

Бактериальные осложнения после трансплантации печени. Перспективы дальнейших исследований

У.Р. Салимов✉, А.Е. Щерба, О.О. Руммо

ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии»,
220045, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, д. 8

✉ Автор, ответственный за переписку: Умид Равшанович Салимов, канд. мед. наук, докторант отделения трансплантации МНПЦ хирургии трансплантологии и гематологии, ussalimov@gmail.com

Аннотация

В данной статье представлен обзор современной литературы, посвященный бактериальным осложнениям раннего посттрансплантационного периода и перспективным направлениям изучения бактериальной флоры у пациентов после трансплантации печени. Учитывая сложность и «многогранность» проблемы, целью настоящего обзора литературы выступало обобщение сведений о сохраняющейся актуальности бактериальных осложнений, а также современных и перспективных направлениях их диагностики. В этой связи в работе описываются проблемы возникновения, распространения и патогенеза различных видов бактериальных осложнений, рассмотрены имеющиеся на сегодняшний день концепции влияния различных видов бактериальных осложнений на результаты трансплантации печени. Приведен обзор результатов исследований пациентов с развившейся в посттрансплантационном периоде вентилятор-ассоциированной пневмонией. Представлен анализ гипотезы развития бактериальных осложнений с позиции микробиомного воздействия на билиарное дерево. Проведен анализ научных работ, основанных на сравнительно новом концептуальном подходе изучения результатов научных исследований с использованием методики машинного обучения. В качестве основных осложнений бактериального характера в данной статье была выбрана так называемая в номенклатуре CDC – «Большая Четверка». Однако катетер-ассоциированные бактериальные осложнения, патогенез развития которых на сегодняшний день является достаточно изученным, были заменены на сравнительно новую группу осложнений – бактериобилию.

В статье также приведены собственные краткие статистические данные, собранные в рамках исследования NCT04281797. Собственная когорта состояла из 57 пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени от посмертного донора. В нашем исследовании наиболее частым бактериальным осложнением раннего послеоперационного периода была инфекция области хирургического вмешательства. Наиболее частым возбудителем бактериальной инфекции выступала *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus spp.*

Ключевые слова: трансплантация печени, бактериальные инфекции, пневмония, урогенитальная инфекция, бактериобилия, бактериемия

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Салимов У.Р., Щерба А.Е., Руммо О.О. Бактериальные осложнения после трансплантации печени. Перспективы дальнейших исследований. *Трансплантология*. 2023;15(2):238–250. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-2-238-250>

Bacterial complications after liver transplantation. Promising directions for further research

U.R. Salimov✉, A.E. Shcherba, O.O. Rummo

Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology,
8 Semashko St., Minsk 220045 Republic of Belarus

✉Corresponding author: Umid R. Salimov, Cand. Sci. (Med.), Doctoral Researcher of the Transplantation Department,
Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, ussalimov@gmail.com

Abstract

This article is presented in form of a current literature review on bacterial complications of the early post-liver transplantation period and promising areas for studying the effect of bacterial flora in patients after liver transplantation. The paper describes the problem of the emergence, spread, and pathogenesis of various bacterial complications, as well as current concepts of various bacterial complication's impact on the results of liver transplantation. The results of ventilator-associated pneumonia in patients after liver transplantation are given. A theoretical analysis of bacterial complications from the standpoint of microbiota effects on the biliary tree was carried out. The review also highlights a relatively new conceptual approach in examining the results of scientific research using the "Machine Learning Method". The so-called CDC "Big Four" was chosen as the main infectious nomenclature in this article. However, catheter-associated bacterial complications, which pathogenesis has been sufficiently studied to date, have been replaced by a relatively new group of complications – bacteriobilia. This review also contains a brief statistical data collected in the frames of the NCT04281797 study. Own cohort data consisted of 57 patients who underwent orthotopic liver transplantation from a post-mortem donor. Surgical site infection was the most common bacterial complication of the early postoperative period. The most common causative agent of bacterial infection was *Klebsiella pneumoniae* and *Enterococcus*.

Keywords: liver transplantation, bacterial complications, pneumonia, urogenital infection, bacteriobilia, bacteremia

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

For citation: Salimov UR, Shcherba AE, Rummo OO. Bacterial complications after liver transplantation. Promising directions for further research. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(2):238–250. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-2-238-250>

АБП – алкогольная болезнь печени
АИГ – аутоиммунный гепатит
АФС – антифосфолипидный синдром
ВАП – вентиляционно-ассоциированная патология
ВГ – вирусный гепатит
ВПХ – внутрипеченочный холестаз II типа
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИК – инфекция кровотока
ИМТ – инфекция мочеполового тракта
ОПН – острая печеночная недостаточность
ПБЦ – первичный билиарный цирроз
ПСХ – первичный склерозирующий холангит
ТП – трансплантация печени
ФНГ – фокальная нодулярная гиперплазия
ЦП – цирроз печени

Введение

За последние десятилетия в области трансплантологии был совершен колоссальный прорыв, и трансплантационная гепатология вышла далеко за рамки экспериментальной хирургии. Сегодня 5-летняя выживаемость после трансплантации печени (ТП) по разным источникам достигает 85–96% [1–6]. Тем не менее, осложнения, возникающие в раннем послеоперационном периоде, существенно усугубляют течение периода реконвалесценции, нередко являясь причинами повторных госпитализаций, дисфункции трансплантата, дальнейшей инвалидизации и смертности [7–9].

Известно, что инфекционные осложнения занимают существенное место среди причин, ухудшающих течение естественного послеоперационного периода. Среди них наиболее значимыми и частными являются осложнения бактериального характера, в особенности вызываемых мультирезистентными штаммами, частота возникновения которых варьирует в широких пределах, от 19 до 33% в течение первых 100 дней после ТП [10–14]. Инфекционные осложнения по-прежнему остаются одной из главных причин заболеваемости и смертности пациентов, которым выполнена пересадка печени. Так, в исследовании, проведенном R. Shepherd et al. в 2008 году и включавшем в себя анализ результатов более

2000 трансплантаций печени, больше половины смертельных исходов после ТП были обусловлены именно инфекционными осложнениями [15, 16]. В свою очередь W. Zhang et al. в своем анализе, основанном на 499 историях болезни пациентов перенесших ТП и опубликованном в журнале “Annals of Transplantation” в 2020 году, отметил наличие хотя бы одного эпизода бактериальной инфекции у 39,3% пациентов, обозначив бактериальные осложнения как лидирующую причину смертности после ТП [9].

