

Кардиометаболический профиль и особенности гипOLIпидемической терапии у реципиентов печени в практике врача-кардиолога

Кучеров А. А.¹, Ершова А. И.¹, Новохатская Е. А.¹, Сюткин В. Е.^{2,3}, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия; ²ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России. Москва, Россия; ³ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ". Москва, Россия

Цель. Охарактеризовать кардиометаболический профиль, частоту приема и эффективность гипOLIпидемической терапии (ГЛТ) у реципиентов печени.

Материал и методы. Проведено одномоментное наблюдательное исследование, основанное на анализе ретроспективных и текущих клинических данных пациентов, перенесших трансплантацию печени и направленных гепатологом на консультацию к кардиологу. Включено 74 чел., возраст 61 (56-65) лет, 60,8% мужчины. Время после трансплантации печени — 2,8 (1,1-7,6) лет. Проанализированы кардиометаболические факторы риска развития атеросклероза, данные лабораторных и инструментальных исследований и получаемая лекарственная терапия.

Результаты. Выявлена высокая частота кардиометаболических факторов риска: атерогенная дислипидемия — 91,9%, артериальная гипертензия — 87,8%, нарушение углеводного обмена — 58,1%, в т.ч. сахарный диабет 2 типа — 50,0%, абдоминальное ожирение — 78,4%. В структуре нарушений липидного обмена преобладала смешанная гиперлипидемия (48,6%), реже встречались чистая гиперхолестеринемия (31,1%) и чистая гипертриглицеридемия (8,1%), гипохолестеринемия выявлена у 4,1%. У каждого пятого пациента с гиперлипидемией (21,5%) регистрировалась выраженная гиперхолестеринемия (уровень холестерина липопротеинов низкой плотности >4,9 ммоль/л). Несмотря на то, что 95,9% пациентов имели высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск (ССР), лишь 9,5% получали ГЛТ, ассоциированную со снижением ССР. Целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности достигли только 2 (2,7%) пациента.

Заключение. У реципиентов печени, направляемых к кардиологу, наблюдается высокая распространенность кардиометаболических

факторов риска, структура дислипидемии характеризуется преобладанием смешанной гиперлипидемии. Выявлено несоответствие между высоким ССР и крайне низкой долей лиц, принимающих патогенетически обоснованную ГЛТ, что диктует необходимость оптимизации междисциплинарного подхода к ведению таких пациентов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый риск, трансплантация печени, иммуносупрессивная терапия, дислипидемия, гипOLIпидемическая терапия.

Отношения и деятельность. Государственное задание "Создание генетических моделей коморбидности хронических неинфекционных заболеваний с помощью полногеномных исследований ассоциаций".

Поступила 02/02-2026

Рецензия получена 11/02-2026

Принята к публикации 05/03-2026



Для цитирования: Кучеров А. А., Ершова А. И., Новохатская Е. А., Сюткин В. Е., Драпкина О. М. Кардиометаболический профиль и особенности гипOLIпидемической терапии у реципиентов печени в практике врача-кардиолога. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(3):4776. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4776. EDN: IIVNUU

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kucherovalexey@yandex.ru

[Кучеров А. А. — лаборант-исследователь лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-9256-6674, Ершова А. И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Новохатская Е. А. — лаборант-исследователь лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0002-9354-3383, Сюткин В. Е. — д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсами онкологии, анестезиологии и реаниматологии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО, в.н.с. отделения трансплантации печени, ORCID: 0000-0001-8391-5211, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, зав. кафедрой терапии и профилактической медицины, заслуженный врач Российской Федерации, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Адрес организации авторов: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия; ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, 123098, Россия; ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ", Большая Сухаревская площадь, д. 3, стр. 22, Москва, 129090, Россия.

Addresses of the authors' institutions: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia; Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center, Marshal Novikov str., 23, Moscow, 123098, Russia; Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3, bld. 1, Moscow, 129090, Russia.

Cardiometabolic profile and characteristics of lipid-lowering therapy in liver transplant recipients in the practice of a cardiologist

Kucherov A. A.¹, Ershova A. I.¹, Novokhatskaya E. A.¹, Syutkin V. E.^{2,3}, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia; ²Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center. Moscow, Russia; ³Skifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Moscow, Russia

Aim. To characterize the cardiometabolic profile, intake rate and effectiveness of lipid-lowering therapy (LLT) in liver transplant recipients.

Material and methods. This cross-sectional observational study was conducted, analyzing retrospective and current clinical data from patients who had undergone liver transplantation and were referred by a hepatologist for cardiologist consultation. The study included 74 subjects aged 61 (56-65) years (men, 60,8%). The period after liver transplantation was 2,8 (1,1-7,6) years. Cardiometabolic risk factors for atherosclerosis, laboratory and imaging data, and medications were analyzed.

Results. A high prevalence of following cardiometabolic risk factors was identified: atherogenic dyslipidemia (91,9%), hypertension (87,8%), carbohydrate metabolism disorders (58,1%), including type 2 diabetes (50,0%), and abdominal obesity (78,4%). Mixed hyperlipidemia was the predominant lipid metabolism disorder (48,6%), followed by pure hypercholesterolemia (31,1%) and pure hypertriglyceridemia (8,1%). Hypoalphacholesterolemia was detected in 4,1%. One in five patients with hyperlipidemia (21,5%) had severe hypercholesterolemia (low-density lipoprotein cholesterol >4,9 mmol/L). Despite the fact that 95,9% of patients had high or very high cardiovascular risk (CVR), only 9,5% received LLT associated with a reduction in CVR. Only 2 patients (2,7%) achieved target LDL cholesterol levels.

Conclusion. Liver transplant recipients referred to a cardiologist have a high prevalence of cardiometabolic risk factors, and the dyslipidemia pattern is characterized by a predominance of mixed hyperlipidemia. A discrepancy was identified between high CVR and the extremely low proportion of individuals taking pathogenetic hormonal therapy, neces-

sitating an optimized interdisciplinary approach to the management of these patients.

Keywords: cardiovascular disease, cardiovascular risk, liver transplantation, immunosuppressive therapy, dyslipidemia, lipid-lowering therapy.

Relationships and Activities. State Assignment "Creation of Genetic Models of Comorbidity in Non-Communicable Diseases Using Phenome-Wide Association Studies".

Kucherov A. A.* ORCID: 0000-0001-9256-6674, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Novokhatskaya E. A. ORCID: 0000-0002-9354-3383, Syutkin V. E. ORCID: 0000-0001-8391-5211, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
kucherovalexey@yandex.ru

Received: 02/02-2026

Revision Received: 11/02-2026

Accepted: 05/03-2026

For citation: Kucherov A. A., Ershova A. I., Novokhatskaya E. A., Syutkin V. E., Drapkina O. M. Cardiometabolic profile and characteristics of lipid-lowering therapy in liver transplant recipients in the practice of a cardiologist. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(3): 4776. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4776. EDN: IIVNUU

АГ — артериальная гипертензия, АЛТ — аланинминотрансфераза, АСБ — атеросклеротическая бляшка, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — γ-глутамилтрансфераза, ГЛТ — гиплипидемическая терапия, ГЛП — гиперлипидемия, ГТГ — гипертриглицеридемия, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ДЛП — дислипидемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, ИКК — индекс коронарного кальция, КК — коронарный кальций, КФК — креатинфосфокиназа, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, РП — реципиенты печени, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ТП — трансплантация печени, ХС — холестерин, ЩФ — щелочная фосфатаза, EAS — European Atherosclerosis Society (Европейское общество по изучению атеросклероза), HR — hazard ratio, отношение рисков, mTOR — mechanistic Target Of Rapamycin (механическая мишень рапамицина), OR — odds ratio, отношение шансов.

