

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2021.5.2.1265>

ДИСЛИПИДЕМИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ

Е.А. Григоренко^{1,2}, А.С. Шалимова¹, О.О. Руммо³, Н.П. Митьковская^{1,2}Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь²Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь³

УДК 616.36-089.843-003.826-008.9-06:612.123

Ключевые слова: хронические терминальные заболевания печени, трансплантация печени, дислипидемическая терапия, кардиоваскулярные риски.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Е.А. Григоренко, А.С. Шалимова, О.О. Руммо, Н.П. Митьковская. Дислипидемия у реципиентов трансплантата печени. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски, 2021, Т. 5, № 2, С. 1265–1269.

Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени. Известно, что среди причин поздней смертности у пациентов, перенесших трансплантацию печени, сердечно-сосудистые заболевания занимают третье место. 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. 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 сердеч-

но-сосудистую смертность (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек). Это обосновывает выводы о том, что в послеоперационном периоде следует прилагать усилия к выявлению у пациентов не только традиционных факторов риска острого отторжения трансплантата, но и факторов кардиоваскулярного риска для своевременной их коррекции. Опираясь на данные о ряде отличий в частоте встречаемости факторов кардиоваскулярного риска, об особенностях верификации и лечения хронической ишемической болезни сердца у реципиентов трансплантата печени в сравнении с общей популяцией, полагаем, что в трансплантационных центрах необходима разработка специализированного алгоритма диспансерного наблюдения реципиентов (чек-листа) для адекватной профилактики болезней системы кровообращения.

Введение

На сегодняшний день трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени (ХТЗП). Согласно клиническому протоколу помимо ХТЗП показаниями к трансплантации печени являются прогноз жизни менее 12 месяцев, отсутствие других методов лечения, а также наличие хронического заболевания печени, значительно снижающего качество жизни и трудоспособность пациента, или прогрессирующее заболевание печени с ожидаемой продолжительностью жизни меньшей, чем в случае трансплантации печени [1]. 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 [2].

Через 1 год после трансплантации печени доля выживших реципиентов варьирует от 80% до 90%, а через 5 лет составляет 75%, что сопоставимо с результатами Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии: число выживших реципиентов трансплантата печени че-

рез 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 1 год после трансплантации печени составляет соответственно 22%, 11%, 6% [2]. 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 [4]. Длительный прием 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 [5]. Так, назначение такролимуса приводит к гиперхолестеролемии у 44–55% пациентов [6, 7]. Глюкокортикостероиды, повышая активность ацетил-КоА-карбоксилазы, синтазы свободных жирных кислот и ГМГ-КоА-редуктазы, способствуют увеличению уровня атерогенных липопротеинов низкой плотности, общего холестерина, триглицеридов и снижают уровень липопротеинов высокой плотности [8]. Циклоспорин, препятствуя преобразованию холестерина в соли жирных кислот и снижая активность липопротеинлипазы, вызывает гиперхолестеринемия у 30% пациентов и гипертриглицеридемию у 33% [9].

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 [5]. 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 [10]. При этом информация о том, что прием статинов безопасен после перенесенной трансплантации печени и не ассоциирован с гепатотоксичностью, достаточно противоречива [11]. 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 [12].

Несмотря на возможность развития побочных эффектов в ответ на прием статинов, в проспективном одноцентровом когортном исследовании, проведенном в период с 2011 г. по 2019 г. на базе государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», из 510 реципиентов трансплантата печени только у небольшого количества развились значимые побочные эффекты. Терапия статинами была прервана у 153 пациентов (30%). Из них у 82 человек (16%) прекращение ис-

пользования розувастатина было временным, у 15 (3%) человек прием лекарственных средств был закончен ввиду некомплаентности без сообщений о возникновении побочных эффектов. У 62 человек (12%) были зарегистрированы побочные эффекты, ассоциированные с приемом статинов, самыми частыми из которых 30 (6%) являлись осложнения со стороны мышечной системы (мышечная слабость, сопровождавшаяся повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК)). Следует отметить, что незначительное увеличение уровня аспаратаминотрансферазы (АсТ) и аланинаминотрансферазы (АлТ) 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. Полученные данные позволяют считать назначение гиполипидемической терапии у реципиентов печеночного трансплантата безопасным и эффективным методом медицинской профилактики атеросклероза, что обосновывает возможность ее назначения этой группе пациентов с целью улучшения долгосрочного прогноза выживаемости [3, 24].

Следует помнить, что дислипидемия является модифицируемым фактором риска. Благодаря нынешней общепринятой политике агрессивного лечения гиперхолестеринемии, в общей популяции удалось значимо снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [13]. 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 [14]. 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 [15].

