

ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

ORGAN AND TISSUE DONATION AND TRANSPLANTATION

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.4.TX.1>

REVIEW ARTICLE

УДК 616.36-089.8: 314.42

ВНЕПЕЧЁНОЧНЫЕ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ В ОТДАЛЁННОМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

С.Э. Восканян¹, В.Е. Сюткин^{1,2}, А.И. Сушков¹, Ю.В. Восканян¹, А.Ю. Веселкова¹,
А.С. Лукьянчикова¹, А.А. Кучеров³

¹Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна, Москва, Россия

²Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Резюме. В настоящее время годовая выживаемость пациентов, перенёвших трансплантацию печени, составляет 80–90 %. В отдалённые сроки после операции сохраняются повышенные, по сравнению с общей популяцией, риски летального исхода. При этом в структуре смертности реципиентов внепечёночные причины преобладают над патологией трансплантата. Злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания, инфекции, метаболические нарушения и болезни почек – ключевые факторы, оказывающие негативное влияние на отдалённые результаты трансплантаций. В статье приводится обзор и обобщение актуальных сведений о распространённости, структуре и прогностическом значении различных вариантов внепечёночной патологии у реципиентов печени в отдалённом послеоперационном периоде.

Ключевые слова: трансплантация печени, отдалённые результаты, злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания, инфекция, метаболические нарушения, болезни почек.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Сушков А.И., Восканян Ю.В., Веселкова А.Ю., Лукьянчикова А.С., Кучеров А.А. Внепечёночные причины заболеваемости и смертности реципиентов печени в отдалённом посттрансплантационном периоде. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(4):134–144. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.4.TX.1>

EXTRAHEPATIC CAUSES OF MORBIDITY AND MORTALITY OF LIVER RECIPIENTS IN THE LONG-TERM POSTTRANSPLANTATION PERIOD

S.E. Voskanyan¹, V.E. Syutkin^{1,2}, A.I. Sushkov¹, Yu.V. Voskanyan¹, A.Yu. Veselkova¹,
A.S. Luk'yanchikova¹, A.A. Kucherov³

¹Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

²N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Abstract. Nowadays, the one-year survival rate of liver transplant recipients is 80–90 %. In the long term after surgery, there are increased risks of death compared with the general population. At the same time, in the structure of death of recipients, extrahepatic causes prevail over graft pathology. Cancers, cardiovascular diseases, infections, metabolic disorders, and kidney disease are key factors that negatively affect long-term outcomes of transplants. The article provides an overview and summary of current data on the prevalence, structure and prognostic value of various types of late post-transplant extrahepatic pathology in liver transplant recipients.

Key words: liver transplantation, long-term outcomes, cancer, cardiovascular disease, infections, metabolic disorders, kidney diseases.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Voskanyan S.E., Syutkin V.E., Sushkov A.I., Voskanyan Yu.V., Veselkova A.Yu., Luk'yanchikova A.S., Kucherov A.A. 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):134–144. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.4.TX.1>

Трансплантация печени (ТП) является единственным радикальным методом лечения пациентов с терминальными стадиями диффузных заболеваний печени и фульминантной печёночной недостаточностью. Благодаря заметным улучшениям в хирургической технике, периоперационном выживании и иммуносупрессии (ИС), а также тщательному отбору пациентов, почти 90 % реципиентов в настоящее время переживают первый год после операции [1]. Тем не менее, выживаемость реципиентов печени в отдалённом посттрансплантационном периоде (ОПТП) ниже, чем в соответствующих стратах в общей популяции.

Этиологическая структура заболеваемости и смертности в ОПТП представляется различными исследовательскими коллективами по-разному, но включает как патологию трансплантата, так и внепечёночные причины, причём последние занимают всё большее место в структуре смертности реципиентов печени. Анализ национальных и наднациональных трансплантационных регистров, а также одноцентровые исследования, продемонстрировали, что злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), инфекционные осложнения, почечная недостаточность являются основными внепечёночными причинами смерти реципиентов, переживших первый год после ТП [1–4].

Целью настоящего обзора является анализ внепечёночных причин заболеваемости и смертности реципиентов трансплантата печени в ОПТП.

Показатели выживаемости и этиологическая структура смертности реципиентов печени в ОПТП

Несмотря на значительное число публикаций, посвящённых структуре заболеваемости и смертности реципиентов печени в ОПТП, их анализ затруднен. Очевидно влияние географии региона, в котором проживает изучаемая популяция пациентов. На структуру заболеваемости и смертности влияет возраст реципиентов, причина, приведшая к ТП, годы, в которые была выполнена ТП. Авторы обычно выделяют «эпохи», в которые выполнялись ТП в соответствующих Центрах. Границы этих «эпох» выбираются произвольно, часто связаны со сменой протокола иммуносупрессии, внедрением MELD или её модификации, а также широким применением новых противовирус-

ных препаратов [1, 5–8]. Кроме того, методики оценки выживаемости реципиентов и её сравнения с продолжительностью жизни в общей популяции в различных работах отличаются.

Одной из первых работ, в которой представлена структура смертности в ОПТП, явилась публикация Jain с соавт. (2000), которые проанализировали исходы 4000 ТП, проведённых в Питтсбурге с 1981 по 1998 год [7]. У 1700 взрослых реципиентов, оперированных с 1986 по 1990 год, 1-, 5-, 10- и 18-летняя выживаемость составила 80, 67, 55 и 44 % соответственно. За время наблюдения умерли 1633 реципиента, причём более половины из них – в первый год после ТП. Авторы изучили смертность реципиентов по годам. Со 2-го по 10-й год наблюдения умер 761 реципиент. Большинство смертей в ОПТП были следствием злокачественных образований *de novo*, ССЗ и цереброваскулярных нарушений (табл. 1). Тот же авторский коллектив опубликовал результаты аналогичного анализа, выполненного спустя 10 лет. В это время основным компонентом ИС терапии был такролимус. К сожалению, в этой публикации авторы не разграничили смертность в первый и последующие годы после ТП. С 1989 по 1992 год было оперировано 630 взрослых пациентов в возрасте от 18 до 60 лет. Выживаемость через 1, 5, 10 и 20 лет составила 85, 70, 55 и 35 % соответственно. Причинами смерти были инфекции (16 %), сердечные и лёгочные заболевания (8,6 %), рак – возвратный и *de novo* (7,4 %) и возврат основного заболевания в трансплантате (5,4 %) [9].

Группа исследователей из Скандинавских стран (2015) показала, что вероятность смерти от любых причин у реципиентов, переживших первый год после ТП, была в 2,4 раза выше, а вероятность преждевременной (в возрасте до 75 лет) смерти – в 5,8 раза выше, чем вероятность смерти в общей популяции [10]. Выживаемость реципиентов составила 87 % через 5 лет после ТП, 74 % через 10 лет и 53 % через 20 лет. Соответствующие ожидаемые показатели выживаемости в общей популяции составили 98 %, 95 % и 89 %. Интересно, что общая выживаемость реципиентов, переживших первый год после ТП, оставалась неизменной при анализе когорт, оперированных с 1980-х по 2000-е годы. Наиболее распространёнными причинами смерти были злокачественные новообразования (29 %), ССЗ (15 %), патология трансплантата (16 %) и инфекции (10 %). Причина смерти не уточнена в 5 % случаев.

