

ОСОБЕННОСТИ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ – РЕЦИПИЕНТОВ ДОНОРСКОЙ ПЕЧЕНИ

Габриэлян Н.И.¹, Горская Е.М.¹, Цирульникова О.М.^{2,3}, Спирина Т.С.¹, Ромашикина Л.Ю.¹

¹ Отдел эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений (зав. – д. м. н. Н.И. Габриэлян) ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Отдел клинической трансплантологии (зав. – проф. Я.Г. Мойсюк) того же центра

³ Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

Цель: исследование микроэкологии толстого отдела кишечника детей с циррозами до трансплантации доли печени. **Материалы и методы.** Изучена микрофлора толстой кишки 157 детей от 1 года до 17 лет, поступивших в клинику для трансплантации фрагмента печени от родственного донора. Идентификацию микробов проводили с помощью панелей BD Crystal и базы данных BBL Crystal MIND. Метициллин-резистентность стафилококков определяли по их чувствительности к оксациллину и цефокситину. Бета-лактамазную активность тестировали с помощью дисков с цефтазидимом и цефтазидим/клавулановой кислотой. **Результаты.** Выявлены глубокие микроэкологические нарушения в толстом отделе кишечника у детей до трансплантации доли печени, касающиеся как спектра, так и состава микрофлоры. Среди резидентной микрофлоры отмечено снижение уровня бифидобактерий, лактобацилл и кишечных палочек, особенно у детей до года. У значительной части обследованных детей (свыше 60–70%) отмечено нарастание частоты нахождения условно-патогенных бактерий, особенно клебсиелл и энтеробактеров, у 1/3 детей – неферментирующих бактерий – синегнойных палочек, ацинетобактеров. Выявлено распространение штаммов грамотрицательных бактерий с бета-лактамазами расширенного спектра действия. **Заключение.** Выраженные микроэкологические нарушения в толстом отделе кишечника у детей с повышением уровня условно-патогенных бактерий являются фактором риска развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде и требуют применения комплексных средств, способствующих их элиминации.

Ключевые слова: микроэкология толстой кишки, трансплантация печени детям.

FEATURES OF THE LARGE INTESTINE MICROFLORA OF CHILDREN – DONOR LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS

Gabrielyan N.I.¹, Gorskaya E.M.¹, Tsurulnikova O.M.^{2,3}, Spirina T.S.¹, Romashkina L.Y.¹

¹ Department endotoxiosis and septic complications (Head – M.D. N.I. Gabrielyan) Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs (Director – academic of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

² Department of Clinical Transplantation (Head – prof. Y.G. Moysyuk) at same center

³ Chair of transplantation and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation

Aim. The study microecology of the large intestine of children with cirrhosis before transplantation of the share liver. **Materials and methods.** Studied the flora of the colon 157 children of 1 to 17 years admitted to hospital for liver transplantation fragment from a related donor. Identification was carried out using microbial panels BD Crystal and databases BBL Crystal MIND. Methicillin-resistant staphylococci were determined by their sensitivity to oxacillin and cefoxitin. Beta-lactamase activity was tested using discs with ceftazidime and ceftazidime/clavulanic acid. **Results.** Microecological revealed deep irregularities in the large intestine transplantation in children up lobe of the liver on a spectrum and composition of the microflora. Among the resident microflora decreased levels of bifidobacteria, lactobacilli and coliform bacteria, especially in children under one year. A significant portion of the children surveyed (over 60–70%) had an increase of frequency of finding stateally bacteria, especially Klebsiella and enterobacteria in third children – non-fermenting bacteria – *Pseudomonas* and *Acinetobacter spp.* Revealed the spread of strains of gram-negative bacteria with extended-spectrum betalaktamaz.

Conclusion. Expressed microecological violations in the large intestine in children with higher levels of bacteria are conditionally risk factor reeks of infectious complications in the postoperative period and require are complex tools to assist in eliminatsii.s given antibiotic resistance of bacteria.

