

УДК 616.36-089.843-084:616.12

## Медицинская профилактика болезней системы кровообращения у реципиентов трансплантата печени

Григоренко Е. А.<sup>1,2</sup>, Руммо О. О.<sup>3</sup>, Митьковская Н. П.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>3</sup>Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Цель исследования заключалась в изучении результатов назначения гиполипидемической терапии в течение 12 месяцев после ортотопической трансплантации печени и ее влияние на показатели липидограммы в когорте реципиентов трансплантата печени. Проведено проспективное одноцентровое клиническое исследование, в которое были включены реципиенты трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде. Через 3 месяца после проведенного вмешательства уровень ХС-ЛПНП  $\geq 2,6$  ммоль/л был выявлен у 376 пациентов (73,7 %). За период наблюдения терапия статинами была прервана у 75 реципиентов трансплантата печени (30 %). Из них у 42 человек (56 %) прекращение использования розувастатина было временным, у 21 (28 %) человека прием лекарственных средств был закончен ввиду некомплаентности, у 12 человек (16 %) были зарегистрированы побочные эффекты. В группе сравнения гиполипидемическая терапия розувастатином 10 мг/сут была прекращена у 5 человек (15 %), частота развития побочных эффектов была сопоставима с показателем в исследуемой группе ( $p > 0,05$ ). Выявлено, что у реципиентов трансплантата печени, которые не получали гиполипидемическую терапию, через 12 месяцев после проведенной операции отмечалось увеличение уровня общего холестерина ( $p = 0,039$ ), липопротеинов низкой плотности ( $p = 0,041$ ) и аполипопротеина В ( $p = 0,034$ ). Назначение гиполипидемической терапии реципиентам трансплантата печени и в группе сравнения привело к снижению уровня атерогенных липопротеинов, однако к концу первого года динамического наблюдения их целевые значения не были достигнуты. Доля лиц, имевших неблагоприятные значения показателей липидного спектра (уровень липопротеинов низкой плотности  $\geq 2,6$  ммоль/л), через год после проведенной трансплантации печени была выше среди реципиентов трансплантата печени, не принимавших розувастатин 10 мг/сут, в сравнении с группой трансплантированных пациентов, получавших гиполипидемическую терапию ( $p < 0,01$ ), и пациентами из общей популяции ( $p < 0,01$ ). Учитывая, что основную долю коморбидности среди трансплантированных лиц составляет артериальная гипертензия, особое внимание в повседневной клинической практике следует обратить на выявление и коррекцию нарушений липидного обмена, присоединение которых к синдрому повышенного артериального давления обеспечивает у реципиентов трансплантата печени развитие и быстрое прогрессирование хронической ишемической болезни сердца.

**Ключевые слова:** гиполипидемическая терапия, статины, реципиенты трансплантата печени, ортотопическая трансплантация печени.

**Введение.** На сегодняшний день трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения пациентов с терминальными стадиями хронических диффузных заболеваний печени, врожденными метаболическими поражениями печени, врожденной атрезией желчных протоков и в ряде случаев с первичным и вторичным опухолевым поражением печени. Согласно клиническому протоколу показаниями к трансплантации печени являются наличие необратимого заболевания печени с прогнозом жизни менее 12 месяцев, отсутствие других методов лечения, а также наличие хронического заболевания печени, значительно снижающего качество жизни и трудоспособность паци-



ента, или прогрессирующее заболевание печени с ожидаемой продолжительностью жизни меньшей, чем в случае трансплантации печени (приложение 6 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010 № 6). Согласно рекомендациям EASL (Европейской ассоциации по изучению печени), трансплантация печени может быть выполнена любому пациенту с терминальной стадией поражения печени, которому она продлит жизнь или улучшит ее качество [1].