Таблица 1. Структура смертности реципиентов печени в отдалённом посттрансплантационном периоде (> 1 года после ТП)

Table 1. Structure of mortality of liver recipients in the long-term posttransplantation period (> 1 year after liver transplantation)

Автор, год, источник	Число пациентов, n	Медиана наблюдения, мес.	Годы выполнения ТП	Причины смерти (%)				
				Печёночные	Злокачественные новообразования	ССЗ	Инфекции	Прочие
Jain, 2000 [7]	4000	115	1981–1998	10	19,4	12,2	16	42,4
Rabkin, 2001 [12]	459	36	1991–2000	27,5	22,5	10	15	25
Vogt, 2002 [13]	433	67†	1984–2001	51	11,4	20,5	5,7	11,4
Watt, 2010 [14]	798	120	1990–1994	28	22	11	9	30
Gelson, 2011 [2]	4483	115	1994–2007	9,8	30,6	8,7	9,8	41,1
Schoening 2013, [4]	313	233	1988–1992	18	24,5	17	16	23,5
De Luca, 2019 [15]	928	85	1995–2013	20	21	21,4	6,7	26,9
Egeli, 2020 [16]	157	90	1997–2014	20	40	10	15	15

Примечание: † – в работе приведены средние данные (5,6 ± 3,4 года), а не медиана.

Исследователи из Великобритании (2007), используя другие методы анализа, пришли к аналогичным результатам. Предполагаемая средняя продолжительность жизни 2702 взрослых реципиентов трансплантата печени составила 22,2 года (95 % ДИ 19,3–25,6), а предполагаемая продолжительность жизни сопоставимой общей популяции в Великобритании – 29,2 года. То есть, реципиенты печени в среднем «теряли» 7 лет жизни [11]. Позднее, другой авторский коллектив из той же страны (2011) сообщил о более чем двукратном превышении смертности реципиентов печени в ОППП по сравнению с нескорректированным уровнем смертности в общей популяции (27,6/1000/год по сравнению с 10,9/1000/год и 10,3/1000/год за 1995–2000 и 2000–2005 гг. соответственно) [2]. Основными причинами смерти за пределами первого года после ТП были злокачественные новообразования, инфекции, многоорганная недостаточность, ССЗ и патология трансплантата. На их долю пришлось 68,9 % смертей. Все показатели риска (ОР) посчитаны по отношению к риску смерти реципиентов, оперированных по поводу первичного билиарного цирроза (ПБЦ) – самого благоприятного в прогностическом плане контингента реципиентов печени. К факторам риска смерти в ОППП относились этиология заболевания печени (алкогольная болезнь (ОР = 2,1), аутоиммунный гепатит или криптогенный (ОР = 1,68), гепатит С (ОР = 2,51) и гепатоцеллюлярный рак (ОР = 4,19)).

В 2013 г. авторы из Германии сообщили первые европейские данные о 20-летней выживаемости 313 реципиентов трансплантата печени, полученные из одного центра. Выживаемость реципиентов и трансплантатов через 10 и 20 лет составили 73 %, 53 % и 65 % и 47 % соответственно. При анализе, не исключавшем смерти в первый год после ТП, наиболее частыми причинами смерти реципиентов были возврат заболевания печени (21,3 %), включая гепатоцеллюлярный рак, инфекции (20,6 %), злокачественные новообразования, развившиеся *de novo* (19,9 %) и ССЗ (14,9 %) [4]. Причём частота артериальной гипертензии, ожирения и нарушения функции почек увеличилась в течение периода наблюдения. Интересно, что выживаемость пожилых реципиентов в ОППП была сопоставима с выживаемостью в общей популяции. В тот же год опубликованы результаты 30-летнего опыта ТП, проведенных в Калифорнийском университете (США). В отчете о 3752 ТП, выполненных взрослым, выживаемость через 1, 5, 10 и 20 лет составила 82, 68, 60 и 47 % соответственно [5].

К 50-летию с момента выполнения первой ТП в Европе в 2018 г. был опубликован анализ данных Европейского регистра, включающий результаты более 146 000 ТП, выполненных более 132 000 реципиентам. При учёте всех показаний в течение всего периода исследования выживаемость реципиентов составила 83 % через 1 год, 71 % через 5 лет, 61 % через 10 лет, 51 % через 15 лет и 41 % через 20 лет. После улучшения выживаемости в период с 1985 по 2000 год этот показатель оставался относительно стабильным с 2000 года [1].

Таким образом, после первоначального улучшения отдалённых результатов ТП, связанного с совершенствованием хирургической техники, улучшением ИС терапии, появлением эффективной иммунопрофилактики возврата

HBV в 90-х годах прошлого столетия, наблюдается стабилизация показателей выживаемости реципиентов печени.

Независимо от выбранных границ анализируемых «эпох», большинству исследователей не удаётся выявить существенного улучшения выживаемости реципиентов печени в ОППП, по крайней мере, после 2000 г. Исключением стала когорта реципиентов, которым ТП проведена по поводу терминальных стадий хронического гепатита С. После широкого внедрения в клиническую практику препаратов прямого противовирусного действия (приблизительно с 2015–16 гг.) наличие HCV перестало влиять на выживаемость трансплантатов и реципиентов [6]. За счёт улучшения ранней диагностики, предоперационного лечения и отбора наметились положительные тенденции в выживаемости реципиентов, оперированных по поводу гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) [1, 17]. Следует обратить внимание, что все эти изменения связаны с улучшением лечения собственно патологии трансплантата, и не затронули существенно внепечёночную патологию (табл. 2). Предел долговечности трансплантата неизвестен, но известны реципиенты, живые и здоровые, с нормальной функцией печени более чем через 30 лет после трансплантации. Подробный анализ патологии трансплантата в ОППП выходит за рамки настоящего обзора, а приведённые выше результаты исследований требуют ответа на вопрос: существуют ли возможности для улучшения показателей долгосрочной выживаемости реципиентов трансплантата печени за счёт воздействия на внепечёночные факторы?

Посттрансплантационный метаболический синдром (ПТМС)

Метаболический синдром (МС) – патологический комплекс, характеризующийся наличием центрального ожирения, дислипидемии, резистентности к инсулину и артериальной гипертензии. Его проявления могут ухудшиться или развиться *de novo* после ТП. Существует несколько определений МС. Во-первых, это критерии, предложенные Национальной образовательной программой по холестерину, группой по лечению взрослых III (NCEP/ATP III), адаптированные Национальным институтом сердца, лёгких и крови/Американской кардиологической ассоциацией (NHLBI/АНА) [18] и Критерии Международной федерации диабета (IDF) [19]. (табл. 3). Диагностические критерии МС, предложенные Международной федерацией диабета, представляются более приемлемыми для реципиентов трансплантата печени, поскольку подразумевают акцент на абдоминальное ожирение, а не на индекс массы тела (ИМТ). Распространённость МС в западной популяции составляет около 30 %; у реципиентов печени сообщается о 38–58 % частоте ПТМС [20–22]. ПТМС является значимым и независимым фактором риска развития посттрансплантационной жировой болезни печени, сердечно-сосудистых осложнений и солидных внепечёночных раков [23]. Выбор иммуносупрессии может повлиять на развитие различных аспектов ПТМС. Ингибиторы кальциневрина повышают риск дислипидемий, артериальной гипертензии (циклоsporин) и сахарного диабета (такролимус); стероиды повышают риск развития этих состояний и ожирения; одним из частых осложнений терапии ингибиторами пролиферативного сигнала (mTOR) является дислипидемия и повышение уровня триглицеридов.

Таблица 2. Факторы, влияющие на долгосрочную выживаемость трансплантатов (и реципиентов?) печени**Table 2.** Factors affecting the long-term survival of transplants (and recipients?) liver

Факторы	1990-е г.	2000–2015 гг.	После 2015 г.
Показания к ТП			
ГЦР	Ограниченно	Рутинно	Частота возрастает
HBV (HDV)	Ограниченно	Рутинно	Рутинно
HCV	Ограниченно	Преобладает	Частота снижается
НАЖБП	Мало	Рутинно	Частота возрастает
Возраст доноров и реципиентов	Моложе	Старше	Старше
MELD	Не было	Рутинно	Рутинно, новые модификации
Хирургическая техника	Незначительное совершенствование		
Терапия			
Преобладающий ИК	Циклоспорин	Такролимус	Такролимус
АТГ и АЛГ для вводной ИС	Часто	Реже	Не используются
ИПС (m-TOR)	Не было	Применяются	Применяются широко
Антибактериальные и противогрибковые препараты	Адекватны профилю лекарственной устойчивости микроорганизмов		
Профилактика возврата HBV	Специфический иммуноглобулин (HB-Ig)	HB-Ig и аналоги нуклеоз(т)идов	HB-Ig (реже) и аналоги нуклеоз(т)идов
ПВТ HCV	Не применялась	Интерферон и рибавирин	ПППД

Примечание: АТГ – антилимфоцитарный глобулин, АЛГ – антилимфоцитарный глобулин.

