

Бактериальные и грибковые инфекционные осложнения ближайшего и раннего периода трансплантации

И.А. Курмуков

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Илдар Анварович Курмуков i_a_kurmukov@list.ru

В обзоре представлены данные об изменении спектра бактериальных и грибковых инфекционных осложнений раннего посттрансплантационного периода, происходящем в последнее время. Приведено обсуждение некоторых причин этого изменения. Появление полирезистентных штаммов возбудителей инфекционных осложнений требует проведения эпидемиологических исследований спектра возбудителей нозокомальных инфекций в конкретных центрах трансплантации органов и медицинских учреждениях, в которых находятся потенциальные доноры органов. Перитрансплантационная антибиотикопрофилактика и эмпирическая антибиотикотерапия должны основываться либо на результатах таких исследований, либо на комбинированном применении антибиотиков, «перекрывающих» спектр наиболее опасных возбудителей.

Ключевые слова: аллотрансплантация, инфекционные осложнения, полирезистентные штаммы

Bacterial and fungal infectious complications in the immediate and early periods of transplantation

I.A. Kurmukov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The review presents data on the recent change in the spectrum of bacterial and fungal infectious complications in the early posttransplantation period. It discusses some reasons for this change. The emergence of multidrug-resistant strains of infectious complications requires epidemiological studies of the spectrum of nosocomial pathogens at the specific organ transplant centers and health care facilities where potential organ donors are present. Peritransplantation antibiotic prophylaxis and empiric antibiotic therapy should be based on either the results of these studies or the combined use of antibiotics that overlap the spectrum of the most dangerous causative agents.

Key words: allotransplantation, infectious complications, multidrug-resistant strains

Трансплантация органов становится сегодня во всем мире не только единственно радикальным, но и основным методом лечения пациентов с терминальными нарушениями функции почек, печени, легких и сердца, а аллотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток — ТГСК (после высокодозной химиотерапии) — важнейшим компонентом лечения некоторых опухолевых заболеваний. К сожалению, неизбежным побочным эффектом используемой в настоящее время медикаментозной иммуносупрессии, необходимой для подавления реакции отторжения трансплантированных аллогенных органов и тканей, является нарушение противoinфекционного и противоопухолевого иммунитета. Благодаря использованию современных препаратов-иммуносупрессантов отмечено значительное снижение потери трансплантатов вследствие возникновения реакций отторжения и увеличение продолжительности жизни больных, однако одновременно зафиксировано снижение резистентности пациентов — реципиентов аллогенных органов (и тканей) к оппортунистическим и другим инфекциям, повлекшее за собой некоторый рост числа инфекционных осложнений (ИО) и изменение их спектра. При этом как в ближайшем, так и в ран-

нем посттрансплантационном периоде возросло значение грибковых и бактериальных инфекций [1, 2].

В начальный период развития трансплантации органов возможности лекарственной иммуносупрессии были ограничены небольшим набором препаратов (который включал азатиоприн, ингибиторы кальциневрина и глюкокортикостероиды) и определенными стандартными схемами их назначения. Вполне определенными и предсказуемыми были и ИО посттрансплантационного периода [2].

Изменение спектра ИО в последние 10–15 лет связано отчасти с возможностью осуществления эффективной профилактики некоторых типичных инфекций посредством вакцинации [3] или применения антимикробных препаратов, отчасти — с более выраженной и длительной иммуносупрессией, достигаемой благодаря использованию новых иммуносупрессантов и их сочетаний. Так, рутинная длительная профилактика сульфаметоксазол-триметопримом (бисептол) позволила уменьшить значение *Pneumocystis jirovecii* (ранее называвшегося *P. carinii*). Вместе с тем в спектре ИО, возникающих в посттрансплантационном периоде, возросла этиологическая роль бактерий и грибов. К сожалению, в полном соответствии с общей тенденцией

современной интенсивной терапии высокими темпами увеличивается частота выявления в посттрансплантационном периоде полирезистентных штаммов бактерий и грибов [2, 4, 5].