Указанный факт говорит о том, что несмотря на наличие большого количества антибактериальных препаратов, повышение требований к их рациональному назначению и более детальный подбор рациональной антибиотикотерапии, проблема бактериальных осложнений по-прежнему остается крайне актуальной [12, 17–20]. Указанная тенденция напрямую связана с наличием мультирезистентной флоры, расширением пула донорских органов, в том числе за счет маргинальных трансплантатов, а также увеличением хирургической активности трансплантационных центров. Совершенствование хирургической и анестезиолого-реанимационной помощи позволило проводить ТП пациентам даже с глубокой декомпенсацией и многочисленными факторами риска развития инфекционных осложнений [17].

К примеру, в недавнем исследовании, проведенном в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, частота инфекционных осложнений после ТП была диагностирована у 65,1% пациентов в 2014 году, у 59,5% в 2015 году и у 49,3% в 2016 году. И хотя в течение 3 лет наблюдалась некоторая тенденция к снижению частоты возникновения инфекционных осложнений после ТП, статистически значимых различий по сообщению авторов достигнуто не было. В свою очередь в исследовании, проведенном там же в 2018 году, частота инфекционных осложнений составила уже 56,5% [21].

В этой связи становится очевидным, что в современной хирургии очень важно решить проблему предупреждения развития инфекций, в том числе госпитальной, которая по-прежнему является триггерным механизмом развития тяжелых послеоперационных осложнений [17]. Кроме того, все больше исследований последних лет указывают на значимость кишечной микробиоты и так называемой печеночно-интестинальной оси (gut-liver axis), дисбаланс в системе которой рассматривается в качестве независимого

источника развития инфекционных осложнений после ТП [11, 22].

Существенно усугубляет ситуацию и тот факт, что пациенты после ТП являются крайне восприимчивыми к бактериальной инфекции, во многом за счет таких факторов, как иммуносупрессивная терапия, инвазивная вентиляция легких, низкий нутритивный статус пациентов, ранее проведенные и (или) повторные хирургические вмешательства, наличие саркопении и многих других [16, 23]. Следует также учесть, что сама ТП, являясь объемным вмешательством на органах гепатобилиарной системы, значительно повышает риски развития тяжелых бактериальных осложнений [12, 24]. К тому же типовая и видовая когорта бактериальных осложнений претерпевает значительные изменения, связанные со временем их возникновения после перенесенной ТП [25].

Известно, что осложнения инфекционного характера условно принято разделять на три группы: ранние (до 3 месяцев), поздние (3–6 месяцев) и отдаленные (более 6 месяцев). Так, известно, что в первый месяц после операции большинство инфекционных осложнений, включая бактериальные, сопряжены с самими оперативным лечением и представлены раневой инфекцией, внутрибрюшной инфекцией, связанной с раневым каналом, посттрансплантационной пневмонией, инфекцией мочеполового тракта, бактериальной контаминацией кровотока [18]. Несмотря на то что согласно этиологическому фактору и патогенетическому течению, бактериальные осложнения, возникающие после ТП, не сильно отличаются от тех же осложнений, возникающих после других абдоминальных операций, а сопутствующие заболевания, иммуносупрессия и сложность самого вмешательства неизбежно ведут к увеличению частоты их возникновения, более тяжелому течению и повышенному риску летальности [12, 17]. При этом большинство бактериальных осложнений вызваны нозокомиальной инфекцией или же собственной флорой реципиента, претерпевшей изменения физиологической биосреды своего существования в компрометированном патологическим состоянием организме, а также на фоне необходимой длительной бактериальной и иммуносупрессивной терапии [26, 27].

В свою очередь многочисленные современные исследования указывают на то, что наибольшая частота бактериальных осложнений приходится именно на этот период [3, 12, 17, 28]. Так, в

исследовании, проведенном E. Gabrino et al., было показано, что частота ранних бактериальных осложнений в первый месяц после операции в 31 раз выше, чем в последующие временные промежутки [29].

В ходе следующего периода, условно длящегося от 3 до 6 месяцев после перенесенной ТП, более часто наблюдается манифестация оппортунистических инфекций, при этом ведущую роль среди факторов риска в данном периоде имеет выраженность иммуносупрессивной терапии [12, 14, 26, 30]. Так, известно, что высокие дозы последней могут приводить к развитию тяжелых инфекционно-септических осложнений [26]. Как правило, в данный период прогноз тяжести инфекционного осложнения во многом зависит от необходимости соблюдения «иммуносупрессивного баланса» в случае развития острого отторжения, требующего усиления депрессии иммунного ответа, с одной стороны, и необходимости борьбы с развивающейся инфекцией, с другой. Указанная противопоставленность лечебных подходов представляет собой крайне непростую задачу [20, 26, 31, 32].

В отдаленные же сроки после ТП бактериальные осложнения, как правило, связаны с внешними факторами, поздними билиарными стриктурами, функционированием трансплантата и сопутствующими заболеваниями реципиента.

Кроме того, течение многих инфекционных процессов у пациентов, перенесших ТП, существенно отличается от течения таковых в общей группе пациентов, в том числе перенесших даже объемные хирургические вмешательства не трансплантационного характера. К примеру, патогномичные признаки инфильтрации легких, выявленные при рентгенографии у пациентов с пневмонией, неспецифичны при диагностике посттрансплантационной пневмонии. Инфильтративные процессы легочной ткани в данных условиях способны отражать различные нарушения – такие как например гидростатический отек легких или респираторный дистресс-синдром взрослых. Последний в некоторых случаях может сочетаться с посттрансплантационной пневмонией, маскируя ее проявления [17].

Кроме того, данная клиническая особенность посттрансплантационных пациентов во многом обусловлена применением иммуносупрессивных препаратов, «стирающих» привычные клинические проявления манифестирующего заболевания – такие как к примеру лихорадка, озноб, местные симптомы и др. [12].

Посттрансплантационная пневмония

Одним из наиболее часто встречающихся и грозных осложнений ближайшего послеоперационного периода может считаться нозокомиальная пневмония [2, 33]. Пациенты, перенесшие ТП, крайне подвержены инфекциям дыхательных путей вследствие продолжительности оперативного вмешательства, длительности использования механической вентиляции легких, иммуносупрессивной терапии, трудностей, связанных с откашливанием содержимого бронхиального дерева, по причине большого объема оперативного вмешательства [34–36].

В общей структуре внутрибольничных инфекций частота возникновения пневмонии колеблется от 20 до 47%. Большинство исследований подчеркивают критическую роль пневмонии в качестве причинного фактора посттрансплантационной заболеваемости и смертности. Так, D. Xia et al. сообщили о частоте смертности, ассоциированной с пневмонией после ТП, равной 37,5%. В исследовании S. Vozbas бактериальные инфекции верхних дыхательных путей явились причиной 45,8% смертей [37, 38].

При развитии пневмонии через 48 часов после трансплантации принято рассматривать ее как нозокомиальную пневмонию. В качестве патофизиологического пути распространения внутрибольничной пневмонии основную роль играют ингаляционный, аспирационный и гематогенный пути [17, 34].

