

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-3-10-20>

## Факторы риска и прогнозирование бактериальных осложнений при трансплантации печени

Щерба А.Е. \*, Кузьменкова Л.Л., Ефимов Д.Ю., Носик А.В., Прилуцкий П.С., Коротков С.В., Дзядзько А.М., Руммо О.О.

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»; 220045, г. Минск, ул. Семашко, д. 8, Республика Беларусь

**Цель исследования.** Системный анализ клинических и эпидемиологических факторов риска бактериальных осложнений после трансплантации печени, оценка эффективности алгоритма их профилактики.

**Материал и методы.** Анализировали результаты лечения 1000 реципиентов, которым с апреля 2008 г. по апрель 2023 г. выполнена трансплантация печени. Оценивали связь инфекций, ассоциированных с оказанием медицинской помощи, с основными факторами риска, в том числе контаминацией различных локусов донора и консервирующего раствора.

**Результаты.** Частота инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, составила 22,2%. Совокупная частота контаминации донорского органа и реципиента составила 9,85%. Перенос инфекции произошел в 29% наблюдений. Сепсис развился у 8% всех реципиентов с инфекцией, связанной с оказанием медицинской помощи. Летальность при сепсисе составила 70%. Общая госпитальная летальность после трансплантации печени составила 9,3%. Экстренные показания к трансплантации были в 10,7% наблюдений. При однофакторном регрессионном анализе степень вклада в риск инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, была наибольшей для балла MELD, контаминации консервирующего раствора полирезистентной флорой, тяжелой ранней дисфункции трансплантата, кровопотери и продолжительности тепловой ишемии.

**Заключение.** Контаминация консервирующего раствора увеличивает риск развития бактериальных осложнений после трансплантации печени. Профиль резистентности флоры влияет на срок развития этих осложнений, структуру и исход. Своевременная диагностика и меры инфекционного контроля имеют основополагающее значение для предотвращения инфекционных осложнений у реципиентов.

**Ключевые слова:** печень, трансплантация, бактериальные осложнения, контаминация, полирезистентная флора, антибиотикотерапия, антибиотикопрофилактика

**Ссылка для цитирования:** Щерба А.Е., Кузьменкова Л.Л., Ефимов Д.Ю., Носик А.В., Прилуцкий П.С., Коротков С.В., Дзядзько А.М., Руммо О.О. Факторы риска и прогнозирование бактериальных осложнений при трансплантации печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2023; 28 (3): 10–20. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-3-10-20>.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## Risk factors and prediction of bacterial complications in liver transplantation

Shcherba A.E. \*, Kuzmenkova L.L., Efimov D.Ju., Nosik A.V., Prilutsky P.S., Korotkov S.V., Dzyadzko A.M., Rummo O.O.

State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology"; 8, Semashko str., Minsk, 220045, Republic of Belarus

**Aim.** To conduct a systems analysis of clinical and epidemiological risk factors of bacterial complications associated with liver transplantation, to evaluate the effectiveness of their prevention algorithm.

**Materials and methods.** The authors analyzed the treatment outcomes of 1000 recipients who underwent liver transplantation from April 2008 to April 2023. The study involved analysis of correlation between infections associated with health care and main risk factors, including contamination of different loci and preservation solution.

**Results.** The incidence of healthcare-associated infections accounted for 22.2%. The cumulative incidence of donor organ and recipient contamination was 9.85%. Transmission of infection occurred in 29% of cases. Sepsis developed in 8% of all recipients with healthcare-associated infection. The mortality rate was 70% in cases of sepsis. After liver transplantation, in-hospital mortality was 9.3%. Urgent transplantation was required in 10.7% of observations. Univariate regression analysis shows the highest risk contribution to healthcare-associated infection for the MELD

score, contamination of preservation solution with multidrug-resistant flora, severe early graft dysfunction, blood loss, and warm ischemia time.

**Conclusion.** Contamination of preservation solution increases the risk of bacterial complications associated with liver transplantation. The resistance profile affects the development time, structure and outcome of these complications. Timely diagnosis and infection control measures are fundamental to preventing the infectious complications.

**Keywords:** liver, transplantation, bacterial complications, contamination, multidrug-resistant flora, antibiotic therapy, antibiotic prophylaxis

**For citation:** Shcherba A.E., Kuzmenkova L.L., Efimov D.Ju., Nosik A.V., Prilutsky P.S., Korotkov S.V., Dzyadzko A.M., Rummo O.O. Risk factors and prediction of bacterial complications in liver transplantation. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2023; 28 (3): 10–20. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-3-10-20> (In Russian)

**The authors declare no conflict of interest.**

## ● Введение

Инфекционные осложнения бактериальной природы при трансплантации печени (ТП) занимают особое место в структуре осложнений ввиду глобального изменения состава и патогенности госпитальных микроорганизмов и микробиома кишечника ослабленных пациентов, нуждающихся в травматичном хирургическом вмешательстве [1]. Следует различать экзогенные и эндогенные факторы бактериальных осложнений ТП. К экзогенным факторам (эпидемиологическим) относят контаминацию донора со смертью мозга и самого реципиента, менеджмент инфекционного контроля в учреждении здравоохранения [1, 2]. Эндогенные факторы включают бактериальную транслокацию при длительном пережатии воротной вены и спонтанную при портальном давлении >30 мм рт.ст., моноцитарную дисфункцию при острой декомпенсации цирроза печени, недостаточность барьера клеток Купфера при любой декомпенсации, изменение состава и структуры микробиома кишечника [3–6]. Биология ТП имеет отличительные черты и определяется:

- физиологическим резервом реагирования на хирургическую травму и другие осложнения заболевания и операции;
- хирургическим стресс-ответом на операцию;
- выраженностью послеоперационного катаболизма и послеоперационной иммунодепрессии, иммунодепрессией, связанной с трансфузией;
- органной и иммунной недостаточностью при развитии ранней дисфункции трансплантата [7, 8].