Таблица 3. Критерии метаболического синдрома**Table 3.** Criteria of metabolic syndrome

Американская кардиологическая Ассоциация [18]	Международная федерация диабета [19]
По крайней мере, три из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> Окружность талии > 88 см у женщин и более 102 см у мужчин Глюкоза натощак > 100 мг/дл Систолическое АД > 130 мм Hg и/или диастолическое АД > 85 мм Hg ЛПВП < 50 мг/дл для женщин и < 40 мг/дл для мужчин Триглицериды > 150 мг/дл 	Абдоминальное ожирение соответственно полу и этнической принадлежности (то есть, окружность талии > 80 см для женщин > 90 см для мужчин, если они белые американцы или европейцы) и, по крайней мере, два из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> Глюкоза натощак > 100 мг/дл Систолическое АД > 130 мм Hg и/или диастолическое АД > 85 мм Hg ЛПВП < 50 мг/дл для женщин и < 40 мг/дл для мужчин Триглицериды > 150 мг/дл

Ожирение

Увеличение массы тела после ТП является обычным явлением на фоне исчезновения цирроза печени и связанного с ним гиперкатаболического состояния, повышения аппетита и влияния глюкокортикостероидов (ГКС). Реципиенты обычно набирают 10–20 % массы тела в первые 6–12 месяцев после ТП. Пациенты с избыточной массой тела до ТП обычно сохраняют повышенный ИМТ после трансплантации [24], в то время как примерно 20 % пациентов с пониженным весом до ТП приобретают избыточный вес в первые 2–3 года после ТП [25]. При этом надо учитывать, что многие исследователи не учитывают асцит при оценке ИМТ до ТП. По результатам ретроспективного анализа 11–20 % пациентов категорию ИМТ следовало бы снизить (категории повышенного ИМТ разделены с 25 до 30, 30–35, 35–40, > 40 кг/м²), если бы их вес был скорректирован с учётом объёма асцитической жидкости, удалённой при ТП [26]. По результатам мета-анализа, включавшего демографические, этиологические и метаболические факторы риска, ожирение до ТП было одним из двух факторов (наряду с сахарным диабетом (СД) до ТП), которые значительно увеличивали риск развития ПТМС [27]. Ожирение также было главным фактором риска развития солидных раков у реципиентов печени [28]. Ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) через 1 год после ТП приводит к увеличению риска смертности в ОПТП в 2 раза [29].

Дислипидемия

Атерогенная дислипидемия является одним из главных факторов риска смертности от ССЗ у реципиентов солидных органов. Классическим вариантом атерогенной дислипидемии является «липидная триада»: гипертриглицеридемия – уровень триглицеридов, превышающий 1,7 ммоль/л; низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – уровень ниже 1,0 ммоль/л для мужчин и ниже 1,2 ммоль/л для женщин и повышение фракции малых плотных частиц липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Целевой уровень ЛПНП определяется индивидуально и зависит от степени сердечно-сосудистого риска каждого пациента в отдельности. При этом каждая составляющая этой триады представляет собой независимый фактор риска ишемической болезни сердца (ИБС), а наличие всех компонентов у пациентов даже без СД увеличивает риск ИБС в 3–5 раз.

У больных циррозом печени синтез липидов, в том числе атерогенных, снижен. После ТП дислипидемия развивается у 40–66 % реципиентов. Одним из важных факторов её развития является иммуносупрессивная терапия [30–32]. Глюкокортикостероиды стимулируют синтез жирных кислот, которые, в свою очередь, стимулируют синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и подавляют рецепторы ЛПНП. Обычно имеет место повышение

уровня триглицеридов и ЛПНП [33]. Ингибиторы кальциневрина (ИК) влияют на множество аспектов липидного обмена, из которых наиболее важным механизмом является подавление клиренса липопротеинов, опосредованного рецепторами ЛПНП [34]. Циклоспорин вызывает более выраженную дислипидемию по сравнению с такролимусом [35]. На фоне терапии циклоспорином наблюдается увеличение содержания ЛПНП от 12 до 57 %, триглицеридов от 9 до 69 % [36]. Замена циклоспорина на такролимус приводила к снижению уровней ЛПНП и триглицеридов [37, 38]. Ингибиторы пролиферативного сигнала (ИПС) также приводят к увеличению концентрации триглицеридов и ЛПНП. Вероятные механизмы включают ингибирование липопротеинлипазы, снижение катаболизма аполипотеина В-100 и избыточную продукцию ЛПОНП [39]. Замена ИК на ИПС приводит к увеличению частоты и тяжести гиперлипидемии [40, 41].

Chhatrala с соавт. (2015) показали, что у реципиентов печени без дислипидемии, СД и ИБС наблюдается значительно более высокое содержание мелких ЛПНП, аполипотеина В, более высокая концентрация ЛПОНП, больший размер ЛПОНП и меньшая концентрация ЛПВП, чем у лиц, сопоставимых по возрасту, полу и ИМТ (без значимых хронических заболеваний). Эти результаты свидетельствуют о наличии проатерогенного липидного спектра у реципиентов печени ещё до развития клинико-лабораторных проявлений ПТМС [42].

Сахарный Диабет

Частота СД у реципиентов печени, у которых СД имел место до ТП (пре-ПТСД), – около 33 %. Частота вновь развившегося СД после ТП (ПТСД) составляет до 26 % [43, 44]. Таким образом, СД в разные сроки после ТП наблюдается более чем у половины реципиентов [14]. У небольшой части (4–6 %) реципиентов чувствительность к инсулину может улучшиться после ТП, но в большинстве случаев пре-ПТСД обычно сохраняется после ТП и приобретает более тяжёлое течение [45]. На его развитие влияют иммуносупрессивная терапия, ожирение и денервация печени при трансплантации [44]. Ингибиторы кальциневрина снижают синтез инсулина и его секрецию бета-клетками, при этом частота развития ПТСД на фоне такролимуса в три раза выше, чем на фоне циклоспорина. Глюкокортикостероиды повышают резистентность к инсулину посредством усиления глюконеогенеза, снижения выработки инсулина бета-клетками и снижения потребления глюкозы на периферии. Ингибиторы пролиферативного сигнала (mTOR) могут уменьшать пролиферацию бета-клеток и предотвращать индуцированное инсулином поглощение глюкозы и синтез гликогена путём изменения экспрессии переносчиков GLUT и транслокации GLUT4 на плазматическую мембрану.

Сахарный диабет является наиболее важным метаболическим фактором риска, он наиболее тесно связан с неблагоприятными исходами после ТП. Так, недавно было показано, что пре-ПТСД являлся главным фактором риска атеросклеротических сосудистых событий и смертности от сердечно-сосудистых причин у реципиентов печени в ОПТП [46]. В ретроспективном исследовании, включавшем 1304 реципиента, перенёсших ТП в период с 2003

по 2013 годы, было продемонстрировано, что у реципиентов с длительным (по крайней мере, 6 месяцев) ПТСД частота развития больших сердечно-сосудистых событий была почти в два раза выше, чем у реципиентов печени без СД [47]. С другой стороны, ПТСД через год после ТП чаще наблюдался у реципиентов печени с ССЗ, чем у реципиентов без ССЗ (64 против 38 %) [48]. Помимо ССЗ, СД является фактором риска таких грозных осложнений ОПТП как тромбоз печёночной артерии, хроническое отторжение [31, 49]. В большинстве исследований, посвящённых изучению долгосрочной выживаемости реципиентов печени, отмечается повышенная смертность среди реципиентов с ПТСД [47, 50–53].

