

DOI: 10.15825/1995-1191-2018-4-14-21

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА: РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

А.О. Шевченко^{1, 2, 3}, Р.А. Фараджов³, Д.А. Изотов¹,
Н.Н. Колоскова¹, Е.А. Никитина¹, О.Е. Гичкун^{1, 2}, В.И. Орлов¹,
И.Ю. Тюняева¹, Б.Л. Миронков¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель. Изучить влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у реципиентов трансплантированного сердца на прогноз и показатели ремоделирования миокарда. **Материалы и методы.** В исследование последовательно включено 386 больных, которым выполнена трансплантация сердца (ТС) в период с февраля 2009 г. по ноябрь 2016 г. **Результаты.** После ТС ИАПФ были назначены 141 реципиенту. Среди реципиентов сердца, получавших ИАПФ, у всех (100%) была диагностирована артериальная гипертония. Среди реципиентов сердца, не получавших ИАПФ, артериальная гипертония была диагностирована у 48 лиц (19,5%). Сравнение кривых выживаемости логранговым методом показало, что выживаемость без нежелательных событий среди тех, кто получал ИАПФ, достоверно выше, чем среди тех, кому эти лекарственные средства назначены не были ($p = 0,045$). Не выявлены значимые различия в изменении значений показателя конечного диастолического размера левого желудочка сердечного трансплантата. В то же время величина показателя толщины миокарда задней стенки в подгруппе реципиентов сердца, не получавших ИАПФ, достоверно увеличилась спустя $1361,6 \pm 36,9$ дня по сравнению с ранним послеоперационным периодом ($1,35 \pm 0,03$ см против $1,23 \pm 0,05$ см, $p < 0,05$). **Заключение.** Использование ИАПФ у реципиентов, получивших донорские сердца с выраженной гипертрофией миокарда, позволяет улучшить выживаемость без нежелательных событий в отдаленные сроки после трансплантации сердца.

Ключевые слова: трансплантация сердца, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, выживаемость, показатели ремоделирования миокарда.

Для корреспонденции: Шевченко Алексей Олегович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (499) 190-38-77. E-mail: Alxx Shevchenko@aol.com.

For correspondence: Shevchenko Aleksey Olegovich. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Tel. (499) 190-38-77. E-mail: Alxx Shevchenko@aol.com

THE EFFECTS OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN HEART RECIPIENTS: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

A.O. Shevchenko^{1, 2, 3}, R.A. Faradzhov³, D.A. Izotov¹, N.N. Koloskova¹, E.A. Nikitina¹, O.E. Gichkun^{1, 2}, V.I. Orlov¹, I.Yu. Tunyayeva¹, B.L. Mironkov¹

¹ V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovsky University), Moscow, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Aim. To study the effect of ACE inhibitors (ACEI) in heart recipients on the prognosis and myocardial remodeling. **Materials and methods.** Three hundred and eighty-six patients who received orthotopic heart transplantation (HT) were consequently enrolled to the study from February 2009 to November 2016. **Results.** Thirty days after the HT, ACEIs were assigned to 141 recipients. Arterial hypertension was diagnosed in all cardiac recipients who received ACEI and among 48 patients (19.5%) from non-ACEI group. Patients receiving ACEI had significantly better event-free survival than control group ($p = 0.045$) during the follow-up for $1361,6 \pm 36,9$ days. Left ventricle (LV) end-diastolic dimension did not change over the time in both groups, whereas LV posterior wall thickness in non-ACEI group significantly increased from 1.35 ± 0.03 cm to $1,23 \pm 0.05$ cm ($p < 0.05$). **Conclusion.** Cardiac recipients who received ACE inhibitors had better survival and less transplant left ventricle progression, that could reflect beneficial effects of renin-aldosterone-angiotensin system inhibition after heart transplantation.

Key words: heart transplantation, angiotensin-converting enzyme inhibitors, survival, myocardial remodeling.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца (ТС) в настоящее время является «золотым стандартом» в лечении терминальной сердечной недостаточности и позволяет эффективно улучшить выживаемость и качество жизни больных, а также эффективно восстановить трудоспособность и добиться практически полной физической и социальной реабилитации ранее безнадежных пациентов.