Перечисленные факторы можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые. Организации здравоохранения могут оказать наибольшее влияние именно на экзогенные факторы риска бактериальных осложнений ТП уменьшением уровня контаминации донора, реципиента и улучшением менеджмента инфекционного контроля. Однако разработка комплекса общих мер для уменьшения риска контаминации на всех уровнях возможного заражения

трансплантата является сложной задачей [2]. Известно, что средняя частота контаминации консервирующего раствора при донорстве солидных органов составляет 37% (10–90%) [9–12]. В ряде исследований контаминация консервирующего раствора грамотрицательной флорой была ассоциирована с большей частотой инфекционных осложнений и летальностью реципиентов [10]. Источниками контаминации консервирующего раствора и органа являются инвазивные устройства и вмешательства, операционное поле донора, транспортировка и операция back-table, но наиболее часто контаминация раствора и органа вызвана инфекцией донора [13]. Основными барьерными методами для грамотрицательной флоры являются асептика при монтаже инвазивных устройств, мытье рук, использование перчаток, обработка кожного покрова пациента хлоргексидином и удаление венозных катетеров при отсутствии необходимости в них [14]. Эпидемиологический подход к проблеме контаминированного консервирующего раствора предполагает использование алгоритмов антибактериальной профилактики у реципиентов таких органов [15].

Особенностью эпидемиологического фактора является большая распространенность клинически значимых карбапенем-резистентных представителей семейства *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* в Восточной Европе и СНГ – до 85, 95 и 75% [16]. Для противодействия им мониторинга общего уровня резистентности уже недостаточно. Важно выявлять экстремально резистентные к антибиотикам грамотрицательные бактерии, относящиеся к штаммам высокого риска, определять у них ключевые механизмы резистентности к антибиотикам фенотипическими и генотипическими методами. Сочетание различных механизмов устойчивости у этих штаммов одного вида определяет эффективность не только отдельных антибиотиков, но и их комбинаций. Поэтому больше не существует универсальных схем эмпирической комбинированной антибиотикотерапии. Современный подход основан на выявлении синергизма и определении бактери-

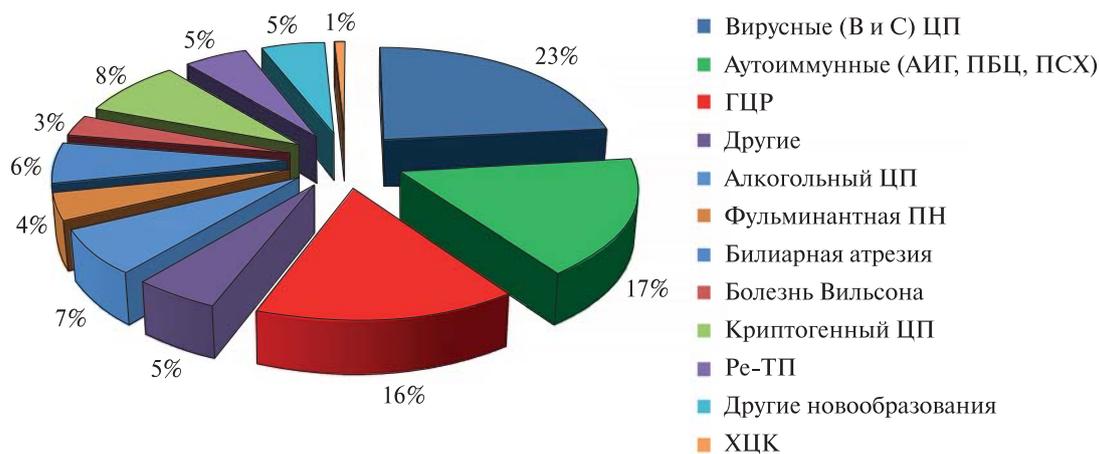


Рис. 1. Диаграмма. Структура показаний к ТП в Республике Беларусь.

Fig. 1. Diagram. Structure of indications for liver transplantation in the Republic of Belarus.

цидности комбинаций антибиотиков. Следует помнить, что любое бесконтрольное их применение — это снова путь к резистентности [17, 18]. Собственный опыт, анализ литературы и мировых тенденций указывают на то, что одновременно с эпидемиологическими биологические факторы — реципиента, операции и ее осложнений — играют в прогнозировании и развитии бактериальных осложнений не меньшую роль, особенно при сочетании многих факторов риска, что чаще всего и случается в клинической практике.

Таким образом, наша гипотеза развития бактериальных осложнений при ТП многофакторная. Биологические факторы — эндогенные и факторы операции — обуславливают подверженность реципиента бактериальным осложнениям; распространенность карбапенем-резистентных микроорганизмов является средой риска контаминации донора и реципиента и требует коррекции системой инфекционного контроля. Реализация же эпидемиологического фактора условна — она является самостоятельной причиной (панрезистентная грамотрицательная флора) или зависит от других (биологических) условий.

Тем не менее общее правило не случайное, а, вероятно, определяется выраженностью указанных факторов. Чем больше вирулентность микроорганизма, его инфицирующее число, чем агрессивнее хирургия, а также катаболический и иммунодепрессивный стресс-ответ на нее и чем более выражена предрасполагающая иммунная недостаточность, связанная с совокупным функциональным дефицитом реципиента, тем больше риск осложнений. Очевидно, что эта концепция развития бактериальных осложнений при ТП требует выработки новой организационно-лечебной стратегии, построенной на

обобщении известных ассоциаций и биологических особенностей, формировании индивидуального подхода в зависимости от сочетания факторов, влияющих на модифицируемые риски и учета немодифицируемых.

**Цель исследования** — провести системный анализ клинических и эпидемиологических факторов риска развития бактериальных осложнений после ТП, оценить эффективность алгоритма профилактики бактериальных осложнений на основании стратификации пациентов по факторам риска, раннего выявления клинически значимого патогена, в том числе от донора, и ранней рациональной антибиотикотерапии, индивидуализации иммуносупрессивной терапии.