Артериальная гипертензия (АГ)

Артериальная гипертензия является наиболее распространённым фактором риска развития ССЗ после ТП. После ТП вазодилатация и гипердинамическая циркуляция, часто наблюдающиеся у пациентов с терминальными стадиями хронических заболеваний печени, быстро претерпевают обратное развитие. Частота посттрансплантационной гипертензии (ПАГ) составляет около 70 %, при этом систолическое артериальное давление повышается на 40–50 мм рт. ст. в течение первых нескольких недель после ТП [54, 55].

Среди препаратов, применяющихся для поддерживающей иммуносупрессии, ГКС и ИК связаны с развитием ПАГ. Глюкокортикостероиды могут увеличивать задержку натрия и вызывать гиперволемию через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Механизмы развития ПАГ при применении ИК связаны с длительным повышением активности симпатической системы, повышенной активацией ренин-ангиотензиновой системы и повышенным содержанием эндотелина в крови. Последующее сужение почечных сосудов способствует реабсорбции натрия, увеличению объёма плазмы и снижению скорости клубочковой фильтрации, что дополнительно усиливает ПАГ. Такролимус реже, чем циклоспорин, приводит к развитию ПАГ [56], и конверсия может привести к снижению артериального давления [57]. Ингибиторы пролиферативного сигнала, по-видимому, не приводят к развитию ПАГ.

Сердечно-сосудистые заболевания

Оценка сердечно-сосудистой системы перед ТП является важным компонентом обследования больных в Листе ожидания. У пациентов с терминальными заболеваниями печени часто наблюдается субклиническая сердечно-сосудистая дисфункция с ослабленной сократительной реакцией на стресс и/или нарушенным расслаблением в диастолу, сопровождающаяся электрофизиологическими нарушениями, которую называют цирротической кардиопатией. Алкогольная болезнь печени и гемохроматоз приводят к непосредственному вовлечению в патологический процесс миокарда. Эти изменения, сопровождающие терминальную стадию заболевания печени, могут подвергать реципиентов печени особому риску смертности от сердечно-сосудистых причин в раннем посттрансплантационном периоде. Сердечно-сосудистые заболевания, наблю-

дающиеся у реципиентов печени в ОПТП, главным образом, связаны с факторами, которые также часто встречаются в общей популяции. Ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, гипертония, дислипидемия и СД играют ключевую роль в прогнозировании отдалённых сердечно-сосудистых исходов.

По классификации Американской ассоциации сердца, ССЗ включают ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, тромбоэмболию и инсульт [58]. У реципиентов трансплантата печени значительно повышен риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению со взрослым населением в целом.

Частота сердечно-сосудистых событий в ОПТП плохо изучена. Согласно одному из мета-анализов, она составляет около 12 % в сроки, превышающие 6 месяцев после ТП [59]. Авторы двух исследований сообщают, что при медиане наблюдения в 3 года сердечно-сосудистая смертность реципиентов печени составляет приблизительно 10 % [48, 60]. В пяти других исследованиях смертность от ССЗ составила 8–20 % при медиане наблюдения в 5–10 лет [2, 12, 13, 61, 62]. При этом в одном из них, включавшем 542 реципиента, переживших первый год после ТП, на долю сердечно-сосудистых событий приходилось 42 % смертей, не связанных с ТП [13].

Недавно опубликован анализ данных Трансплантационного Регистра Австралии и Новой Зеландии за 33-летний период, анализ охватил более 4000 пациентов. Уровень сердечно-сосудистой смертности в этом исследовании составил 5,4 на 1000 человеко-лет и был в три раза выше, чем у взрослых жителей данного региона. Сообщаемая авторами частота сердечно-сосудистой смертности была сопоставима с объединёнными оценками у лиц с установленным атеросклеротическим поражением коронарных артерий [8]. В когорте Koshu с соавт. (2020) медиана наблюдения до сердечно-сосудистой смерти в ОПТП составила 9 лет после ТП. То есть, при своевременном выявлении реципиентов, входящих в группу риска, имеется достаточно времени для проведения эффективной терапии и модификации факторов риска. Учитывая прогнозируемый дальнейший рост заболеваемости, воздействие на факторы риска ССЗ приобретает ключевое значение в увеличении общей выживаемости реципиентов печени.

Roccaro с соавт. (2018) продемонстрировали, чтокумулятивный риск серьёзных сердечно-сосудистых событий является максимальным у реципиентов печени с ПТСД и составляет 13 % и 27 % через 5 и 10 лет соответственно [47].

ПТМС в значительной степени связан с ССЗ и, вероятно, является ключевым фактором, определяющим заболеваемость и смертность от ССЗ после ТП. К увеличению риска ССЗ также приводит нарушение функции почек, имевшая место до ТП, или развившаяся на фоне иммуносупрессивной терапии [62, 63]. Этиология заболевания печени также влияет на риск ССЗ в ОПТП. Реципиенты, перенесшие ТП по поводу НАСГ, имели более высокий риск сердечно-сосудистых событий через 1 и 3 года после ТП по сравнению с другими этиологиями (15 % и 19 % соответственно) [48].

Болезни почек

Хроническая болезнь почек (ХБП) является частым осложнением после ТП. С 2002 г. приоритет в выполнении ТП основывается на различных модификациях оценки конечной стадии заболевания печени (MELD), которая включает не только показатели синтетической функции печени (билирубин, международное нормализованное отношение протромбинового времени), но и содержание креатинина в сыворотке крови. Это потенциально увеличивает число реципиентов печени с прогрессирующим нарушением функции почек.

Согласно одному из ранних исследований (2003) терминальная ХБП ($\text{pСКФ} \leq 29 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) наблюдается у 8 % через 1 год и у 18 % через 5 лет после ТП [64]. Lamattina с соавт. (2011) на основании анализа 1151 взрослых реципиентов печени сообщают, что через год после ТП частота ХБП составила 7 %, 34 %, 56 %, 3 % и 1 % для 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й стадий соответственно. Увеличение стадии ХБП наблюдалось у 28 %, 40 % и 53 % пациентов через 3, 5 и 10 лет соответственно. В 18 % случаев через 20 лет после ТП развилась терминальная почечная недостаточность [65]. Недавно опубликован систематический обзор, посвящённый ХБП после ТП. Ранние стадии (1 и 2) ХБП через год после ТП наблюдались у 50 %, через 3 года – у 44 % реципиентов печени. Промежуточная (3 стадия) ХБП наблюдалась у 47–48 % реципиентов через год; у 26–52 % – через 3 года и у 30–41 % – через 10 лет после ТП. Терминальная ХБП (4 и 5 стадии) наблюдалась у 3–8 % реципиентов печени через год, у 0,5–4 % – через 3 года и у 11–12,4 % – через 10 лет [66].

Снижение СКФ в первые месяцы после ТП часто связано с применением ИК [67, 68]. Нефротоксичность ИК хорошо изучена и подробно описана [69, 70]. Помимо нефротоксичности, связанной с ИК, к важным факторам риска ХБП после ТП относятся нарушение функции почек перед ТП, вирусные гепатиты, артериальная гипертензия, СД, метаболический синдром и ожирение [71–75]. Имеются сообщения о гистологии почек после ТП. Несмотря на относительно небольшие размеры выборок и ретроспективный дизайн исследований, в большинстве из них показано, что этиология ХБП после трансплантации печени не сводится к нефротоксичности ИК. С различной частотой выявляются диабетическая нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, различные варианты нефрита [75–78].