Введение

Трансплантация печени (ТП) является радикальным методом лечения терминальной стадии заболеваний печени и обеспечивает высокую долгосрочную выживаемость; по данным Европейского регистра 2018г — 83 и 61% через 1 и 10 лет после операции, соответственно [1]. По мере увеличения продолжительности жизни реципиентов печени (РП) на первый план выходят отдаленные осложнения, среди которых ведущее место занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [2]. Согласно данным метаанализа 12 наблюдательных исследований (n=4792), риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов после ТП на ~64% выше, чем в общей популяции [3]. По данным систематического обзора, частота развития сердечно-сосудистых осложнений в течение 5 лет после ТП составляет ~12% [4], причём до 39% всех событий происходит уже в течение первого года по-

сле операции [2]. ССЗ занимают третье место в общей структуре смертности пациентов после ТП, обуславливая, по данным различных исследований [5-7], от 8 до 20% летальных исходов в сроки от 5 до 10 лет после ТП [5].

Высокий сердечно-сосудистый риск (ССР) у данной категории пациентов формируется преимущественно в связи с развитием кардиометаболических нарушений, включающих артериальную гипертензию (АГ), ожирение, дислипидемию (ДЛП) и инсулинорезистентность [8, 9]. При этом у РП с развившимся после ТП кардиометаболическими нарушениями вероятность сердечно-сосудистых событий возрастает в ~4 раза [3].

Важнейшим модифицируемым фактором риска развития ССЗ и их осложнений у РП выступает атерогенная ДЛП [10]. У пациентов с терминальной стадией заболевания печени уровень холестерина (ХС) до ТП нередко бывает снижен вследствие

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Для реципиентов печени характерен высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза.
- Данные о кардиометаболическом профиле и клинической практике ведения пациентов с дислипидемиями у данной категории пациентов в России ограничены.

Что добавляют результаты исследования?

- В когорте реципиентов печени продемонстрирована высокая распространенность кардиометаболических факторов риска: атерогенная дислипидемия — 91,9%, артериальная гипертензия — 87,8%, нарушение углеводного обмена — 58,1%, в т.ч. сахарный диабет 2 типа — 50,0%, абдоминальное ожирение — 78,4%.
- Исследована структура нарушений липидного обмена у реципиентов печени и выявлена высокая частота смешанной гиперлипидемии.
- Продемонстрировано значимое несоответствие между высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (95,9% пациентов) у реципиентов печени и крайне низкой долей лиц, принимающих ГЛТ.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Liver transplant recipients are at high risk of atherosclerotic cardiovascular disease.
- Data on the cardiometabolic profile and clinical practice of managing patients with dyslipidemia in this patient population in Russia are limited.

What might this study add?

- A high prevalence of following cardiometabolic risk factors was demonstrated in the liver transplant cohort: atherogenic dyslipidemia (91,9%), hypertension (87,8%), carbohydrate metabolism disorders (58,1%), including type 2 diabetes (50,0%), and abdominal obesity (78,4%).
- The structure of lipid metabolism disorders in liver transplant recipients was studied, revealing a high frequency of mixed hyperlipidemia.
- A significant discrepancy was demonstrated between high and very high cardiovascular risk (95,9%) in liver transplant recipients and the extremely low proportion of individuals taking LLT.

утраты синтетической функции органа [11]. Однако после успешной ТП, на фоне восстановления функции, часто развиваются или усугубляются метаболические нарушения. По данным литературы, после ТП у 51,4% пациентов развивается гиперхолестеринемия (ГХС), а у 40,5% — гипертриглицеридемия (ГТГ) [12]. Её развитие в значительной степени связано с приемом иммуносупрессивной терапии (ИСТ), в особенности ингибиторов кальциневрина и мишени рапамицина (mechanistic Target Of Rapamycin, mTOR) [13, 14].

Коррекция ДЛП у РП представляет собой сложную клиническую задачу. Назначение современной гиполипидемической терапии (ГЛТ), доказано снижающей ССР (статины, эзетимиб, бемпедоевая кислота, ингибиторы PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9) зачастую ограничено (не всегда объективными) опасениями потенциальных лекарственных взаимодействий и гепатотоксичности [15, 16]. Комплексные данные о реальной клинической практике ведения таких пациентов остаются крайне скудными. Актуальным является изучение типичного кардиометаболического профиля РП в российской популяции и поиск ответа на вопрос, насколько часто они получают патогенетически обоснованную ГЛТ, соответствующую их ССР. Получение этих данных необходимо для формирования научно-обоснованных и эффективных междисциплинарных подходов к ведению данной категории пациентов.

Цель — охарактеризовать кардиометаболический профиль и оценить долю лиц, принимающих ГЛТ, и ее эффективность у пациентов, перенесших ТП и направленных на консультацию к кардиологу.

Цель — охарактеризовать кардиометаболический профиль и оценить долю лиц, принимающих ГЛТ, и ее эффективность у пациентов, перенесших ТП и направленных на консультацию к кардиологу.

Материал и методы

Проведено одномоментное наблюдательное исследование, основанное на ретроспективном анализе и оценке текущих клинических данных пациентов, перенесших ТП.

Этические аспекты. Исследование одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России и соответствовало принципам Хельсинкской декларации. Все участники подписывали информированное согласие.

Формирование исследуемой когорты. В исследование включали РП, оперированных и находившихся под динамическим наблюдением у гепатолога в ГБУЗ "НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ" (n=611). Пациенты направлялись на консультацию к кардиологу — сотруднику лаборатории клинической ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России — в соответствии с критериями включения (n=138).

Пришли на консультацию в "НМИЦ ТПМ" и вошли в исследование 74 чел., соответствовавшие следующим критериям включения:

- возраст >18 лет;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- наличие в анамнезе ТП по любой причине;
- ИСТ;
- наличие гиперлипидемии (ГЛП) (уровень общего ХС >6,0 ммоль/л), и/или текущей ГЛТ, и/или подтвержденного ССЗ атеросклеротического генеза.

Протокол обследования. Консультация кардиолога проводилась в рамках как минимум двух визитов. Пациентов просили предоставить имеющуюся медицинскую документацию (результаты обследований и лечения за предыдущие годы).

В ходе визитов проводились:

- сбор жалоб и анамнеза;
- регистрация основного заболевания, послужившего причиной ТП, и даты операции;
- регистрация данных о текущей ИСТ;
- регистрация заболеваний трансплантата по данным медицинской документации;
- регистрация текущей и ранее проводившейся ГЛТ и данных о её переносимости;
- регистрация на момент включения в исследование приема лекарственных препаратов, потенциально индуцирующих развитие ГЛП (повышение ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ));
- диагностика ишемической болезни сердца (ИБС) (с учетом данных осмотра, медицинской документации и дообследования в соответствии с действующими на момент проведения исследования клиническими рекомендациями [17]);
- регистрация наличия в анамнезе инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения;
- оценка наличия АГ: устанавливали при наличии медицинских документов, подтверждающих диагноз АГ, либо по данным осмотра и имеющихся результатов обследования в соответствии с действующими на момент проведения исследования клиническими рекомендациями [18];
- оценка наличия нарушений углеводного обмена (нарушения толерантности к глюкозе, сахарный диабет (СД) 2 типа): проводили в соответствии с действующими на момент проведения исследования клиническими рекомендациями [19];
- оценка наличия заболеваний, способствующих развитию вторичной ГЛП;
- оценка статуса курения (текущий/в анамнезе);
- сбор анамнеза о количестве употребляемого алкоголя, фиксация случаев чрезмерного употребления;
- измерение артериального давления, антропометрических показателей (рост, масса тела, окружность талии); индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле $\text{масса}/\text{рост}^2$ (кг/м²). Общее ожирение диагностировали при ИМТ ≥ 30 кг/м², абдоминальное ожирение — при окружности талии у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см [20].