В последние годы в мире отмечается тенденция к росту числа больных сердечной недостаточностью [1]. В нашей стране увеличение количества таких больных является закономерным следствием улучшения профилактики и снижения смертности от острых сердечно-сосудистых заболеваний, а также увеличения продолжительности жизни населения. Синдром сердечной недостаточности развивается как осложнение многих болезней и является исходом практически всех сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Согласно результатам исследования ЭПОХА [3], количество больных тяжелой сердечной недостаточностью III–IV ФК (NYHA) в России в 2017 году превысило 4,5 млн человек. Предполагается, что примерно у половины этих пациентов выполнение трансплантации сердца привело бы к стойкой ремиссии заболевания. Вместе с тем в 2017 году в нашей стране было выполнено лишь 252 такие операции [4].

Основной причиной недостаточного количества выполняемых трансплантаций сердца в России, как и за ее рубежами, является нехватка донорских органов. В связи с высокой потребностью в донорских органах в последние годы отмечается расширение критериев посмертного донорства, в том числе за счет использования донорских сердец с гипертрофией миокарда [5].

Гипертрофия миокарда, с одной стороны, рассматривается как компенсаторный механизм, позволяющий снизить механическое напряжение миокарда стенки левого желудочка [6], с другой стороны, наличие гипертрофии миокарда способствует развитию и прогрессированию сердечной недостаточности, жизнеопасных аритмий и смерти [7]. Ряд факторов посттрансплантационного периода также способствует развитию гипертрофии миокарда у реципиентов сердца, а именно: высокая частота сердечных сокращений (как следствие денервации сердца), артериальная гипертензия [8], назначение ингибиторов кальциневрина [9], задержка жидкости и гиперактивация ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) подавляют образование ангиотензина II, снижают синтез альдостерона, уменьшают задержку соли и воды в организме, повышают биодоступность брадикинина, а также увеличивают

сердечный выброс [10]. Основными задачами нашего исследования было изучить влияние ИАПФ у реципиентов трансплантированного сердца на прогноз и показатели ремоделирования миокарда.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование было открытым проспективным наблюдательным, выполняемым на базе ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» (НМИЦ ТИО). В исследование последовательно включались все пациенты, оперированные в период с февраля 2009-го по ноябрь 2016 г. ТС во всех случаях выполнялась в связи с терминальной сердечной недостаточностью при неэффективности и бесперспективности иных методов лечения – медикаментозного или хирургического. Лица до 18 лет, пациенты после повторной ТС и после комбинированной трансплантации сердца и иных органов в исследование не включались.

Все реципиенты сердца получали медицинскую помощь в соответствии с принятыми клиническими протоколами и находились под постоянным наблюдением врачей НМИЦ ТИО и по месту жительства. Всем пациентам проводили регулярные обследования, включавшие: клиническую оценку состояния, общий и биохимический анализы крови, а также измерение концентрации такролимуса в крови, эхокардиографическое исследование, повторные биопсии миокарда (обязательные – на 1, 3, 24, 52-й неделях после ТС, далее – ежегодно), а также ежегодные коронароангиографические исследования.

В качестве иммуносупрессивной терапии всем пациентам назначалась комбинация ингибитора кальциневрина такролимуса с препаратами микофеноловой кислоты и кортикостероидами. Дополнительно к иммуносупрессивной терапии всем назначали ацетилсалициловую кислоту (100 мг/сут), ко-тримоксазол и валганцикловир в течение 6 месяцев после ТС, а также при отсутствии противопоказаний – статины (розувастатин 5 мг/сут).

ИАПФ назначались в качестве антигипертензивного средства. Учитывая класс-эффект данной группы лекарственных средств, преимуществ в назначении конкретных действующих веществ не было. Помимо ИАПФ в качестве антигипертензивной терапии реципиентам сердца также могли назначаться диуретики и антагонисты кальция как в монотерапии, так и в виде комбинированной терапии. Дизайн исследования не предполагал приоритета в выборе гипотензивных средств. Безопасность и эффективность гипотензивных препаратов оценивалась на основании результатов повторных регулярных клинических осмотров пациентов, а также сведений, полученных из персональных дневников пациентов.

В случае развития состояний, требующих врачебного участия, а также нежелательных явлений, связанных с медикаментозной терапией, пациент экстренно извещал исследователя и лечащего врача НМИЦ ТИО и получал надлежащую врачебную помощь.