Кроме того, рядом исследований было продемонстрировано, что увеличение продолжительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и длительности пребывания в отделении реанимации может рассматриваться в качестве самостоятельного фактора риска развития посттрансплантационной пневмонии [10, 39]. При этом стоит отметить, что наиболее типичный возбудитель госпитальной пневмонии неизвестен, поскольку при тщательном бактериологическом исследовании в 50% случаев инфекционный агент выявить не удается [17]. В то же время наиболее часто выявляемой флорой при бактериальной пневмонии являются грамм-отрицательные микроорганизмы [33, 40].

Так, L. Zhong et al., в исследовании которых было указано, что в качестве этиологического фактора посттрансплантационной пневмонии в 46% случаев выступала грамм-отрицательная флора. При этом 56% пациентов были отнесены в группу с мультирезистентной флорой [41]. Пациенты после ТП относятся к группе повы-

шенного риска развития вентиляционно-ассоциированной патологии (ВАП) [40]. Так, известно, что пациенты, находящиеся в листах ожидания, нередко имеют множественные сопутствующие заболевания, а также продолжительную ИВЛ, что существенно увеличивает риски развития ВАП. Недавнее исследование, проведенное A. Siniscalchi et al., основанное на анализе историй болезни 242 пациентов, перенесших ТП, показало, что ВАП была диагностирована у 7,4% реципиентов, при этом летальность составила 22% по сравнению с 4% у пациентов без ВАП [42].

В свою очередь среди реципиентов, оперированных на фоне глубокой декомпенсации, указанные факторы риска особенно важны, так как известно, что значение по шкале MELD выступает как самостоятельный фактор предикции развития ранней посттрансплантационной пневмонии [43]. Принимая во внимание тот факт, что в настоящее время ТП все чаще выполняется этой категории пациентов, все больше пациентов сегодня зависят от аппаратной дыхательной поддержки как в до, так и в постоперационном периоде, тем самым еще больше увеличивая частоту и вероятность развития ВАП. Так, в исследовании H. Petrowsky et al., и опубликованном в "Annals of surgery", 66% пациентов со значением по шкале MELD выше 40 баллов нуждались в вентиляции легких еще до операций [44].

В свою очередь, учитывая большую вариабельность факторов риска и их сочетаний, по-прежнему сохраняют свою острую актуальность методы прогнозирования вероятности возникновения данного грозного осложнения. С целью решения упомянутого группа исследователей во главе с C. Chen et al. в своем исследовании, законченном в 2021 году, попытались создать систему предикции развития пневмонии после ТП, используя компьютерную информационно-аналитическую систему, основанную на машинном обучении [39]. Авторы основывались на анализе результатов 786 ТП, занесенных для верификации результатов в 6 de novo созданных программных обеспечений. Верификация деятельности всех 6 программ при этом была проведена в рамках AUROC анализа, показавшего статистическую значимость проводимых исследований. В своей работе авторы пришли к выводу, что наиболее эффективной в плане предикции развития посттрансплантационной пневмонии является программа, использующая "XGBoost"-принцип, показавший, что посттрансплантационная пневмония ассоциирована с 14 независимыми характеристиками, опреде-

ленными в дооперационном периоде, среди которых: международное нормализованное отношение, гематокрит, тромбоциты, альбуминовый тест, аланинаминотрансфераза, FIB, эритроциты, протромбин, Na⁺, общий билирубин, время анестезии, длительность госпитализации (до операции), количество внутривенных влитых растворов электролитов и продолжительность оперативного вмешательства. Примечательно, что машинный метод не указал значение по шкале MELD, возраст, ассоциированные операции и другие ранее известные факторы, как на самостоятельный фактор риска развития воспаления легких [39].

И хотя исследование было основано на когорте одного центра, на наш взгляд, анализ при помощи методик машинного обучения может рассматриваться как удобный и полезный аналитический метод прогностической оценки развития посттрансплантационной пневмонии, обладающий высокой степенью статистической значимости.

Инфекция мочеполового тракта

Еще одним распространенным бактериальным осложнением после перенесенной ТП является инфекция мочеполового тракта [3, 12, 17, 45–48]. В связи с улучшением общей выживаемости после ТП увеличивается и число операций, проводимых пациентам на фоне выраженной дисфункции почек, являющейся частым осложнением хронических прогрессирующих болезней печени [48]. Как следствие, у данной категории пациентов отмечены повышенные риски развития ренальной бактериальной инфекции. Кроме того, многие применяемые сегодня иммуносупрессивные препараты обладают выраженной нефротоксичностью, также повышая риски развития инфекции мочеполового тракта (ИМТ). Учитывая высокую частоту развития этого вида осложнений, большое количество работ сегодня по-прежнему посвящены анализу факторов риска развития ИМТ, однако данные многих авторов сильно разнятся, и по-прежнему нет единой принятой концепции, отражающей типовую принадлежность факторов риска возникновения ИМТ. В то же время среди указанных факторов риска наиболее часто указываются пол, длительность госпитализации, повышенный индекс массы тела, сахарный диабет и др. [12, 31, 48]. Отдельное место занимают катетер-ассоциированные факторы риска развития ИМТ. Отмечается, что у пациентов с продленными сроками катетеризации более 24 часов риск развития ИМТ существенно повышается [2, 48].

В свою очередь большинство случаев ИМТ протекает на ранних стадиях бессимптомно, а наличие бактерий в моче от 10^3 КОЕ/мл и более подлежит обязательному исследованию крови на стерильность из-за угрозы транслокации инфекции [17].

При этом по сообщению многих исследователей применение микофенолата мофетила, тимоцитарного глобулина и наличие острого отторжения печеночного трансплантата также сопряжены с более высокими рисками развития данного вида осложнения. В исследовании, проведенном G. Pouladfar et al., и основанном на мультивариантном проспективном анализе историй болезни 485 пациентов, перенесших ТП, проводили верификацию вышеупомянутых факторов риска, таких как мужской пол, сахарный диабет, продолжительность госпитализации как прогностически значимых у пациентов, перенесших ТП. И хотя результаты исследования существенно отличались от данных других авторов, статистической значимости показано не было [48]. В свою очередь в данном исследовании грамм-отрицательная флора и, в частности, кишечная палочка, являлась доминирующим этиологическим фактором в развитии ИМТ после ТП, что совпадает с исследованиями других авторов.