## ● Материал и методы

Анализировали результаты 15-летнего опыта лечения 1000 реципиентов, которым с апреля 2008 г. по апрель 2023 г. выполнили ортотопическую ТП. Медиана MELD составила 17 [13; 25], медиана возраста реципиента — 48 [35; 57] лет, медиана возраста донора — 43 [31; 51] года, медиана общей ишемии — 490 [403; 560] мин, медиана кровопотери — 1000 [600; 1700] мл. Структура показаний к ТП представлена на рис. 1. Показания к экстренной ТП были в 10,7% наблюдений. Дизайн исследования — ретроспективный, случай—контроль. Группы сформированы по признаку наличия бактериальных осложнений. Выполнена оценка связи бактериальных осложнений с их основными известными факторами риска и маркерами: контаминация различных локусов донора и консервирующего раствора, контаминация реципиента, показания к экстренной ТП, MELD, релапаротомия, ретрансплантация, ранняя дисфункция трансплантата, прокальцитонин в 1–3-и сутки после операции, кровопотеря, заместительная почечная терапия.



Рис. 2. Алгоритм клинического менеджмента результатов микробиологического исследования.

Fig. 2. Clinical management for microbiological examination results.

Особенности программы ТП в ГУ “МНПЦ ХТиГ” — сочетание педиатрической и “взрослой” программы, сосуществование с программой гепатопанкреатобилиарной хирургии, трансплантации почки, легких, службой кардиоторакальной и экстренной хирургии, индивидуализация и применение известных технических и методических подходов в хирургии, анестезиологическом пособии и интенсивной терапии при операциях большого риска. Методически ТП выполняли с резекцией ретропеченочного отдела нижней полой вены в 83% наблюдений.

В рамках исследования бактериальными осложнениями считали инфекционный процесс в области хирургического вмешательства (ИОХВ). Критерии обнаружения ИОХВ у реципиента определяли в соответствии с рекомендациями Centers for Disease Control and Prevention (CDC) в течение 30 дней после ТП. Для микробиологического исследования у реципиента брали материал для микробиологического исследования из раны, содержимое дренажа и брюшной полости. Инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи (ИСМП), определена как совокупные наблюдения ИОХВ, инфекции мочевых путей, инфекции кровотока, пневмонии, ассоциированной с искусственной вентиляцией. Тактику учета биологического риска применяли систематически с 2016 г. Она включает индивидуализацию иммуносупрессивной терапии с воздержанием от применения индукции анти-CD25 и отсроченным назначением такролимуса у пациентов большого клинического риска: MELD >20, экстренные реципиенты с полиорганной недостаточностью

(СПОН), гепаторенальный синдром, контаминация полирезистентной бактериальной флорой, эпизод спонтанного бактериального перитонита до ТП, саркопения, тяжелая ранняя дисфункция трансплантата (РДТ), нестабильность после ТП.

Тактика антибиотикопрофилактики после ТП включала эмпирическое применение цефазолина (2008–2009, 2013–2014), эртапенема (2010) или цефепима (2011–2012) в зависимости от локального протокола в тот или иной период времени в течение 24 ч с последующей этиотропной антибиотикотерапией после получения результатов микробиологического исследования или контаминации донора и при наличии клинических признаков инфекции. Пациенты с очагами инфекции либо контаминации получали антибиотикопрофилактику согласно результатам микробиологических исследований. Мероприятия системы инфекционного контроля внедрены в Центре с 2016 г. Алгоритм клинического менеджмента результатов микробиологического исследования принят в 2018 г. Он включает быструю идентификацию микроорганизмов, определение детерминант резистентности, назначение антибактериальной терапии и комплекс мер инфекционного контроля — изоляцию, наблюдение, деколонизацию кожи и слизистых, барьерные меры предосторожности (рис. 2).

С 2022 г. эмпирическим антибиотиком выбран пиперациллин-тазобактам на основании локального мониторинга общего уровня резистентности в профильных отделениях Центра, международных рекомендаций и оптимального

спектра действия наряду с профилем безопасности. Если флора реципиента была известна (катетер, дренаж, асцит и др.), применяли препарат согласно ее чувствительности. С 2023 г. для продленной антибиотикопрофилактики учитывали совокупность клинических и эпидемиологических (контаминация донора или реципиента полирезистентной флорой) факторов высокого риска.

Исследование контаминации донора проведено у 261 реципиента в возрасте от 18 до 75 лет с 2019 по 2021 г., при ТП которых изучено 522 пробы консервирующего раствора. Образцы консервирующего раствора получали перед операцией back-table и после; также выполняли смывы с эндотрахеальной трубки донора и мазки из ануса реципиента при внесении в лист ожидания.

Контаминацию консервирующего раствора определяли при выявлении любого микроорганизма из образца, полученного перед операцией back-table и после нее. Образцы консервирующего раствора и крови донора обрабатывали методом ВАСТЕС 9240 (Becton-Dickinson Microbiology Systems, Sparks, MD). Инкубацию проводили на протяжении 7 дней при температуре 35 °С. Идентификацию микроорганизмов проводили с помощью лазерной десорбции с применением матрицы ионизации (MALDI-TOF; Bruker Daltonik; Бремен, Германия). Чувствительность к антибиотикам определяли при помощи Vitek (Biomérieux; Марси-Л'Етоиле, Франция). Микробиологические результаты посевов консервирующего раствора сравнивали с результатами посевов реципиента. Критерии соответствия микроорганизмов основывались на идентификации видов и профилях резистентности к антимикробным препаратам.

Микроорганизмы считали полирезистентными при отсутствии чувствительности к препаратам 3 классов антибиотиков, экстремально резистентными – при нечувствительности к препаратам всех антибиотиков, за исключением 1–2-го классов, и панрезистентными – при отсутствии чувствительности ко всем антибактериальным препаратам всех классов [19].

При анализе результатов исследования применяли программу STATISTICA (Ver. 10, StatSoft Inc.) и Microsoft Office. Параметры распределения количественных переменных, отличного от нормального, представлены медианой с 25% и 75% квартилями. Для описания качественных переменных использовано представление в виде пропорций и процентов в группах, а также таблиц сопряженности. Для анализа сравнения были применены непараметрические методы: для сравнения двух независимых групп по одной количественной переменной использовали U-тест Mann–Whitney, при сравнении 3 и более

переменных – тест Kruskal–Wallis (непараметрический ANOVA). Для проверки нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий частот бинарных переменных в двух независимых группах выполняли тест  $\chi^2$  или двусторонний тест точного критерия Fisher. Для оценки предикативности факторов риска использовали логистический регрессионный анализ.

