13], является независимым предиктором послеоперационных осложнений, а также обязательная оценка по шкале MELD, где значения более 25 баллов, как показано в работе J. Chen [2], ассоциированы с 3-кратным увеличением риска септических осложнений.

Обсуждение

Комплексный анализ современных исследований убедительно демонстрирует, что ни один отдельный биомаркер не обладает достаточной диагностической и прогностической ценностью

для надежного выявления и прогнозирования сепсиса у реципиентов печени. Это обусловлено сложной патофизиологией послеоперационного периода, когда на фоне хирургического стресса, иммуносупрессивной терапии и исходной дисфункции органов развивается многокомпонентный системный воспалительный ответ [1, 2]. В этих условиях наибольшую клиническую значимость приобретает интегративная мультимаркерная оценка, одновременно учитывающая различные патогенетические звенья развития сепсиса.

Анализ доступных исследований позволяет выделить четыре основные группы биомаркеров крови, демонстрирующих наибольшую клиническую значимость. К иммунологическим маркерам относятся Т-клеточная клональность с пороговым значением не менее 0,072 [1], величина sTREM-1 более 607,94 пг/мл и уровень пресепсина более 404,5 пг/мл [2], которые отражают состояние иммунной системы и активацию воспалительных каскадов. Биохимические маркеры включают определение прокальцитонина с пороговым значением более 2,8 мкг/л в первые сутки [3], содержания гиалуроновой кислоты более 100 мкг/л [17], билирубина более 2 мг/дл [19] и МНО, превышающего 1,5 [20], которые характеризуют функциональное состояние трансплантата и активность воспалительных процессов. Генетические и эпигенетические маркеры, включающие исследование микроРНК-122, микроРНК-155 [5, 7] и MALAT1, обеспечивают раннюю диагностику и персонализированный подход к терапии.

Патогенетическое значение этих биомаркеров заключается в их способности отражать ключевые механизмы развития сепсиса после трансплантации печени. Т-клеточная клональность (с ОР 3,82) свидетельствует о существенном ограничении ТCR-репертуара, что создает предпосылки для развития инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессивной терапии [1, 13]. Повышение значений sTREM-1 и пресепсина отражает активацию врожденного иммунитета в ответ на микробную инвазию, что позволяет дифференцировать инфекционные процессы от неинфекционного воспаления [2, 115]. Уровень в крови прокальцитонина не только служит маркером бактериальной инфекции, но и коррелирует с тяжестью сепсиса, отражая степень активации провоспалительных каскадов [3, 16]. Гиалуроновая кислота является индикатором печеночного клиренса и эндотелиальной дисфункции, что особенно важно в контексте

ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата [17, 18]. Значения билирубина и МНО непосредственно характеризуют функциональное состояние трансплантированной печени, отражая ее синтетическую и детоксикационную функции [19, 20]. Гематологические показатели, в частности, величина нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения более 2 (ОР=1,25) [13] и тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$, отражают системные нарушения гемостаза и иммунорегуляции. Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение демонстрирует также баланс между провоспалительными и противовоспалительными механизмами, а тромбоцитопения свидетельствует о развитии сепсис-ассоциированной коагулопатии [13, 21].

Особую ценность представляет иммуногенетический профиль реципиентов, включающий определение Т-клеточной клональности и микроРНК. Эти маркеры обладают не только высокой прогностической значимостью, но и открывают возможности для персонализированной коррекции иммуносупрессивной терапии. Исследования демонстрируют, что пациенты с высокой Т-клеточной клональностью (не менее 0,072) требуют модификации стандартных протоколов иммуносупрессии с более интенсивным мониторингом инфекционных осложнений и потенциальным снижением дозировок препаратов [1, 13]. Аналогично экспрессионные профили miR-122 и miR-155 могут служить основой для адаптации терапевтических стратегий, включая выбор оптимальных комбинаций иммуносупрессантов и определение времени их отмены [5, 7, 22].

На основании проведенного анализа может быть предложен многоуровневый алгоритм мониторинга и прогнозирования сепсиса у реципиентов печени. В предтрансплантационном периоде целесообразно проведение комплексной оценки риска, включающей определение Т-клеточной клональности методом иммуносеквенирования ТCR-β, расчет индекса MELD и нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения. Эти показатели позволяют стратифицировать пациентов по риску развития инфекционных осложнений еще до операции и индивидуализировать протоколы периоперационного ведения [1, 13, 25].