Нарушение функции почек ухудшает выживаемость реципиентов печени: риск смерти увеличивается по мере снижения СКФ [79–81].

Злокачественные опухоли (не ГЦР)

Риск развития злокачественных новообразований у реципиентов печени в 11 раз выше, чем в общей популяции [82]. Частота возникновения рака de novo составляет 3,1–14,4 % через 5 лет и 10–14,6 % через 10 лет после ТП [83]. Главным фактором риска развития онкологических заболеваний у реципиентов солидных органов являются ИК и другие ИС препараты. Напротив, есть сообщения, подтверждающие, что ингибиторы рапамицина млекопитающих (mTOR) обладают противоопухолевым действием.

Возникновение злокачественных новообразований de novo у реципиентов печени также связано со старением и образом жизни, активацией онкогенных вирусов и заболеванием печени, которое привело к ТП [84, 85].

Наиболее распространёнными видами рака у реципиентов печени (помимо гепатоцеллюлярного) являются немеланомные раки кожи (НРК), лимфопролиферативные заболевания, рак лёгкого и почки. Особенно подвержены риску развития онкологических заболеваний реципиенты, перенёвшие ТП по поводу алкогольной болезни и первичного склерозирующего холангита.

Gitto с соавт. (2022) показали, что помимо ИС, важным фактором риска развития НРК у реципиентов печени является ПТСД [28]. Сахарный диабет может способствовать развитию рака посредством многих механизмов, таких как резистентность к инсулину, хроническое воспаление, снижение антиоксидантной способности, увеличение выработки адипокинов и изменение концентрации гормонов. Существуют убедительные доказательства увеличения риска злокачественных новообразований печени, поджелудочной железы и эндометрия в общей популяции больных СД 2-го типа [86].

Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания и саркома Капоши часто являются следствием реактивации онкогенных вирусов (Эпштейна – Барр, герпеса человека 8 типа) и воздействия инсоляции

[87, 88]. С клинической точки зрения НРК не влияют на выживаемость реципиентов, в то время как другие формы рака de novo приводят к высокой смертности [89]. Шанс на выживание после возникновения рака de novo обычно ниже, чем у нетрансплантированного субъекта с тем же вариантом злокачественного новообразования [89].

Несмотря на это, текущие рекомендации по ТП [90, 91] не предлагают чётко определённого скрининга и воздействия на факторы риска рака de novo, который фактически лечится на индивидуальной основе с последующей безуспешной профилактикой и поздней диагностикой [85].

Закключение

Выживаемость реципиентов печени, перенесших ТП во взрослом возрасте и переживших первый год после операции, ниже, чем в сопоставимой по демографическим характеристикам популяции. В значительной степени это определяется развитием патологии трансплантата, но и, в не меньшей, если не большей степени, – осложнениями ПТМС, которые одновременно являются факторами риска серьезных ССЗ и онкологических заболеваний. Путь к дальнейшему увеличению продолжительности жизни в этой группе пациентов – воздействие на потенциально модифицируемые факторы риска (артериальную гипертензию, ожирение, сахарный диабет, дислипидемию), а также минимизация и индивидуализация поддерживающей иммуносупрессивной терапии.

Литература [References]

- 1 Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018;31(12):1293-1317. <https://doi.org/10.1111/tri.13358> PMID: 30259574.
- 2 Gelson W, Hoare M, Dawwas MF, Vowler S, Gibbs P, Alexander G. The pattern of late mortality in liver transplant recipients in the United Kingdom. *Transplantation*. 2011;91(11):1240-1244. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31821841ba> PMID: 21516069.
- 3 Vionnet J., Abalde J., Juan G., Miquel R., et al. Immunological risk stratification of stable long-term liver transplant recipients employing non-invasive tools. OS-213. Program and abstracts of the THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS. 2021. *J Hepatology*. 75(Suppl.2): s.235-236
- 4 Schoening WN, Buescher N, Rademacher S, Andreou A, Kuehn S, Neuhaus R et al. Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: a single-center experience of 313 consecutive cases. *Am J Transplant*. 2013;13(9):2384-2394. <https://doi.org/10.1111/ajt.12384> PMID: 23915357.
- 5 Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, Zarrinpar A, Farmer DG, Yersiz H et al. The evolution of liver transplantation during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. *Ann Surg*. 2013;258(3):409-421. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182a15db4> PMID: 24022434.
- 6 Young K, Liu B, Bhuket T, Wong RJ. Lower Likelihood of Post-transplant Graft Failure, Death, and Retransplantation in the Era of Direct-Acting Antivirals. *J Clin Exp Hepatol*. 2020;10(6):581-589. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.02.003> PMID: 33311895
- 7 Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson SF, Demetris AJ, Ruppert K et al. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg*. 2000;232(4):490-500. <https://doi.org/10.1097/00000658-200010000-00004> PMID: 10998647
- 8 Koshy AN, Gow PJ, Han HC, Teh AW, Jones R, Testro A et al. Cardiovascular mortality following liver transplantation: predictors and temporal trends over 30 years. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020;6(4):243-253. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa009> PMID: 32011663
- 9 Jain A, Singhal A, Fontes P, Mazariegos G, DeVera ME, Cacciarelli T et al. One thousand consecutive primary liver transplants under tacrolimus immunosuppression: a 17- to 20-year longitudinal follow-up. *Transplantation*. 2011;91(9):1025-1030. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182129215> PMID: 21378604
- 10 Åberg F, Gissler M, Karlén TH, Ericzon BG, Foss A, Rasmussen A et al. Differences in long-term survival among liver transplant recipients and the general population: a population-based Nordic study. *Hepatology*. 2015;61(2):668-677. <https://doi.org/10.1002/hep.27538>
- 11 Barber K, Blackwell J, Collett D, Neuberger J; UK Transplant Liver Advisory Group. Life expectancy of adult liver allograft recipients in the UK. *Gut*. 2007;56(2):279-282. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.093195> PMID: 17008365
- 12 Rabkin JM, de La Melen A, Orloff SL, Corless CL, Rosen HR, Olyaei AJ. Late mortality after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg*. 2001;181(5):475-479. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(01\)00595-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(01)00595-5) PMID: 11448447
- 13 Vogt DP, Henderson JM, Carey WD, Barnes D. The long-term survival and causes of death in patients who survive at least 1 year after liver transplantation. *Surgery*. 2002;132(4):775-780. <https://doi.org/10.1067/msy.2002.128343> PMID: 12407365
- 14 Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. 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):142C-1427. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03126.x> PMID: 20486907
- 15 De Luca L, Kalafateli M, Bianchi S, Alasaker N, Buzzetti E, Rodríguez-Perálvarez M et al. Cardiovascular morbidity and mortality is increased post-liver transplantation even in recipients with no pre-existing risk factors. *Liver Int*. 2019;39(8):1557-1565. <https://doi.org/10.1111/liv.14185> PMID: 31233663
- 16 Egeli T, Unek T, Ağalar C, Derici S, Ozbilgin M, Akarasu M et al. Analysis of Causes and Risk Factors for Late Mortality After Liver Transplant: How Can We Obtain Better Long-Term Survival? *Exp Clin Transplant*. 2020;18(2):182-187. <https://doi.org/10.6002/ect.2017.0346> PMID: 29863452
- 17 Мальцева А.П., Сюткин В.Е., Колышев И.Ю., Рудаков В.С., Светлакова Д.С., Садыхов З.А. и соавт. Трансплантация в онкологии – будущее мультидисциплинарного подхода. *Трансплантология*. 2019;11(3):218-233. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-3->