Лабораторные исследования. Всем пациентам рекомендовали проведение исследования следующих показателей: уровни общего ХС, ХС ЛНП, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ТГ, липопротеина(а), активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратами-

нотрансферазы (АСТ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), уровни общего билирубина, креатинина, глюкозы, креатинфосфокиназы (КФК), гликированного гемоглобина, тиреотропного гормона, С-реактивного белка (СРБ). У пациентов без ранее диагностированного СД 2 типа и не получающих метформин выполняли пероральный глюкозотолерантный тест.

Дополнительно проводились катamnестическая оценка имеющихся липидных спектров: в анализ включали результаты исследований липидного профиля с наибольшими значениями ХС ЛНП среди исследований, выполненных до и после ТП. У 9 (12,2%) пациентов липидный спектр после ТП с наибольшим значением ХС ЛНП был получен на фоне приема ГЛТ: у 5 на фоне фенофибрата, у 1 — правастатина 20 мг, у 1 — флувастатина 80 мг, у 1 — флувастатина 40 мг и эзетимиба 10 мг, у 1 — эзетимиба 10 мг. Для оценки исходного уровня ХС ЛНП у пациентов, получавших статины \pm эзетимиб (n=4), был проведен перерасчет уровня ХС ЛНП с учетом ожидаемого эффекта терапии на основе данных литературы [21]. Для пациентов на фоне фенофибрата перерасчет не проводился.

ГЛП диагностировали при уровне общего ХС ≥ 5 ммоль/л, и/или ХС ЛНП $>3,0$ ммоль/л, и/или ТГ $>1,7$ ммоль/л, выраженную ГХС — при ХС ЛНП $>4,9$ ммоль/л, выраженную ГТГ — при ТГ $>5,5$ ммоль/л, гипоальфахолестеринемию — при ХС ЛВП $<1,0$ ммоль/л у мужчин и $<1,2$ ммоль/л у женщин.

Инструментальные методы обследования. С целью оценки наличия субклинического атеросклероза и ССР пациентам рекомендовали проведение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) коронарных артерий с определением индекса коронарного кальция (ИКК).

Значимым коронарным атеросклерозом считали наличие стеноза как минимум одной коронарной артерии $\geq 50\%$ и/или ИКК >300 Ед. [21].

Под периферическим атеросклерозом понимали наличие атеросклеротической бляшки (АСБ) в сонных артериях и/или артериях нижних конечностей. АСБ определяли в соответствии с международным консенсусом [22]. Значимым периферическим атеросклерозом считали наличие стеноза $\geq 50\%$ в одной из сонных артерий или артерий нижних конечностей.

Оценка ССР и целевых уровней ХС ЛНП. Стратификация ССР и определение целевого уровня ХС ЛНП осуществлялись в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества по изучению атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS) 2019г [23].

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Statistica v.8.0 (StatSoft Inc., США). Проверку количественных показателей на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Большинство показателей имели распределение, отличное от нормального, поэтому количественные переменные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25-Q75], категориальные показатели — в виде абсолютных значений (n) и процентов. Для анализа взаимосвязей между количественными показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 1

Общая характеристика исследуемой когорты

Показатель	Значение	Показатель	Значение
Возраст, лет, Ме (Q25-Q75)	61 (56-65)	Цирроз в исходе вирусного гепатита В	6 (8,1)
Мужской пол, n (%)	45 (60,8)	Цирроз в исходе вирусного гепатита С	18 (24,3)
Текущее курение, n (%)	22 (29,7)	Цирроз в исходе вирусного гепатита В и С	1 (1,4)
Курение в анамнезе, n (%)	13 (17,6)	Цирроз в исходе вирусного гепатита D	5 (6,8)
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q25-Q75)	26,7 (23,8-29,6)	Первичный билиарный цирроз	5 (6,8)
Окружность талии, см, Ме (Q25-Q75)	99 (89-106)	Цирроз в исходе аутоиммунного склерозирующего холангита	4 (5,4)
Общее ожирение, n (%)	24 (32,4)	Цирроз криптогенный	6 (8,1)
Абдоминальное ожирение, n (%)	58 (78,4)	ГЦК на фоне цирроза в исходе вирусного гепатита В	8 (10,8)
АГ, n (%)	65 (87,8)	ГЦК на фоне цирроза в исходе вирусного гепатита С	1 (1,4)
Общий ХС, ммоль/л, Ме (Q25-Q75)	5,98 (4,90-6,90)	ГЦК на фоне цирроза в исходе вирусного гепатита D	5 (6,8)
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме (Q25-Q75)	3,60 (2,94-4,50)	ГЦК в исходе аутоиммунного склерозирующего холангита	1 (1,4)
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме (Q25-Q75)	1,37 (1,16-1,70)	ГЦК на фоне алкогольного цирроза	1 (1,4)
ТГ, ммоль/л, Ме (Q25-Q75)	1,71 (1,19-2,76)	ГЦК на фоне стеатогепатита	2 (2,7)
Липопротеин(а), мг/дл, Ме (Q25-Q75)	18 (10-28)	Поликистоз печени	1 (1,4)
Глюкоза, ммоль/л, Ме (Q25-Q75)	5,95 (5,20-7,10)	Болезнь Бадда-Киари	1 (1,4)
Гликированный гемоглобин, %, Ме (Q25-Q75)	5,7 (5,3-6,3)	Заболевания трансплантата, n (%)	
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	6 (8,1)	Жировой гепатоз	8 (10,8)
СД 2 типа, n (%)	37 (50)	Стеатогепатит	3 (4,1)
Злоупотребление алкоголем, n (%)	0	Вирусный гепатит В	1 (1,4)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² , Ме (Q25-Q75)	71 (56-84)	Вирусный гепатит С	1 (1,4)
Хроническая болезнь почек, 3 ст., n (%)	16 (21,6)	Аутоиммунный гепатит <i>de novo</i>	1 (1,4)
СРБ, мг/л, Ме (Q25-Q75)	4,8 (2,0-7,3)	ИСТ, n (%)	
АЛТ, Ед./л, Ме (Q25-Q75)	24 (17-32)	Такролимус	64 (86,5)
АСТ, Ед./л, Ме (Q25-Q75)	23 (19-30)	Эверолимус	44 (59,5)
ГГТ, Ед./л, Ме (Q25-Q75)	36 (27-83)	Микофеноловая кислота	6 (8,1)
ЩФ, Ед./л, Ме (Q25-Q75)	93 (75-119)	Преднизолон	6 (8,1)
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (Q25-Q75)	10 (8,5-13,0)	Циклоспорин	5 (6,8)
Время после ТП, годы, Ме (Q25-Q75)	2,8 (1,1-7,6)	Азатиоприн	1 (1,4)
Основное заболевание печени, n (%)			
Цирроз алкогольный	6 (8,1)		
Цирроз в исходе стеатогепатита	2 (2,7)		
Цирроз алиментарно-токсический	1 (1,4)		

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, ГГТ — гипертриглицеридемия, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ИМТ — индекс массы тела, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ТП — трансплантация печени, ЩФ — щелочная фосфатаза, Ме (Q25-Q75) — медиана (интерквартильный размах).