## ● Результаты

Общая госпитальная летальность при ТП за весь период составила 9,3%. Частота ИСМП составила 22,2% (222 из 1000 реципиентов). Совокупная частота контаминации донорского органа и реципиента составила 9,85%. Частота ассоциации контаминации донорского органа и реципиента с ИСМП составила 42%. Перенос (трансмиссия) инфекции произошел в 29% наблюдений. Сепсис развился у 8% всех реципиентов с ИСМП. Летальность при сепсисе составила 70%. Динамика частоты бактериальных осложнений всех локусов реципиента (ИСМП) представлена на рис. 3.

С возникновением ИСМП были ассоциированы ретрансплантация ( $p < 0,001$ ), РДТ – все формы по критериям К.М. Olthoff и соавт. (2010) и тяжелые формы согласно критериям P.R. Salvalaggio и соавт. (2012;  $p = 0,003$  и  $p = 0,001$ ), контаминация реципиента полирезистентной флорой ( $p < 0,006$ ), тромбоз печеночной артерии ( $p < 0,001$ ), но не экстренные показания к ТП ( $p = 0,1$ ). В свою очередь ИСМП была ассоциирована с развитием ишемической холангиопатии и неанастомотических билиарных стриктур при проходимой печеночной артерии (ITBL;  $p < 0,001$ ) и 6-месячной летальностью ( $p < 0,001$ ; табл. 1).

Для оценки связи с количественными клиническими факторами риска ИСМП проведен тест Mann–Whitney. Установлено, что реципиенты, у которых развилась ИСМП, имели большие значения медианы АсАТ в 1-е сутки после опера-

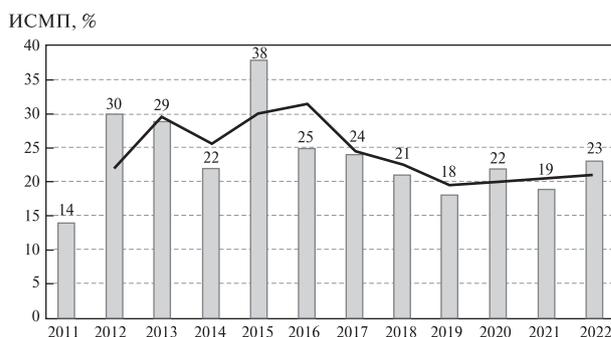


Рис. 3. Диаграмма. Частота инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Fig. 3. Diagram. Incidence of healthcare-associated infections.

ции ( $p = 0,027$ ), большую медиану MELD ( $p < 0,001$ ), большую медиану продолжительности тепловой ишемии трансплантата ( $p = 0,001$ ) и агепатического периода ( $p < 0,001$ ), большую медиану кровопотери ( $p = 0,003$ ; табл. 2). Не получено достоверной связи между ИСМП и продолжительностью общей ишемии трансплантата, возрастом реципиента и донора, степенью жирового гепатоза. Возникновению ИСМП предшествовали большие значения прокальцитонина в 1–3-и сутки после операции ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,002$ ).

Контаминация консервирующего раствора была выявлена в 12,8% наблюдений, из которых в 40,3% наблюдений (общая частота – 5,1%) рас-

твор был “положительным” до операции back-table, в 14,9% (1,9%) – после и в 44,8% (5,76%) – и до, и после операции back-table. Коагулазонегативные стафилококки выявлены в 38 (57%) наблюдений, *Staphylococcus aureus* – в 1 (1%), *Enterococcus spp.* – в 2 (3%), *A. baumannii* – в 6 (9%), *A. lwoffii* – в 1 (1%), *Klebsiella pneumoniae* – в 12 (18%), *Escherichia coli* – в 3 (4%), *Candida albicans* – в 4 (6%) наблюдениях. В 5 наблюдениях заражение было полимикробным.

У 37 из 261 пациента ИОХВ развилась в 52 (19,9%) наблюдениях, что в 22 (60%) из них было ассоциировано с высевом из консервирующего раствора. Анализ фенотипа патогенов, выделенных из консервирующих растворов до и после

**Таблица 1.** Клинические факторы риска ИСМП и связь с клиническими исходами

**Table 1.** Clinical risk factors for HCAI and correlation with clinical outcomes

Параметр	Есть ИСМП	Нет ИСМП	$p$ ( $\chi^2$ )
Число наблюдений, абс.	<b>222</b>	778	–
Частота реТП в структуре показаний, %	<b>18</b>	2,3	<0,001
Частота экстренных показаний, %	12,6	10	–
Частота РДТ, %	<b>39,6</b>	24,5	0,003
Частота тяжелой РДТ, %	<b>23,9</b>	13,2	0,001
Частота контаминации реципиента до ТП, %	<b>6,8</b>	2,6	0,006
Частота ПЗТ после ОТП, %	<b>41,4</b>	11,7	<0,001
Частота релапаротомий после ОТП, %	<b>59,4</b>	8,6	<0,001
Частота тромбоза ПА после ТП, %	<b>7,2</b>	1,2	<0,001
Частота ITVL, %	<b>10,8</b>	3,5	<0,001
6-месячная летальность, %	<b>29</b>	4,2	<0,001

*Примечание:* реТП – ретрансплантация печени; ПЗТ – почечно-заместительная терапия; ОТП – ортотопическая трансплантация печени; ПА – печеночная артерия; ITVL – ишемическая холангиопатия и неанастомотические билиарные стриктуры.