Диагностика бактериального или грибкового ИО после трансплантации представляет определенные трудности. Клиническая картина ИО у пациента с медикаментозной иммуносупрессией может не соответствовать привычному течению заболевания у больных без иммуносупрессии ни по выраженности отдельных симптомов (например, лихорадки или лейкоцитоза), ни по скорости развития тяжелых осложнений. Некоторые симптомы ИО требуют проведения дифференциальной диагностики с реакцией отторжения трансплантата. При этом стандартные дополнительные лабораторные или инструментальные исследования не всегда помогают. Например, обычное рентгеновское исследование легких может оказаться малоинформативным при грибковой или пневмоцистной пневмонии, а стандартная диагностика грибковых ИО (определение маннанов и галактоманнанов крови) — неинформативной из-за приема пациентом антибактериальных или иммуносупрессивных препаратов. Из-за увеличения частоты выявления полирезистентной флоры и микст-инфекции даже при очевидно инфекционном характере осложнения (например, при рентгенологически подтвержденной пневмонии) для проведения адекватного лечения необходимо микробиологическое исследование.

Стратегия профилактики и лечения ИО посттрансплантационного периода основана на нескольких ключевых моментах [6]. Во-первых, это вероятный источник инфицирования: возникновение ИО после трансплантации может быть связано с предтрансплантационной инфицированностью реципиента, инфицированием донорского органа (или тканей), наличием госпитальной (нозокомиальной) или внебольничной инфекции. Во-вторых, это сроки развития посттрансплантационных осложнений. С точки зрения времени возникновения ИО после органной трансплантации общепринято выделить 3 периода: ближайшего (первый месяц после осуществления трансплантации), раннего (со второго месяца до полугодия) и отдаленного (позднее первого полугодия). Такое разделение посттрансплантационного периода позволяет учитывать как различное влияние фактора источника инфицирования (например, в ближайшем и раннем периодах после трансплантации можно ожидать развития ИО, связанных с активацией инфекции реципиента, возникновением инфекции, полученной с донорским органом, госпитальной инфекции; появление ИО в поздние сроки обычно обусловлено наличием внебольничной инфекции), так и изменение иммунологической толерантности, происходящее под влиянием лекарственной иммуносупрессии. При аллогенной ТГСК принято выделять 2 периода: до 4 мес (120 дней) после ее проведения, когда определяющими в развитии ИО факторами являются лейкопения и выраженная

иммуносупрессия, и позднее 120 дней (в этот период в структуре ИО главную роль играют внебольничные инфекции). Третий ключевой фактор профилактики ИО в посттрансплантационном периоде — учет выраженности иммуносупрессии у конкретного реципиента: чем более выражена иммуносупрессия (что может быть связано как с неблагоприятным взаимодействием иммуносупрессантов с другими постоянно или время от времени принимаемыми лекарственными препаратами, так и с необходимостью усиления иммуносупрессии из-за возможного возникновения реакции отторжения), тем выше вероятность развития у пациента ИО. Четвертый чрезвычайно важный фактор профилактики ИО (особенно в отдаленном периоде трансплантации) — учет бытовых и социальных особенностей: даже при весьма умеренной лекарственной иммуносупрессии было бы наивным рассчитывать на отсутствие ИО у реципиента, не соблюдающего правил личной гигиены, имеющего периодический контакт с источником инфекции или проживающего в условиях, далеких от «санитарно-эпидемического благополучия».

Длительность предтрансплантационного периода, как правило, позволяет провести подробное обследование потенциального реципиента, включающее серологическое исследование крови для выявления вирусов гепатита, ретровирусных инфекций, герпес-вирусов и цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр; инструментальное и лабораторное обследование, позволяющее диагностировать туберкулез, сифилис, грибковое или паразитарное поражение и т.д. Активное лечение потенциального реципиента в подавляющем большинстве случаев способствует проведению эрадикации потенциальных возбудителей ИО уже на предтрансплантационном этапе. В связи с этим возникновение посттрансплантационных ИО, вызванное реактивацией хронической микробной инфекции реципиента, встречается достаточно редко и в большинстве случаев обусловлено субъективными факторами.