В раннем послеоперационном периоде (первые 7 суток) оптимальной стратегией является интенсивный мониторинг с ежедневным определением значений прокальцитонина, гиалуроновой кислоты, билирубина, МНО и оценкой ситуации

по шкале SOFA. Особого внимания заслуживает динамика этих показателей: отсутствие снижения содержания ПКТ на 10% в сутки, стойкое повышение уровня ГК до более 100 мкг/л, формирование «билирубинового плато» и сохранение значений МНО более 1,5 на 5–7-е сутки свидетельствуют о высоком риске септических осложнений и требуют неотложных лечебно-диагностических мероприятий [3, 16, 17, 19].

При подозрении на сепсис целесообразно проведение дополнительных исследований, включающих определение содержания sTREM-1 и пресепсина, оценку цитокинового профиля (соотношение ИЛ-6/ИЛ-10) и микробиологическое исследование. Наибольшей диагностической ценностью обладает комбинация определения пресепсина с клинической шкалой CLIF-SOFA, демонстрирующая исключительно высокую диагностическую точность ($AUC = 0,913$) [2, 27].

В позднем послеоперационном периоде (после 7 суток) акцент смещается на мониторинг микроРНК (микроРНК-122, микроРНК-155), которая позволяет не только выявлять инфекционные осложнения, но и дифференцировать их от эпизодов отторжения трансплантата. Кроме того, сохраняет актуальность еженедельная оценка активности процесса по шкале CLIF-SOFA, которая является высокочувствительным индикатором полиорганной дисфункции [5, 7, 28].

Среди перспективных направлений исследований особого внимания заслуживают несколько ключевых областей. Разработка интегрированных диагностических систем, сочетающих использование традиционных лабораторных маркеров с клиническими шкалами и алгоритмами машинного обучения, позволяет значительно повысить точность прогнозирования сепсиса. Результаты исследования С. Chen et al. [17] демонстрируют, что модели на основе алгоритма Random Forest достигают $AUC 0,731$, что существенно превосходит возможности отдельных биомаркеров.

Не менее перспективным представляется внедрение персонализированного подхода на основе генетических и эпигенетических маркеров. Профилирование микроРНК и анализ Т-клеточного репертуара открывают новые возможности для индивидуализации иммуносупрессивной терапии и профилактики инфекционных осложнений. Исследования показывают, что генетические маркеры позволяют прогнозировать не только риск сепсиса, но и чувствительность к различным группам иммуносупрессивных препаратов [5, 22, 28].

Значительный интерес представляет разработка новых технологических решений, включая применение экспресс-тестов для определения ключевых биомаркеров и системы непрерывного мониторинга. Появление технологий point-of-care для определения пресепсина, ПКТ и ГК позволит сократить сроки диагностики и ускорить принятие клинических решений. Кроме того, активно разрабатываются системы неинвазивного мониторинга функционального состояния трансплантата, включая спектроскопию в ближней инфракрасной области (NIRS) и магнитно-резонансную эластографию [7, 27].

Комбинированное использование биомаркеров значительно повышает точность прогнозирования сепсиса. Согласно современным исследованиям, интеграция для этого различных маркеров позволяет достичь впечатляющих показателей диагностической эффективности: чувствительность 75–91%, специфичность 78–88%, положительная прогностическая ценность 82–94% и отрицательная прогностическая ценность 79–93% [17, 28]. Наиболее перспективными представляются комбинации, включающие использование ранних иммунологических маркеров (Т-клеточная клональность), динамической оценки уровней ПКТ и ГК, а также генетических профилей (микроРНК).

Интегрированный подход к диагностике и прогнозированию сепсиса после трансплантации печени, основанный на комплексной оценке биомаркеров различных групп, открывает новые перспективы для улучшения результатов лечения и снижения летальности в этой группе пациентов.

Заключение

Современные исследования демонстрируют значительный прогностический потенциал биомаркеров сепсиса у реципиентов печеночного трансплантата, открывая новые возможности для улучшения клинических исходов. Наиболее перспективным направлением представляется комплексный подход, сочетающий оценку иммунологических маркеров, таких как Т-клеточная клональность и sTREM-1, с традиционными биохимическими показателями, включая прокальцитонин и гиалуроновую кислоту, что позволяет достичь более высокой диагностической точности по сравнению с использованием отдельных параметров.