**Таблица 2.** Клинические факторы риска ИСМП (продолжение)

**Table 2.** Clinical risk factors for HCAI (continued)

Параметр	Есть ИСМП	Нет ИСМП	$P$ (Mann–Whitney)
АсАТ <sub>24</sub> , Ед/мл	<b>1378 [799; 2977]</b>	1157 [707; 2057]	<b>0,027</b>
АсАТ <sub>48</sub> , Ед/мл	699 [287; 1638]	546 [332; 1067]	0,1
ПКТ СПО 1, нг/мл	<b>14,8 [5,3; 37]</b>	8,2 [3,1; 21]	<0,001
ПКТ СПО 2, нг/мл	<b>15,1 [5; 44,4]</b>	8 [2,5; 20,3]	<0,001
ПКТ СПО 3, нг/мл	<b>9,5 [3; 30]</b>	4,9 [1,5; 11,5]	<b>0,002</b>
MELD, баллов	<b>23 [14; 30]</b>	16 [12; 22]	<0,001
Продолжительность общей ишемии, мин	490 [390; 570]	490 [410; 558]	0,84
Продолжительность тепловой ишемии, мин	<b>50 [45; 60]</b>	45 [40; 55]	<b>0,001</b>
Агепатический период, мин	<b>56 [50; 66]</b>	52 [45; 60]	<0,001
Возраст реципиента, лет	46 [31; 56]	49 [35; 57]	0,08
Возраст донора, лет	40 [31; 50]	43 [31; 51]	0,35
Макровезикулярный стеатоз трансплантата, %	10 [5; 20]	10 [0; 20]	0,3
Интраоперационная кровопотеря, мл	<b>1200 [650; 2400]</b>	1000 [600; 1500]	<b>0,003</b>

*Примечание:* АсАТ<sub>24</sub> – максимальное значение в течение 24 ч после ТП; АсАТ<sub>48</sub> – максимальное значение на 2-е сутки; ПКТ СПО 1–3 – прокальцитонин на 1–3-и сутки после ТП.

**Таблица 3.** Связь контаминации консервирующего раствора (КР) с исходом ТП**Table 3.** Correlation between preservation solution contamination (KP) and liver transplantation outcome

Реципиент	Выделенный микроорганизм		Микроорганизм при ИОХВ	Исход
	КР №1	КР №2		
1	НР	<i>A. baumannii</i>	<i>A. baumannii</i>	Умер
2	НР	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	Умер
3	<i>K. pneumoniae</i>	НР	<i>K. pneumoniae</i>	Умер
4	<i>K. pneumoniae</i> <i>A. baumannii</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>K. pneumoniae</i>	Выписан
5	НР	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	Выписан
6	<i>A. baumannii</i>	НР	<i>A. baumannii</i>	Выписан
7	<i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>A. baumannii</i>	Выписан
8	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	Умер
9	<i>K. pneumoniae</i>	НР	<i>K. pneumoniae</i>	Умер
10	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	НИ	Умер
11	<i>A. baumannii</i>	НР	НИ	Умер

Примечание: НР – нет роста; НИ – не идентифицирован.

**Таблица 4.** Однофакторный регрессионный анализ**Table 4.** Univariate regression analysis

Параметр	B	Тест Wald	p
MELD	-0,045	33,8	<0,001
Полирезистентный штамм в консерванте	2,29	25,5	<0,001
Тромбоз печеночной артерии	1,862	19,29	<0,001
Тяжелая ранняя дисфункция трансплантата	0,678	17,29	<0,001
ITVL	1,184	16,48	<0,001
Кровопотеря	-0,000166	16,2	<0,001
PDR СПО 1	0,718	13,9	<0,001
Агепатический период	-0,022	12,9	<0,001
Продолжительность тепловой ишемии	-0,018	10,46	0,001
Полирезистентный штамм у реципиента	1,05	9,29	0,002
ПКТ СПО 1	-0,006	7,62	0,006
Возраст реципиента	0,01	6,19	0,013
AcAT <sub>48</sub>	0,0	5,48	0,019
ПКТ СПО 3	-0,007	3,99	0,046
AcAT <sub>24</sub>	0,0	1,6	0,2
ПКТ СПО 2	0,0	0,29	0,59
Продолжительность общей ишемии	0,0	0,39	0,53
Возраст донора	0,005	0,52	0,47
Макровезикулярный стеатоз трансплантата	-0,006	1,12	0,29

Примечание: PDR СПО 1 – клиренс индоцианинового зеленого через сутки после ТП, %/мин.

проведения операции back-table, показал, что 16 изолятов имели профиль карбапенем-резистентного штамма. В табл. 3 представлены 11 реципиентов печени, которые получили донорский орган, контаминированный карбапенем-резистентным микроорганизмом в результате ТП. В течение 30 дней после ТП 9 из 11 реципиентов перенесли ИОХВ с выделением одинакового по идентификации и фенотипу патогена. У пациентов, получивших донорский орган с карбапенем-резистентным микроорганизмом, сроки возникновения ИОХВ были меньше, чем у пациентов с диким штаммом в консервирующем растворе, – 4-е сутки [2; 10] и 9-е сутки [3; 22] ( $p < 0,001$ ). Летальность в группе реципиентов донорского органа с карбапенем-резистентным микроорганизмом составила 63,6%: 5 пациентов с ИОХВ, 1 реципиент умер от септического шока, 1 реципиент умер вследствие тромбоза печеночной артерии.

Регрессионный анализ показал, что контаминация консервирующего раствора без учета резистентности ассоциирована с риском развития ИОХВ (OR = 6,3; 95% CI 2,3–16,6;  $p < 0,001$ ). Контаминация карбапенем-резистентным патогеном ассоциирована со 41-кратным риском ИОХВ (OR = 41,2; 95% CI 7,9–214,9;  $p < 0,001$ ). В однофакторном регрессионном анализе степень вклада в риск ИСМП (по убыванию) была наибольшей для балла MELD, контаминации консервирующего раствора полирезистентной флорой, тяжелой РДТ, кровопотери, продолжительности тепловой ишемии и меньшей для контаминации полирезистентным штаммом реципиента и его возраста (табл. 4).