- 218-233 [Maltseva A.P., Syutkin V.E., Kolyshev I.Yu., Rudakov V.S., Svetlakova D.S., Sadykhov Z.A. et al. Transplantation in oncology: the future of a multidisciplinary approach. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2019;11(3):218-233. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-3-218-233> (In Russ)]
- 18 Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433-438. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6> PMID: 14744958
 - 19 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-480. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x> PMID: 16681555
 - 20 Anastácio LR, Lima AS, Toulson Davisson Correia MI. Metabolic syndrome and its components after liver transplantation: incidence, prevalence, risk factors, and implications. *Clin Nutr*. 2010;29(2):175-179. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.08.008> PMID: 19783330
 - 21 García-Pajares F, Peñas-Herrero I, Sánchez-Ocaña R, Torres-Yuste R, Cimavilla-Román M, Carbajo-López A et al. Metabolic Syndrome After Liver Transplantation: Five-Year Prevalence and Risk Factors. *Transplant Proc*. 2016;48(9):3010-3012. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.07.038> PMID: 27932133
 - 22 Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl*. 2007;13(8):1109-1114. <https://doi.org/10.1002/lt.21126> PMID: 17663411
 - 23 Gitto S, de Maria N, di Benedetto F, Tarantino G, Serra V, Maroni L et al. De-novo nonalcoholic steatohepatitis is associated with long-term increased mortality in liver transplant recipients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(7):766-773. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001105> PMID: 29505475
 - 24 Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna AD, Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl*. 2008;14(11):1648-1654. <https://doi.org/10.1002/lt.21588> PMID: 18975273
 - 25 Rezende Anastácio L, García Ferreira L, Costa Liboredo J, de Sena Ribeiro H, Soares Lima A, Garcia Vilela E et al. Overweight, obesity and weight gain up to three years after liver transplantation. *Nutr Hosp*. 2012;27(4):1351-1356. <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.4.5768> PMID: 23165585
 - 26 Leonard J, Heimbach JK, Malinchoc M, Watt K, Charlton M. The impact of obesity on long-term outcomes in liver transplant recipients—results of the NIDDK liver transplant database. *Am J Transplant*. 2008;8(3):667-672. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02100.x> PMID: 18294163
 - 27 Thoenes LB, Rostved AA, Pommergaard HC, Rasmussen A. Risk factors for metabolic syndrome after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2018;32(1):69-77. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2017.03.004> PMID: 28501338
 - 28 Gitto S, Magistri P, Marzi L, Mannelli N, De Maria N, Mega A et al. Predictors of solid extra-hepatic non-skin cancer in liver transplant recipients and analysis of survival: A long-term follow-up study. *Ann Hepatol*. 2022;27(3):100683. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100683> PMID: 35151902
 - 29 Van Son J, Stam SP, Gomes-Neto AW, Osté MCJ, Blokzijl H, van den Berg AP et al. Post-transplant obesity impacts long-term survival after liver transplantation. *Metabolism*. 2020;106:154204. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154204> PMID: 32173406
 - 30 Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19(1):3-26. <https://doi.org/10.1002/lt.23566> PMID: 23281277
 - 31 Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol*. 2010;53(1):199-206. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.01.040> PMID: 20451282
 - 32 Laish I, Braun M, Mor E, Sulkes J, Harif Y, Ben Ari Z. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl*. 2011;17(1):15-22. <https://doi.org/10.1002/lt.22198> PMID: 21254340
 - 33 Hüsing A, Kabar I, Schmidt HH. Lipids in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol*. 2016;22(12):3315-3324. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i12.3315> PMID: 27022213
 - 34 Kockx M, Kritharides L. Hyperlipidaemia in immunosuppression. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(6):631-632. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000363> PMID: 27805973
 - 35 Deleuze S, Garrigue V, Delmas S, Chong G, Swarcz I, Cristol JP et al. New onset dyslipidemia after renal transplantation: is there a difference between tacrolimus and cyclosporine? *Transplant Proc*. 2006;38(7):2311-2313. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.06.125> PMID: 16980075
 - 36 Agarwal A, Prasad GV. Post-transplant dyslipidemia: Mechanisms, diagnosis and management. *World J Transplant*. 2016;6(1):125-134. <https://doi.org/10.5500/wjt.v6.i1.125> PMID: 27011910
 - 37 Seymen P, Yildiz M, Türkmen MF, Titiz MI, Seymen HO. Effects of cyclosporine-tacrolimus switching in posttransplantation hyperlipidemia on high-density lipoprotein 2/3, lipoprotein a1/b, and other lipid parameters. *Transplant Proc*. 2009;41(10):4181-4183. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.09.069> PMID: 20005364
 - 38 Manzarbeitia C, Reich DJ, Rothstein KD, Braitman LE, Levin S, Munoz SJ. Tacrolimus conversion improves hyperlipidemic states in stable liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2001;7(2):93-99. <https://doi.org/10.1053/jlts.2001.21289> PMID: 11172391
 - 39 Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Hoogeveen R, Mitchell E, Ballantyne CM, Pownall HJ et al. Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *J Lipid Res*. 2002;43(8):1170-1180. PMID: 12177161
 - 40 Harper SJ, Gelson W, Harper IG, Alexander GJ, Gibbs P. Switching to sirolimus-based immune suppression after liver transplantation is safe and effective: a single-center experience. *Transplantation*. 2011;91(1):128-132. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e3181fe131b> PMID: 21452417
 - 41 Nguyen LS, Vautier M, Allenbach Y, Zahr N, Benveniste O, Funck-Brentano C et al. Sirolimus and mTOR Inhibitors: A Review of Side Effects and Specific Management in Solid Organ Transplantation. *Drug Saf*. 2019;42(7):813-825. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00810-9> PMID: 30868436
 - 42 Chhatrala R, Siddiqui MB, Stravitz RT, Driscoll C, Sanyal A, Sargeant C et al. Evolution of serum atherogenic risk in liver transplant recipients: Role of lipoproteins and metabolic and inflammatory markers. *Liver Transpl*. 2015;21(5):623-630. <https://doi.org/10.1002/lt.24100> PMID: 25762084
 - 43 Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2004;4(4):583-595. <https://doi.org/10.1046/j.1600-6143.2003.00372.x> PMID: 15023151
 - 44 Kuo HT, Sampaio MS, Ye X, Reddy P, Martin P, Bunnapradist S. Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing database. *Transplantation*. 2010;89(9):1134-1140. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181d2fec1> PMID: 20386364
 - 45 Demirci MS, Toz H, Yilmaz F, Ertlav M, Asci G, Ozkahya M et al. Risk factors and consequences of post-transplant diabetes mellitus. *Clin Transplant*. 2010;24(5):E170-E177. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2010.01247.x> PMID: 20384711
 - 46 Gitto S, De Maria N, Marzi L, Magistri P, Falcini M, Vitale G et al. Pre-transplant diabetes predicts atherosclerotic vascular events and cardiovascular mortality in liver transplant recipients: a long-term follow-up study. *Eur J Intern Med*. 2020;79:70-75. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.041> PMID: 32616342
 - 47 Roccaro GA, Goldberg DS, Hwang WT, Judy R, Thomasson A, Kimmel SE et al. Sustained Posttransplantation Diabetes Is Associated With Long-Term Major Cardiovascular Events Following Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2018;18(1):207-215. <https://doi.org/10.1111/ajt.14401> PMID: 28640504