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.

AASLD (Американская ассоциация по изучению заболеваний печени) рекомендует измерение уровня липидов в крови здоровым реципиентам печеночного трансплантата. Увеличение уровня ЛПНП $> 2,5$ ммоль/л или без гипертриглицеридемии требует инициации терапии гиполипидемическими лекарственными средствами. Если модификация образа жизни и диета оказываются неэффективными, то рекомендовано назначение статинов с присоединением эзетимиба. Несмотря на то, что AASLD не дает рекомендации в отношении выбора определенного статина, который был бы безопаснее или эффективнее для пациентов, перенесших трансплантацию печени, правастатин является наиболее изученным и используемым у пациентов, перенесших трансплантацию органов, т.к. не метаболизируется через систему цитохрома P-450 и не вступает во взаимодействие с иммуносупрессорами, в отличие от других статинов. EASL рекомендует к применению гидрофильные статины (правастатин и ловастатин) по выше обозначенным причинам и использовать шкалу QRISK2 для идентификации пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, отмечая также, что стандартные шкалы для оценки сердечно-сосудистого риска недооценивают их в тех группах, где существует дополнительный риск ввиду сопутствующего заболевания или лечения (аутоиммунные заболевания, терапия кортикостероидами или иммуносупрессивными лекарственными средствами) [2, 16].

Стоит заметить, что выявленные в предоперационном периоде сердечно-сосудистые заболевания остаются с реципиентами трансплантата печени в послеоперационном периоде и их течение ухудшается в связи с побочными эффектами иммуносупрессивных лекарственных средств. Таким образом, 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 улучшают печеночную функцию, но и благотвор-

но влияют на липидный спектр, способствуют снижению фиброгенеза, portalной гипертензии, вероятности развития цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, тяжелых интраоперационных осложнений, включая ишемическое и реперфузионное повреждение. Вероятным механизмом, влияющим на вышеуказанные факторы, является устранение эндотелиальной дисфункции в микроциркуляторной системе печени, снижение воспаления [17, 18].

При назначении статинов пациентам, принимающим иммуносупрессивную терапию, необходимо соблюдать осторожность. У реципиентов трансплантата печени, получающих циклоспорин или такролимус, увеличивается уровень статинов в связи со вторичным ингибированием фермента цитохрома P-450, что в свою очередь увеличивает риск развития миозита и рабдомиолиза [17, 19]. Таким образом, данной категории пациентов целесообразно назначать низкие дозы статинов. Всем пациентам, находящимся на иммуносупрессивной терапии, терапию статинами необходимо начинать с минимально допустимых доз и постепенно титровать дозу, тщательно отслеживая появление побочных эффектов. Если прием гиполипидемических лекарственных средств оказывается неэффективным, рекомендуется рассмотреть вопрос о внесении изменений в иммуносупрессивную терапию или использовать новые инновационные методы лечения с целью воздействия на липидный спектр. Смена циклоспорина на такролимус у реципиентов печеночного трансплантата, имеющих дислипидемию, приводит к снижению уровня общего холестерина без провокации реакций отторжения [19, 23]. Отмена преднизолона в самые ранние из возможных сроков после трансплантации печени также снижает гиперхолестеринемию [20]. У пациентов, страдающих выраженной дислипидемией, следует избегать назначения сиролимуса в виду его гиперлипидемического эффекта [6].

В ретроспективном когортном исследовании ловастатин не показал увеличения риска развития нежелательных эффектов со стороны печеночной системы у 93 из 106 пациентов с поражением печени. Еще одно проспективное, рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое, мультицентровое исследование продемонстрировало, что назначение правастатина в высоких дозировках у пациентов с заболеваниями печени является безопасным. После 36 недель лечения уровни АлТ у пациентов из группы, принимавшей правастатин, были ниже, чем у пациентов из контрольной группы [21]. В большинстве случаев польза от применения статинов превышала потенциально возможные риски от их назначения [22].

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 года 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 г. по 2019 г. на базе государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», достигает 42%. Учитывая вышеизложенное, 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.

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 (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек) [24]. 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 кардиоваскулярного риска для своевременной их коррекции.