Для выявления независимого влияния на риск ИСМП в многофакторном логистическом регрессионном анализе использованы факторы

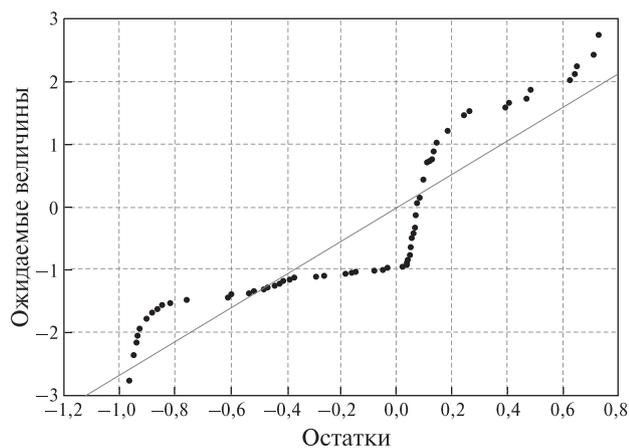


Рис. 4. Диаграмма. Нормальное распределение остатков.  
Fig. 4. Diagram. Normal distribution of residuals.

со статистически значимыми предикативными свойствами после исключения интерколлинearных переменных. Вероятность развития инфекционного осложнения у пациента после ТП оценивали по уравнению следующего вида:  $z = 6,34 - 3,75 \times \alpha - 2,36 \times \beta - 2,67 \times \gamma - 0,087 \times \delta$ , где  $\alpha$  – контаминация консервирующего раствора,  $\beta$  – контаминация реципиента перед ТП,  $\gamma$  – артериальный тромбоз в раннем послеоперационном периоде,  $\delta$  – время тепловой ишемии трансплантата. Модель состоятельна,  $\chi^2 = 50,96$  ( $p < 0,001$ ; рис. 4).

### ● Обсуждение

Проведенный анализ 15-летней программы ТП подтверждает состоятельность предложенной гипотезы, согласно которой:

1. Значимые *клинические и биологические* факторы, такие как *травматичность* операции (ретрансплантация,  $p < 0,001$ ; кровопотеря,  $p = 0,003$ ; длительность агепатического периода,  $p < 0,001$ ), исходный *функциональный дефицит* (балл MELD,  $p < 0,001$ ), *нарушение гомеостаза и выпадение функций печени* при тромбозе печеночной артерии ( $p < 0,001$ ) и ранней дисфункции трансплантата ( $p = 0,003$ ), чему соответствует связь с АсАТ ( $p = 0,027$ ) и продолжительностью тепловой ишемии ( $p = 0,001$ ), обуславливают *подверженность* реципиента бактериальным осложнениям.

2. Контаминация донорского органа и реципиента является *средой* (совокупная частота контаминации донорского органа и реципиента – 15,4%, контаминации консервирующего раствора – 12,8%).

3. Риск реализуется в зависимости от *амплитуды* клинических, биологических и эпидемиологических (вирулентность флоры) факторов, что проявилось в ассоциации контаминации донорского органа с ИСМП реципиента в 42% на-

блюдений, из них риск передачи инфекции от донора к реципиенту – 29%; в 19,9% наблюдений это привело к ИОХВ при контаминации консервирующего раствора; влиянии контаминации реципиента полирезистентной флорой на возникновение ИСМП ( $p < 0,006$ ). Примечательно и соответствует изложенной концепции то, что контаминация изученных локусов донора без учета резистентности не стала фактором ИСМП ( $p = 0,32$ ), некарбапенем-резистентная флора в консервирующем растворе значительно увеличила риск ИОХВ (OR = 41,2; 95% CI 7,9–214,9;  $p < 0,001$ ) и летального исхода (63,6% без учета других клинических кофакторов).

Следует отметить, что достаточно низкая (12,8%) контаминация консервирующего раствора сопровождается большими показателями частоты всех ИСМП (42%) и ИОХВ (19,9%). Считаем, что это показывает влияние среды распространенности микроорганизмов, но уже со стороны трансплантационного центра с его рисками горизонтальной и эндогенной (контаминация ЖКТ) передачи. Диаграмма частоты бактериальных осложнений всех локусов реципиента (см. рис. 3) показывает, что внедрение мероприятий и системы инфекционного контроля в Центре привело к уменьшению частоты бактериальных осложнений, но проблема их остается и пока не меняется без участия других объектов системы здравоохранения.

Полученные результаты и анализ соответствуют современным данным и тенденции в СНГ и в мире. Распространенность клинически значимых карбапенем-резистентных энтеробактерий, *A. baumannii* и *P. aeruginosa* с 2018 г. находится на критически высоком уровне, по данным ВОЗ, и требует глобальных организационных мероприятий [17, 20]. По данным Американского общества трансплантологов, исследования, проведенные до 2013 г., показали, что передача бактериальной флоры от донора реципиенту произошла в 28% наблюдений, что было связано с госпитальной летальностью в 26% наблюдений, в 42% при карбапенем-резистентной флоре [21]. В Руководстве по качеству и безопасности донорских органов Европейского комитета по трансплантации органов 2022 г. рекомендовано:

- проводить бактериологический скрининг доноров;
- исключить профилактическое использование антибиотиков у доноров;
- назначать антибактериальную терапию на протяжении 48 ч при бактериемии и инфекции органа или до эрадикации возбудителя;
- не выполнять трансплантацию любых органов при бактериемии карбапенем-резистентной флорой;
- проводить индивидуальную сравнительную оценку пользы и риска ТП при бактериемии

и инфицировании донорского органа резистентной флорой [2].

Многонациональной группой исследователей под эгидой Института Пастера сформулирована проблема большого риска летального исхода реципиентов, инфицированных полирезистентной флорой при отсутствии ранней этиотропной антибактериальной терапии. Предложено выделять пациентов, подверженных большому риску колонизации такой флорой, и минимизировать нецелевое использование антибиотиков широкого спектра [22].

Несколькими ограничениями исследования являются ретроспективный анализ, гетерогенность исследуемой когорты пациентов по многим признакам, разное влияние релапаротомий на развитие ИСМП в зависимости от сроков после операции, что не было подвергнуто анализу.

Таким образом, анализ собственных результатов и обобщение известных ассоциаций и биологических особенностей бактериальных осложнений у реципиентов привели к созданию стратегии, построенной на формировании индивидуального подхода в зависимости от сочетания клинических, биологических и эпидемиологических факторов.

1. Эмпирическая антибиотикопрофилактика:

а) пиперациллин-тазобактам в течение 24 ч (при подготовке статьи к публикации препарат выбран по результатам мониторинга общего уровня резистентности в Центре и согласно международным рекомендациям с учетом оптимального спектра действия и профиля безопасности) или другой препарат;

б) по чувствительности к выделенной ранее флоре реципиента (катетер, дренаж, асцит и др.).