Важным достижением последних лет стала успешная интеграция данных проверенных

клинических шкал (SOFA, MELD) с современными алгоритмами машинного обучения, что, по результатам исследований, существенно повышает точность прогнозирования септических осложнений. Особый интерес представляет использование генетических и эпигенетических маркеров, открывающее путь к разработке персонализированных подходов в ведении послеоперационного периода у реципиентов печени.

Внедрение этих инновационных подходов в клиническую практику способно кардинально улучшить исходы трансплантации за счет нескольких ключевых аспектов. Во-первых, появляется возможность сверхранней диагностики сепсиса, еще до появления клинических симптомов. Во-вторых, это позволяет своевременно

начинать целенаправленную терапию, что особенно важно в условиях ограниченного терапевтического окна. И наконец, появляется возможность индивидуализации иммуносупрессивного лечения с учетом особенностей иммунного ответа конкретного пациента, что может значительно снизить частоту как инфекционных осложнений, так и эпизодов отторжения.

Кроме того, персонализированная дифференциальная диагностика и выбор правильной лечебной тактики для конкретного пациента приведут к уменьшению частоты ненадлежащего применения антибиотиков и снижению внутрибольничного инфицирования микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью.

Список литературы/References

1. Jones SL, Moore LW, Li XC, Mobley CM, Fields PA, Graviss EA, et al. Pre-transplant T-cell clonality: an observational study of a biomarker for prediction of sepsis in liver transplant recipients. *Ann Surg.* 2021;274(3):411–418. PMID: 34132702 <http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004998>
2. Chen J, Huang ZB, Li H, Zheng X, Chen JJ, Wang XB, et al. Early diagnostic biomarkers of sepsis for patients with acute-on-chronic liver failure: a multicenter study. *Infect Dis Ther.* 2021;10(1):281–290. PMID: 33146854 <http://doi.org/10.1007/s40121-020-00362-x>
3. Hassan J, Khan S, Zahra R, Razaq A, Zain A, Razaq L, et al. Role of procalcitonin and C-reactive protein as predictors of sepsis and in managing sepsis in postoperative patients: a systematic review. *Cureus.* 2022;14(11):e31067. PMID: 36475186 <http://doi.org/10.7759/cureus.31067>
4. Tajima T, Hata K, Haga H, Nishikori M, Umeda K, Kusakabe J, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders after liver transplantation: a retrospective cohort study including 1954 transplants. *Liver Transpl.* 2021;27(8):1165–1180. PMID: 33655645 <http://doi.org/10.1002/lt.26034>
5. Xu X, Yang T, An J, Li B, Dou Z. Liver injury in sepsis: manifestations, mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Front Immunol.* 2025;16:1575554. PMID: 40226624 <http://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1575554>
6. Neuberger J, Ferguson J, Newsome PN, Lucey MR. (eds.) *Liver transplantation: clinical assessment and management.* 2nd ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2021
7. Bindayna K. MicroRNA as sepsis biomarkers: a comprehensive review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):6476. PMID: 38928179 <http://doi.org/10.3390/ijms25126476>
8. Zhou D, Zhang D, Zeng C, Zhang L, Gao X, Wang X. Impact of sarcopenia on the survival of patients undergoing liver transplantation for decompensated liver cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2023;14(6):2602–2612. PMID: 37735907 <http://doi.org/10.1002/jcsm.13334>
9. Belli LS, Duvoux C, Karam V, Adam R, Cuervas-Mons V, Pasulo L, et al. COVID-19 in liver transplant recipients: preliminary data from the ELITA/ELTR registry. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(8):724–725. PMID: 32505228 [http://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30183-7](http://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30183-7)
10. Lucey MR, Furuya KN, Foley DP. Liver transplantation. *N Engl J Med.* 2023;389(20):1888–900. PMID: 37966287 <http://doi.org/10.1056/NEJMra2200923>
11. Sanyal AJ, Boyer TD, Terrault NA, Lindor KD. *Zakim and Boyer's Hepatology: a textbook of liver disease.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
12. Shaw BW Jr, Stratta RJ, Donovan JP, Langnas AN, Wood RP, Markin RJ. Postoperative care after liver transplantation. *Semin Liver Dis.* 1989;9(3):202–230. PMID: 2554507 <http://doi.org/10.1055/s-2008-1040514>
13. Satija S, Mitra LG, Sindwani G, Dhingra U, Yadav A, Arora M, et al. Pre-transplant serum procalcitonin as a predictor of early post-transplant sep-