Известно также, что инфекция мочевых путей является наиболее значимым источником формирования устойчивых к антибиотикам бактерий, таких как *Enterobacteriaceae*, продуцирующих β -лактамазу, ванкомицин-устойчивых энтерококков и метициллин-резистентных стафилококков [2, 49, 50]. К тому же нередко ИМТ становится источником транслокации инфекции. В исследовании M. Wagener из Университета Питтсбурга ИМТ была указана в качестве главной причины развития бактериемии у пациентов, перенесших ТП. В то же время у пациентов, перенесших ТП, наиболее частой причиной развития бактериемии была инфекция желчевыводящих путей и брюшной полости [51].

Инфекции кровотока

И хотя риски развития инфекции кровотока (ИК) присутствуют даже в отдаленных сроках после перенесенной ТП, наиболее часто она развивается в ближайшем послеоперационном периоде и, в частности, в течение первого месяца после ТП [2, 52].

Наиболее специфичными проявлениями инфекции кровотока являются гипертермия, потрясающие ознобы, изменение показателей

белой крови и нередко наличие местных проявлений, связанных с потенциальным источником инфекции. К факторам риска инфекции кровотока относятся: интраабдоминальная инфекция, необходимость повторных операций, длительное использование мочевого катетера, центрального венозного катетера, дисфункция трансплантата и острый криз отторжения [2]. При этом доминантный этиологический патоген существенно отличается в различных трансплантологических клиниках. Так, исторически кокки считались наиболее частой причиной развития бактериального инфицирования кровотока, однако в последующем среди этиологических причин была отмечена тенденция к преобладанию грамм-отрицательной флоры.

В то же время современные эпидемиологические исследования, поступающие из различных центров, указывают на сохраняющуюся важную роль грамм-отрицательной флоры [12]. К наиболее частым микробам, вызывающим ИК сегодня, можно отнести энтеробактерии, золотистый стафилококк, энтерококки и синегнойную палочку, которые в исследовании, проведенном F. Bert в госпитале Beaujon, были выявлены в 41%, 20%, 13% и 9% процентах случаев соответственно, что совпадает с данными других авторов [16, 53]. Учитывая высокую смертность у пациентов после перенесенной ТП на фоне развившейся ИК, достигающую по разным данным 38–40%, особо значимой является инфекция, вызванная мультирезистентной флорой [12, 16, 53]. Так, ИК, вызванная карбапенем-резистентной *Klebsiella pneumoniae*, как правило, всегда приводит к смертельному исходу [2].

При этом, равно как и в отношении частоты встречаемости, в последние годы отмечена тенденция увеличения грамм-отрицательной флоры в спектре мультирезистентных бактерий, вызывающих бактериемии. Так, распространенность грамм-отрицательной флоры с β -лактамазой оценивается в 13%. Во многих исследованиях отмечается и прогрессирующий рост развития мультирезистентности и среди привычных бактериальных организмов. По данным P. Ischai мультирезистентность к хинолонам была отмечена в 47%, что по мнению автора связано с проведением антибиотикопрофилактики перед ТП, а также в качестве стандартного лечения спонтанного бактериального перитонита и других сопутствующих циррозу печени инфекций. Ряд авторов сообщают, что частота выявляемости мультирезистентной флоры составляет

62,5% для *Acinetobacter baumannii*, 54% – для *Stenotrophomonas maltophilia* и 51,5% – для *Klebsiella spp.* [31, 54].

В свою очередь среди неферментирующих глюкозу грамм-отрицательных бактерий наиболее значимыми могут считаться *Pseudomonas aeruginosa* и *A. baumannii*, при диссеминации которых смертность достигала (37–50%) [13, 30, 55, 56]. Выше описаны наиболее частые «эндогенные» бактериальные осложнения, сопутствующие ТП, возникновение которых существенно отягощает прогноз посттрансплантационного периода. Однако, на наш взгляд, существует и ряд других бактериальных осложнений посттрансплантационного периода, имеющих серьезную значимость в практической трансплантологии, но которым сегодня в научной литературе уделяется недостаточное внимание.

Бактериобилия

Сама разность терминологии (бактериобилия и бактериальный холангит) во многом объясняет причину отсутствия большого количества научных работ и рандомизированных контролируемых исследований, посвященных этому вопросу, даже несмотря на то, что проблема билиарных осложнений как после родственной, так и после трупной ТП, по-прежнему занимает лидирующее место. Так, интерпретация бактериального характера холангита, по-прежнему остается затруднительной в клинической практике, основной причиной этому служит тот факт, что бактериальная контаминация билиарного дерева или бактериобилия не всегда сопровождается развитием холангита [57]. Данное утверждение стало основополагающим в исследовании, проведенном в Киото в 2018 году, авторы которого провели оценку развития холангита после трансплантации печени у 274 пациентов, разделив их на три группы: 1-ю группу составили пациенты без бактериобилии, 2-ю группу – с бессимптомной бактериобилией и 3-ю группу – с развившимся холангитом на фоне бактериобилии ($p < 0,03$). Анализ сравнения трех групп показал достаточно интересные результаты: пациенты с развившимся посттрансплантационным холангитом имели значительно худшую краткосрочную и долгосрочную выживаемость трансплантата за счет большей частоты развития его ранней дисфункции (HR 0,28; CI 95%; 0,28–0,53; $p < 0,001$). К тому же частота повторных госпитализаций пациентов по поводу рецидивирующего холангита была также значительно выше во второй и третьей

группах ($p < 0,001$). Однако статистически значимая разница в частоте потери трансплантата была отмечена только в 3-й группе ($p < 0,01$) [57].

Известно, что вертикальная направленность желчеоттока, бактериостатическая активность компонентов желчи, а также секретируемый печенью иммуноглобулин А в совокупности со слизистой оболочкой желчевыводящих путей, предотвращающей фиксацию бактерий, позволяют сохранять желчное дерево стерильным [58]. Однако нарушенный желчеотток в посттрансплантационном периоде, наличие конкрементов или сгустков в желчном дереве могут стать причиной развития бактериобилии с последующей колонизацией всего билиарного дерева. К тому же нередки случаи спонтанной миграции бактерий сквозь функционирующий сфинктер Одди, что на фоне компрометированной иммунной системы может стать преобладающей, последующей дальнейшей диссеминации бактерий. В свою очередь ряд исследований последних лет, указывающих на наличие бактерий в билиарном дереве в здоровом организме в качестве физиологического компонента, сегодня могут считаться несостоятельными. Данный факт был подтвержден на основании исследования микробиома билиарного дерева, проведенного Franchesco D'Amico в 2021 году [59]. В своем исследовании авторы проводили забор желчи из билиарного дерева у доноров печени посредством пункции общего желчного протока перед проведением забора органа и перед гепатэктомией у реципиентов печени. Примечательно, что с целью профилактики ложной интерпретации результатов или контаминации желчи авторы исключили из исследования пациентов, перенесших в анамнезе эндоскопическую ретроградную панкреатохолангиографию и (или) имевших какие-либо сопутствующие билиарные особенности в анамнезе. Кроме того, с целью определения контаминации желчи был использован не ее посев, а секвенирование 16S рибосомального РНК [59], что позволило существенно увеличить точность исследования. Перечисленные факты указывают на то, что актуальность исследования билиарного русла и его «взаимодействий» с бактериальными агентами сегодня крайне велика.