В противоположность этому обследование донора нередко ограничено как материально-техническим оснащением клиники, так и временем проведения, а возможные возбудители ИО не ограничиваются списком стандартно определяемых у потенциального донора инфекционных агентов. Инфекция может быть передана реципиенту органа даже от, казалось бы, чрезвычайно хорошо и всесторонне обследованного донора. Пример такой передачи грибковой инфекции приводят N.J. Mueller и соавт. [7]. В данной работе отражен целый ряд проблем, требующих разрешения при возникновении ИО в посттрансплантационном периоде: сложности выявления инфекции у донора (даже при тщательном его обследовании) и осуществления диагностики конкретного инфекционного поражения, возможность наличия микст-инфекции, стремительное прогрессирование ИО на фоне иммуносупрессии и при неадекватной антибиотикопрофилактике, необходимость проведения длительной антибиотикопрофилактики

при обнаружении высокого риска развития инфекционного поражения. Мультиорганный забор органов (две почки, печень, легкие и островковые клетки поджелудочной железы) был проведен у 24-летнего донора, погибшего от внутримозгового кровоизлияния через 9 дней после трансплантации ему сердца. Реципиентка одной из почек была выписана из клиники на 28-е сутки после выполнения трансплантации с удовлетворительной функцией трансплантата (клиренс креатинина к этому времени составлял у нее 19 мл/мин). На 40-й день после осуществления трансплантации в связи с выраженной общей слабостью и развитием диареи пациентка была госпитализирована повторно. Температура тела и артериальное давление больной оставались в пределах нормальных значений, однако при лабораторном обследовании у нее были выявлены выраженный лейкоцитоз ($35 \times 10^3/\text{мкл}$), повышение С-реактивного белка, лейкоцитурия. Пациентке немедленно начали проведение эмпирической антибактериальной терапии пиперациллином-тазобактамом, что было вполне адекватным обнаруженному в моче энтерококку (в титре $>10^5/\text{л}$). В связи с симптомами постренальной обструкции, появившимися у больной через 3 дня после повторной госпитализации, ей была проведена цистоскопия, при которой в мочевом пузыре обнаружили флотирующие массы. При микроскопическом исследовании флотирующих масс выявлено наличие гифов грибов (диагноз аспергиллеза был затем подтвержден методом полимеразной цепной реакции — ПЦР и ростом *Aspergillus fumigatus* при посеве мочи). Немедленно начатая терапия липосомальным амфотерицином В оказалась безуспешной, и на 46-е сутки после трансплантации была проведена нефрэктомия. При морфологическом исследовании в почке обнаружены множественные абсцессы, посев содержимого которых дал рост *Aspergillus fumigatus*. После выполнения нефрэктомии пациентке отменили прием амфотерицина и назначили вориконазол (внутрь, по 200 мг 2 раза в день), что на фоне проводимого гемодиализа позволило поддерживать адекватное содержание препарата в крови (при средней концентрации вориконазола 3 мг/л преддиализный уровень повышался до 4 мг/л, постдиализный составлял 2,4 мг/л) и способствовало в последующем нормализации уровня галактоманна в крови. Развитие аспергиллеза в ближайшем посттрансплантационном периоде у одной из реципиенток послужило поводом для проведения дополнительного обследования других реципиентов органов того же донора и пересмотра аутопсийного материала самого донора. При пересмотре аутопсийного материала донора был диагностирован инвазивный аспергиллез (поражение головного мозга *Aspergillus fumigatus*, вызвавшее фатальное кровоизлияние). К тому времени (48 сут после трансплантации) клинические или лабораторные признаки аспергиллеза присутствовали еще у 2 реципиентов (у реципиента второй почки и у пациентки, получившей клетки поджелудочной железы);

реципиент легких погиб в первые сутки после выполнения операции от возникновения гемодинамических нарушений; у реципиента печени признаки наличия аспергиллезной инфекции отсутствовали. Реципиентам почки и печени было назначено применение вориконазола (внутрь, по 200 мг 2 раза в день) в течение 10 и 5 мес соответственно, реципиентке клеток поджелудочной железы, получавшей иммуносупрессию сиролимусом, — 3-месячный курс лечения итраконазолом (одновременное использование вориконазола и сиролимуса было противопоказано, так как вориконазол приводит к значительному увеличению концентрации сиролимуса в плазме). Ни у одного из пациентов развития аспергиллеза в дальнейшем не зарегистрировано [7].