Прогноз оценивался на основании регулярно-го контроля состояния пациентов во время плановых визитов, экстренных сообщений и планового телефонного опроса. В качестве конечных точек в исследовании учитывались смерть от всех причин и развитие необратимой дисфункции сердечного трансплантата, требующей выполнения ретрансплантации.

Статистическая обработка результатов исследования производилась с использованием пакета программного обеспечения SPSS 18.0 (SPSS Inc., США). Для проверки нормальности распределения использовался критерий Шапиро–Уилка. Достоверность различий количественных показателей, отвечающих критериям нормального распределения, определялась по t-критерию Стьюдента, в остальных случаях – с использованием критерия Манна–Уитни. Оценка выживаемости без нежелательных событий выполнялась при помощи метода Каплана–Мейера, сравнительный анализ выживаемости проводился с использованием логрангового (log-rank) метода. Во всех методах статистического анализа достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В течение периода с 15.02.2009 г. по 19.11.2016 г. в исследование было включено 386 больных, соответствующих критериям включения. Во всех случаях основным показанием к трансплантации сердца являлась терминальная сердечная недостаточность, ожидаемая продолжительность жизни, рассчитанная с использованием Сизтлской прогностической модели (SHFM) [11], в период нахождения в листе ожидания трансплантации сердца составила в среднем $1,1 \pm 0,6$ года. Средний возраст больных составил $45,6 \pm 1,6$ года (19–74 года), среди них было 315 (82,7%) лиц мужского пола и 71 (17,3%) – женского пола.

Спустя 30 дней после операции ТС ИАПФ в дополнение к иммуносупрессивной терапии были назначены 141 пациенту. Лизиноприл в дозе 2,5–5 мг/сут получали 46 пациентов, периндоприл в дозе 2,5–10 мг/сут – 84 пациента, рамиприл в дозе 5–10 мг/сут – 11 пациентов (рис. 1).

В табл. 1 представлены основные показатели, характеризующие реципиентов сердца, получавших и не получавших ИАПФ.

Сравнительный анализ подгрупп показал, что достоверных различий между реципиентами сердца,