Результаты

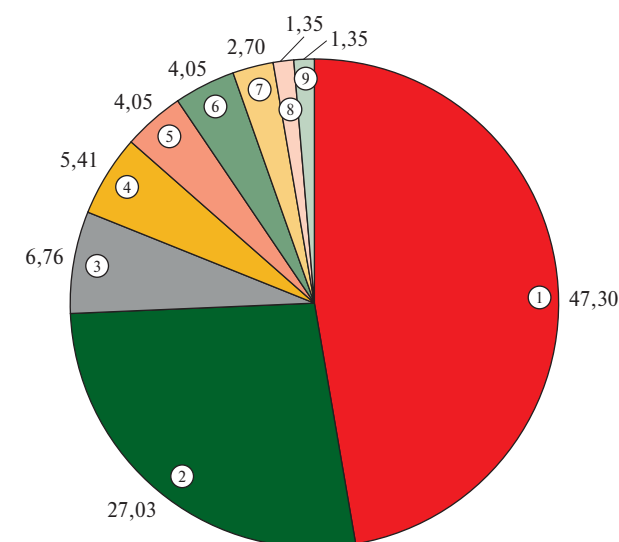
Характеристика исследуемой когорты

В исследование были включены 74 пациента, перенесших ТП. Основные демографические, антропометрические и клинико-лабораторные характеристики выборки на момент включения в исследование представлены в таблице 1.

В исследование включены лица в возрасте 61 (56-65) лет, время после ТП у которых составило 2,8 (1,1-7,6) лет. У 18,9% пациентов было диагностировано заболевание трансплантата. Большинство (63,5%) пациентов получали комбинированную ИСТ, наиболее частой схемой была комбинация такролимуса с эверолимусом (47,3% пациентов) (рисун-

ок 1). Повышение активности печеночных трансаминаз наблюдалось у 48,6%: АЛТ у 18,9% (максимально до 2,6 норм), АСТ у 18,9% (максимально до 2,9 норм), повышение АЛТ или АСТ у 24,3%, ГГТ — у 29,7% (максимально 6 норм), ЩФ — у 18,9% (максимально до 2,6 норм).

Распространённость кардиометаболических нарушений была высокой: АГ у 87,8%, нарушения углеводного обмена у 58,1%, общее ожирение у 32,4%, абдоминальное ожирение у 30 (66,7%) из 45 мужчин и у 28 (96,6%) из 29 женщин; у всех больных с абдоминальным ожирением было общее ожирение. Минимальная скорость клубочковой фильтрации — 32 мл/мин/1,73 м² (таблица 1). Уро-



- ① Такролимус + Эверолимус
- ② Такролимус + Эверолимус
- ③ Такролимус + Микофеноловая кислота
- ④ Эверолимус
- ⑤ Такролимус + Преднизолон
- ⑥ Циклоспорин
- ⑦ Такролимус + Эверолимус + Преднизолон
- ⑧ Циклоспорин + Азатиоприн
- ⑨ Циклоспорин + Эверолимус + Преднизолон

Рис. 1 Распределение группы исследования по видам ИСТ (%).

вень СРБ был оценен только у 37 (50,0%) человек, при этом его повышение (>2 мг/л) было выявлено у 73,0% из них.

Распространенность атеросклеротических ССЗ (АССЗ) и выраженность атеросклероза

Оценена распространенность АССЗ и субклинического атеросклероза (таблица 2). Троем (4,1%) исследуемым без ИБС была проведена МСКТ коронарных артерий с введением контрастного вещества, при этом у 1 был выявлен гемодинамически значимый стеноз — 56%. ИБС была выявлена у 3 (4,1%) человек, из них двое в анамнезе перенесли реваскуляризацию миокарда.

68 (91,9%) участникам исследования была проведена оценка коронарного кальция (КК). То есть среди лиц без ИБС и значимого атеросклероза по данным МСКТ коронарных артерий. КК был выявлен у 76,5% обследованных, Ме уровня составила 33,5 (1,2-201,0) Ед. (рисунок 2). Уровень КК, соответствующий очень высокому ССР, согласно российским клиническим рекомендациям [24] (>400 Ед.), зарегистрирован у 11,8% лиц, высокому ССР (101-400 Ед.) — у 20,6%. КК >300 Ед. выявлен у 14,7% обследованных, что соответствует очень высокому ССР согласно дополнению 2025г к европейским рекомендациям 2019г по лечению пациентов с нарушениями липидного обмена [21].

Таблица 2

Распространенность АССЗ в группе исследования

Показатель, n (%)	Значение
ИБС	3 (4,1)
Инфаркт миокарда	1 (1,4)
Реваскуляризация коронарных артерий	2 (2,7)
Значимый коронарный атеросклероз	14 (18,9)
Аортальный стеноз	5 (6,8)
Ишемический инсульт	4 (5,4)
Наличие АСБ в сонных артериях	53 (71,6)
Наличие АСБ в артериях нижних конечностей	49 (66,2)
Значимый атеросклероз в сонных артериях	7 (9,5)
Значимый атеросклероз в бедренных артериях	7 (9,5)
Значимый периферический атеросклероз	12 (16,2)
Значимый атеросклероз в одном из бассейнов	22 (29,7)

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

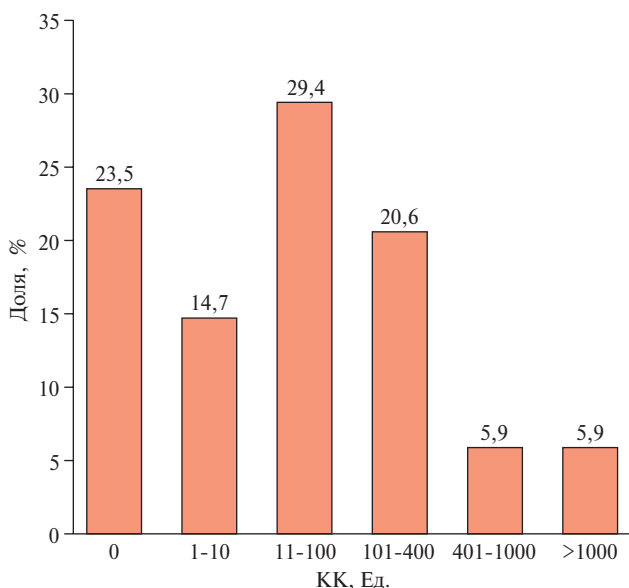


Рис. 2 Распределение исследуемых лиц, перенесших ТП, по уровню КК.

Примечание: КК — коронарный кальций.

Выявлена слабая обратная корреляция между уровнем КК и сроком, прошедшим после ТП ($r=-0,26$, $p=0,032$). Корреляция между уровнем КК и возрастом пациентов была статистически незначимой ($r=0,18$, $p=0,148$).

Среди лиц с АСБ в сонных артериях у 13,2% выявлены АСБ со стенозом $\geq 50\%$, среди лиц с АСБ в артериях нижних конечностей — также 13,2%. Ме максимального стеноза составила 25 (0-35)% как для сонных, так и для бедренных артерий.

Статистически значимой связи между степенью стеноза в периферических артериях и временем после ТП выявлено не было (для сонных артерий: $r=-0,09$, $p=0,436$; для артерий нижних конечностей: $r=-0,15$, $p=0,201$).

Оценка ССР

К категориям высокого или очень высокого ССР были отнесены 95,9% пациентов (рисунок 3). Корреляция между временем, прошедшим после ТП и ССР, не выявлена ($r=-0,02$, $p=0,849$).

Нарушения липидного обмена

Нарушения липидного обмена до ТП

Данные липидного спектра до ТП были доступны для 17 пациентов. ГЛП была выявлена у 35,3%, при этом выраженная ГХС была зарегистрирована у 1 пациента.

Выраженность и структура нарушений липидного обмена после ТП

Для оценки нарушений липидного обмена максимальной выраженности в течение всего периода после ТП у 14 (18,9%) человек в анализ включили архивные данные, у 60 (81,1%) человек — липидные показатели, зарегистрированные на момент включения в исследование, ввиду наибольшего уровня ХС ЛНП на момент обследования в рамках исследования. Ме липидных показателей после ТП представлены в таблице 3, а распределение пациентов по уровням ХС ЛНП и ТГ — на рисунках 4 и 5, соответственно.