Через год после трансплантации доля выживших реципиентов печени варьирует от 80 до 90 %, а через 5 лет составляет 75 % [2], что сопоставимо с результатами Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии: число выживших реципиентов трансплантата печени через 5 лет после операции составляет 78 % [3]. Таким образом, продолжительность жизни реципиентов трансплантата печени является высокой, а среди причин их смерти, по данным трансплантационных центров, на первые позиции вслед за отторжением и инфекционными осложнениями выходят хронические неинфекционные заболевания, в частности сердечно-сосудистая патология, злокачественные новообразования, хроническая болезнь почек, сахарный диабет. Согласно зарубежным источникам, доля летальных исходов вследствие онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, почечной недостаточности через год после трансплантации составляет соответственно 22, 11, 6 % [4]. Улучшению клинических результатов в значительной мере могут способствовать совершенствование тактики ведения реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде, своевременное выявление болезней системы кровообращения и факторов риска их развития.

Известно, что среди причин поздней смертности у пациентов, перенесших трансплантацию печени сердечно-сосудистые заболевания занимают третье место [2]. Длительный прием пациентами иммуносупрессивных лекарственных средств в посттрансплантационном периоде, с одной стороны, увеличивает продолжительность жизни пациентов, а с другой — приводит к развитию нежелательных системных и метаболических осложнений, включая артериальную гипертензию, гиперлипидемию, ожирение и сахарный диабет. Так, назначение такролимуса приводит к гиперхолестеремии у 44–55 % пациентов. Глюкокортикостероиды, повышая активность ацетил-КоА-карбоксилазы, синтетазы свободных жирных кислот и ГМГ-КоА-редуктазы, способствуют увеличению уровня атерогенных липопротеинов низкой плотности, общего холестерина, триглицеридов и снижают уровень липопротеинов высокой плотности. Циклоспорин, препятствуя преобразованию холестерина в соли жирных кислот и снижая активность липопротеинлипазы, вызывает гиперхолестеринемию у 30 % пациентов и гипертриглицеридемию у 33 % [5].

Важно отметить, что для пациентов с терминальными стадиями хронической печеночной недостаточности повышение уровней липидов в крови не является характерным. Более того, наблюдается уменьшение уровня общего холестерина вследствие снижения синтетической функции печени. В повседневной клинической практике это, как правило, приводит к снижению бдительности врачей-специалистов в отношении коррекции липидного спектра в посттрансплантационном периоде, что в свою очередь ускоряет развитие атеросклероза и увеличивает риск возникновения кардиоваскулярных осложнений.

На сегодняшний день опубликованы данные научных исследований, свидетельствующие, что прием пациентами статинов после трансплантации печени ассоциирован со снижением общей смертности. При этом информация о том, что прием статинов безопасен после перенесенной трансплантации печени и не ассоциирован с гепатотоксичностью, достаточно противоречива. Более того, у пациентов после трансплантации печени статины используются в недостаточном объеме, даже в том случае, если они показаны в связи с развившейся уже в послеоперационном периоде дислипидемией либо ввиду имевшегося ранее сердечно-сосудистого заболевания [6].

Следует помнить, что дислипидемия является модифицируемым фактором риска. Благодаря нынешней общепринятой политике агрессивного лечения гиперхолестеринемии, в общей популяции удалось значительно снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Терапия статинами также продемонстрировала снижение смертности у пациентов с хронической печеночной недостаточностью. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени назначение статинов не было ассоциировано с ухудшением печеночной недостаточности (острым кровотечением из варикозно-расширенных вен, асцитом, спонтанным бактериальным перитонитом, новым эпизодом печеночной энцефалопатии). Тем не менее, в доминирующем большинстве клинических случаев назначение статинов пациентам с хронической печеночной недостаточностью вызывает опасение в отношении гепатотоксичности. Действительно, в литературе можно встретить сообщения об острой печеночной недостаточности, развившейся на фоне приема статинов. Эти свидетельства редки, как и случаи

трансплантации печени, обусловленные приемом данной группы лекарственных средств: среди 1198 пациентов с острой печеночной недостаточностью, включенных в проспективное исследование в США с 1998 по 2007 г., 133 случая были вызваны приемом лекарственных препаратов, из которых только 6 были обусловлены приемом статинов [6]. Назначение статинов в недостаточном объеме пациентам после трансплантации печени также объясняется тем, что после операции пациенты практически всегда находятся под наблюдением врачей-гастроэнтерологов, чье внимание преимущественно сконцентрировано на поддержании адекватной функции печени. В связи с этим происходит недооценка кардиоваскулярного риска и метаболических изменений, требующих терапевтического вмешательства.