Инвазивные микозы

При осуществлении аллогенной ТГСК или после трансплантации легких инвазивный аспергиллез поражает 15–35% реципиентов [8] и становится существенным отрицательным фактором прогноза выживаемости. Однако в целом в раннем периоде трансплантации органов инвазивный аспергиллез выявляют нечасто. Так, А. Minari и соавт. [9], проанализировавшие результаты 2046 трансплантаций, обнаружили развитие инвазивного аспергиллеза всего у 33 (1,6%) реципиентов. Считается, что развитие этого системного микоза характерно для выраженной (например, вследствие пульс-терапии, проведенной по поводу реакции отторжения трансплантата) или длительно протекающей (около половины всех случаев инвазивного аспергиллеза диагностируется позднее первого года после осуществления трансплантации) иммуносупрессии. По данным эпидемиологического анализа, проведенного по результатам трансплантаций органов, выполненных в период с марта 2004 г. по сентябрь 2007 г. в 17 центрах США [10], инвазивный аспергиллез составил всего четверть всех инвазивных микозов, выявленных у реципиентов. В 59% случаев причиной возникновения инвазивного микоза были грибы рода *Candida* — это наиболее частый вариант инвазивного микоза после аллогенной трансплантации органов (за исключением трансплантации легких). При этом исследователи подчеркивают возрастающую роль кандидозов, обусловленных *Candida non-albicans* (53,6% всех инвазивных кандидозов). Факторами, оказавшими наибольшее влияние на увеличение летальности при развитии инвазивных микозов после трансплантации, были наличие у пациента недостаточности функции жизненно важного органа, нейтропения и необходимость применения глюкокортикостероидов.

Грамотрицательные возбудители ИО

Несмотря на профилактическое применение антибиотиков широкого спектра действия и теоретически обоснованные опасения возникновения «эпидемии грамположительной оппортунистической инфекции», наиболее распространенной причиной развития сеп-

сиса (и бактериемии) у пациентов после трансплантации органов остаются грамотрицательные возбудители [11, 12]. При этом в этиологии посттрансплантационных ИО значительно возросла роль полирезистентных (т.е. устойчивых к воздействию более чем двух групп антибактериальных препаратов) штаммов. Эта тенденция отмечается на протяжении последних 10–15 лет; неэффективная первичная эмпирическая антибактериальная терапия сепсиса у пациента с иммуносупрессией значимо ухудшает непосредственный прогноз, что в целом и обуславливает 50% летальность при развитии септического шока в посттрансплантационном периоде [12]. Полирезистентные штаммы представляют серьезную проблему не только в развитых странах, где антибиотики широкого спектра действия применяют уже давно и часто. Так, S.H. Shi и соавт. [13] в ходе проведения анализа результатов четырехлетней (2003–2006) работы трансплантационного центра в КНР выявили в раннем посттрансплантационном периоде 225 эпизодов развития грамотрицательной бактериемии у 152 (32%) из 475 реципиентов печени, причем в 56,3% (!) случаев возникновение этой бактериемии было обусловлено полирезистентными штаммами. В данном исследовании на долю эпизодов бактериемии, вызванной грамотрицательными бактериями, пришлось 69,7%. Наиболее частыми грамотрицательными возбудителями ИО были *Stenotrophomonas maltophilia* (14,9% всех эпизодов бактериемии), *Enterobacteriaceae* (13%), *Ochobactrum anthropi* (10,8%), *Pseudomonas* (10,2%) и *Acinetobacter baumannii* (9,9%). Анализ, проведенный авторами, показал, что в возникновении бактериемии, вызванной грамотрицательными бактериями, наибольшую роль играют предшествующая трансплантации антибиотикотерапия, повторные хирургические вмешательства, послеоперационные ИО (внутрибрюшная инфекция) и эпизоды отторжения трансплантата. Наилучшей эффективностью при *Stenotrophomonas maltophilia* сопровождалось назначение триметоприм-сульфаметаксазола, при *Enterobacteriaceae* и *O. anthropi* — имипенем-циластатина, а при *Pseudomonas* и *Enterobacteriaceae* — продуцентах беталактамаз широкого спектра действия — пиперациллин-тазобактама или цефтазидима. Все применявшиеся в этом исследовании антибиотики оказались малоэффективны против *Acinetobacter baumannii*.