В то же время известно, что у пациентов с бактериальной контаминацией в результате тех или иных причин при посеве желчи как правило выявляются – энтерококки, клебсиелла и кишечная палочка. Однако их соотношение значительно отличается в случае развития холангита [60,

61]. Интересным также может считаться и так называемый порочный круг в лечении пациентов с билиарными осложнениями после ТП, фундаментальным звеном которого может считаться именно бактериальный процесс. Так, в качестве примера можно наглядно описать необходимость проведения эндобилиарного стентирования пациентам с развившейся стриктурой билиарного анастомоза, при которых стриктура анастомоза сама по себе является самостоятельным фактором риска развития билиарной контаминации, а проведенное стентирование, нацеленное на решение анатомического сужения, фактически производит ее. В данном случае билиарное дерево неизбежно контаминируется, что создает предпосылки к инициации литогенных процессов, замыкающих порочный круг за счет собственного потенциала поддержания микробиологической среды [57]. Данная клиническая ситуация отнюдь не редкость в практике клиницистов и зачастую превращается в затяжной и сложный процесс с трудно прогнозируемым исходом. Такие пациенты, как правило, претерпевают множественные эпизоды госпитализаций, рецидивы холангита и усугубления стриктуры анастомоза с последующим развитием хронического посттрансплантационного калькулезного холангита, нередко ведущего к повторным реконструктивным вмешательствам.

Кроме того, интересными представляются работы последних лет, указывающие на влияние микробиоты кишечника на частоту развития посттрансплантационных осложнений не только инфекционного, но и иммунологического характера [11, 22, 62, 63].

Собственные статистические данные

Учитывая вышесказанное, становится ясно, что проблема бактериальных осложнений раннего посттрансплантационного периода по-прежнему сохраняет свою высокую актуальность. В то же время эпидемиологические данные, сообщаемые различными авторами, порой существенно отличаются. Так, по сообщению ряда авторов, частота ранних бактериальных осложнений после ТП достигает частоты 30,2% [64], по данным других авторов – 14,1% [65]. Бесспорно, указанная вариабельность во многом обусловлена географическими, клинико-эпидемиологическими и другими особенностями, однако мы посчитали целесообразным предоставить и собственную краткую клинико-эпидемиологическую картину бактериальных осложнений раннего посттран-

сплантационного периода. Так, за первое полугодие 2022 года нами было проведено 57 ТП от трупного донора, пациентам, страдающим очаговыми поражениями и терминальными заболеваниями печени различных этиологических групп. Возраст пациентов варьировал от 12 до 74 лет. (Медиана 49,2; SD 13,2); Мужчин было 17 (20%); женщин 40 (70%). Наиболее часто ТП проводилась по поводу вирусных гепатитов, приведших к развитию цирроза печени (рисунок).

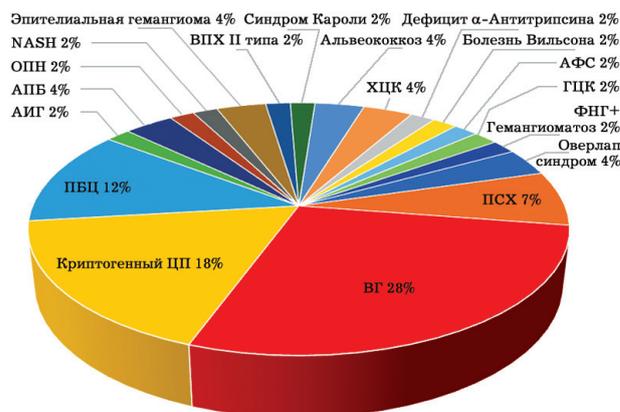


Рисунок. Распределение пациентов по нозологическим группам. ВГ – вирусный гепатит; Криптогенный ЦП – цирроз печени неуточненной этиологии; ПБЦ – первичный билиарный цирроз; АИГ – аутоиммунный гепатит; АБП – алкогольная болезнь печени; ОПН – острая печеночная недостаточность; ВПХ – внутрипеченочный холестаз II типа; АФС – антифосфолипидный синдром; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; ФНГ – фокальная нодулярная гиперплазия; ПСХ – первичный склерозирующий холангит

Figure. Distribution of patients by nosological groups. VH, viral hepatitis; Cryptogenic LC, liver cirrhosis of unspecified etiology; PBC, primary biliary cirrhosis; AIH, autoimmune hepatitis; ALD, alcoholic liver disease; ALF, acute liver failure; IHCh, type II intrahepatic cholestasis; APS, antiphospholipid syndrome; HCC, hepatocellular carcinoma; FNH, focal nodular hyperplasia; PSC, primary sclerosing cholangitis

Частота осложнений бактериального характера в раннем посттрансплантационном периоде в нашей клинике не отличалась от сообщаемых данных других авторов. Так, из 57 пациентов бактериальные осложнения, подтвержденные соответствующими исследованиями, были выявлены у 14 (24,6%). Наиболее часто отмечали инфекцию области хирургического вмешательства, осложнявшую течение посттрансплантационного периода у 13 пациентов (22,8%). При этом наиболее частыми возбудителями выступали: *K. pneumoniae* 4 (30,8%) и *Enterococcus* 4 (30,8%). Примечательно, что согласно фенотипическому характеру роста преобладал умеренный рост флоры – 4 (30,8 %) (таблица).

Таблица. Характеристики бактериальной инфекции после перенесенной трансплантации печени
Table Characteristics of bacterial infection after liver transplantation

Тип и характер бактериальной инфекции	Пациенты	% бактериальных осложнений	% в общей когорте
Инфекция осложнила течение	14	—	24,6
Инфекция области хирургического вмешательства	13	92,9	22,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	30,8	—
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	15,4	—
<i>Enterococcus faecium</i>	1	7,7	—
<i>Enterococcus spp</i>	1	7,7	—
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	15,4	—
<i>Escherichia coli</i>	1	7,7	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	7,7	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	7,7	—
Рост флоры при инфекции области хирургического вмешательства			
Массивный рост флоры	2	15,4	—
Умеренный рост флоры	4	30,8	—
Скудный рост флоры	2	15,4	—
Единичный рост флоры	3	23,1	—
Инфекция кровотока	2	14,3	3,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	7,1	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	7,1	—
Урогенитальная инфекция	1	7,1	1,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> spp. Pneumoniae (Умеренный рост флоры)	1	7,1	—
Инфекция дыхательных путей	1	7,1	1,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (Единичный рост)	1	7,1	—

Несмотря на наблюдательный и ретроспективный характер нашего исследования, его ограничения в виде небольшого размера выборки и короткого периода наблюдения, полученные нами данные не отличаются от данных большинства публикуемых сегодня исследований. Они могут быть рассмотрены как предварительные результаты популяционного анализа.