- 48 Albeldawi M, Aggarwal A, Madhwal S, Cywinski J, Lopez R, Egtesad B et al. Cumulative risk of cardiovascular events after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012;18(3):370-375. <https://doi.org/10.1002/lt.22468> PMID: 22140067
- 49 John PR, Thuluvath PJ. Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transpl.* 2002;8(8):708-713. <https://doi.org/10.1053/jlts.2002.34638> PMID: 12149764
- 50 Moon JI, Barbeito R, Faradij RN, Gaynor JJ, Tzakis AG. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow up. *Transplantation.* 2006;82(12):1625-1628. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000250361.60415.96> PMID: 17198248
- 51 Younossi ZM, Stepanova M, Saab S, Kalwaney S, Clement S, Henry L et al. The impact of type 2 diabetes and obesity on the long-term outcomes of more than 85 000 liver transplant recipients in the US. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(6):686-694. <https://doi.org/10.1111/apt.12881> PMID: 25040315
- 52 Lv C, Zhang Y, Chen X, Huang X, Xue M, Sun Q et al. New-onset diabetes after liver transplantation and its impact on complications and patient survival. *J Diabetes.* 2015;7(6):881-890. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12275> PMID: 25676209
- 53 Yasodhara A, Dong V, Azhie A, Goldenberg A, Bhat M. Identifying Modifiable Predictors of Long-Term Survival in Liver Transplant Recipients With Diabetes Mellitus Using Machine Learning. *Liver Transpl.* 2021;27(4):536-547. <https://doi.org/10.1002/lt.25930> PMID: 33113221
- 54 Canzanello VJ, Textor SC, Taler SJ, Schwartz LL, Porayko MK, Wiesner RH et al. Late hypertension after liver transplantation: a comparison of cyclosporine and tacrolimus (FK 506). *Liver Transpl Surg.* 1998;4(4):328-334. <https://doi.org/10.1002/lt.500040404> PMID: 9649648
- 55 Lim KB, Schiano TD. Long-term outcome after liver transplantation. *Mt Sinai J Med.* 2012;79(2):169-189. <https://doi.org/10.1002/msj.21302> PMID: 22499489
- 56 Textor SC, Wiesner R, Wilson DJ, Porayko M, Romero JC, Burnett JC Jr et al. Systemic and renal hemodynamic differences between FK506 and cyclosporine in liver transplant recipients. *Transplantation.* 1993;55(6):1332-1339. <https://doi.org/10.1097/00007890-199306000-00023> PMID: 7685934
- 57 Neal DA, Gimson AE, Gibbs P, Alexander GJ. Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids, and weight. *Liver Transpl.* 2001;7(6):533-539. <https://doi.org/10.1053/jlts.2001.24637> PMID: 11443583
- 58 Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(3):e28-e292. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80> PMID: 24352519
- 59 Konerman MA, Fritze D, Weinberg RL, Sonnenday CJ, Sharma P. Incidence of and Risk Assessment for Adverse Cardiovascular Outcomes After Liver Transplantation: A Systematic Review. *Transplantation.* 2017;101(7):1645-1657. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001710> PMID: 28296809
- 60 Nicolau-Raducu R, Gitman M, Ganier D, Loss GE, Cohen AJ, Patel H et al. Adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation: a cross-sectional study in 389 consecutive patients. *Liver Transpl.* 2015;21(1):13-21. <https://doi.org/10.1002/lt.23997> PMID: 25213120
- 61 Borg MA, van der Wouden EJ, Sluiter WJ, Slooff MJ, Haagsma EB, van den Berg AP. Vascular events after liver transplantation: a long-term follow-up study. *Transpl Int.* 2008;21(1):74-80. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2007.00557.x> PMID: 17868273
- 62 Di Maira T, Rubin A, Puchades L, Aguilera V, Vinaixa C, Garcia M et al. Framingham score, renal dysfunction, and cardiovascular risk in liver transplant patients. *Liver Transpl.* 2015;21(6):812-822. <https://doi.org/10.1002/lt.24128> PMID: 27396823
- 63 VanWagner LB, Montag S, Zhao L, Allen NB, Lloyd-Jones DM, Das A et al. Cardiovascular Disease Outcomes Related to Early Stage Renal Impairment After Liver Transplantation. *Transplantation.* 2018;102(7):1096-1107. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002175> PMID: 29557907
- 64 Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 2003;349(10):931-940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021744> PMID: 12954741
- 65 Lamattina JC, Foley DP, Mezrich JD, Fernandez LA, Vidyasagar V, D'Alessandro AM et al. Chronic kidney disease stage progression in liver transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(8):1851-1857. <https://doi.org/10.2215/CJN.00650111> PMID: 21784823
- 66 Rasaei N, Malekmakan L, Mashayekh M, Gholamabbas G. Chronic Kidney Disease Following Liver Transplant: Associated Outcomes and Predictors. *Exp Clin Transplant.* 2022;21(2):93-103. <https://doi.org/10.6002/ect.2022.0288> PMID: 36656117
- 67 Сюткин В.Е., Салиенко А.А., Олисов О.Д., Журавель С.В., Новрузбеков М.С. Влияние раннего назначения эверолимуса на фоне снижения дозирования ингибиторов кальциневрина на функцию почек у реципиентов трансплантата печени при длительном наблюдении. *Трансплантология.* 2021;13(2):121-129. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-2-121-129> [Syutkin V.E., Salienko A.A., Olishov O.D., Zhuravel S.V., Novruzbekov M.S. The effect of early everolimus administration on the renal function while reducing the dosage of calcineurin inhibitors in liver transplant recipients in a long-term follow-up. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2021;13(2):121-129. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-2-121-129> (In Russ)]
- 68 Сюткин В.Е., Салиенко А.А., Журавель С.В., Новрузбеков М.С. Изменение скорости клубочковой фильтрации у реципиентов печени после снижения экспозиции ингибиторов кальциневрина с одновременным назначением эверолимуса на протяжении первого года после конверсии иммуносупрессии. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2021;23(4):32-41. <https://doi.org/10.15825/251995-1191-2021-4-32-41> [Syutkin V.E., Salienko A.A., Zhuravel S.V., Novruzbekov M.S. Changes in glomerular filtration rate in liver recipients after reduced exposure to calcineurin inhibitors with concomitant everolimus administration within the first year after immunosuppression conversion. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2021;23(4):32-41. <https://doi.org/10.15825/251995-1191-2021-4-32-41> (In Russ)]
- 69 Gijzen VM, Madadi P, Dube MP, Hesselink DA, Koren G, de Wildt SN. Tacrolimus-induced nephrotoxicity and genetic variability: a review. *Ann Transplant.* 2012;17(2):111-121. <https://doi.org/10.12659/aot.883229> PMID: 22743729
- 70 Ader JL, Rostaing L. Cyclosporin nephrotoxicity: pathophysiology and comparison with FK-506. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1998;7(5):539-545. <https://doi.org/10.1097/00041552-199809000-00009> PMID: 9818201
- 71 Bahirwani R, Forde KA, Mu Y, Lin F, Reese P, Goldberg D et al. End-stage renal disease after liver transplantation in patients with pre-transplant chronic kidney disease. *Clin Transplant.* 2014;28(2):205-210. <https://doi.org/10.1111/ctr.12298> PMID: 24382253
- 72 Sanchez EQ, Melton LB, Chinnakotla S, Randall HB, McKenna GJ, Ruiz R et al. Predicting renal failure after liver transplantation from measured glomerular filtration rate: review of up to 15 years of follow-up. *Transplantation.* 2010;89(2):232-235. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181c42ff9> PMID: 20098288
- 73 Pawarode A, Fine DM, Thuluvath PJ. Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2003;9(7):741-747. <https://doi.org/10.1053/jlts.2003.50113> PMID: 12827563
- 74 Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 2003;349(10):931-940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021744> PMID: 12954741
- 75 Fujinaga K, Usui M, Yamamoto N, Ishikawa E, Nakatani A, Kishiwada M et al. Hypertension and hepatitis C virus infection are strong risk factors for developing late renal dysfunction after living donor liver transplantation: significance of renal biopsy. *Transplant Proc.* 2014;46(3):804-810. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.11.103> PMID: 24767353
- 76 Jin H, Wei Y, Qian Y, Zhang J, Xu Y, Zhou H et al. Renal histopathological lesions after liver transplantation: What can we find besides calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity?. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):324. Published 2022 Sep 30. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02952-y> PMID: 36180855