Инициация гиполипидемической терапии для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний может улучшить как краткосрочные, так и долгосрочные исходы у реципиентов печеночного трансплантата в популяции высокого риска. Статины, благодаря своим плеiotропным эффектам, не только благотворно влияют на липидный спектр, но и способствуют снижению фиброгенеза, снижают портальную гипертензию, улучшают печеночную функцию, снижают риск развития цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, тяжелых интраоперационных осложнений, включая ишемическое и реперфузионное повреждения [7].

Таким образом, внедрение результатов научных исследований, успехи трансплантационной хирургии, создание эффективных современных лекарственных средств иммуносупрессивной терапии позволили повысить выживаемость реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде. Вследствие значительного снижения показателей смертности их абсолютное число в нашей стране в течение десяти лет с 2008 г. увеличилось до 540 человек. Частота выявления ишемической болезни сердца (ИБС) у реципиентов трансплантата печени через 5 лет после проведенного вмешательства, по данным проспективного одноцентрового когортного исследования, проведенного в период с 2011 по 2019 г. на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», достигает 42 %. Учитывая изложенное выше, совершенствование тактики ведения реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде, своевременное выявление болезней системы кровообращения и факторов риска их развития, коррекция артериальной гипертензии и дислипидемии с использованием инновационных возможностей современной кардиологии являются актуальными задачами системы здравоохранения, требующими проведения научных исследований, направленных на определение эффективного и безопасного метода медицинской профилактики ишемической болезни сердца и ее осложнений.

**Цель работы** — изучение результатов назначения гиполипидемической терапии в течение 12 месяцев после ортотопической трансплантации печени и ее влияние на показатели липидограммы в когорте реципиентов трансплантата печени.

*Дизайн исследования:* проспективное одноцентровое клиническое исследование.

#### **Исследуемый контингент**

##### *Критерии включения:*

1. Наличие у пациента трансплантата печени.
2. Давность проведения ортотопической трансплантации печени менее 3 месяцев на момент включения в исследование.
3. Возраст  $\geq 18$  лет.
4. Уровень ЛПНП  $\geq 2,6$  ммоль/л.
5. Диета с низким содержанием животных жиров.
6. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

##### *Критерии невключения:*

1. Наличие ишемической болезни сердца, стенозирующего атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов, сахарного диабета 1-го или 2-го типа на момент включения в исследование.
2. Снижение СКФ (ХБП  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).
3. Неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия.
4. ХСН ФК III-IV и/или ФВ  $< 40$  %.
5. Уровень тромбоцитов  $< 150 \cdot 10^9$ /л.
6. Наличие заболеваний эндокринной системы (дисфункция щитовидной и паращитовидных желез, гиповитаминоз D).



**Критерии исключения:**

1. Развитие острого или хронического отторжения трансплантата.
2. Изменения схемы иммуносупрессивной терапии.
3. Развитие тромбоцитопении.
4. Снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.
5. Неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия.
6. ХСН ФК III-IV и/или ФВ < 40 %.
7. Отказ от дальнейшего участия в исследовании.
8. Смерть реципиента от некардиальной причины.

**Группы исследования:**

Группа сравнения — пациенты с дислипидемией из общей популяции.

Группа исследуемая № 1 — реципиенты трансплантата печени с дислипидемией, не принимающие гиполипидемические лекарственные средства.

Группа исследуемая № 2 — реципиенты трансплантата печени с дислипидемией, принимающие розувастатин 10 мг.

**Материалы и методы.** Исследование липидного спектра крови включало определение содержания общего холестерина (ОХ), его фракций (ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, триглицериды (ТГ)), аполипопротеинов А<sub>1</sub> (Апо А<sub>1</sub>) и В (Апо В). Уровень данных показателей определяли с применением ферментативного колориметрического метода на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i производства «THERMO Fisher Scientific» (Финляндия) при помощи диагностических жидких реагентов Thermo Scientific в системных флаконах без штрих-кодов.