Key words: *microecology of the intestine, liver children share transplantation.*

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени у детей является жизненно спасающей операцией при циррозах печени различной этиологии и предполагает возможность продления жизни больного [1–3]. Причинами формирования цирроза печени могут быть наследственные болезни обмена веществ, поражения желчевыводящих путей, сосудистые поражения печени, вирусные гепатиты и др. [1, 4, 5]. Выживаемость трансплантата и реципиента после трансплантации продолжает улучшаться в результате совершенствования хирургической и анестезиологической техники, схем и препаратов для иммуносупрессии. Вместе с тем послеоперационные инфекции могут привести к различным осложнениям. Проблема посттрансплантационной инфекции у реципиентов с донорской печенью больных всех возрастных групп, начиная с первых месяцев жизни, обусловлена частотой этих осложнений, которая, по данным разных авторов, составляет в среднем от 30 до 86% с летальностью 4–26% [6–10]. Как видно из обзоров по данной проблеме, бактериальные инфекции в посттрансплантационном периоде наиболее часто вызываются грамотрицательными кишечными микробами, энтерококками или стафилококками [3, 5]. Источником инфекционных осложнений, нередко наслаивающихся на хирургические, часто является эндогенная микрофлора, основной резервуар которой находится в толстой кишке. В норме микрофлора кишечника, считающаяся своеобразным органом, выполняет много полезных функ-

ций – детоксикационную, иммуностимулирующую, резистентности к заражению патогенными и условно-патогенными микробами, участие во многих видах обмена, в деконъюгации желчных кислот и др. Вся микрофлора в целом представляет громадную поверхность, обладающую свойствами сорбции, детоксикации и выведения экзогенных бактерий и их разнообразных токсинов – гемагглютининов, нейротоксинов, протеаз [11]. Кишечная микрофлора играет важную роль в поддержании тканевого гомеостаза, так как ферментация, осуществляемая микробами, сопровождается образованием соединений, оказывающих положительное или (при патологии) отрицательное влияние на функцию кишечника. Как внутриволокнистая, так и пристеночная микрофлора кишечника предотвращает рост и колонизацию патогенных и условнопатогенных микробов (УПМ). Существуют тесные анатомические и функциональные связи между кишечником и печенью. Кровь портальной вены переносит бактерии и их фрагменты, различные субстанции, продуцируемые микробами для фильтрации и детоксикации в печени, в результате модулируется активность купферовских клеток и продукция цитокинов. При заболеваниях печени у детей развиваются дисбактериозы кишечника, при которых меняются состав и функции нормальной микрофлоры, что может усугублять изменения купферовских клеток и их активность [12]. В доступной литературе мы не встретили работ по характеристике микробной экологии кишечника у детей с циррозом печени в

Габриэлян Нина Индзаровна – д. м. н., зав. отделом эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Горская Елена Михайловна*, д. м. н., старший научный сотрудник того же отдела. *Спирина Татьяна Сергеевна* – биолог того же отдела. *Ромашикина Любовь Юрьевна* – лаборант-исследователь того же отдела. *Цирульникова О.М.* – д. м. н., главный научный сотрудник отдела клинической трансплантологии того же центра; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко)

Для корреспонденции: Габриэлян Нина Индзаровна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Телефон: 8 (499) 190-71-60, моб. 8-903-509-57-04. E-mail: labgso@mail.ru

Gabrielyan Nina Indzarovna – doct. of med. sci., Head of Department endotoxycosis and septic complications Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs Ministry of Health of the Russian Federation (Director – Academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Gorskaya E.M.* – doct.of med. Sci, Senior Research Fellow at the same department. *Spirina Tatyana Sergeevna* – a biologist a researcher at the same department. *Romashkina Lubov Yurievna* – laboratory – a researcher at the same department. *Tsirulnikova O.M.* – doct.of med. Sci, principal research fellow of department of abdominal surgery and transplantology at the same center; professor of Department of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Gabrielyan Nina Indzarovna. Address: 123182, Moscow, Schukinskaya, 1.

Tel. 8-903-509-57-04. E-mail: labgso@mail.ru

предтрансплантационный период, в то время как коррекция дисбактериоза кишечника может играть важную роль в профилактике посттрансплантационных осложнений.