Грамположительные возбудители ИО

Считается, что в настоящее время возникновение около половины ИО у пациентов, находящихся в отделениях реанимации, вызвано грамположительными бактериями. Ведущее этиологическое значение имеют *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*), *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. Для полирезистентных госпитальных штаммов именно этих грамположительных бактерий характерно быстрое распространение. Так, метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA) составляют до половины всех культур золотистого стафилококка,

выделяемого при проведении микробиологических исследований в отделениях реанимации Западной Европы и США [14], и характеризуются устойчивостью к оксациллину, перекрестной устойчивостью к β -лактамам антибиотикам (в том числе защищенным пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам) и нередко — устойчивостью к аминогликозидам, макролидам, линкозамидам, тетрациклинам, фторхинолонам. Штаммы золотистого стафилококка с промежуточной чувствительностью к ванкомицину (VISA) и устойчивые к его действию (VRSA), по счастью, пока еще не слишком распространены [15]. Значительно хуже обстоит дело с чувствительностью к действию ванкомицина энтерококков: около 5% штаммов, выделяемых от больных в отделениях реанимации Франции [16], более 30% — в Греции [17] и от 25 до 35% — в США устойчивы к действию ванкомицина (VRE) [18]. К тому же энтерококки, являющиеся частью нормальной флоры желудочно-кишечного тракта и наружных половых органов женщин, способны быстро колонизировать даже недолго контактировавшего с ними пациента, могут переноситься медицинскими работниками (на одежде, руках), сравнительно устойчивы к внешним факторам и долго живут на поверхностях (вне человеческого организма) [19]. У $\geq 50\%$ людей колонизация (в абсолютном большинстве случаев бессимптомная) сохраняется на протяжении более полугода [20]. Главным фактором риска развития ИО, обусловленных VRE, служит длительное проведение терапии ванкомицином у пациентов с иммуносупрессией [21], а высокая летальность при этом (так, S.L. Orloff и соавт. в 1999 г. сообщали о 73% летальности реципиентов печени при возникновении ИО, обусловленных VRE [22], а E.M. Mascini и соавт. в 2003 г. — о 82% годичной летальности реципиентов, инфицированных VRE, при 86% годичной выживаемости неинфицированных [23]) связана с запоздалым назначением эффективной антибактериальной терапии [24, 25]. Альтернативой ванкомицину в последнее десятилетие стал линезолид (зивокс), проявляющий высокую активность против стафилококков, в том числе резистентных к метициллину (оксациллину), VISA и VRSA, а также против энтерококков, включая штаммы, устойчивые к ванкомицину. Лучший профиль токсичности линезолида по сравнению с ванкомицином, меньшая зависимость его выведения от функции почек и печени и положительные результаты нескольких сравнительных (в том числе фармакоэкономических) исследований по применению линезолида у пациентов после аллогенных трансплантаций стали поводом для широкого применения препарата у реципиентов как кроветворных стволовых клеток, так и донорских органов [26–28]. В последнее время отмечено также появление новых антибиотиков, характеризующихся высокой эффективностью в отношении важнейших грамположительных возбудителей ИО [29].

Заключение

Изменения, происходящие в медицине вообще и в трансплантологии в частности (продолжающееся селекционное давление антибиотиков и нарушение в связи с этим резистентности возбудителей ИО, появление новых эффективных иммуносупрессантов, использование в трансплантологии режимов длительной противомикробной профилактики или вакцинации и др.), приводят к изменению спектра возбудителей ИО в раннем периоде после выполнения трансплантации органов. Назначение перитрансплантационной антибиотикопрофилактики и эмпирической анти-