Заключение

Из сказанного выше становится очевидным то, что за последние годы, несмотря на прорыв, достигнутый в области хирургической техники, а также в области смежных клинических дисциплин по-прежнему сохраняется большое количество нерешенных проблем, а результаты лечения пациентов с развившимися бактериальными осложнениями все так же не могут считаться удовлетворительными.

В решении данного вопроса большие надежды возлагаются на недавно инициированные исследования, посвященные значимости кишечной микробиоты и ее роли в развитии инфекционных осложнений после трансплантации печени. В этой связи определение роли и места кишечной микробиоты в аспекте так называемой gut-liver axis у пациентов после перенесенной трансплантации печени является крайне актуальной задачей. Несомненно, перспективным направлением является развитие современных методов стратификации рисков развития указанных осложнений посредством использования «искусственного интеллекта» и машинного обучения. Таким образом, очевидно, что дальнейшие исследования в указанной области клинической медицины являются актуальными, а применение современных диагностических инструментов и методологий необходимы.

Список литературы/References

1. Руммо О.О. Трансплантация печени при синдроме портальной гипертензии. *Анналы хирургической гепатологии*. 2015;20(1):59–65. Rummo OO. Liver transplantation for portal hypertension. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2015;20(1):59–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2015159-65>
2. Щерба А.Е., Коротков С.В., Минов А.Ф., Слободин Ю.В., Савчук М.М., Дзядзько А.М. и др. Влияние севофлюрана и ацетилцистеина на ишемически-реперфузионное повреждение печени донора со смертью мозга. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013;15(1):39–44. Shcherba AE, Korotkov SV, Minov AF, Slobodin YuV, Savchuk MM, Dzyadzko AM, et al. Impact of sevoflurane and acetylcysteine on ischemia-reperfusion injury of the liver from brain-dead donor. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2013;15(1):39–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-1-39-44>
3. Ait Faqih S, Guebre-Egziabher F. Microbiote en transplantation d'organe solide. *Le Courrier de la Transplantation* – 2016;XVI – n 2 – avril-mai-juin.
4. Cherqui D, Ciria R, Kwon CHD, Kim KH, Broering D, Wakabayashi G, et al. expert consensus guidelines on minimally invasive donor hepatectomy for living donor liver transplantation from innovation to implementation: a joint initiative from the International Laparoscopic Liver Society (ILLS) and the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association (A-PPHBA). *Ann Surg*. 2021;273(1):96–108. PMID: 33332874 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004475>
5. Møller DL, Sørensen SS, Wareham NE, Reza Hosseini O, Knudsen AD, Knudsen JD, et al. Bacterial and fungal bloodstream infections in pediatric liver and kidney transplant recipients. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):541. PMID: 34103013 <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06224-2>
6. Idossa DW, Simonetto DA. Infectious complications and malignancies arising after liver transplantation. *Anesthesiol Clin*. 2017;35(3):381–393. PMID: 28784215 <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2017.04.002>
7. Savier E, Lim C, Rayar M, Orlando F, Boudjema K, Mohkam K, et al. Favorable outcomes of liver transplantation from controlled circulatory death donors using normothermic regional perfusion compared to brain death donors. *Transplantation*. 2020;104(9):1943–1951. PMID: 32639402 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003372>
8. Adam R, Karam V, Cailliez V, Trunečka P, Samuel D, Tisone G, et al. Improved survival in liver transplant patients receiving prolonged-release tacrolimus-based immunosuppression in the European Liver Transplant Registry (ELTR): an extension study. *Transplantation*. 2019;103(9):1844–1862. PMID: 31343568 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002700>
9. Zhang W, Wang W, Kang M, Wu S, Liu Y, Liao Q, et al. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: microbial epidemiology, risk factors for infection and death with infection. *Ann Transplant*. 2020;25:e921591. PMID: 32424111 <https://doi.org/10.12659/AOT.921591>
10. Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol*. 2019;72(3):558–577. PMID: 31622696 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.003>
11. Ancona G, Alagna L, Lombardi A, Palomba E, Castelli V, Renisi G, et al. The interplay between gut microbiota and the immune system in liver transplant recipients and its role in infections. *Infect Immun*. 2021;89(11):e0037621. PMID: 34460287 <https://doi.org/10.1128/IAI.00376-21>
12. Kim SI. Bacterial infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6211–6220. PMID: 24876741 <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6211>
13. Singh N, Paterson DL, Chang FY, Gayowski T, Squier C, Wagener MM, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the other emerging resistant gram-positive coccus among liver transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2000;30(2):322–327. PMID: 10671336 <https://doi.org/10.1086/313658>
14. Lin M, Mah A, Wright A. Infectious complications of liver transplantation. *AME Med J*. 2018;3(1):5. <https://doi.org/10.21037/amj.2017.12.10>
15. Shepherd RW, Turmelle Y, Nadler M, Lowell JA, Narkewicz MR, McDiarmid SV, et al. Risk factors for rejection and infection in pediatric liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(2):396–403. PMID: 18162090 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02068.x>
16. Lee SO, Kang SH, Abdel-Massih RC, Brown RA, Razonable RR. Spectrum of early-onset and late-onset bacteremias after liver transplantation: implications for management. *Liver Transpl*. 2011;17(6):733–741. PMID: 21412966 <https://doi.org/10.1002/lt.22296>
17. Хлебников Е.П., Кубышкин В.А., Чжао А.В. Инфекционные осложнения у пациентов, подвергшихся пересадке печени. *Трансплантология*. 2011;(2–3):57–62. Khlebnikov EP, Kubyshekin VA, Chzhao AV. Infectious complications in liver transplanted patients. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2011;(2–3):57–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2011-0-2-3-57-62>
18. Romero FA, Razonable RR. Infections in liver transplant recipients. *World J Hepatol*. 2011;3(4):83–92. PMID: 21603030 <https://doi.org/10.4254/wjh.v3.i4.83>
19. Hernandez MDP, Martin P, Simkins J. Infectious complications after liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2015;11(11):741–753. PMID: 27134589
20. Nemes B, Gellely F, Dabasi E, Gámán G, Fehérvári I, Görög D, et al. Bakteriális infekciók májátültetés után [Bacterial infection after orthotopic liver transplantation]. *Orv Hetil*. 2015;156(34):1366–1382. PMID: 26278482 <https://doi.org/10.1556/650.2015.30204>
21. Оспанова Г.К. *Бактериальные и грибковые осложнения в раннем периоде после трансплантации печени*: дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2018. URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008587843> [Дата обращения 3 апреля 2023 г.]. Ospanova GK. *Bakterialnie i gribkovye oslojneniya v ranem periode posle transplantatsii pecheni*: Cand. med. sci. diss. Moscow; 2018. Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008587843> [Accessed April 3, 2023]. (In Russ.).
22. Kriss M, Verna EC, Rosen HR, Lozupone CA. Functional microbiomics in liver transplantation: identifying novel targets for improving allograft outcomes. *Transplantation*. 2019;103(4):668–678. PMID: 30507741 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002568>
23. Dohna Schwake C, Guiddir T, Cuzon G, Benissa MR, Dubois C, Miatel-