ДЛП после ТП была диагностирована у 91,9% пациентов, из них: чистая ГХС согласно международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) (ГЛП 2а типа согласно классификации Фредриксона) у 31,1%, смешанная ГЛП (ГЛП 2b типа) у 48,6%, чистая ГТГ у 8,1%, гипоальфахолестеринемия у 4,1%. Среди пациентов с ГЛП это соотношение составило 35,4, 55,4 и 9,2%, соответственно. У 75,7% пациентов уровень ХС ЛНП

Таблица 3

Максимальные показатели липидов крови после ТП (n=74)

Показатель, Ме (Q25-Q75)	Значения, медиана (25-75 процентиля)
Общий ХС, ммоль/л	6,10 (5,16-7,20)
ХС ЛНП, ммоль/л	3,80 (3,00-4,80)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,37 (1,16-1,72)
ТГ, ммоль/л	1,84 (1,30-3,10)

Примечание: ЛНП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, Ме (Q25-Q75) — медиана (интерквартильный размах).

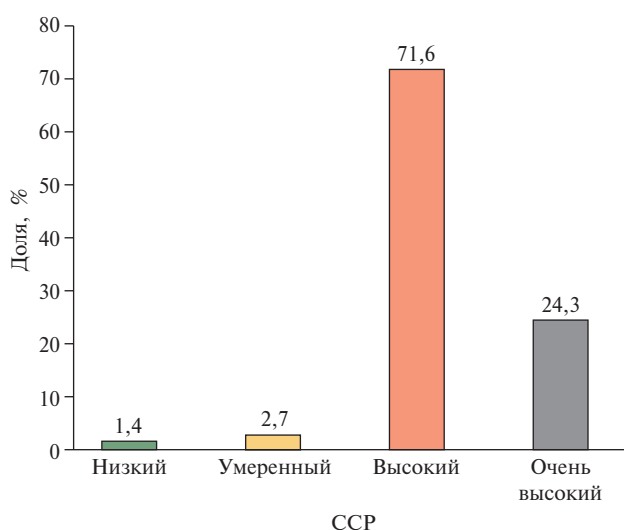


Рис. 3 Распределение больных, перенесших ТП, по ССР. Примечание: ССР — сердечно-сосудистый риск.

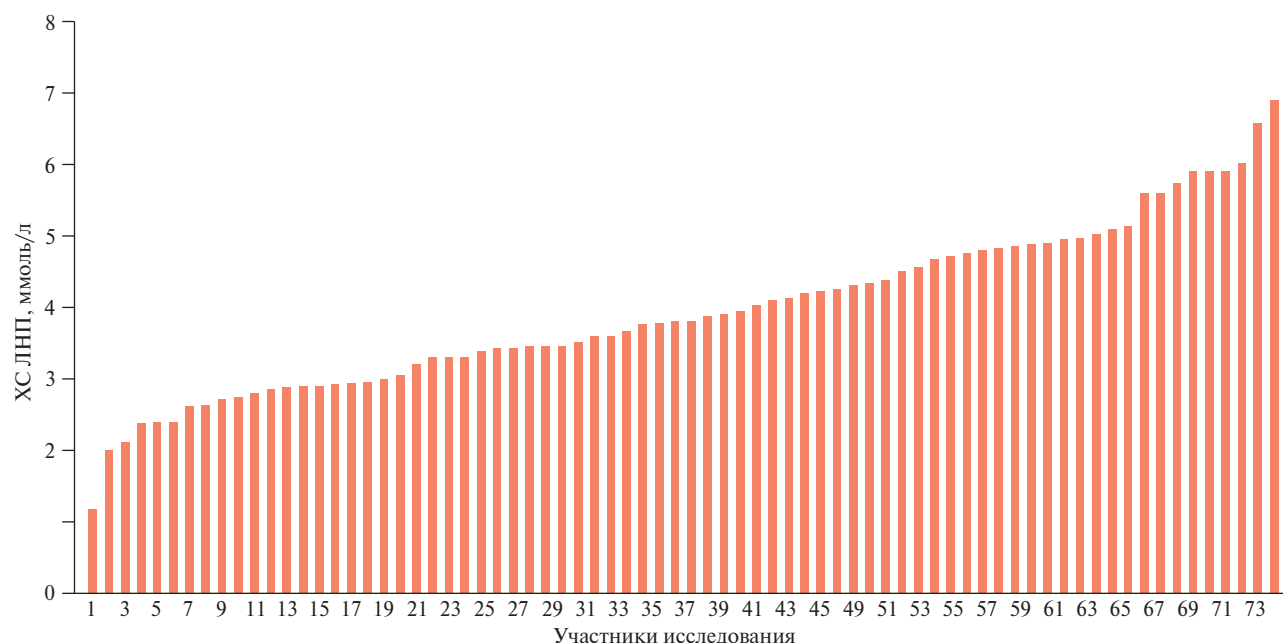


Рис. 4 Распределение участников исследования по максимальному уровню ХС ЛНП после ТП. Примечание: ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

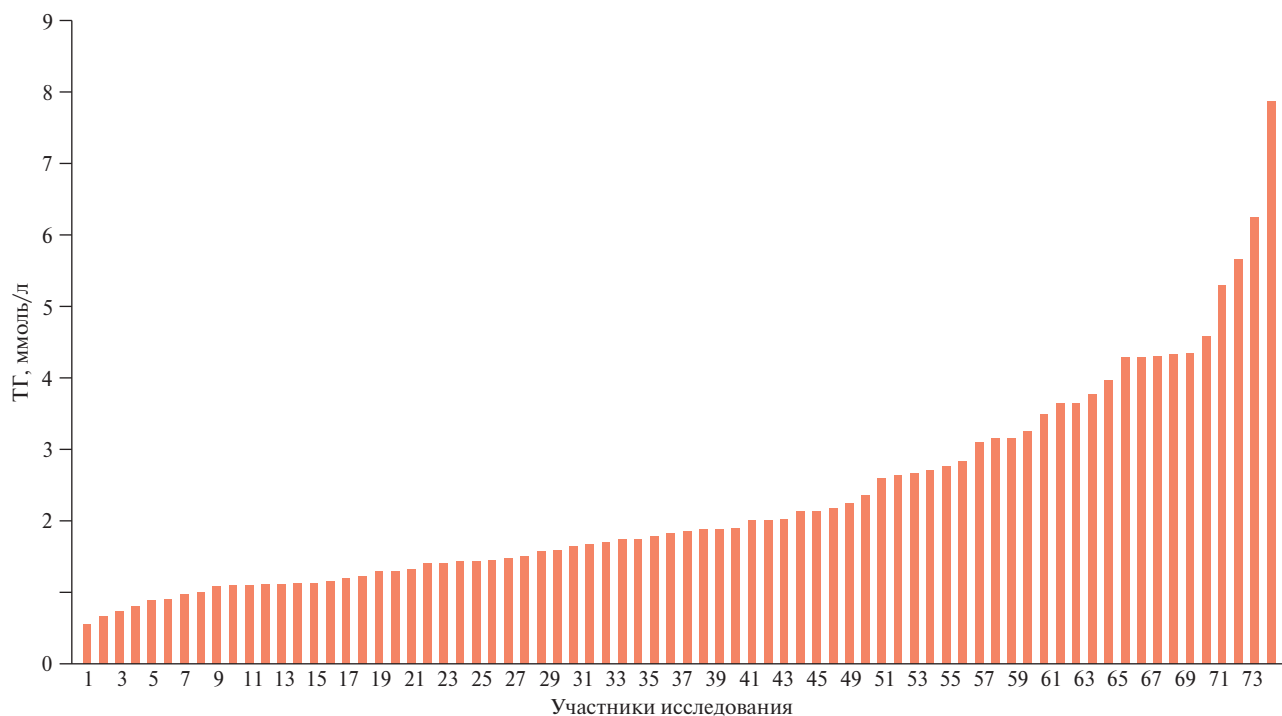


Рис. 5 Распределение участников исследования по уровню ТГ после ТП.
Примечание: ТГ — триглицериды.