Содержание ХС-ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда

$$\text{ХС-ЛПНП} = (\text{ОХ} - \text{ХС-ЛПВП} - \text{ТГ})/2,2.$$

Уровень аполипопротеинов определялся автоматизированным методом турбидиметрии с использованием стандартов и контрольных сывороток, полученных иммунохимическим способом.

Цели вмешательства и целевые уровни показателей липидограммы определялись на основании Европейских рекомендаций по сердечно-сосудистой профилактике 2016 года (таблица 1).

Таблица 1 — Цели вмешательства и целевые показатели липидограммы

Цель	Показатель
Первичная цель ХС-ЛПНП	Очень высокий риск: <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) Высокий риск: <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) Низкий/средний риск: <3,0 ммоль/л (<115 мг/дл)
ХС-ЛПВП	Целевые значения не определены, но при низком риске уровень должен быть >1,0 ммоль/л (>40 мг/дл) для мужчин и >1,2 ммоль/л (>45 мг/дл) для женщин
Триглицериды	Целевые значения не определены, но при низком риске уровень должен быть <1,7 ммоль/л (<150 мг/дл), при значениях выше необходимо оценить другие факторы риска

Референсные значения аполипопротеина В для пациентов из группы высокого кардиоваскулярного риска составляли менее 1,0 г/л. Для аполипопротеина А<sub>1</sub> референсные значения определялись в диапазоне 1,1–1,7 г/л.

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Statistica (версия 8.0), Excel. Для выборок с нормальным распределением использовались методы вариационной статистики и параметрические критерии. Данные были представлены в виде: среднего значения (*M*), ошибки репрезентативности (*m*). Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводилось при помощи критерия *t*-Стьюдента, сравнение трех независимых групп при помощи параметрического однофакторного анализа вариаций. Значимость различий внутри одной группы оценивалась с помощью непараметрических критериев Фридмана и Вилкоксона для зависимых переменных с введением поправки Бонферрони. Для внутрigrуппового анализа качественных признаков на этапах исследования применялся тест Мак-Немара.



Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих нормального распределения, описывали медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й проценти-ли). Статистическая значимость различий групп проверялась с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса с последующим попарным сравнением по критерию Манна – Уитни – Вилкосона. Различия в группах считали достоверными при вероятности безошибочно-го прогноза 95,5 % ( $p < 0,05$ ).

Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием анализа частоты встречаемости признака. Использовалась оценка различия между независимыми выборками по частоте исследуемого признака на основе точного критерия Фишера, теста  $\chi^2$  (метод Пирсона, метод максимального правдоподобия).

**Результаты и их обсуждение.** В проспективное одноцентровое когортное исследование, проведенное в период с 2011 по 2019 г. на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», было включено 510 реципиентов трансплантата печени. Через 3 месяца после проведенного вмешательства уровень ХС-ЛПНП  $\geq 2,6$  ммоль/л был выявлен у 376 пациентов (73,7 %).

В соответствии с рекомендациями, изложенными в клиническом протоколе по трансплантации печени (приложение 6 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010 № 6), через 3 месяца после проведенной операции всем реципиентам трансплантата печени с дислипидемией было предложено назначение розувастатина 10 мг/сут.

В исследуемую группу № 1 было включено 126 реципиентов трансплантата печени с дислипидемией, не принимавших гиполипидемические лекарственные средства (наличие противопоказаний для назначения розувастатина, отказ от приема данного лекарственного средства).

В исследуемую группу № 2 вошли 250 реципиентов трансплантата печени с дислипидемией, принимавшие розувастатин 10 мг/сут в отдаленном послеоперационном периоде с 3-го по 12-й месяц динамического наблюдения.

Группу сравнения составили 30 лиц с дислипидемией (ХС-ЛПНП  $\geq 2,6$  ммоль/л) из общей популяции, принимавшие розувастатин 10 мг и сопоставимые с реципиентами трансплантата печени по возрасту, полу, распространенности традиционных факторов кардиоваскулярного риска (таблица 2).