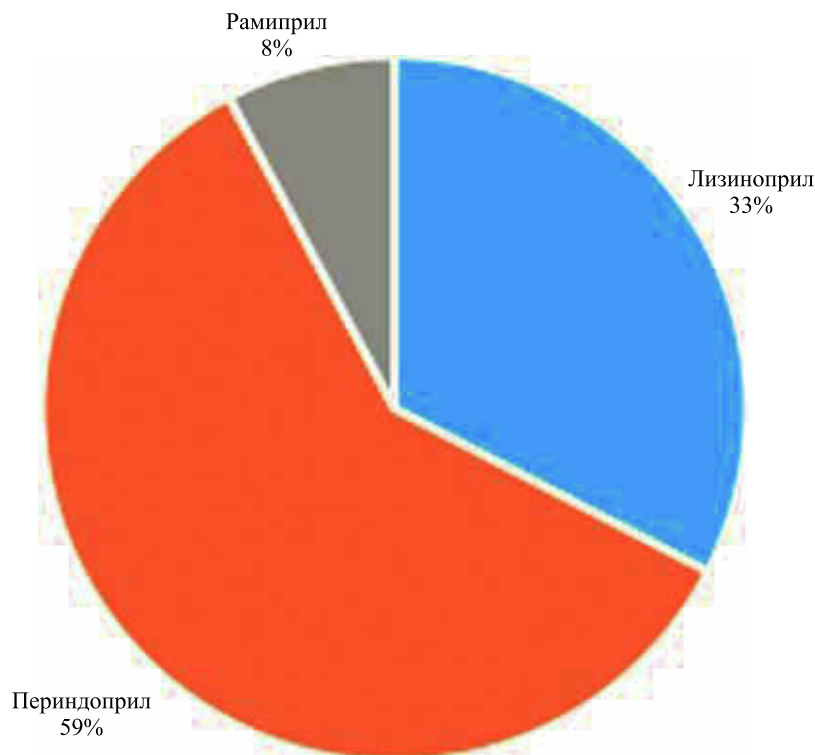


Рис. 1. ИАПФ, назначаемые реципиентам сердца, включенным в исследование

Fig. 1. Variants of ACEIs assigned to heart recipients

Таблица 1

**Сравнительная характеристика реципиентов сердца,
получавших и не получавших ИАПФ**

**Baseline characteristics of heart recipients
treated and not treated with ACEIs**

Показатель	ИАПФ	Нет ИАПФ	Достоверность отличий, p
Количество, n	141	245	НП
Половой состав, м/ж	116/25	199/46	0,73 (НД)
Возраст, лет	45,3 ± 14,1	47,5 ± 13,3	0,37 (НД)
ОНМК до ТС, n (%)	13 (9,2%)	16 (6,5%)	0,33 (НД)
ИМТ до ТС, кг/м ²	25,6 ± 4,1	26,2 ± 4,0	0,24 (НД)
Бивентрикулярная механическая поддержка кровообращения, дополненная ЭКМО до ТС, n (%)	41 (29,1%)	78 (31,8%)	0,64 (НД)
Концентрация такролимуса в крови, 30 дней после ТС, нг/мл	11,2 ± 3,9	10,7 ± 2,6	0,37 (НД)
ТЗС ЛЖ, 30 дней	1,29 ± 0,03	1,27 ± 0,09	0,15 (НД)
КДР ЛЖ, 30 дней	4,60 ± 0,08	4,53 ± 0,11	0,39 (НД)
ФВ ЛЖ, 30 дней, %	68,8 ± 5,2	68,1 ± 5,9	0,37 (НД)
Артериальная гипертензия	141	48	p < 0,001
Острое клеточное отторжение в течение 30 дней после ТС, n (%)	35 (24,8%)	57 (23,2%)	0,65 (НД)
Острое антителопосредованное отторжение в течение 30 дней после ТС, n (%)	9 (6,3%)	13 (5,3%)	0,35 (НД)

Примечание. НП – неприменимо; НД – недостоверно ($p > 0,05$); ТЗСЛЖ – толщины задней стенки левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИМТ – индекс массы тела.

которым были назначены ИАПФ, и теми, кто их не получал, в основных демографических и клинических показателях не было. Единственным исключением является количество больных артериальной гипертензией в подгруппах. Среди реципиентов сердца, получавших ИАПФ, у всех (100%) была диагностирована артериальная гипертензия, которая явилась показанием для назначения этих лекарственных средств. Среди реципиентов сердца, не получавших ИАПФ, артериальная гипертензия к моменту включения в исследование была диагностирована у 48 лиц (19,5%). В качестве гипотензивных средств эти пациенты получали диуретики и антагонисты кальция либо в монотерапии, либо в комбинации.

Средний период наблюдения реципиентов, удовлетворявших критериям включения, составил $1898,3 \pm 29,6$ (1740,3–2056,2) дня. Всего в течение периода наблюдения выявлено 62 нежелательных события – 56 смертей и 6 ретрансплантаций сердца, выполненных в связи с развитием необратимой дисфункции сердечного трансплантата, сопровождающейся значимыми нарушениями гемодинамики. Среди реципиентов сердца, получавших ИАПФ, было 15 (10,6%) нежелательных событий – 13 смертей и 3 ретрансплантации сердца, среди реципиентов, которым ИАПФ назначены не были, в течение периода наблюдения зарегистрировано 47 (19,2%) нежелательных событий – 43 пациента погибли, у 4 выполнена ретрансплантация сердца. Реваскуляризация миокарда при помощи коронарного стентирования выполнена у 11 (7,8%) реципиентов, получавших ИАПФ, и у 17 (6,9%) среди тех, кто не

получал ИАПФ. Сравнение кривых выживаемости логранговым методом показало, что выживаемость без нежелательных событий среди тех, кто получал ИАПФ, достоверно выше, чем среди тех, кому эти лекарственные средства назначены не были ($p = 0,045$) (рис. 2).

Одной из задач настоящего исследования было изучение влияния ИАПФ на динамику показателей ремоделирования миокарда сердечного трансплантата, а именно на изменение толщины задней стенки и конечного диастолического размера левого желудочка. Реципиентам сердца выполнялись повторные эхокардиографические исследования, а именно исследование в течение 1-й недели после операции трансплантации сердца, в течение периода первичной госпитализации (ранний послеоперационный период – спустя в среднем $33,4 \pm 0,9$ дня после ТС), через год после операции (в среднем через $335,2 \pm 16,1$ дня), а также через $1361,6 \pm 36,9$ дня.