Цель настоящей работы – исследовать особенности микрофлоры толстого кишечника детей с циррозами до трансплантации доли печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 157 детей, поступивших в клинику для трансплантации фрагмента печени от родственного донора: 103 больных до 1 года и 54 – от 1 года до 17 лет. Показаниями для операции чаще всего были: билиарная атрезия, синдром Бадда–Киари, первичный склерозирующий холангит. Микрофлору фекалий исследовали в соответствии с Отраслевым стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» [13]. Для выделения микробов использовали стандартизированные питательные среды фирмы Pronadisa (Испания). Идентификацию микробов проводили с применением коммерческих тест-систем API фирмы BioMerieux (Франция), а также панелей BD Crystal с автоматическим считыванием данных с использованием базы данных BBL Crystal MIND. Выборочно проведена оценка чувствительности выделенных штаммов УПБ к антибиотикам диско-диффузионным методом на среде Мюллера–Хинтона в соответствии со стандартами CLSI. Определение зон задержки роста осуществляли на приборе «Озирис» фирмы Biogad (Франция) с использованием экспертной программы, позволяющей учитывать минимальную ингибиторную концентрацию антибиотиков, природную резистентность микроорганизмов, метициллинрезистентность (МР) и бета-лактамазную активность бактерий (БЛРС). МР, как маркер множественной резистентности грамположительных бактерий (гр+) микробов к антибиотикам, исследовали по чувствительности выделенных штаммов к оксациллину и цефокситину. Бета-лактамазную активность определяли, исполь-

зуя диски с цефтазидином и цефтазидин/клавулановой кислотой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Микробный пейзаж толстого кишечника детей до трансплантации печени характеризовался значительным подавлением бифидофлоры, которая в норме является доминантной у детей раннего детского возраста (табл. 1 и 2). Количество бифидобактерий у детей до года в норме составляет 10–11 lg КОЕ/г, у детей старше года – 9–10 lg КОЕ/г. Содержание бифидобактерий было снижено на 2–5 lg у 93% детей до 1 года и у 70% – после года. Общее количество лактофлоры уменьшилось на 2 lg и более у 60% детей до 1 года и почти у 80% детей после года (при норме 6–7 и 7–8 lg КОЕ/г соответственно). У большей части детей до 1 года количество энтерококков мало менялось при норме 5–7 lg КОЕ/мл. У детей после года зарегистрировано только снижение уровня энтерококков на 25,9%. В той и другой группах значительно падало количество кишечных палочек – на 2 и более lg при частоте встречаемости 63 и 48% соответственно. Кишечные палочки с гемолитическими свойствами обнаружены только в 6% и с измененными ферментативными свойствами (лактозоотрицательные) – в 3%. Частота выявления детей самого раннего возраста с повышенным уровнем клостридий составила 60% (<3–5 lg КОЕ/г).

Из УПМ избыточный рост золотистых стафилококков наблюдался с частотой 18,4% у детей до 1 года и 11,1% у детей старше года. Коагулазоотрицательные стафилококки (CNS) встречались в этих группах детей с частотой в 18,4 и 12,9% соответственно. Удельный вес грибов, в основном рода *Candida*, составлял 27,2–24,0%. Характерная картина имела в частоте обнаружения и пейзаже грамотрицательных бактерий. Процентное соотношение отдельных представителей энтеробактерий среди грамотрицательной микрофлоры показано на рис. 1.

Наибольший удельный вес занимали клебсиеллы, энтеробактеры и кишечные палочки – 28, 28

Таблица 1

Состав и количество представителей нормальной микрофлоры в фекалиях детей до 1 года

Бифидобактерии, n = 97	Лактобациллы, n = 97	Энтерококки, n = 100	Кишечные палочки, n = 103	Клостридии, n = 97
↓ на 2–5 lg (в 93%)	↓ на 2 lg и > (в 60%)	↑ на 2 lg и > (в 5%) ↓ на 2 lg и > (в 13%)	↓ на 2 lg в 63%	↑ в 60%

Таблица 2

Содержание представителей нормальной микрофлоры в фекалиях детей (от 1 года до 17 лет, n = 54)

Бифидобактерии, n = 54	Лактобациллы, n = 54	Энтерококки, n = 54	Кишечные палочки, n = 54	Клостридии, n = 54
↓ на 2–5 lg (в 70,3%)	↓ на 2 lg и > (в 79,6%)	↓ на 2 и > lg (в 25,9%)	↓ в 48% на 2 и > lg	↑ в 22%