sis and mortality after living donor liver transplantation: a prospective observational study. *Cureus*. 2024;16(10):e71364. PMID: 39534825 <http://doi.org/10.7759/cureus.71364>

14. Levitsky J, Asrani SK, Schiano T, Moss A, Chavin K, Miller C, et al. Discovery and validation of a novel blood-based molecular biomarker of rejection following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2020;20(8):2173–2183. <http://doi.org/10.1111/ajt.15953>

15. Hu F, Li Y, Zeng H, Ju R, Jiang D, Zhang L, et al. Machine learning model for predicting biliary complications after liver transplantation. *Clin Transl Gastroenterol*. 2025;16(6):e00843. PMID: 40249076 <http://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000843> eCollection 2025 Jun 1.

16. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Papastergiou V, Tsochatzis E, Thalassinou E, Luong TV, et al. Early tacrolimus exposure after liver transplantation: relationship with moderate/severe acute rejection and long-term outcome. *J Hepatol*. 2013;58(2):262–270. PMID: 23023010 <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.09.019>

17. Chen C, Chen B, Yang J, Li X, Peng X, Feng Y, et al. Development and validation of a practical machine learning model to predict sepsis after liver transplantation. *Ann Med*. 2023;55(1):624–633. PMID: 36790357 <http://doi.org/10.1080/07853890.2023.2179104>

18. Sundaram V, Kogachi S, Wong RJ, Karvellas CJ, Fortune BE, Mahmud N, et al. Effect of the clinical course of

acute-on-chronic liver failure prior to liver transplantation on post-transplant survival. *J Hepatol*. 2020;72(3):481–488. PMID: 31669304 <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.013>

19. Kramer L, Jordan B, Druml W, Bauer P, Metnitz PG; Austrian Epidemiologic Study on Intensive Care, ASDI Study Group. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients – a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2007;35(4):1099–1104. PMID: 17334250 <http://doi.org/10.1097/01.CCM.0000259462.97164.A0>

20. Busuttil RW, Klintmalm GB, eds. *Transplantation of the liver*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 89–112, 185–210.

21. Dancygier H. *Clinical hepatology: principles and practice of Hepatobiliary Diseases: Vol. 2*. Springer Berlin, Heidelberg; 2010.

22. Hassan J, Khan S, Zahra R, Razaq A, Zain A, Razaq L, et al. Role of procalcitonin and C-reactive protein as predictors of sepsis and in managing sepsis in postoperative patients: a systematic review. *Cureus*. 2022;14(11):e31067. PMID: 36475186 <http://doi.org/10.7759/cureus.31067>

23. Millán O, Ruiz P, Orts L, Ferré P, Crespo G, Santana M, et al. Monitoring of miR-181a-5p and miR-155-5p plasmatic expression as prognostic biomarkers for acute and subclinical rejection in de novo adult liver transplant recipients. *Front Immunol*. 2019;10:873.

PMID: 31068943 <http://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00873>

24. Vega-Abellaneda S, Dopazo C, Yañez F, Soler Z, Xie Z, Canalda-Baltrons A, et al. Microbiome composition recovery after liver transplantation correlates with initial liver disease severity and antibiotics treatment. *Am J Transplant*. 2024;24(9):1623–1633. <http://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.03.038>

25. Agrawal D, Ariga KK. Letter to the editor: liver, heart, and kidney cross-talk in cirrhosis: POCUS is the focus. *Hepatology*. 2024;80(1):E17–E18. PMID: 38353571 <http://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000789>

26. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181–1247. PMID: 34599691 <http://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>

27. Yanagawa S, Tahara H, Tanaka Y, Shimizu S, Ohira M, Ide K, et al. Analysis of risk factors affecting incidence of osteoporosis and fragility fractures in liver transplant recipients. *Ann Transplant*. 2021;26:e925475. PMID: 33542170 <http://doi.org/10.12659/AOT.925475>