биотикотерапии должно основываться, по-видимому, не только на результатах обследования конкретного пациента, но и на данных эпидемиологических исследований, проводимых на базе конкретных центров трансплантации и медицинских учреждений, в которых осуществляют лечение потенциальных доноров органов. В этом смысле опыт зарубежных центров и результаты исследований, выполненных на их базе, служат ориентиром, обозначающим общую тенденцию изменения спектра возбудителей ИО, но никак не исключая необходимость проведения подобных исследований в нашей стране.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Candel F.J., Grima E., Matesanz M. et al. Bacteremia and septic shock after solid-organ transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:4097–9.
2. Fishman J.A. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601–14.
3. Danzinger-Isakov L., Kumar D.; AST infectious diseases community of practice. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transpl* 2009;9(Suppl 4):258–62.
4. Kotloff R.M., Vivek N.A., Crawford S.W. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:22–48; 357:2601–14.
5. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS). System report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470–85.
6. Parasuraman R., Samarapungavan D., Venkat K.K. Updated principles and clinical caveats in the management of infection in renal transplant recipients. *Transpl Rev* 2010;24:43–51.
7. Mueller N.J., Weisser M., Fehr T. et al. Donor-derived aspergillosis from use of a solid organ recipient as a multiorgan donor. *Transpl Infect Dis* 2010;12:54–9.
8. Sole A., Salavert M. Fungal infections after lung transplantation. *Transpl Rev* 2008;22:89–104.
9. Minari A., Husni R., Avery R.K. et al. The incidence of invasive aspergillosis among solid organ transplant recipients and implications for prophylaxis in lung transplants. *Transpl Infect Dis* 2002;4(4):195–200.
10. Neofytos D., Fishman J.A., Horn D. et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2010;12:220–9.
11. Singh N., Wagener M.M., Obman A. et al. Bacteremias in liver transplant recipients: shift toward gram-negative bacteria as predominant pathogens. *Liver Transpl* 2004;10:844–9.
12. Candel F.J., Grima E., Matesanz M. et al. Bacteremia and septic shock after solid-organ transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:4097–9.
13. Shi S.H., Kong H.S., Xu J. et al. Multidrug resistant gram-negative bacilli as predominant bacteremic pathogens in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2009;11:405–12.
14. Methicillin (oxacillin)-resistant staphylococcus aureus (MRSA) among ICU patients. Centers for Disease Control and Prevention, 1995–2004.
15. Cetinkaya Y., Falk P., Mayhall C.G. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:686–707.
16. Boisivon A., Thibault M., Leclercq R. et al. Colonization by vancomycin-resistant enterococci of the intestinal tract of patients in intensive care units from French general hospitals. *Clin Microbiol Infect* 1997;3:175–9.
17. Metallidis S., Chatzidimitriou M., Tsona A. et al. Vancomycin-resistant enterococci, colonizing the intestinal tract of patients in a university hospital in Greece. *Braz J Infect Dis* 2006;10:179–84.
18. Hautemaniere A., Hunter P.R., Diguio N. et al. A prospective study of the impact of colonization following hospital admission by glycopeptide-resistant Enterococci on mortality during a hospital outbreak. *Am J Infect Control* 2009;37:746–52.
19. Wendt C., Wiesenthal B., Dietz E., Ruden H. Survival of vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococci on dry surfaces. *J Clin Microbiol* 1998;36:3734–6.
20. Shay D.K., Maloney S.A., Montecalvo M. et al. Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. *J Infect Dis* 1995;172:993–1000.
21. Cookson B.D., Macrae M.B., Barrett S.P. et al. Guidelines for the control of glycopeptide-resistant enterococci in hospitals. *J Hosp Infect* 2006;62:6–21.
22. Orloff S.L., Busch A.M., Olyaei A.J. et al. Vancomycin-resistant Enterococcus in liver transplant patients. *Am J Surg* 1999;177:418–22.
23. Mascini E.M., Jalink K.P., Kamp-Hopmans T.E. et al. Acquisition and duration of vancomycin-resistant enterococcal carriage in relation to strain type. *J Clin Microbiol* 2003;41:5377–83.
24. Hagen E.A., Lautenbach E., Olthoff K., Blumberg E.A. Low prevalence of colonization with vancomycin-resistant enterococcus in patients with awaiting liver transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:902–5.
25. McNeil S.A., Malani P.N., Chenoweth C.E. et al. Vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in liver transplant candidates and recipients: a prospective surveillance study. *Clin Infect Dis* 2006;15:195–203.
26. Avery R., Kalaycio M., Pohlman B. et al. Early vancomycin-resistant enterococcus (VRE) bacteremia after allogeneic bone marrow transplantation is associated with a rapidly deteriorating clinical course. *Bone Marrow Transpl* 2005;35:497–9.
27. Dubberke E.R., Hollands J.M., Georgantopoulos P. et al. Vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections on a hematopoietic stem cell transplant unit: are the sick getting sicker? *Bone Marrow Transpl* 2006;38:813–9.
28. Hogan H.L., Hachem R.Y., Neuhauser M. et al. Clinical experience of linezolid in bone marrow transplantation patients. *J Pharm Pract* 2010; doi:10.1177/0897190009358773.
29. Canton R., Ruiz-Garbajosa P., Chaves R.L., Johnson A.P. A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence? *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1126–36.