Таблица 4

Назначение ГЛТ (n=74)

Препарат, n (%)	ГЛТ в течение всего периода после ТП	ГЛТ на момент включения в исследование
Правастатин 10/20 мг	2 (2,7)	2 (2,7)
Флувастатин 40/80 мг	1 (1,4)	1 (1,4)
Розувастатин 10 мг	1 (1,4)	1 (1,4)
Эзетимиб 10 мг	1 (1,4)	1 (1,4)
Розувастатин 10 мг + Эзетимиб 10 мг	1 (1,4)	1 (1,4)
Алирокумаб 150 мг	1 (1,4)	1 (1,4)
Фенофибрат	9 (12,2)	6 (8,1)
Флувастатин 40 мг + Эзетимиб 10 мг	1 (1,4)	—
Всего лиц, получавших ГЛТ	16 (21,6)	13 (17,6)

Примечание: ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ТП — трансплантация печени.

>3,0 ммоль/л. Выраженная ГХС наблюдалась у 18,9% пациентов от всей когорты, что соответствует 21,5% среди лиц с ГЛП. Доля лиц с ТГ >1,7 ммоль/л составила 55,4%, с выраженной ГТГ — 4,1% (4,6% среди лиц с ГЛП). Доля пациентов с ХС ЛНП >4,9 ммоль/л в сочетании с ТГ >1,7 ммоль/л составила 14,9%.

На момент включения в исследование ГЛП сохранялась у 91,9% исследуемых, однако соотношение фенотипов незначительно отличалось: чистая ГХС — 36,5%, смешанная ГЛП — 40,5%, чистая ГТГ — 10,8%,

гипоальфахолестеринемия — у 4,1%. Гиперлипопротеинемия(а) (уровень >30 мг/дл) была выявлена у 9,5% пациентов, из них у 1 липопротеин(а) был >180 мг/дл (320 мг/дл). Ни у одного из участников исследования не были зарегистрированы такие вторичные причины ГЛП, как гипотиреоз, синдром Кушинга, нефротический синдром, парапротеинемия, синдром поликистозных яичников. Хроническая болезнь почек 3 стадии отмечалась у 21,6%, синдром холестаза у 1,4%. Прием лекарственных препаратов, потенциально вызывающих нарушения липидного обмена (без учета ИСТ), был зарегистрирован у 7 (9,5%) пациентов.

ГЛТ после ТП

Несмотря на высокую распространённость ГЛП, ГЛТ когда-либо после ТП получали лишь 21,6% пациентов (таблица 4). Наиболее часто назначаемым препаратом был фенофибрат: его в анамнезе получали 9 пациентов (12,2% от всей выборки), что составляло 56,3% от всех когда-либо получавших ГЛТ (рисунок 6). Терапию, ассоциированную со снижением ССР (статины, эзетимиб или ингибитор PCSK9), когда-либо получали только 7 (9,5%) пациентов. Только 6,8% лиц из группы исследования получали статины ± эзетимиб, 1,4% — эзетимиб, 1,4% — ингибитор PCSK9 (алирокумаб).

На момент включения в исследование ГЛТ принимали 17,6%, а ГЛТ, направленную на снижение ССР (статины, эзетимиб, ингибитор PCSK9), — только 7 чел. (9,5%). Целевых уровней ХС ЛНП, соответ-

ствующих индивидуальному ССР, на момент обследования достигли только 2 пациента (2,7% от всей когорты и 25,0% из числа лиц, получающих ГЛТ).

Среди 16 пациентов, когда-либо получавших ГЛТ, нежелательное явление (миалгия) были зарегистрированы у 2 (12,5%): на фоне розувастатина 10 мг и флувастатина 40 мг. Пациент, принимавший розувастатин 10 мг, продолжал его принимать на момент включения в исследование, несмотря на миалгию (миалгия имела умеренную интенсивность, активность КФК составляла 126 Ед./л).

На момент включения в исследование у 3 (23,1%) из 13 пациентов, получавших ГЛТ, отмечалось бессимптомное повышение активности печеночных трансаминаз (у 2 на фоне фенофибрат (АЛТ до 1,6 и 1,2 норм, АСТ до 1,6 норм) и у 1 на фоне эзетимиба (АЛТ до 1,9 норм, АСТ до 1,8 норм, ГГТ до 2,8 норм, ЩФ до 2,2 норм)), которое, вероятно, было связано с сопутствующим заболеванием трансплантата. Активность КФК у всех лиц, получавших ГЛТ на момент включения в исследование, была в норме.

Обсуждение

Проведенный анализ когорты РП, направленных на консультацию к кардиологу, выявил ряд ключевых аспектов. Прежде всего была подтверждена высокая распространенность кардиометаболических факторов риска у РП. Важной находкой стало преобладание смешанного фенотипа ГЛП (48,6%). Несмотря на низкую частоту клинически манифестной ИБС (4,1%), применение инструментальных методов позволило выявить широкую распространенность субклинического, в т.ч. значимого атеросклероза, что в совокупности обусловило отнесение 95,9% пациентов к категориям высокого или очень высокого ССР. В работе выявлено значимое несоответствие между высоким уровнем ССР у РП и частотой приема и объемом ГЛТ, направленной на его снижение: патогенетически обоснованную ГЛТ получали лишь 9,5%, а целевых уровней ХС ЛНП достигали только 2,7%.

Полученные данные демонстрируют общую тенденцию, характерную для РП, у которых частота кардиометаболических факторов риска значительно превышает общепопуляционную [25]. Частота нарушений углеводного обмена и ожирения в нашем исследовании соответствовала ранее описанным диапазонам: 13-61% [26, 27] и 24-40% [26, 28], соответственно. При этом значения по ряду параметров в нашей когорте оказались вышеописанных диапазонов для общей популяции РП: 87,8 vs 40-85% для АГ [29, 30] и 91,9 vs 40-85% для ДЛП [31]. Высокая распространенность кардиометаболических нарушений в данном исследовании частично обусловлена спецификой формирования выборки, состоящей из пациентов, направленных на консультацию кар-

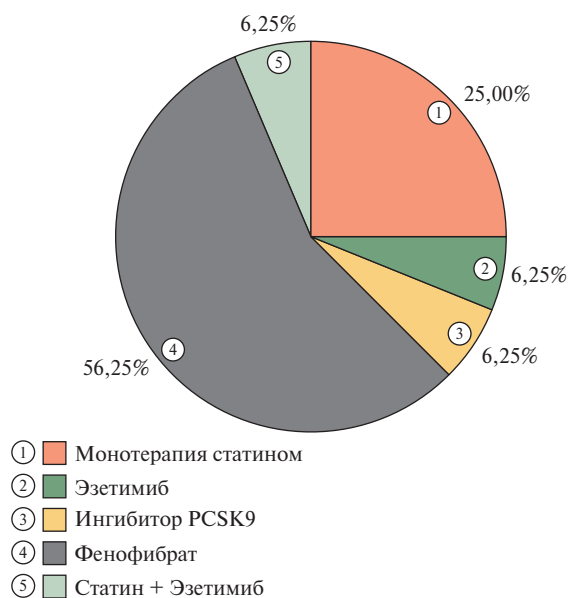


Рис. 6 Распределение лиц с ГЛТ в течение всего периода после ТП по видам терапии.