- lo J, et al. Bicêtre Pediatric Liver Transplant Group. Bacterial infections in children after liver transplantation: a single-center surveillance study of 345 consecutive transplantations. *Transpl Infect Dis.* 2020;22(1):e13208. PMID: 31693773 <https://doi.org/10.1111/tid.13208>
24. Singh N, Limaye AP. Infections in solid-organ transplant recipients. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ (eds.) *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* Saunders; 2015. Vol. 2. p. 3440–3452. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00313-1>
25. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2601–2614. PMID: 18094380 <https://doi.org/10.1056/NEJMra064928>
26. Jiang JW, Ren ZG, Lu HF, Zhang H, Li A, Cui GY, et al. Optimal immunosuppressor induces stable gut microbiota after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2018;24(34):3871–3883. PMID: 30228781 <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i34.3871>
27. Ison MG, Nalesnik MA. An update on donor-derived disease transmission in organ transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11(6):1123–1130. PMID: 21443676 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03493.x>
28. Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, Philpott-Howard J, Casewell MW, Williams R. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients. *Hepatology.* 1995;21(5):1328–1336. PMID: 7737639 <https://doi.org/10.1002/hep.1840210517>
29. Garbino J, Romand JA, Pittet D, Giostra E, Mentha G, Suter P. Infection and rejection in liver transplant patients: a 10-year Swiss single-centre experience. *Swiss Med Wkly.* 2005;135(39–40):587–593. PMID: 16333770 <https://doi.org/10.4414/smw.2005.10399>
30. Florescu DF, McCartney AM, Qiu F, Langnas AN, Botha J, Mercer DF, et al. Staphylococcus aureus infections after liver transplantation. *Infection.* 2012;40(3):263–269. PMID: 22124952 <https://doi.org/10.1007/s15010-011-0224-3>
31. Ichai P. Infections après transplantation hépatique. *La Lettre de l'Infectiologue.* 2012;XXVII(4):155–159.
32. van Hoek B, de Rooij BJ, Verspaget HW. Risk factors for infection after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26(1):61–72. PMID: 22482526 <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2012.01.004>
33. Angarita SAK, Russell TA, Kaldas FM. Pneumonia after liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2017;22(4):328–335. PMID: 28542110 <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000427>
34. Weiss E, Dahmani S, Bert F, Janny S, Sommacale D, Dondero F, et al. Early-onset pneumonia after liver transplantation: microbiological findings and therapeutic consequences. *Liver Transpl.* 2010;16(10):1178–1185. PMID: 20879016 <https://doi.org/10.1002/lt.22132>
35. Ikegami T, Shirabe K, Matono R, Yoshizumi T, Soejima Y, Uchiyama H, et al. Etiologies, risk factors, and outcomes of bacterial pneumonia after living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012;18(9):1060–1068. PMID: 22674905 <https://doi.org/10.1002/lt.23483>
36. Camus C. Complications infectieuses chez le transplanté hépatique. *Réanimation.* 2014;23:317–326 <https://doi.org/10.1007/s13546-014-0888-7>
37. Xia D, Yan LN, Xu L, Li B, Zeng Y, Wen TF, et al. Postoperative severe pneumonia in adult liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006;38(9):2974–2978. PMID: 17112878 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.08.184>
38. Bozbas SS, Eyuboglu FO, Ozturk Ergur F, Gullu Arslan N, Sevmis S, Karakayali H, et al. Pulmonary complications and mortality after liver transplant. *Exp Clin Transplant.* 2008;6(4):264–270. PMID: 19338487
39. Chen C, Yang D, Gao S, Zhang Y, Chen L, Wang B, et al. Development and performance assessment of novel machine learning models to predict pneumonia after liver transplantation. *Respir Res.* 2021;22(1):94. PMID: 33789673 <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01690-3>
40. Zhang ML, Xu J, Zhang W, Liu XY, Zhang M, Wang WL, et al. Microbial epidemiology and risk factors of infections in recipients after DCD liver transplantation. *Int J Clin Pract.* 2016;70(Suppl 185):17–21. PMID: 27198000 <https://doi.org/10.1111/ijcp.12812>
41. Zhong L, Men TY, Li H, Peng ZH, Gu Y, Ding X, et al. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections after liver transplantation – spectrum and risk factors. *J Infect.* 2012;64(3):299–310. PMID: 22198738 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.12.005>
42. Siniscalchi A, Aurini L, Benini B, Gamberini L, Nava S, Viale P, et al. Ventilator associated pneumonia following liver transplantation: etiology, risk factors and outcome. *World J Transplant.* 2016;6(2):389–395. PMID: 27358784 <https://doi.org/10.5500/wjt.v6.i2.389>
43. Pedersen MR, Choi M, Brink JA, Seetharam AB. Pretransplant factors and associations with postoperative respiratory failure, ICU length of stay, and short-term survival after liver transplantation in a high MELD population. *J Transplant.* 2016;2016:6787854. PMID: 27980860 <https://doi.org/10.1155/2016/6787854>
44. Petrowsky H, Rana A, Kaldas FM, Sharma A, Hong JC, Agopian VG, et al. Liver transplantation in highest acuity recipients: identifying factors to avoid futility. *Ann Surg.* 2014;259(6):1186–1194. PMID: 24263317 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000265>
45. Vidal E, Cervera C, Cordero E, Armñanzas C, Carratalá J, Cisneros JM, et al. Study Group of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases, Clinical Microbiology (SEIMC); Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Management of urinary tract infection in solid organ transplant recipients: Consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(10):679.e1–679.e21. PMID: 25976754 <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.03.024>
46. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis.* 2012;14(6):595–603. PMID: 22650416 <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2012.00744.x>
47. San Juan R, Aguado JM, Lumberras C, Díaz-Pedroche C, López-Medrano F, Lizasoain M, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group. *Am J Transplant.* 2007;7(4):964–971. PMID: 17391136 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01694.x>
48. Pouladfar G, Jafarpour Z, Firoozifar M, Malek Hosseini SA, Rasekh R, Khosravifard L, et al. Urinary tract infections among hospitalized adults in the