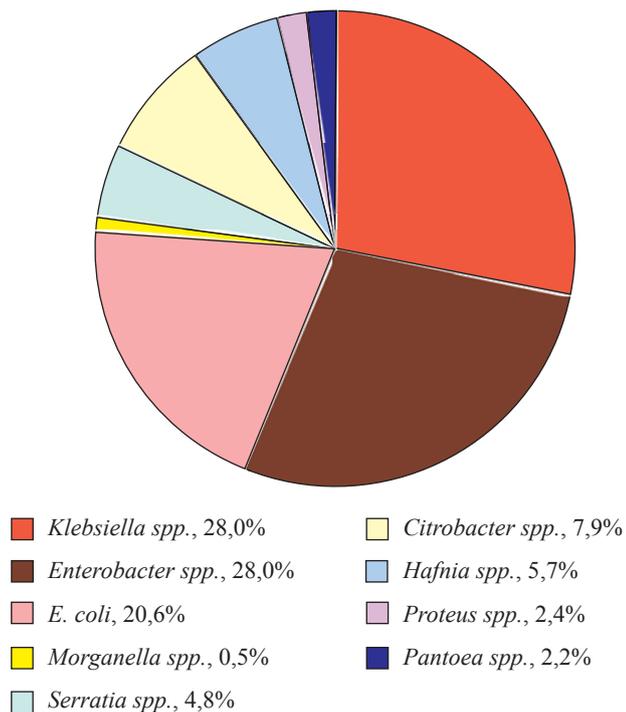


Рис. 1. Процентное содержание различных энтеробактерий в общем пуле грамотрицательных в микрофлоре толстого кишечника детей

и 20%. Отмечено большое разнообразие родов семейства энтеробактерий – были изолированы серрации, гафнии, цитробактеры, морганеллы, протеи. Популяционный уровень клебсиелл и энтеробактеров намного превышал допустимые нормы – менее 4 Ig КОЕ/г, поднимаясь до 5–9 Ig КОЕ/мл. Среди клебсиелл преобладали *Klebsiella pneumoniae* (свыше 90%). БЛРС вырабатывали 82,7% клебсиелл и 77,2% энтеробактеров. Нередко находили ассоциации клебсиелл и энтеробактеров, клебсиелл и других представителей энтеробактерий. Частота выделения УПМ из микрофлоры детей показана в табл. 3. С наибольшим постоянством изолировали клебсиеллы и энтеробактеры.

НГОБ изолировали в повышенных количествах, причем больше у детей старше 1 года. Если из 102 тестированных на НГОБ штаммов у детей до 1 года идентифицированы 23 (22,5%), то у детей старше 1 года – из 45 штаммов – 14 (31,1%). Больше всего они были представлены синегнойными палочками и ацинетобактерами. Кроме того, найдены виды *Chryseomonas*, *Aeromonas*, *Stenotrophomonas spp.*

Таким образом, в предоперационном периоде у детей с циррозом печени выявлены выраженные микрoэкологические нарушения в толстой кишке. Известно, что в толстом кишечнике преобладают беспоровые анаэробные и факультативно анаэробные бактерии, представителями которых являются бифидобактерии и лактобациллы. В количественном отношении их в 100–1000 раз больше, чем аэробных. Именно они обеспечивают полноценную защиту от внедрения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. При анализе изменений кишечного микробиоценоза у детей обращало на себя внимание заметное снижение уровня этих представителей резидентной микрофлоры и соответственное изменение соотношения анаэробной и аэробной микрофлоры. Из резидентной микрофлоры больше всего «страдала» бифидофлора, выполняющая многообразные функции, в том числе являющаяся также источником протеина. Лактофлора также была значительно снижена у подавляющего числа обследованных детей. Бифидобактерии и лактобациллы секретируют антибиотикоподобные вещества, органические и неорганические кислоты, лизоцим, летучие жирные кислоты, способствующие проявлению антагонизма по отношению к УПМ и повышению противоиnфекционного иммунитета, что имеет важное значение в послеоперационном периоде.

Важным компонентом нормальной микрофлоры являются энтерококки и кишечные палочки. Количество энтерококков, относящихся к УПМ, изменилось как в сторону их увеличения, так и умень-

Таблица 3

Частота выделения условно-патогенных бактерий из микрофлоры фекалий детей

Микроорганизмы	Частота встречаемости УПБ выше допустимых значений (абс. показатели)		Частота встречаемости УПБ выше допустимых значений (%)	
	до 1 года (n = 103)	от 1 года до 17 лет (n = 54)	до 1 года	От 1 года до 17 лет
<i>Staphylococcus aureus</i>	19	6	18,4	11,1
CNS	19	7	18,4	12,9
<i>Candida spp.</i>	28	13	27,2	24,0
<i>Enterobacteriaceae:</i> <i>Klebsiella spp.</i>	76	33	73,7	61,1
<i>Enterobacter spp.</i>	68	34	66,0	62,9
НГОБ	23	14	22,3	25,9

Примечание. CNS – коагулазоотрицательные стафилококки; НГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии.