2. Продленная эмпирическая антибиотикопрофилактика >24 ч при наличии клинических факторов большого риска (массивная кровопотеря, ретрансплантация, экстренные показания, спонтанный бактериальный перитонит до ТП, тяжелая РДТ, нестабильность и СПОН после ТП).

3. Эмпирическая эскалационная антибиотикотерапия согласно данным локального микробиологического мониторинга и с учетом резистентности локальной флоры при клинико-лабораторных признаках системного воспалительного ответа до идентификации и получения чувствительности микроорганизма.

4. Продленная антибиотикопрофилактика по данным идентификации и чувствительности микроорганизма из консервирующего раствора при наличии клинических факторов большого риска (массивная кровопотеря, ретрансплантация, экстренные показания, тяжелая РДТ, нестабильность и СПОН после ТП) до получения отрицательных результатов посевов.

## ● Заключение

Анализ клинических и эпидемиологических факторов риска развития бактериальных осложнений после ТП продемонстрировал необходимость внедрения системы инфекционного контроля в трансплантационном центре для правильного и своевременного учета и управления эпидемиологическими рисками. Также была показана необходимость учета многофакторной природы бактериальных осложнений. Биологические факторы реципиента и операции обуславливают подверженность реципиента, распространенность карбапенем-резистентных микроорганизмов, определяют среду риска контаминации и требуют коррекции системой инфекционного контроля. Реализация эпидемиологического фактора зависит от условий – вирулентности микроорганизма (панрезистентная грамотрицательная флора) или биологических факторов. Целесообразно применять индивидуальный подход к периоперационной антибиотикопрофилактике и иммуносупрессивной терапии в зависимости от сочетания клинических, биологических и эпидемиологических факторов риска.

## Участие авторов

Щерба А.Е. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи.

Кузьменкова Л.Л. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Ефимов Д.Ю. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Носик А.В. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Прилуцкий П.С. – сбор и обработка материала.

Коротков С.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование.

Дзядзько А.М. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Руммо О.О. – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

## Authors contributions

Shcherba A.E. – collection and analysis of data, statistical analysis, writing text, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Kuzmenkova L.L. – collection and analysis of data, statistical analysis, writing text.

Efimov D.Ju. – collection and analysis of data, statistical analysis, writing text.

Nosik A.V. – collection and analysis of data, statistical analysis.

Prilutsky P.S. – collection and analysis of data.

Korotkov S.V. – concept and design of the study, collection and analysis of data, statistical analysis, writing text, editing.

Dzyadzko A.M. – concept and design of the study, collection and analysis of data, statistical analysis, writing text.

Rummo O.O. – concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

## ● Список литературы [References]

- Pilmis B., Weiss E., Scemla A., Le Monnier A., Grossi P.A., Slavin M.A., Van Delden C., Lortholary O., Paugam-Burtz C., Zahar J.R. Multidrug-resistant Enterobacterales infections in abdominal solid organ transplantation. *Clin. Microbiol. Infect.* 2023; 29 (1): 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.06.005>
- The Guide to the quality and safety of organs for transplantation. EDQM 8th Edition 2022; 694.
- Wiest R., Lawson M., Geuking M.J. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *Hepatology.* 2014; 60 (1): 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.044>
- Korf H., du Plessis J., van Pelt J., De Groote S., Cassiman D., Verbeke L., Ghesquière B., Fendt S.M., Bird M.J., Talebi A., Van Haele M., Feio-Azevedo R., Meelberghs L., Roskams T., Mookerjee R.P., Mehta G., Jalan R., Gustot T., Laleman W., Nevens F., van der Merwe S.W. Inhibition of glutamine synthetase in monocytes from patients with acute-on-chronic liver failure resuscitates their antibacterial and inflammatory capacity. *Gut.* 2019; 68 (10): 1872–1883. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316888>
- Bajaj J.S., Kamath P.S., Reddy K.R. The Evolving challenge of infections in cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (24): 2317–2330. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2021808>
- Philips C.A., Ahamed R., Abduljaleel J.K.P., Rajesh S., Augustine P. Identification and analysis of gut microbiota and functional metabolism in decompensated cirrhosis with infection. *J. Clin. Transpl. Hepatol.* 2023; 11 (1): 15–25. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00428>
- Mira J.C., Brakenridge S.C., Moldawer L.L., Moore F.A. Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit. Care Clin.* 2017; 33 (2): 245–258. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.12.001>
- Roxburgh B.H., Cotter J.D., Campbell H.A., Reymann U., Wilson L.C., Gwynne-Jones D., van Rij A.M., Thomas K.N. Physiological relationship between cardiorespiratory fitness and fitness for surgery: a narrative review. *Br. J. Anaesth.* 2023; 130 (2): 122–132. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.10.039>
- Oriol I., Sabe N., Tebe C., Veroux M., Boin I.F.S.F., Carratala J. Clinical impact of culture-positive preservation fluid on solid organ transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplant. Rev.* 2018; 32 (2): 85–91. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2017.11.003>
- Janny S., Bert F., Dondero F., Durand F., Guerrini P., Merckx P., Nicolas-Chanoine M.H., Belghiti J., Mantz J., Paugam-Burtz C. Microbiological findings of culture-positive preservation fluid in liver transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* 2011; 13 (1): 9–14. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2010.00558.x>
- Li J., Su X., Li J., Wu W., Wu C., Guo P., Liao K., Fu Q., Li J., Liu L. The Association of organ preservation fluid pathogens with early infection-related events after kidney transplantation. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12 (9): 2248. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092248>
- Yahav D., Manuel O. Clinical relevance of preservation-fluid contamination in solid-organ transplantation: a call for mounting the evidence. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019; 25 (5): 536–537. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.025>
- Oriol I., Lladó L., Vila M., Baliellas C., Tubau F., Sabe N., Fabregat J., Carratala J. The Etiology, incidence, and impact of preservation fluid contamination during liver transplantation. *PLoS One.* 2016; 11 (8): e0160701. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160701>
- Marcus R.P., Meenakshi M.R. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in solid organ transplantation – Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin. Transplant.* 2019; 33 (9): e13611. <https://doi.org/10.1111/ctr.13611>
- Audet M., Piardi T., Panaro F., Ghislotti E., Gheza F., Cag M., Jarzembowski T.M., Flicoteaux H., Wolf P., Cinqualbre J. Incidence and clinical significance of bacterial and fungal contamination of the preservation solution in liver transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* 2011; 13 (1): 84–88. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2010.00529.x>
- World Health Organization Regional Office for Europe (WHO/Europe). AMR Dashboard [website]. Copenhagen: WHO/Europe, 2022. [https:// worldhealthorg.shinyapps.io/WHO-AMR-Dashboard-main/](https://worldhealthorg.shinyapps.io/WHO-AMR-Dashboard-main/)
- Tapalskiy D.V., Petrenyov D.R. Prevalence of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae isolates in Belarus and their competitive ability. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2017; 19 (2): 139–144.
- Petrovskaya T.A., Tapalski D.V. Influence of different antibiotic groups on the development of mutational resistance to colistin among Klebsiella pneumoniae. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2021; 23 (2): 166–172.
- Magiorakos A.-P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., Harbarth S., Hindler J.F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D.L., Rice L.B., Stelling J., Struelens M.J., Vatopoulos A., Weber J.T., Monnet D.L. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18 (3): 268–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
- Grenkova T.A., Sel'kova E.P., Gusarova M.P., Ershova O.N., Aleksandrova I.A., Sazykina S.Yu., Kurdyumova N.V. Stability control of microorganisms to antibiotics, antiseptics and disinfectants. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2014; 74 (1): 29–33.
- Duin D., Delden C. Multidrug-resistant gram-negative bacteria infections in solid organ transplantation. *Am. J. Transplant.* 2013; 13 Suppl 4: 31–41. <https://doi.org/10.1111/ajt.12096>
- Pilmis B., Weiss E., Scemla A., Le Monnier A., Grossi P.A., Slavin M.A., Van Delden C., Lortholary O., Paugam-Burtz C., Zahar J.R. Multidrug-resistant Enterobacterales infections in abdominal solid organ transplantation. *Clin. Microbiol. Infect.* 2023; 29 (1): 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.06.005>