- early post-liver transplant period: prevalence, risk factors, causative agents, and microbial susceptibility. *Exp Clin Transplant*. 2017;15(Suppl 1):190–193. PMID: 28260465 <https://doi.org/10.6002/ect.mesot2016.P68>
49. Men TY, Wang JN, Li H, Gu Y, Xing TH, Peng ZH, et al. Prevalence of multidrug-resistant gram-negative bacilli producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) and ESBL genes in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(1):14–21. PMID: 23013385 <https://doi.org/10.1111/tid.12001>
50. Tandon P, Delisle A, Topal JE, Garcia-Tsao G. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(11):1291–1298. PMID: 22902776 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.08.017>
51. Wagener MM, Yu VL. Bacteremia in transplant recipients: a prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors, and outcomes. *Am J Infect Control*. 1992;20(5):239–247. PMID: 1443756 [https://doi.org/10.1016/s0196-6553\(05\)80197-x](https://doi.org/10.1016/s0196-6553(05)80197-x)
52. Sganga G, Spanu T, Bianco G, Fiori B, Nure E, Pepe G, et al. Bacterial bloodstream infections in liver transplantation: etiologic agents and antimicrobial susceptibility profiles. *Transplant Proc*. 2012;44(7):1973–1976. PMID: 22974885 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.06.055>
53. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, Janny S, Durand F, Dondero F, et al. Microbial epidemiology and outcome of bloodstream infections in liver transplant recipients: an analysis of 259 episodes. *Liver Transpl*. 2010;16(3):393–401. PMID: 20209598 <https://doi.org/10.1002/lt.21991>
54. Linares L, García-Goez JF, Cervera C, Almela M, Sanclemente G, Cofán F, et al. Early bacteremia after solid organ transplantation. *Transplant Proc*. 2009;41(6):2262–2264. PMID: 19715892 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.06.079>
55. Shi SH, Kong HS, Xu J, Zhang WJ, Jia CK, Wang WL, et al. Multidrug resistant gram-negative bacilli as predominant bacteremic pathogens in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2009;11(5):405–412. PMID: 19638006 <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2009.00421.x>
56. Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after living-donor liver transplantation in adults. *Transpl Infect Dis*. 2008;10(2):110–116. PMID: 17605737 <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2007.00253.x>
57. Yao S, Yagi S, Nagao M, Uozumi R, Iida T, Iwamura S, et al. Etiologies, risk factors, and outcomes of bacterial cholangitis after living donor liver transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(10):1973–1982. PMID: 30039291 <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3333-4>
58. Sung JY, Costerton JW, Shaffer EA. Defense system in the biliary tract against bacterial infection. *Dig Dis Sci*. 1992;37(5):689–696. PMID: 1563308 <https://doi.org/10.1007/BF01296423>
59. D'Amico F, Bertacco A, Finotti M, Di Renzo C, Rodriguez-Davalos MI, Gondolesi GE, et al. Bile microbiota in liver transplantation: proof of concept using gene amplification in a heterogeneous clinical scenario. *Front Surg*. 2021;8:621525. PMID: 33796547 <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.621525> eCollection 2021.
60. Csendes A, Burdiles P, Maluenda F, Diaz JC, Csendes P, Mitru N. Simultaneous bacteriologic assessment of bile from gallbladder and common bile duct in control subjects and patients with gallstones and common duct stones. *Arch Surg*. 1996;131(4):389–394. PMID: 8615724 <https://doi.org/10.1001/archsurg.1996.01430160047008>
61. Merritt ME, Donaldson JR. Effect of bile salts on the DNA and membrane integrity of enteric bacteria. *J Med Microbiol*. 2009;58(Pt12):1533–1541. PMID: 19762477 <https://doi.org/10.1099/jmm.0.014092-0>
62. Салимов У.Р., Стома И.О., Щерба А.Е., Федорук А.М., Ковалев А.А., Руммо О.О. «Микробиом» осложнений после трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022;24(2):8–22. Salimov UR, Stoma IO, Scherba AE, Fedoruk AM, Kovalev AA, Rummo OO. The "microbiome" of post-liver transplant complications. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2022;24(2):8–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-2-8-22>
63. Salimov UR, Stoma IO, Kovalev AA, Hubanova TN, Fedoruk AM, Shcherba AE, et al. Gut microbiota might influence the risk of rejection after liver transplantation. *J Liver Transplant*. 2023;9:100140. <https://doi.org/10.1016/j.liver.2023.100140>
64. Kim YJ, Kim SI, Wie SH, Kim YR, Hur JA, Choi JY, et al. Infectious complications in living-donor liver transplant recipients: a 9-year single-center experience. *Transpl Infect Dis*. 2008;10(5):316–324. PMID: 18507752 <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2008.00315.x>
65. Li C, Wen TF, Mi K, Wang C, Yan LN, Li B. Analysis of infections in the first 3-month after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2012;18(16):1975–1980. PMID: 22563180 <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i16.1975>

Информация об авторах

Умид Равшанович
Салимов

канд. мед. наук, докторант отделения трансплантации ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», <https://orcid.org/0000-0002-9078-2610>, ussalimov@gmail.com

50% – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, первичная статистическая обработка данных, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи

Алексей Евгеньевич
Щерба

д-р мед. наук, заместитель директора по хирургии ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», <https://orcid.org/0000-0003-0569-6150>, aleina@tut.by

10% – концепция и дизайн исследования, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи

Олег Олегович
Руммо

академик НАН Беларуси, проф., д-р мед. наук, директор ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», <https://orcid.org/0000-0001-7023-4767>, olegrumm@tut.by

40% – концепция и дизайн исследования, организационная и научная поддержка на этапах формирования работы, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи

Information about the authors

Umid R. Salimov

Cand. Sci. (Med.), Doctoral Researcher of the Transplantation Department, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, <https://orcid.org/0000-0002-9078-2610>, ussalimov@gmail.com

50%, concept and design of the study, collection and processing of material, primary statistical data processing, writing the text, responsibility for the integrity of all parts of the article

Aleksey E. Shcherba

Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Surgery, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, <https://orcid.org/0000-0003-0569-6150>, aleina@tut.by

10%, concept and design of the study, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article

Oleg O. Rummo

Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Prof., Dr. Sci. (Med.), Director of Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, <https://orcid.org/0000-0001-7023-4767>, olegrumm@tut.by

40%, concept and design of the study, organizational and scientific support at the stages of the study conduct, editing the article, approval of the final version of the article

Статья поступила в редакцию 27.02.2023;
одобрена после рецензирования 28.03.2023;
принята к публикации 29.03.2023

The article was received on February 27, 2023;
approved after reviewing March 28, 2023;
accepted for publication March 29, 2023