В табл. 2 и 3 представлена динамика изменений показателей конечного диастолического размера левого желудочка и толщины миокарда задней стенки левого желудочка сердечного трансплантата.

Сравнительный анализ динамики показателей ремоделирования левого желудочка не выявил значимых различий в изменении значений показателя конечного диастолического размера левого желудочка сердечного трансплантата. В то же время величина показателя толщины миокарда задней стенки в подгруппе реципиентов сердца, не получавших ИАПФ, достоверно увеличилась спустя $1361,6 \pm 36,9$ дня по сравнению с ранним послеоперационным перио-

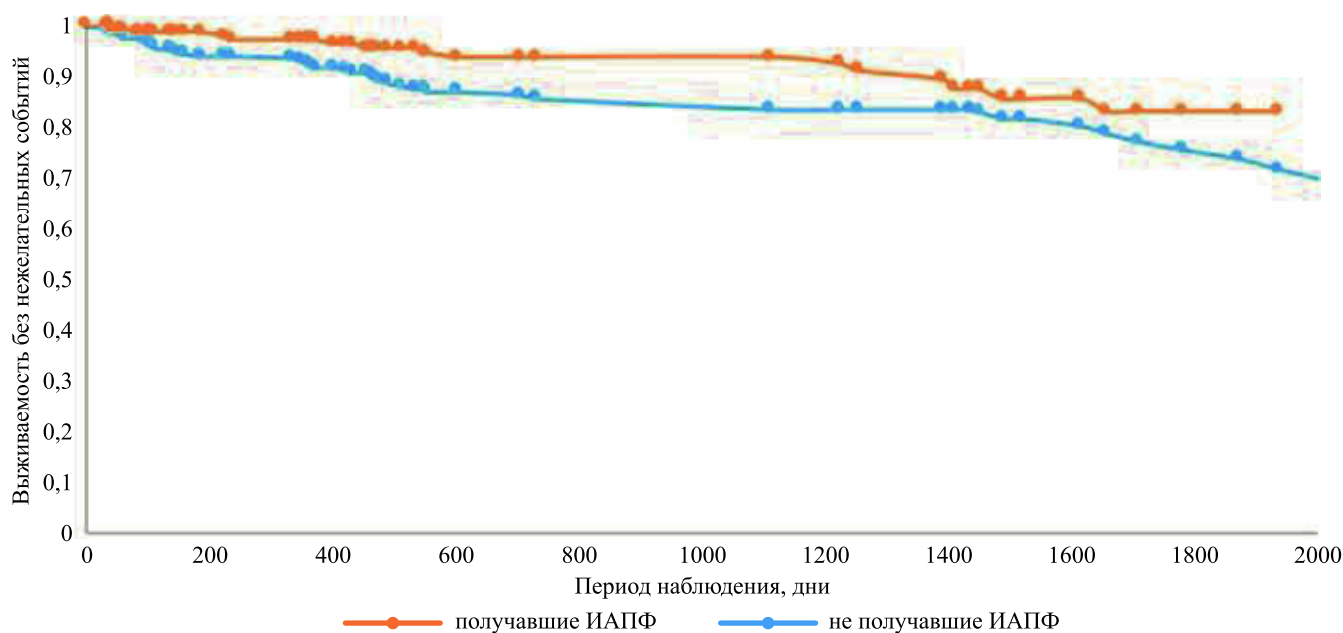


Рис. 2. Выживаемость без нежелательных событий среди реципиентов сердца, получавших и не получавших ИАПФ

Fig. 2. Survival without adverse events among heart recipients treated and not treated with ACEIs

Таблица 2

Динамика показателей конечного диастолического размера левого желудочка сердечного трансплантата в подгруппах реципиентов, получавших и не получавших ИАПФ в качестве адьювантной терапии

Dynamics of left ventricular end-diastolic dimension in groups of cardiac recipients treated and not treated with ACEIs

Время после ТС	Нет ИАПФ	ИАПФ
1-я неделя	4,55 ± 0,39	4,58 ± 0,38
33,4 ± 0,9 дня	4,53 ± 0,11	4,60 ± 0,08
335,2 ± 16,1 дня	4,58 ± 0,08	4,65 ± 0,09
1361,6 ± 36,9 дня	4,63 ± 0,09	4,67 ± 0,11