диолога в связи с имеющимися нарушениями, однако прежде всего может быть объяснена сочетанием претрансплантационных кардиометаболических факторов и влиянием ИСТ. К значимым претрансплантационным факторам, описанным в литературе, относятся пожилой возраст, мужской пол, ожирение и СД, а также заболевания печени, которые могут быть ассоциированы с развитием инсулинорезистентности и ожирения (например, вирусный гепатит С, алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени). Эти факторы создают предпосылки для развития посттрансплантационного метаболического синдрома, который манифестирует после трансплантации на фоне ИСТ и восстановления нутритивного статуса [31, 32].

Основные классы ИСТ оказывают прямое влияние на развитие кардиометаболических нарушений. Развитие нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности формируется вследствие дозозависимого снижения секреции инсулина β -клетками и периферической чувствительности к инсулину под действием кортикостероидов [31, 32]. Ингибиторы кальциневрина, особенно такролимус, нарушают выработку и секрецию инсулина, а также снижают поглощение глюкозы периферическими тканями, причем такролимус ассоциирован с более высоким риском развития СД *de novo* по сравнению с циклоспорином [29]. mTOR-ингибиторы также способствуют инсулинорезистентности, ингибируя сигнальный путь PI3K/Akt [32]. Патогенез развития АГ связан, в первую очередь, с вазоконстрикцией и задержкой натрия, индуцированными ингибиторами кальциневрина, а также с эффектом кортикостероидов [31, 32]. Развитие абдоминального ожире-

ния является результатом сложного взаимодействия ИСТ (в т.ч. стимуляции аппетита кортикостероидами) с малоподвижным образом жизни [28]. Согласно данным литературы, висцеральное ожирение является ключевым источником хронического системного воспаления [31, 32], что, видимо, частично объясняет высокую частоту повышения уровня СРБ в нашей когорте. Согласно современным данным, висцеральный жир при ожирении характеризуется инфильтрацией провоспалительными макрофагами М1, которые активируются насыщенными жирными кислотами и секретируют цитокины (фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкины-6 и -1 β), напрямую опосредующие инсулинорезистентность [33]. Это провоспалительное состояние жировой ткани приводит к хроническому системному воспалению, одним из маркеров которого является СРБ. Данные популяционных исследований подтверждают, что повышение уровня СРБ независимо ассоциировано с повышенным риском развития метаболического синдрома (отношение шансов, odds ratio, OR 1,23), ГТГ и СД [34]. Это объясняет высокую частоту повышения уровня СРБ (>2 мг/л) в нашей когорте (73,0% среди обследованных), где абдоминальное ожирение отмечалось у 78,4% пациентов.

В исследуемой когорте доминировали схемы на основе ингибиторов кальциневрина (такролимус у 86,5%) и mTOR-ингибиторов (эверолимус у 59,5%), причём 47,3% пациентов получали их комбинацию. Согласно данным литературы, эти классы препаратов по-разному влияют на липидный обмен. Ингибиторы кальциневрина (особенно циклоспорин) повышают уровень ХС ЛНП, ингибируя митохондриальную 27-гидроксилазу (CYP27A1), увеличивая активность ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы), связываясь с рецептором ЛНП и снижая активность липопротеинлипазы [35, 36]. При этом влияние такролимуса на липидный профиль менее выражено: на фоне его приёма описано увеличение ХС ЛНП на 3-40% и ТГ на 44%, в то время как для циклоспорина эти показатели составляют 12-57 и 9-69%, соответственно [10]. В свою очередь, mTOR-ингибиторы (сиролимус, эверолимус) оказывают основное влияние на метаболизм ТГ, вызывая дозозависимую ГТГ за счет снижения активности печеночной липазы, угнетения липолиза в адипоцитах через путь PPAR- γ 2 (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma 2, рецепторы активируемые пролифераторами пероксисом, регулирующие экспрессию генов) и, как следствие, нарушения клиренса липопротеинов, богатых ТГ [37]. Таким образом, преобладание комбинированных режимов иммуносупрессии закономерно обуславливает развитие ДЛП преимущественно в виде смешанной ГЛП. Помимо ДЛП, ингибиторы кальциневрина и глюкокортикоиды способствуют разви-

тию АГ, СД и хронической болезни почек, создавая порочный круг кардиометаболических нарушений [8, 10, 38].

Наиболее тревожным видится выявленный разрыв между уровнем ССР у РП и долей лиц, принимающих патогенетически обоснованную ГЛТ (9,5%). При этом наиболее часто назначаемым препаратом оказался фенофибрат (8,1%), что может отражать фокус на коррекции ГТГ или предпочтение стратегии, воспринимаемой (часто безосновательно) как более безопасная. Возможными причинами такого выбора являются опасения лекарственных взаимодействий и гепатотоксичности, а также недостаточная интеграция кардиологических подходов в наблюдении за РП. При этом в нашей выборке развитие миалгий отмечено лишь у 12,5% из числа когда-либо получавших ГЛТ, а повышение активности трансаминаз у части пациентов на терапии, вероятно, было связано с заболеванием трансплантата, что находит отражение в результатах других исследований [8, 39]. Следует отметить, что частота приема статинов в нашей когорте (6,8%) оказалась кратно ниже, чем объединенный показатель 32% (95% доверительный интервал (ДИ): 15-52%), полученный в недавнем систематическом обзоре, включившем данные 11 наблюдательных исследований с участием 697 РП, получавших статины [40]. При этом в данном метаанализе терапия статинами у РП была не только ассоциирована со значимым снижением риска смерти от всех причин (отношение рисков, hazard ratio, HR=0,282) и риска отторжения трансплантата (OR=0,33), но и характеризовалась приемлемым профилем безопасности с общей частотой нежелательных явлений 14% и частотой миалгий 5% [40]. Полученные данные подчеркивают проблему недостаточного, в ряде случаев необоснованного, назначения ГЛТ, доказано снижающий ССР у данной категории пациентов.

Ограничения исследования. Ключевым ограничением является дизайн исследования (одномоментный анализ), который не позволил установить причинно-следственные связи. Формирование когорты среди пациентов, направленных к кардиологу по определённым критериям, могло приводить к включению лиц с изначально более высоким ССР, что ограничивает экстраполяцию результатов на общую популяцию, однако отражает характеристику целевой группы для оптимизации терапии. Для ряда показателей данные были неполными (например, СРБ определён у 50% пациентов, липидный спектр до ТП был доступен у 17 пациентов). Оценка "максимальных" липидных значений после ТП у небольшой части пациентов включала расчётную коррекцию уровня ХС ЛНП на фоне терапии, что является приближением и может вносить дополнительную неточность в оценку истинной выраженности ДЛП.

Заключение

Полученные в настоящей работе данные о высокой распространенности кардиометаболических факторов риска и преобладании лиц высокого или очень высокого ССР среди больных, перенесших ТП и направленных к кардиологу, подчёркивают необходимость междисциплинарного ведения РП, направленного на оценку ССР, коррекцию факторов, его определяющих, и подбор ГЛТ в соот-

ветствии с особенностями ДЛП, а также важность разработки чётких национальных клинических алгоритмов и образовательных программ для врачей.

Отношения и деятельность. Государственное задание "Создание генетических моделей коморбидности хронических неинфекционных заболеваний с помощью полногеномных исследований ассоциаций".