Таблица 2 — Характеристика пациентов исследуемых групп

Признак	Группа № 1 ( $n = 126$ )	Группа № 2 ( $n = 250$ )	Группа сравнения ( $n = 30$ )
Женщины, % ( $n$ )	53,9 (68)	49,2 (123)	53,3 (16)
Мужчины, % ( $n$ )	46,1 (58)	50,8 (127)	46,7 (14)
Возраст, лет	52,1 $\pm$ 3,26	54,2 $\pm$ 2,19	53,3 $\pm$ 2,17
Курение, % ( $n$ )	2,4 (3)	2,0 (5)	3,3 (1)
Артериальная гипертензия:			
1-й степени, % ( $n$ )	11,9 (15)	10,8 (27)	10,0 (3)
2-й степени, % ( $n$ )	15,1 (19)	13,2 (33)	13,3 (4)
Отягощенный наследственный анамнез, % ( $n$ )	27,8 (35)	30,0 (75)	30,0 (9)

*Примечание.* По основным критериям, характеризующим группы исследования, различий не выявлено.

За период наблюдения терапия статинами была прервана у 75 реципиентов трансплантата печени (30 %). Следует отметить, что незначительное увеличение уровня печеночных трансаминаз отмечалось у реципиентов трансплантата печени, начавших терапию статинами через 3 месяца после оперативного вмешательства, и сохранялось в течение первого года, однако эти изменения не продемонстрировали статистической значимости. Ни у кого из пациентов, включенных в исследование, прием статинов не спровоцировал развитие печеночной недостаточности. В группе сравнения у 5 человек (15 %) были зарегистрированы побочные эффекты, ассоциированные с приемом розувастатина, частота их развития была сопоставима с показателем в исследуемой группе ( $p > 0,05$ ).

Динамика изменения показателей липидограммы в исследуемых группах представлена в таблице 3.



Таблица 3 — Показатели липидограммы пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа № 1 (n = 126)		Группа № 2 (n = 250)		Группа сравнения (n = 30)	
	Исходно	Через 12 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев
	1	2	3	4	5	6
ОХ, ммоль/л	5,1 ± 1,12	6,8 ± 1,14* <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,021 <i>p</i> <sub>2-6</sub> = 0,038	5,2 ± 1,19	3,9 ± 1,07*	5,1 ± 1,26	4,2 ± 1,15
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,0 ± 0,69	4,5 ± 1,18* <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,036 <i>p</i> <sub>2-6</sub> = 0,038	3,0 ± 0,24	2,3 ± 0,11*	3,1 ± 0,26	2,5 ± 0,34*
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,1 ± 0,06	0,9 ± 0,04	0,9 ± 0,02	1,1 ± 0,06	0,8 ± 0,04	1,0 ± 0,06
ТГ, ммоль/л	1,8 ± 0,03	1,7 ± 0,04	1,9 ± 0,02	1,7 ± 0,04	1,8 ± 0,02	1,9 ± 0,02
Апо А <sub>1</sub> , г/л	0,8 ± 0,04	0,7 ± 0,02	0,9 ± 0,01	0,9 ± 0,04	0,8 ± 0,02	0,9 ± 0,02
Апо В, г/л	1,4 ± 0,02	1,9 ± 0,04* <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,031 <i>p</i> <sub>2-6</sub> = 0,038	1,4 ± 0,04	0,6 ± 0,02*	1,6 ± 0,03	0,7 ± 0,03*

Примечание. Данные представлены как M ± SD, \* *p* < 0,05 для внутригрупповых различий с предыдущим значением.

Выявлено, что в исследуемой группе № 1 у реципиентов трансплантата печени, которые не получали гиполипидемическую терапию, через 12 месяцев после проведенной операции отмечалось увеличение уровня общего холестерина (*p* = 0,039), ХС-ЛПНП (*p* = 0,041) и Апо В (*p* = 0,034). В исследуемой группе № 2 и группе сравнения назначение розувастатина 10 мг/сут привело к снижению уровня атерогенных липопротеинов (таблица 3), однако к концу первого года динамического наблюдения целевые значения ОХ, ХС-ЛПНП не были достигнуты.