В научной литературе описаны особенности диагностики и лечения сердечно-сосудистой патологии у реципиентов трансплантата печени. Например, фармакотерапия артериальной гипертензии, дислипидемии у данной категории пациентов должна проводиться с учетом неблагоприятного взаимодействия назначаемых почти всем пациентам иммуносупрессоров из группы ингибиторов кальциневрина с недигидропиридиновыми антагонистами кальция (дилтиаземом, верапамилом), так как они повышают

уровень и циклоспорина, и такролимуса [24]. В метаболизме большинства статинов участвует тот же фермент, что и в метаболизме ингибиторов кальциневрина, а именно СYP3A4; это повышает риск развития ассоциированной со статинами миопатии и других токсических эффектов, ввиду чего необходимо тщательное клиническое и лабораторное наблюдение. Правастатин и флувастатин не метаболизируются ферментом СYP3A4, поэтому во многих трансплантационных центрах им отдается предпочтение. Данные лекарственные средства не зарегистрированы на территории Республики Беларусь и не могут быть использованы для коррекции дислипидемии у реципиентов трансплантата печени. Это влечет за собой необходимость разработки новых методов медицинской профилактики заболеваний, связанных с атеросклерозом, распространенность которых в когорте трансплантированных пациентов ежегодно увеличивается, с учетом инновационных достижений современной кардиологии, возможностей национальной системы здравоохранения и доступности гиполлипидемических лекарственных средств.

Заключение

Известные в настоящее время закономерности патогенеза и течения хронических неинфекционных заболеваний у реципиентов трансплантата печени важно принимать во внимание при разработке индивидуальных профилактических программ по снижению риска развития болезней системы кровообращения, как при первичной профилактике, так и в случае лечения имеющихся нозологий, частота выявления которых растет по мере увеличения срока после трансплантации и возраста реципиентов (вторичная профилактика).

Возможность обращения к лечащему врачу трансплантационного центра при любом ухудшении состояния – общепринятое условие наблюдения реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде. С другой стороны, реальная клиническая практика показала, что реципиенты, особенно из районов, удаленных от республиканского центра, по-прежнему достаточно часто посещают амбулаторно-поликлинические учреждения здравоохранения по месту жительства по поводу симптомов различных заболеваний (повышение артериального давления (АД), появление одышки, нарушений ритма, болевого синдрома различного генеза). В то же время в изученной нами первичной документации ряда регионов, несмотря на активное посещение многими пациентами участкового врача-терапевта, крайне редко указаны данные об индексе массы тела, дина-

мике АД и скорости клубочковой фильтрации, окружности талии, курении, липидном профиле, не всегда адекватно верифицировано заболевание сердечно-сосудистой системы, нередко отсутствовали развернутые формулировки диагнозов. В рамках ретроспективного исследования можно предположить, что, помимо увеличения количества факторов кардиоваскулярного риска, причиной существенного прироста частоты ИБС является гиподиагностика сердечно-сосудистой патологии у пациентов с тяжелыми поражениями печени до трансплантации.

Крайнее ограничение физической активности пациентов до трансплантации маскирует клинические проявления сниженного коронарного резерва даже в условиях атеросклеротического поражения коронарных сосудов. Помимо этого, обращает на себя внимание практически полное неиспользование методов верификации ИБС, что делает актуальным и с научной, и с практической точки зрения планирование проспективного исследования распространенности данной патологии среди реципиентов трансплантата печени с введением «дорожной карты» скринингового и углубленного обследования, а также разработкой и внедрением метода медицинской профилактики ишемической болезни сердца в отдаленном послеоперационном периоде. В связи с вышеизложенным представляется целесообразным акцентировать внимание интернистов на целенаправленном выявлении дислипидемии у пациентов после трансплантации печени. Учитывая, что основную долю коморбидности среди трансплантированных лиц составляет АГ (65%), 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 ИБС.

Опираясь на данные о ряде отличий в частоте встречаемости факторов кардиоваскулярного риска, об особенностях верификации и лечения хронической ишемической болезни сердца у реципиентов трансплантата печени в сравнении с общей популяцией, полагаем, что в трансплантационных центрах необходима разработка специализированного алгоритма диспансерного наблюдения реципиентов (чек-листа) для адекватной профилактики болезней системы кровообращения. Глобальный план действий Всемирной организации здравоохранения по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2020 гг. предполагает, что «...переориентированная и усиленная система здравоохранения должна преследовать цель раннего выявления пациентов с сердечно-сосудистой патологией, онкологическими заболеваниями, хроническими заболеваниями органов дыхания, сахарным диабетом и другими неинфекционными заболеваниями, а также лиц, подвергающихся повышенному риску; заниматься профилактикой осложнений, снижением потребности в госпитализации и оказании дорогостоящей высокотехнологичной медицинской помощи и предотвращением преждевременной смертности...». Именно эту цель с учетом существенного снижения рисков отторжения и улучшения выживаемости реципиентов после трансплантации печени должны ставить перед собой врачи на всех этапах оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

Источник финансирования: республиканский бюджет.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности: авторы выражают благодарность коллективу кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», коллективу ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», коллективу ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология».

Поступила 02.09.2021