Литература/References

- Adam R, Karam V, Cailliez V, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) — 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int.* 2018;31(12):1293-317. doi:10.1111/tri.13358.
- D'Avola D, Cuervas-Mons V, Martí J, et al. Cardiovascular morbidity and mortality after liver transplantation: The protective role of mycophenolate mofetil. *Liver Transpl.* 2017;23(4):498-509. doi:10.1002/lt.24738.
- Madhwal S, Atreja A, Albeldawi M, et al. Is liver transplantation a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of observational studies. *Liver Transpl.* 2012;18(10):1140-6. doi:10.1002/lt.23508.
- Konerman MA, Fritze D, Sonnenday CJ, et al. Incidence of and Risk Assessment for Adverse Cardiovascular Outcomes After Liver Transplantation: A Systematic Review. *Transplantation.* 2017;101(7):1645-57. doi:10.1097/TP.0000000000001710.
- Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant.* 2010;10(6):1420-7. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03126.x.
- Gelson W, Hoare M, Dawwas MF, et al. The pattern of late mortality in liver transplant recipients in the United Kingdom. *Transplantation.* 2011;91(11):1240-4. doi:10.1097/TP.0b013e31821841ba.
- Vogt DP, Henderson JM, Carey WD, et al. The long-term survival and causes of death in patients who survive at least 1 year after liver transplantation. *Surgery.* 2002;132(4):775-80. doi:10.1067/msy.2002.128343.
- Becchetti C, Dirchwolf M, Banz V, et al. Medical management of metabolic and cardiovascular complications after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2020;26(18):2138-54. doi:10.3748/wjg.v26.i18.2138.
- Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, et al. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl.* 2008;14(11):1648-54. doi:10.1002/lt.21588.
- Voskanyan SE, Syutkin VE, Sushkov AI, et al. Extrahepatic causes of morbidity and mortality of liver recipients in the long-term posttransplantation period. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (REHABILITATION, DOCTOR AND HEALTH).* 2023;13(4):134-44. (In Russ.) Восканян С. Э., Сюткин В. Е., Сушков А. И. и др. Внепечёночные причины заболеваемости и смертности реципиентов печени в отдалённом посттрансплантационном периоде. *Вестник медицинского института "РЕАВИЗ". Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(4):134-44. doi:10.20340/vmi-rvz.2023.4.TX.1.
- Boemeke L, Bassani L, Marroni CA, et al. Lipid profile in cirrhotic patients and its relation to clinical outcome. *Arq Bras Cir Dig.* 2015;28(2):132-5. doi:10.1590/S0102-67202015000200012.
- Gojowy D, Urbaniec-Stompór J, Adamusik J, et al. Lipid disorders before and after successful liver transplantation. *Acta Biochim Pol.* 2023;70(4):823-8. doi:10.18388/abp.2020_6629.
- Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without. *J Immunol.* 2013;191(12):5785-91. doi:10.4049/jimmunol.1390055.
- Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;56(1):23-46. doi:10.1016/j.critrevonc.2005.03.012.
- Klein K, Klimatcheva M, Hall R, et al. Safety of Concomitant Use of Tacrolimus and High-Intensity Statins in Liver and Kidney Transplant Recipients. *Prog Transplant.* 2025;35(3):178-82. doi:10.1177/15269248251349768.
- Shabunin AV, Loginov SP, Drozdov PA, et al. A case of rhabdomyolysis after atorvastatin therapy of a liver transplant recipient receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine. *Transplantologiya.* 2021;13(2):158-64. (In Russ.) Шабунин А. В., Логинов С. П., Дроздов П. А. и др. Случай рабдомиолиза после назначения аторвастатина реципиенту печеночного трансплантата, находящемуся на иммуносупрессивной терапии циклоспорином. *Трансплантология.* 2021;13(2):158-64. doi:10.23873/2074-0506-2021-13-2-158-164.
- 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. 10th edition. *Diabetes mellitus.* 2021;24(1S):1-148. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом". Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 10-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2021;24(1S):1-148. doi:10.14341/DM12802. EDN: ISOZCM.
- Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, et al. Obesity. *Clinical guidelines. Consilium Medicum.* 2021;23(4):311-25. (In Russ.) Дедов И. И., Мокрышева Н. Г., Мельниченко Г. А. и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum.* 2021;23(4):311-25. doi:10.26442/20751753.2021.4.200832.
- Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and

- the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2025;46(42):4359-78. doi:10.1093/eurheartj/ehae190.
22. Balakhonova TV, Ershova AI, Ezhov MV, et al. Focused vascular ultrasound. Consensus of Russian experts. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3333. (In Russ.) Балахонова Т. В., Ершова А. И., Ежов М. В. и др. Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов. Консенсус российских экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(7):3333. doi:10.15829/1728-8800-2022-3333.
 23. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3826. (In Russ.) Mach F, Baigent C, Catapano AL и др. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(5):3826. doi:10.15829/1560-4071-2020-3826.
 24. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. *Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
 25. Laish I, Braun M, Mor E, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients. *Liver Transplantation*. 2011;17(1):15-22. doi:10.1002/lt.22198.
 26. Stegall MD, Everson G, Schroter G, et al. Metabolic complications after liver transplantation. *Diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, and obesity*. *Transplantation*. 1995;60(1):1057-60.
 27. Laryea M, Watt KD, Molinari M, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl*. 2007;13(8):1109-14. doi:10.1002/lt.21126.
 28. Richards J, Gunson B, Johnson J, et al. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int*. 2005;18(4):461-6. doi:10.1111/j.1432-2277.2004.00067.x.
 29. Canzanello VJ, Schwartz L, Taler SJ, et al. Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation: a comparison of cyclosporine A and tacrolimus (FK506). *Liver Transpl Surg*. 1997; 3(1):1-9. doi:10.1002/lt.500030101.
 30. Chang AL, Cortez AR, Bondoc A, et al. Metabolic syndrome in liver transplantation: A preoperative and postoperative concern. *Surgery*. 2016;160:1111-7. doi:10.1016/j.surg.2016.06.015.
 31. Chan SY, Lee J, Karki P, et al. Metabolic syndrome after liver transplantation: A silent threat to long-term success. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2025;16(4):111073. doi:10.4292/wjgpt.v16.i4.111073.
 32. Azhie A, Sheth P, Hammad A, et al. Metabolic Complications in Liver Transplantation Recipients: How We Can Optimize Long-Term Survival. *Liver Transpl*. 2021;27(10):1468-78. doi:10.1002/lt.26219.
 33. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, et al. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(9):7898. doi:10.3390/ijms24097898.
 34. Jeong H, Baek SY, Kim SW, et al. C reactive protein level as a marker for dyslipidaemia, diabetes and metabolic syndrome: results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *BMJ Open*. 2019;9(8):e029861. doi:10.1136/bmjopen-2019-029861.
 35. Kockx M, Glaros E, Leung B, et al. Low-Density Lipoprotein Receptor-Dependent and Low-Density Lipoprotein Receptor-Independent Mechanisms of Cyclosporin A-Induced Dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(7):1338-49. doi:10.1161/ATVBAHA.115.307030.
 36. Gueguen Y, Ferrari L, Souidi M, et al. Compared effect of immunosuppressive drugs cyclosporine A and rapamycin on cholesterol homeostasis key enzymes CYP27A1 and HMG-CoA reductase. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2007;100(6):392-7. doi:10.1111/j.1742-7843.2007.00066.x.
 37. Houde V, Brûlé S, Festuccia W, et al. Chronic rapamycin treatment causes glucose intolerance and hyperlipidemia by upregulating hepatic gluconeogenesis and impairing lipid deposition in adipose tissue. *Diabetes*. 2010;59(6):1338-48. doi:10.2337/db09-1324.
 38. Montero N, Pascual J. Immunosuppression and Post-transplant Hyperglycemia. *Curr Diabetes Rev*. 2015;11(3):144-54. doi:10.2174/1573399811666150331160846.
 39. Martin JE, Cavanaugh TM, Trumbull L, et al. Incidence of adverse events with HMG-CoA reductase inhibitors in liver transplant patients. *Clin Transplant*. 2008;22(1):113-9. doi:10.1111/j.1399-0012.2007.00780.x.
 40. Ho YJ, Koh ASM, Ong ZH, et al. The Underutilization, Adverse Reactions and Efficacy of Statins after Liver Transplant: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Transplantation*. 2021;2(3):264-73. doi:10.3390/transplantation2030025.