**Сведения об авторах [Authors info]**

**Щерба Алексей Евгеньевич** – доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по хирургической работе ГУ “МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии”. <https://orcid.org/0000-0003-0569-6150>. E-mail: aleina@tut.by

**Кузьменкова Лариса Леонидовна** – врач-эпидемиолог ГУ “МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии”. <https://orcid.org/0009-0001-7979-5613>. E-mail: lamashka0505@gmail.com

**Ефимов Денис Юрьевич** – канд. мед. наук, доцент, врач-хирург ГУ “МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии”. <https://orcid.org/0000-0001-6834-853>. E-mail: den.efimoff@gmail.com

**Носик Александр Викторович** – канд. мед. наук, врач-хирург ГУ “МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии”. <https://orcid.org/0000-0002-3500-0866>. E-mail: doctornosik@gmail.com

**Прилуцкий Павел Сергеевич** – заведующий отделением анестезиологии и реанимации №2 ГУ “МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии”. <https://orcid.org/0000-0002-5274-2714>. E-mail: pprilutski@gmail.com

**Коротков Сергей Владимирович** – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделом трансплантологии ГУ “МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии”. <https://orcid.org/0000-0002-8536-6911>. E-mail: skorotkov@tut.by

**Дзядзько Александр Михайлович** – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделом анестезиологии и реанимации и интенсивной терапии ГУ “МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии”. <https://orcid.org/0000-0003-1965-1850>. E-mail: 2726996@gmail.com

**Руммо Олег Олегович** – доктор мед. наук, профессор, академик НАН Беларуси, директор ГУ “МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии”. <https://orcid.org/0000-0001-7023-4767>. E-mail: olegrumm@tut.by

*Для корреспонденции* \*: Щерба Алексей Евгеньевич – 220045, г. Минск, ул. Семашко, д. 8, Республика Беларусь. Тел.: +375-29-333-06-89. E-mail: aleina@tut.by

**Aliaksei E. Shcherba** – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Surgery at the State Institution “Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology”. <https://orcid.org/0000-0003-0569-6150>. E-mail: aleina@tut.by

**Larisa L. Kuzmenkova** – Epidemiologist at the State Institution “Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology”. <https://orcid.org/0009-0001-7979-5613>. E-mail: lamashka0505@gmail.com

**Denis Ju. Efimov** – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Surgeon at the State Institution “Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology”. <https://orcid.org/0000-0001-6834-8538>. E-mail: den.efimoff@gmail.com

**Alexander V. Nosik** – Cand. of Sci. (Med.), Surgeon at the State Institution “Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology”. <https://orcid.org/0000-0002-3500-0866>. E-mail: doctornosik@gmail.com

**Pavel S. Prilutsky** – Head of the Anesthesiology and Resuscitation Department No. 2 at the State Institution “Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology”. <https://orcid.org/0000-0002-5274-2714>. E-mail: pprilutski@gmail.com

**Sergey V. Korotkov** – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Transplantology Department at the State Institution “Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology”. <https://orcid.org/0000-0002-8536-6911>. E-mail: skorotkov@tut.by

**Aleksandr M. Dzyadzko** – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Unit at the State Institution “Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology”. <https://orcid.org/0000-0003-1965-1850>. E-mail: 2726996@gmail.com

**Oleg O. Rummo** – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Director of the State Institution “Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology”. <https://orcid.org/0000-0001-7023-4767>. E-mail: olegrumm@tut.by

*For correspondence* \*: Aliaksei E. Shcherba – 8, Semashko str., Minsk, 220045, the Republic of Belarus. Phone: +375-29-333-06-89. E-mail: aleina@tut.by

Статья поступила в редакцию журнала 29.04.2023.  
Received 29 April 2023.

Принята к публикации 20.06.2023.  
Accepted for publication 20 June 2023.