При проведении межгрупповых сравнений выявлено, что показатели ОХ, ХС-ЛПНП и Апо В в группе реципиентов трансплантата печени, не принимавших гиполипидемическую терапию, через 12 месяцев динамического наблюдения достоверно превышали значения данных показателей в группе сравнения и исследуемой группе № 2. Доля лиц, имевших неблагоприятные значения показателей липидного спектра (ХС-ЛПНП ≥ 2,6 ммоль/л), через год после проведенной трансплантации печени была выше среди реципиентов трансплантата печени из исследуемой группы № 1 в сравнении с группой № 2 (*p* < 0,01) и пациентами из общей популяции (*p* < 0,01) (рисунок).

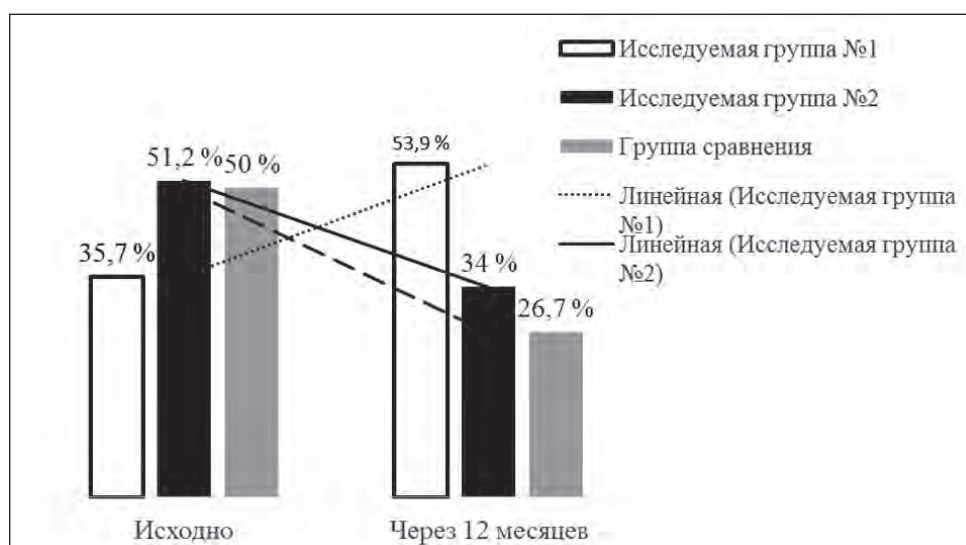


Рисунок — Удельный вес лиц с повышением ХС-ЛПНП ≥ 2,6 ммоль/л в исследуемых группах

Таким образом, полученные данные позволяют считать терапию статинами у реципиентов печеночного трансплантата необходимой, безопасной и эффективной, что обосновывает возможность ее назначения данной группе пациентов с целью улучшения долгосрочного прогноза выживаемости.

**Заключение.** Полученные нами данные и опубликованные в открытой печати результаты научных исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют об увеличении у реципиентов трансплантата печени частоты выявления хронических неинфекционных заболеваний, в том числе нозологий, определяющих сердечно-сосудистую смертность (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек). Это обосновывает выводы о том, что в послеоперационном периоде практическим врачам следует прилагать усилия к выявлению не только традиционных факторов риска острого отторжения трансплантата, но и факторов риска развития болезней системы кровообращения для своевременной их коррекции.

Учитывая, что основную долю коморбидности среди трансплантированных лиц составляет артериальная гипертензия, особое внимание в повседневной клинической практике следует обратить на выявление и коррекцию нарушений липидного обмена, присоединение которых к синдрому повышенного артериального давления обеспечивает у реципиентов трансплантата печени развитие и быстрое прогрессирование хронической ишемической болезни сердца.