шения. Примечательным было снижение у 50–60% детей на 2 Ig/КОЕ/г и более кишечных палочек. Известна их антагонистическая активность против патогенных и УПМ, индукция иммунного ответа, факторов неспецифической резистентности. Кроме того, кишечные палочки участвуют в метаболических процессах и в регуляции моторной функции кишечника. Так, *E. coli* ферментирует лактозу, является продуцентом уксусной кислоты [14]. Понятно поэтому, что при подавлении кишечных палочек резко снижаются все эти важные физиологические функции.

Желудочно-кишечная система тесно связана с печенью. В организме существуют 2 основных детоксицирующих органа – печень, осуществляющая детоксикацию посредством окислительных реакций, и микрофлора пищеварительного тракта, использующая для этих целей гидролитические восстановительные процессы. Нарушения взаимодействия этих систем, наблюдающиеся при циррозе печени и сопутствующих ему дисбактериозах кишечника, приводят к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и организме в целом. Резидентная микрофлора кишечника играет важную роль в функции гепатоцитов. Поэтому ее падение и избыточный рост УПМ в кишечнике только усиливают повреждения гепатоцитов при уже развившемся циррозе печени. Поскольку мы не встретили работ по характеристике микроэкологии кишечника при циррозах печени, приводим данные при дисбактериозе кишечника при других патологических состояниях. Так, у 25% детей с острыми кишечными инфекциями было найдено снижение количества лактобацилл, у 10% – бифидобактерий, у 50% – общего количества кишечных палочек. При этом регистрировалось снижение продукции летучих жирных кислот, вырабатываемых представителями нормальной микрофлоры и обладающих выраженным бактерицидным действием [15]. Дисбиотические изменения в кишечнике у детей найдены в периоде до операций на желчных путях. Хирурги-педиатры расценили их как факторы риска развития инфекционных осложнений [16]. Как описано выше, по нашим данным, микроэкологические нарушения в кишечнике при циррозе печени у детей были глубоко выражены, следовательно, высок риск возможной транслокации УПБ из кишечника в кровь и другие органы. Возрастные числа патогенов, особенно клебсиелл и энтеробактеров, вызывает повышение проницаемости кишечной стенки на фоне ее воспаления. Было показано, что существует прямая зависимость между величиной транслокации и расстройствами гемодинамики, лежащими в основе портальной гипертензии при циррозе печени и ее осложнениях. Повреждение слизистой оболочки кишечника, вызванное

оксидативным стрессом при циррозе печени (гиперемия, отек, сосудистые нарушения), повышает ее проницаемость. Нарушенная проницаемость слизистой оболочки кишечного барьера с последующей транслокацией микробов и липополисахарида грамотрицательных бактерий является одним из основных факторов, определяющих распространение воспаления на другие органы и ткани [17]. Селективная деконтаминация кишечника с целью снижения уровня УПМ невсасываемыми антибиотиками, по данным ряда авторов, не уменьшает частоты развития ранних бактериальных инфекций после трансплантации печени, увеличивает риск инфекции и селекции резистентных штаммов [18, 19]. Положительное влияние на микрофлору кишечника и уменьшение транслокации через кишечный барьер оказывают пробиотики [20, 21]. Контроль за кишечной микрофлорой может вести к уменьшению уровня эндотоксинов и других токсических компонентов, освобождающихся из бактерий, таких как этанол, фенол, индол, которые вызывают еще большее повреждение клеток печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования микрофлоры толстой кишки у детей до трансплантации доли печени выявили глубокие нарушения микробиоценоза. Изменения затронули как количественный, так и качественный состав микрофлоры. Наибольший прессинг испытывала нормальная микрофлора, особенно бифидо- и лактофлора и кишечные палочки с количественным падением на несколько порядков.