Таблица 3

Динамика показателей толщины миокарда задней стенки левого желудочка сердечного трансплантата в подгруппах реципиентов, получавших и не получавших ИАПФ в качестве адьювантной терапии

Dynamics of the thickness posterior wall of the left ventricle in subgroups of recipients treated and not treated with an ACEIs

Время после ТС	Нет ИАПФ	ИАПФ
1-я неделя	1,23 ± 0,05	1,20 ± 0,04
33,4 ± 0,9 дня	1,27 ± 0,09	1,29 ± 0,03
335,2 ± 16,1 дня	1,24 ± 0,03	1,21 ± 0,04
1361,6 ± 36,9 дня	1,35 ± 0,03*	1,24 ± 0,03**

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными показателями; ** – $p < 0,05$ в сравнении с пациентами, не получавшими ИАПФ.

дом ($1,35 \pm 0,03$ см против $1,23 \pm 0,05$ см, $p < 0,05$). При этом в подгруппе реципиентов сердца, которые получали ИАПФ, значения этого показателя достоверно не изменились ($1,24 \pm 0,03$ см против $1,20 \pm 0,04$ см, $p = 0,03$). Спустя $1361,6 \pm 36,9$ дня после операции трансплантации сердца показатель толщины задней стенки левого желудочка у реципиентов сердца, получавших ИАПФ, был достоверно ниже, чем у реципиентов сердца, не получавших ИАПФ ($1,24 \pm 0,03$ см против $1,35 \pm 0,03$ см соответственно, $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что у реципиентов трансплантированного сердца, получавших ИАПФ, частота развития критической дисфункции сердечного трансплантата, требующей выполнения повторной трансплантации сердца, а также вероятность смерти от всех причин в течение периода наблюдения $1898,3 \pm 29,6$ дня ниже, чем у реципиентов, не получавших ИАПФ. Также выявлено, что у реципиентов сердца, не получавших ИАПФ, в течение $1361,6 \pm 36,9$ дня после трансплантации развивается прогрессирующее увеличение толщины задней стенки левого желудочка, в то время как у ре-

ципиентов, получавших эти лекарственные средства, подобные изменения отсутствовали.

К концу периода наблюдения в подгруппе реципиентов сердца, не получавших ИАПФ, толщина задней стенки левого желудочка сердечного трансплантата была достоверно больше, чем в среднем у реципиентов, получавших ИАПФ. Толщина задней стенки левого желудочка является показателем, отражающим выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка. Неблагоприятное влияние гипертрофии миокарда левого желудочка на риск развития нежелательных событий было хорошо изучено на протяжении прошедших десятилетий.

Увеличение толщины задней стенки левого желудочка в отдаленном периоде после трансплантации сердца было описано в мировой литературе [12] и может быть следствием действия ряда патологических факторов, патогномичных для сердечного трансплантата, к которым относится тахикардия вследствие перерезания блуждающего нерва, увеличение объема циркулирующей крови вследствие нарушения механизмов обратной связи и денервации кардиальных механорецепторов, специфическое действие иммуносупрессивных средств, а также высокая распространенность артериальной гипертензии [13, 14].

Полученные данные позволяют сделать заключение, что отчасти благодаря благоприятному влиянию на толщину миокарда левого желудочка трансплантата ИАПФ оказывают положительный эффект на клинические результаты трансплантации сердца, а именно выживаемость без нежелательных событий реципиентов в отдаленные сроки после трансплантации.

Положительное действие этой группы лекарственных средств может быть связано с их подавляющим влиянием на образование, и следовательно, на биодоступность ангиотензина II, а также увеличением биодоступности брадикинина и активации альтернативных неспецифических эндопептидаз [15], следствием чего, помимо снижения повышенного артериального давления, может являться предупреждение развития и прогрессирования патологического ремоделирования сердечного трансплантата.

Учитывая возрастающую потребность в донорских сердцах и расширение критериев посмертного органного донорства, в последние годы чаще используются сердца с выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка. Использование ИАПФ у реципиентов, получивших донорские сердца с выраженной гипертрофией миокарда, является перспективным направлением, позволяющим улучшить отдаленные результаты трансплантации сердца.