28. Sutti S, Tacke F. Liver inflammation and regeneration in drug-induced liver injury: sex matters! *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(5):609–613. PMID: 29545336 <http://doi.org/10.1042/CS20171313>

Информация об авторах

**Мурад Сафтарович
Новрузбеков**

д-р мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; и.о. заведующего кафедры трансплантологии и искусственных органов им. В.П. Демикова МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (Пироговский Университет); руководитель научного отдела трансплантации органов и тканей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>, novruzbekovms@sklif.mos.ru
15% – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение рукописи

**Аслан Галиевич
Балкаров**

канд. мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов им. В.П. Демикова МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (Пироговский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-1396-7048>, balkarovag@sklif.mos.ru
15% – обзор литературы по разделу биохимических маркеров

**Елена Валерьевна
Клычникова**

канд. мед. наук, заведующая научной клинико-биохимической лабораторией экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры общей патологии Института биомедицины (МБФ) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (Пироговский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>, klychnikovaev@sklif.mos.ru
10% – анализ и интерпретация данных по биохимическим параметрам

**Илья Викторович
Дмитриев**

д-р мед. наук, заведующий отделением трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов им. В.П. Демикова МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (Пироговский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-5731-3310>, dmitrieviv@sklif.mos.ru
10% – обзор и анализ литературы по клиническим аспектам

**Борис Иванович
Яремин**

доц., канд. мед. наук, врач хирург отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов им. В.П. Демикова МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (Пироговский Университет); заведующий отделением донорства органов и тканей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-5889-8675>, yareminbi@sklif.mos.ru
20% – концепция статьи, написание текста, редактирование, финальная версия

**Екатерина Юрьевна
Аносова**

врач клинический ординатор отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; старший лаборант кафедры трансплантологии и искусственных органов им. В.П. Демикова МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (Пироговский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-0241-1298>, anosova.kate@gmail.com
10% – поиск и анализ литературы, написание текста

**Алсу Рустамовна
Ахметзянова**

студентка 3-го курса лечебного дела Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (Пироговский Университет), <https://orcid.org/0009-0002-7255-2421>
20% – сбор данных, техническое оформление рукописи

Information about the authors

Murad S. Novruzbekov	Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Acting Head of the V.P. Demikhov Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University); Head of the Scientific Department of Organ and Tissue Transplantation, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, https://orcid.org/0000-0002-6362-7914 , novruzbekovms@sklif.mos.ru 15%, scientific supervision of the study, analysis and interpretation of data, editing of the manuscript
Aslan G. Balkarov	Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the V.P. Demikhov Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), https://orcid.org/0000-0002-1396-7048 , balkarovag@sklif.mos.ru 15%, literature analysis, data collection, writing sections of the manuscript
Elena V. Klychnikova	Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Research Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of General Pathology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), https://orcid.org/0000-0002-3349-0451 , klychnikovaev@sklif.mos.ru 10%, concept and design of the study, analysis of laboratory biomarkers
Ilya V. Dmitriev	Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the V.P. Demikhov Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), https://orcid.org/0000-0002-5731-3310 , dmitrieviv@sklif.mos.ru 10%, data collection, manuscript editing, statistical analysis
Boris I. Yaremin	Assoc. Prof., Cand. Sci. (Med.), Surgeon of the Department of Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the V.P. Demikhov Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University); Head of the Organ and Tissue Donation Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, https://orcid.org/0000-0001-5889-8675 , yareminbi@sklif.mos.ru 20%, study concept, literature collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version
Ekaterina Yu. Anosova	Clinical Resident of the Department of Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Senior Laboratory Assistant of the V.P. Demikhov Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), https://orcid.org/0000-0002-0241-1298 , anosova.kate@gmail.com 10%, literature search and analysis, preparation of illustrations, technical design of the manuscript
Alsu R. Akhmetzyanova	3 rd year Student of the Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), https://orcid.org/0009-0002-7255-2421 20%, data processing, technical design of the manuscript

Статья поступила в редакцию 10.06.2025;
одобрена после рецензирования 24.06.2025;
принята к публикации 29.09.2025

The article was received on June 10, 2025;
approved after reviewing on June 24, 2025;
accepted for publication on September 29, 2025