Характерным был значительный подъем уровня условно-патогенных бактерий, особенно энтеробактерий, и разнообразие их родов, в меньшей степени – неферментирующих грамотрицательных микробов и грибов рода *Candida*. Примечательным оказалось нахождение у значительной части обследованных детей в микрофлоре кишечника клебсиелл и энтеробактеров, вырабатывающих бета-лактамазы расширенного спектра. Все указанное с учетом повышенной проницаемости кишечника и возможности транслокации бактерий является фактором риска развития инфекционных осложнений, что следует принимать во внимание при разработке мер профилактики. Они включают элиминацию условно-патогенных бактерий, введение облигатной микрофлоры, конкурирующей с условно-патогенными видами, стимуляцию неспецифической резистентности, применение бактериофагов и биологически активных веществ и пищевых добавок для повышения колонизационных возможностей аутохтонной облигатной микрофлоры (лактолоза, пищевые волокна и др). Применение пробиотиков в предтрансплантационном периоде и других выше-

указанных средств может способствовать снижению концентрации условно-патогенных бактерий в кишечнике и уменьшению риска их транслокации и развития инфекционных осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М. Трансплантация печени. М., 2008. 246.
2. Зайнудинов З.М. Цирроз печени у детей (критерии диагностики, клиническое течение, показания к трансплантации печени): Автореферат дис. ... докт. мед. наук. М., 2005.
3. Spada M., Riva S., Maggiora G. et al. Pediatric liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (6): 648–674.
4. Учайкин В.Ф., Чуелов С.Б., Россин А.Л., Смирнов А.В. и др. Циррозы печени у детей. *Педиатрия.* 2008; 87 (5): 52–58.
5. Чуелов С.Б., Смирнов А.В., Иванова Ю.Н., Нажимов В.П. и др. Цирроз печени при атрезии наружных желчевыводящих путей. *Детские инфекции.* 2005; 4 (4): 39–41.
6. Blair J.E., Kusne S. Bacterial, mycobacterial and protozoal infections after liver transplantation. *Liver Transp.* 2005; 11 (12): 1452–1459.
7. Piselli P., Zanfi C., Corazza V., Ferretti S. et al. Incidence and timing of infections after liver transplant in Italy. *Transplant Proc.* 2007; 39: 1950–1952.
8. Sundaram S.S., Alonso E.M., Anand R. Study of pediatric liver transplantation research group. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008; 47 (1): 486–492.
9. Jeong Eun Kim, Seak Hee Oh, Kyung Mo Kim et al. Infections after living donor liver transplantation in children. *J. Korean Med. Sci.* 2010; 25 (4): 527–531.
10. Габриэлян Н.И., Цирульникова О.М., Горская Е.М., Байгильдина Д.Ф. Инфекционные осложнения печеночной природы после трансплантации печени и новые биомедицинские технологии их предупреждения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2009; XI (1): 80–85.
11. Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Снегова Н.Д. Функции микрофлоры желудочно-кишечного тракта и последствия ее нарушений после хирургических вмешательств. *Антибиотики и химиотерапия.* 2000; 9: 60–65.
12. Чистова Л.В., Амарян Г.Г., Иванов В.Г., Кадыров В.А. Секреторный гуморальный иммунитет и микробная сенсibilизация в условиях нарушения биоценоза кишечника при хронических вирусных заболеваниях печени у детей. *Проблемы иммунологии и аллергии в детской гастроэнтерологии.* Нижний Новгород, 1991. 31–34.
13. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» М., 2003. 28.
14. Тюрин Ю.А., Анохин В.А. Роль кишечной палочки в норме и патологии у ребенка. *Казанский медицинский журнал.* 2002; 83: 49–52.
15. Мазанкова Л.Н., Ильина Н.О., Кондракова О.А., Затевалов А.М. Оценка состояния кишечной микрофлоры при острых кишечных инфекциях у детей младшего возраста. *Детские инфекции.* 2005; 4 (3): 11–15.
16. Гарипов Р.М., Сабирзянова Д.Ш. Дисбиотические состояния кишечника как факторы риска возникновения гнойно-септических осложнений при оперативных вмешательствах на желчных путях у детей. *Детская хирургия.* 2001; 6: 55–58.
17. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации. *Журн. микробиол.* 2010; 1: 92–100.
18. Gurusamy K.S., Kumar Y., Davidson B.R. Methods of preventing bacterial sepsis and wound complications for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 8: (4).
19. San-Juan R., Aquado J.M., Lumbreras C., Fortun J., Len O., Munoz P., Montejo M., Moreno A., Cordero E., Blanes M., Ramos A., Torre-Cisneros J., Lopez-Medrano F., Carratala J., Moreno E. Selective intestinal decontamination with fluoroquinolones for the prevention of early bacterial infections after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011; 17 (8): 896–904.
20. Шендеров Б.А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. М: ДеЛи принт; 2008. 319.
21. Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Ильина Н.О., Беглашвили Л.В. Кишечная микрофлора, иммунитет и пробиотики: Пособие для врачей. М., 2009.