К особенностям данного исследования можно отнести то, что оно выполнялось на базе одного клинического центра – НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова, учреждения, в котором на протяжении последних лет выполняется почти 60% всех трансплантаций сердца, выполняемых в Российской Федерации [16]. Основным недостатком данного исследования явилось отсутствие рандомизации. Дизайн выполненной работы соответствовал дизайну открытого проспективного исследования, его результаты свидетельствуют в пользу назначения ИАПФ в качестве адъювантной терапии. Для получения убедительных доказательств благоприятного влияния ИАПФ на прогноз у реципиентов трансплантированного сердца необходимо проведение многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018; 392: 2052–2090.
2. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018; 58 (S6): 8–164. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT i dr. Klinicheskie rekomendacii OSSN – RKO – RNMOТ. Serdechnaya nedostatochnost': hronicheskaya (HSN) i ostraya dekompenirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. *Kardiologiya*. 2018; 58 (S6): 8–164.
3. Фомин ИВ. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 8: 7–13. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian journal of cardiology*. 2016; 8: 7–13. doi: 10.15829/1560-4 071-2016-8-7-13.
4. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году (X сообщение регистра Российского трансплантологического общества). Трансплантология: итоги и перспективы. Том IX. 2018 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2018: 392, 26–63. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2018 (X report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. IX. 2016 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triad, 2018: 392, 26–63.
5. Goland S, Czer LSC, Kass RM et al. Use of Cardiac Allografts With Mild and Moderate Left Ventricular Hypertrophy Can Be Safely Used in Heart Transplantation to Expand the Donor Pool. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 51: 1214–1220. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.052.
6. Frey N, Katus HA, Olson EN, Hill JA. Hypertrophy of the Heart. A New Therapeutic Target? *Circulation*. 2004; 109: 1580–1589.
7. Lüscher TF. Heart failure and its causes: high blood pressure, atrial fibrillation, radiotherapy, and chemotherapy. *European Heart Journal*. 14 November 2018; 39 (Issue 43): 3827–3831. doi: 10.1093/eurheartj/ehy693.
8. Шевченко АО, Никитина ЕА, Колоскова НН, Шевченко ОП, Готье СВ. Контролируемая артериальная гипертензия и выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17 (4): 4–11. Shevchenko AO, Nikitina EA, Koloskova NN, Shevchenko OP, Gautier SV. Kontroliruemaya arterial'naya gipertenziya i vyzhivaemost' bez nezhelatel'nyh sobytij u recipien-tov serdca. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2018; 17 (4): 4–11.
9. Lindenfeld J et al. Drug Therapy in the Heart Transplant Recipient. Part III: Common Medical Problems. *Circulation*. 2005; 111: 113–117.
10. Марцевич СЮ, Толпыгина СН. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. *Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание*. М., 2018: 201–206. Marceevich SYu, Tolpygina SN. Ingibitory angiotenzinprevrashchayushchego fermenta. *Kardiologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie*. M., 2018: 201–206.

11. Levy WC *et al.* The Seattle Heart Failure Model. *Circ.* 2006; 113 (11): 1424.
12. Ananthasubramaniam K, Garikapati K, Williams CT. Progressive Left Ventricular Hypertrophy after Heart Transplantation: Insights and Mechanisms Suggested by Multimodal Images. *Tex Heart Inst J.* 2016 Feb; 43 (1): 65–68.
13. Atkison P, Joubert G, Barron A, Grant D, Paradis K, Seidman E *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy associated with tacrolimus in paediatric transplant patients. *Lancet.* 1995; 345 (8954): 894–896.
14. Patel P, LaPorte K, Carroll M *et al.* Understanding Hypertension in Pediatric Patients After Heart Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2017; 36 (4); S266.
15. Степина ЕВ, Лукьянов ММ, Бичурина МА, Белова ЕН, Кудряшов ЕВ, Юзьков ЮВ, Бойцов СА. Назначение медикаментозной терапии, влияющей на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, по данным регистра Рекваза-клиника. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017; 16 (2): 33–38.
16. Готье СВ. Трансплантология: от невероятного – к очевидному. М.: Триада, 2017: 48. Gautier SV. Transplantologiya: ot neveroyatnogo – k ochevidnomu. М.: Triada, 2017: 48.

Статья поступила в редакцию 24.10.2018 г.
The article was submitted to the journal on 24.10.2018