- 77 Pillebout E, Nochy D, Hill G, Conti F, Antoine C, Calmus Y et al. Renal histopathological lesions after orthotopic liver transplantation (OLT). *Am J Transplant*. 2005;5(5):1120-1129. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00852.x> PMID: 15816895
- 78 Chan GS, Lam MF, Kwan L, Fung SH, Chan SC, Chan KW. Clinicopathological study of renal biopsies after liver transplantation. *Hong Kong Med J*. 2013;19(1):27-32. PMID: 23378351
- 79 Allen AM, Kim WR, Therneau TM, Larson JJ, Heimbach JK, Rule AD. Chronic kidney disease and associated mortality after liver transplantation--a time-dependent analysis using measured glomerular filtration rate. *J Hepatol*. 2014;61(2):286-292. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.03.034> PMID: 24713190
- 80 Ramachandran J, Juneja R, John L, Dutta AK, Chen JW, Woodman RJ et al. Chronic kidney disease following liver transplantation: a South Australian experience. *Transplant Proc*. 2010;42(9):3644-3646. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.06.022> PMID: 21094832
- 81 Al Riyami D, Alam A, Badovinac K, Ivis F, Trpeski L, Cantarovich M. Decreased survival in liver transplant patients requiring chronic dialysis: a Canadian experience. *Transplantation*. 2008;85(9):1277-1280. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31816c4e6b> PMID: 18475183
- 82 Zhou J, Hu Z, Zhang Q, Li Z, Xiang J, Yan S et al. Spectrum of De Novo Cancers and Predictors in Liver Transplantation: Analysis of the Scientific Registry of Transplant Recipients Database. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155179. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155179> PMID: 27171501
- 83 Piselli P, Verdirosi D, Cimaglia C, Busnach G, Frattino L, Ettorre GM et al. Epidemiology of de novo malignancies after solid-organ transplantation: immunosuppression, infection and other risk factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(8):1251-1265. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.08.007> PMID: 25209964
- 84 Sherston SN, Carroll RP, Harden PN, Wood KJ. Predictors of cancer risk in the long-term solid-organ transplant recipient. *Transplantation*. 2014;97(6):605-611. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000436907.56425.5c> PMID: 24202142
- 85 Shalaby S, Burra P. De novo and recurrent malignancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020;46-47:101680. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2020.101680> PMID: 33158464
- 86 Habib SL, Rojina M. Diabetes and risk of cancer. *ISRN Oncol*. 2013;2013:583786. <https://doi.org/10.1155/2013/583786> PMID: 23476808
- 87 Сюткин В.Е., Городецкий В.Р., Салиенко А.А., Пробатова Н.А., Купрышина Н.А., Новрузбеков М.С. Полная регрессия генерализованной плазмцитомы лимфатических узлов у реципиента трансплантата печени на фоне конверсии иммуносупрессивной терапии с такролимуса на эверолимус. *Трансплантология*. 2021;13(3):272-279. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-3-272-279> [Syutkin V.E., Gorodetskiy V.R., Salienko A.A., Probatova N.A., Kupryshina N.A., Novruzbekov M.S. Complete regression of generalized plasmacytoma of lymph nodes in a liver transplant recipient during the conversion of immunosuppressive therapy from tacrolimus to everolimus. *Transplantology. The Russian Journal of Transplantation*. 2021;13(3):272-279. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-3-272-279> (In Russ)]
- 88 Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Мальцева А.П., Рудаков В.С., Светлакова Д.С., Давтян А.А. и соавт. Гемофагоцитарный синдром и саркома Капоши после трансплантации печени. *Трансплантология*. 2018;10(2):126-141. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2018-10-2-126-141> [Voskanyan S.E., Syutkin V.E., Mal'tseva A.P., Rudakov V.S., Svetlakova D.S., Davtyan A.A. et al. Hemophagocytic syndrome and Kaposi sarcoma after liver transplantation. *Transplantology. The Russian Journal of Transplantation*. 2018;10(2):126-141. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2018-10-2-126-141> (In Russ)]
- 89 Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2009;137(6):2010-2017. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.070> PMID: 19766646
- 90 European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64(2):433-485. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006> PMID: 26597456
- 91 Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R Jr, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59(3):1144-1165. <https://doi.org/10.1002/hep.26972> PMID: 24716201

Авторская справка**Author's reference****Восканян Сергей Эдуардович****Sergey E. Voskanyan**

Член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии, Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, Россия, 123098.
ORCID 0000-0001-5691-5398

Вклад автора: разработка концепции исследования; анализ литературных данных, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgical Care – Head of Surgery and Transplantation Center, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, 23 Marshal Novikov str., Moscow, 123098, Russia.
ORCID 0000-0001-5691-5398

Author's contribution: development of the study concept, review of literature data, final approval of the manuscript for publication.

Сюткин Владимир Евгеньевич**Vladimir E. Syutkin**

Д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования, Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, Россия, 123098.
Ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Большая Сухаревская пл., д. 3, Москва, Россия, 129090.
ORCID 0000-0001-8391-5211

Вклад автора: разработка концепции исследования, сбор и анализ литературных данных, написание текста статьи.

Dr. Sci. (Med.), Professor of the Surgery Department with the Courses of Oncology, Anesthesiology and Resuscitation, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation and Organ Donation, the Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, 23 Marshal Novikov str., Moscow, 123098, Russia.
Leading Research Associate, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russia.
ORCID 0000-0001-8391-5211

Author's contribution: development of the study concept, review of literature data, writing the text of the article.

Сушков Александр Игоревич

Канд. мед. наук, заведующий лабораторией новых хирургических технологий, Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, Россия, 123098.

ORCID 0000-0002-1561-6268

Вклад автора: анализ литературных данных, подготовка рукописи к публикации.

Alexander I. Sushkov

Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of New Surgical Technologies, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, 23 Marshal Novikov str., Moscow, 123098, Russia.

ORCID 0000-0002-1561-6268, sushkov.transpl@gmail.com

Author's contribution: review of literature data, preparation of the manuscript for publication.

Восканян Юлия Владимировна

Врач-гастроэнтеролог поликлиники, Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, Россия, 123098.

ORCID 0000-0003-2445-7382

Вклад автора: сбор и анализ литературных данных.

Yuliya V. Voskanyan

Gastroenterologist of the Out-patient Department, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, 23 Marshal Novikov str., Moscow, 123098, Russia.

ORCID 0000-0003-2445-7382

Author's contribution: obtaining the study material, review of literature data.

Веселкова Александра Юрьевна

Врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, Россия, 123098.

ORCID 0000-0002-1135-7430

Вклад автора: сбор и анализ литературных данных.

Alexandra Yu. Veselkova

Pathologist of the Pathology Department, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, 23 Marshal Novikov str., Moscow, 123098, Russia.

ORCID 0000-0002-1135-7430

Author's contribution: obtaining the study material, review of literature data.

Лукьянчикова Анна Сергеевна

Врач-ординатор Центра хирургии и трансплантологии, лаборант лаборатории новых хирургических технологий, Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, Россия, 123098.

Вклад автора: сбор и анализ литературных данных.

Anna S. Lukianchikova

Resident, Surgery and Transplantation Center; Laboratory Assistant, Laboratory of New Surgical Technologies, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, 23 Marshal Novikov str., Moscow, 123098, Russia.

Author's contribution: obtaining the study material, review of literature data.

Кучеров Алексей Алексеевич

Кардиолог, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Петроверигский пер., 10, стр. 3, Москва, Россия, 101990.

ORCID 0000-0001-9256-6674

Вклад автора: сбор и анализ литературных данных.

Alexey A. Kucherov

Cardiologist, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Petroverigsky Lane, 10, p. 3, Moscow, 101990, Russia.

ORCID 0000-0001-9256-6674

Author's contribution: obtaining the study material, review of literature data.