REFERENCES

1. Gauthier S., Konstantinov B.A., Tsurul'nikova O.M. Liver transplantation. М. 2008. 246 (in rus).
2. Zaynudinov Z.M. Cirrhosis of the liver in children (criteria for diagnosis, clinical course, indications for liver transplantation). Avtoref. dis. ... doct. med. nauk. М., 2005 (in rus).
3. Spada M., Riva S., Maggiora G. et al. Pediatric liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (6): 648–674.
4. Uchaikin V.F., Chuelov S.B., Rossin A.L., Smirnov A.V. et al. Liver cirrhosis in children. *Pediatrics.* 2008; 87 (5): 52–58 (in rus).
5. Chuelov S.B., Smirnov A.V., Ivanova Y.N., Nazhimov V.P. et al. Cirrhosis and liver biliary atresia exterior. *Detskiye infectii.* 2005; 4 (4): 39–41 (in rus).
6. Blair J.E., Kusne S. Bacterial, mycobacterial and protozoal infections after liver transplantation. *Liver Transp.* 2005; 11 (12): 1452–1459.
7. Piselli P., Zanfi C., Corazza V., Ferretti S. et al. Incidence and timing of infections after liver transplant in Italy. *Transplant Proc.* 2007; 39: 1950–1952.
8. Sundaram S.S., Alonso E.M., Anand R. Study of pediatric liver transplantation research group. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008; 47 (1): 486–492.
9. Jeong Eun Kim, Seak Hee Oh, Kyung Mo Kim et al. Infections after living donor liver transplantation in children. *J. Korean Med. Sci.* 2010; 25 (4): 527–531.
10. Gabrielyan N.I., Tsurul'nikova O.M., Gorskaya E.M., Baygildina D.F. Infectious bacterial complications after liver transplantation and new biomedical technologies to

- prevent them. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2009; XI (1): 80–85 (in rus).
11. Gabrielyan N.I., Gorskaya E.M., Snegova N.D. Function of the microflora of the gastrointestinal tract and the consequences of its disturbs after surgery. *Antibiotiki i chimioterapia*. 2000; 9: 60–65 (in rus).
 12. Chistova L.V., Amaryan G.G., Ivanov V.G., Kadyrov V.A. Secretory humoral immunity and microbial sensitization in disturbs of intestinal biocenosis in chronic viral liver disease in children. *Problems of immunology and allergy in children gastroenterologii*. Nizhny Novgorod, 1991. 31–34 (in rus).
 13. Otrasleyov standard «Treatment Protocol. Intestinal dysbiosis». Moscow, 2003. 28 (in rus).
 14. Tyurin Y.A., Anokhin V.A. The role of *E. coli* in health and disease in children. *Kazanskii medicinskii journal*. 2002; 8: 49–52 (in rus).
 15. Mazankova L.N., Il'ina N.O., Kondrakova O.A., Zatevalov A.M. Assessment of the intestinal microflora in acute intestinal infections in young children. *Detskiye infectii*. 2005; 4 (3): 11–15 (in rus).
 16. Garipov R.M., Sabirzyanova D.Ch. Disbiotic bowel conditions as risk factors for septic complications in surgical interventions on the biliary tract in children. *Detskaya chirurgia*. 2001; 6: 55–58 (in rus).
 17. Bondarenko V.M., Ryabichenko E.V. The role of intestinal barrier dysfunction in the maintenance of chronic inflammation of various locations. *J. mikrobiol*. 2010; 1: 92–100 (in rus).
 18. Gurusamy K.S., Kumar Y., Davidson B.R. Methods of preventing bacterial sepsis and wound complications for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 8: (4).
 19. San-Juan R., Aquado J.M., Lumbreras C., Fortun J., Len O., Munoz P., Montejo M., Moreno A., Cordero E., Blanes M., Ramos A., Torre-Cisneros J., Lopez-Medrano F., Carratala J., Moreno E. Selective intestinal decontamination with fluoroquinolones for the prevention of early bacterial infections after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2011; 17 (8): 896–904.
 20. Shenderov B.A. Functional feeding and its role in the prevention of metabolic syndrome. M: DeLee print, 2008. 319 (in rus).
 21. Mazankova L.N., Chebotareva T.A., Il'ina N.O., Begiashvili L.V. Intestinal microflora and probiotics immunity. Manual for physicians. M., 2009 (in rus).