### Литература

1. EASL clinical practice guidelines. Liver transplantation / European Association for the Study of the Liver // *J. Hepatol.* — 2016. — Vol. 64, № 2. — P. 433–485.
2. Evolution of Causes and Risk Factors for Mortality Post-Liver Transplant: Results of the NIDDK Long-Term Follow-Up Study: Long-Term Mortality Post-Liver Transplant / K. D. S. Watt [et al.] // *Am. J. Transplant.* — 2018. — Vol. 10, № 6. — P. 1420–1427. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03126.x.
3. Григоренко, Е. А. Прогностическая оценка посттрансплантационной выживаемости реципиентов трансплантатов печени / Е. А. Григоренко, О. О. Руммо, Н. П. Митьковская // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.* — 2017. — Т. 1, № 1. — С. 72–77.
4. Multidisciplinary approach to cardiac and pulmonary vascular disease risk assessment in liver transplantation: an evaluation of the evidence and consensus recommendations / L. B. VanWagner [et al.] // *Am. J. Transplant.* — 2018. — Vol. 18. — P. 30–42.
5. Cardiovascular morbidity and mortality is increased post-liver transplantation even in recipients with no pre-existing risk factors / L. De Luca [et al.] // *Liver Int.* — 2019. — Vol. 39, № 8. — P. 1557–1565. DOI: 10.1111/liv.14185.
6. The impact of coronary artery disease and statins on survival after liver transplantation / S. S. Patel [et al.] // *Liver Transpl.* — 2019. — Vol. 25. — P. 1514–1523.
7. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US preventive services task force / R. Chou [et al.] // *JAMA.* — 2016. — Vol. 316. — P. 2008–2024.

## Medical prevention of circulatory system diseases in transplant recipients

*Grigorenko E. A.<sup>1,2</sup>, Rummo O. O.<sup>3</sup>, Mitkovskaya N. P.<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>Republican Scientific and Practical Center of «Cardiology»,  
Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>3</sup>State Institution «Minsk scientific and practical center of surgery, transplantology  
and hematology», Minsk, Republic of Belarus*

The purpose of this study was to analyze the results of the lipid-lowering therapy within 12 months after orthotopic liver transplantation and learn how it affects the lipid profile numbers in a liver transplant recipient cohort. A prospective monocentric clinical research was conducted including liver transplant



recipients in the long-term postoperative period. 3 months after the surgery  $\geq 2.6$  mol/L LDL-C level was seen in 376 patients (73.7 %). During the follow-up period, statin therapy was canceled in 75 liver transplant recipients (30 %). In 42 of them (56 %) rosuvastatin was canceled temporarily, in 21 (28 %) the medication was canceled due to non-compliance with side effects registered in 12 patients (16 %). In the control group, lipid-lowering therapy in the form of 10 mg/day rosuvastatin was canceled in 5 patients (15 %) with side effects development frequency comparable to that of the group of interest ( $p > 0,05$ ). It was revealed that in liver transplant recipients who did not receive lipid-lowering therapy 12 months into the post-surgical period there was an increase in total cholesterol level ( $p = 0,039$ ), low-density lipoproteins ( $p = 0,041$ ), and apolipoproteins ( $p = 0,034$ ) levels. In the control group, lipid-lowering therapy administration in liver transplant recipients also lead to a decrease in the atherogenic lipoproteins level, thus their target level was not reached by the end of the first year of the case follow-up. The percentage of patients with unfavorable lipid profile ( $\geq 2,6$  mol/L low-density lipoproteins level) a year after liver transplantation was higher in recipients not treated with 10 mg a day rosuvastatin medication as compared to those receiving lipid-lowering therapy ( $p < 0,01$ ) and patients from the overall population ( $p < 0,01$ ). Given that arterial hypertension is the main comorbidity in transplant recipients, specific attention should be given in routine clinical practice to diagnosis and treatment of lipid storage disease, which if combined with elevated blood pressure syndrome can lead to chronic coronary heart disease development and rapid progression in liver transplant recipients.

**Keywords:** lipid-lowering therapy, statins, liver transplant recipients, orthotropic liver transplantation.

*Поступила 21.07.2021*