

DOI: 10.15825/1995-1191-2017-3-33-39

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПРЕДИКТОРЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

А.О. Шевченко<sup>1, 2</sup>, Е.А. Никитина<sup>1</sup>, Н.П. Можейко<sup>1</sup>, И.Ю. Тюняева<sup>1</sup>,  
Н.Н. Колоскова<sup>1</sup>

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

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

**Целью** исследования явилось изучение распространенности и факторов, способствующих развитию артериальной гипертонии (АГ) у реципиентов сердца. **Материалы и методы.** В исследование включены 353 пациента, оперированных в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» с 01.01.2013 по 31.12.2016, переживших 90 дней после операции ОТТС, которые в последующем наблюдались, в среднем, в течение  $999,4 \pm 774,3$  (108–1587) дня. Лица до 18 лет, пациенты после повторной ТС ( $n = 18$ ) и после комбинированной трансплантации сердца и почки в исследование не включались. Всем пациентам выполнялось клиническое и лабораторное обследование в амбулаторных условиях для выявления АГ, поражения органов-мишеней и оценки функции сердечного трансплантата. **Результаты.** Среди обследованных было 64 (18,1%) лица женского и 289 (81,9%) – мужского пола, средний возраст составил  $45,6 \pm 1,6$  года (19–74). Распространенность АГ у реципиентов сердца до трансплантации, через 3 месяца, 1 год, 3 года и более составила 17,6; 42,8; 62,3 и 71,4% соответственно. Выявлена связь развития посттрансплантационной АГ с индексом массы тела ( $p = 0,026$ ) и концентрацией креатинина в крови ( $p < 0,001$ ) в предоперационном периоде, наличием в анамнезе АГ (ОР = 1,36,  $p = 0,022$ ) и почечной недостаточности (ОР = 1,5,  $p = 0,013$ ), а также толщиной задней стенки левого желудочка сердца донора ( $p = 0,034$ ), необходимостью в заместительной почечной терапии в раннем послеоперационном периоде (ОР = 1,85,  $p < 0,001$ ) и концентрацией креатинина в плазме крови через 3 месяца после операции ( $p < 0,001$ ), а также наличием эпизодов острого антителоопосредованного отторжения сердечного трансплантата (ОР = 1,7,  $p = 0,001$ ). **Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о высокой распространенности АГ среди реципиентов сердца, ее полиэтиологичности, связи с сопутствующими заболеваниями и субъективными факторами.

*Ключевые слова:* трансплантация сердца, артериальная гипертония, распространенность, эпидемиология, факторы риска, гипотензивная терапия.

## PREVALENCE AND PREDICTORS OF HYPERTENSION IN CARDIAC RECIPIENTS

А.О. Shevchenko<sup>1, 2</sup>, Е.А. Nikitina<sup>1</sup>, N.P. Mozheiko<sup>1</sup>, I.Yu. Tyunyaeva<sup>1</sup>,  
N.N. Koloskova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Aim.** The study was aimed to assess the prevalence and risk factors of hypertension in cardiac recipients. **Materials and methods.** End-stage heart failure patients who received cardiac transplant between 01.01.2013 and 31.12.2016 in V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial

**Для корреспонденции:** Шевченко Алексей Олегович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.  
Тел. (499) 190-33-87. E-mail: alxxshevchenko@aol.com.

**For correspondence:** Shevchenko Alexey Olegovitch. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation.  
Tel. (499) 190-33-87. E-mail: alxxshevchenko@aol.com

Organs (Moscow) and survived 3 months after surgery were included and followed up for  $999.4 \pm 774.3$  (108–1587) days. Young patients (<18 y/o) and patients after repeated ( $n = 18$ ) or multi-organ transplantation ( $n = 3$ ) were excluded. **Results.** 353 cardiac recipients aged  $45.6 \pm 1.6$  years (18.1% females and 81.9% males) were enrolled into the study. Hypertension was prevalent in 17.6, 42.8, 62.3 and 71.4%, respectively, before, in 3 months, in 1 year, and 3+ years after the transplantation. The study revealed significant relationship between post-transplant hypertension incidence and pre-op body mass index ( $p = 0.026$ ), serum creatinine ( $p < 0.001$ ), preexisting hypertension (RR = 1.36,  $p = 0.022$ ) and renal failure, as well as donor heart posterior wall thickness ( $p = 0.034$ ), post-transplant dialysis (RR = 1.85,  $p < 0.001$ ), and antibody mediated rejection episodes (RR = 1.7,  $p = 0.001$ ). Uncontrolled hypertension in cardiac recipients was related to poor compliance and new-onset post-transplant renal failure. **Conclusion.** Hypertension is highly prevalent among our population of cardiac recipients. The combination of various etiologic mechanisms, multiplex therapy and subjective factors calls for the careful individual patient management.

*Key words:* heart transplantation, hypertension, prevalence, epidemiology, risk factors, antihypertensive therapy.

## ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертония (АГ) у реципиентов сердца является одним из наиболее важных модифицируемых факторов риска нежелательных событий, включающих смерть, дисфункцию сердечного трансплантата, острое нарушение мозгового кровообращения, болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, опасные для жизни нарушения ритма, а также почечную недостаточность [1].

На фоне совершенствования организации органного донорства в нашей стране, улучшения пери- и послеоперационного ведения реципиентов сердца, появления новых эффективных иммуносупрессивных средств в России за последние 5 лет количество выполняемых операций ортотопической трансплантации сердца (ОТТС) практически удвоилось, что наряду со значительным снижением послеоперационной смертности привело к трехкратному увеличению численности реципиентов, живущих с трансплантированным сердцем. К началу 2017 года число таких реципиентов превысило 800 человек.

Согласно данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких (International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT) [2], улучшение выживаемости реципиентов сердца в течение последних лет прежде всего достигнуто за счет снижения смертности в первые 6–12 месяцев после операции, при этом риски отдаленного периода остаются неизменными. Предполагается, что профилактика и лечение АГ и ее осложнений позволит значительно улучшить отдаленный прогноз и сохранить трудоспособность у реципиентов сердца [3]. АГ у реципиентов сердца имеет особенности, которые касаются как патогенеза, так и подходов к лечению. Настоящее исследование выполнено с целью изучения распространенности АГ у реципиентов сердца и факторов, предрасполагающих к ее развитию.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 353 пациента, оперированных в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» (ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова) с 01.01.2013 по 31.12.2016 (59,7% всех оперированных в России реципиентов сердца в указанный период), переживших 90 дней после операции. Лица до 18 лет ( $n = 12$ ), пациенты после повторной ТС ( $n = 18$ ) и после комбинированной трансплантации сердца и почки ( $n = 3$ ) в исследование не включались.

Все реципиенты проходили плановое обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза заболевания, клинический осмотр, термометрию, лабораторные и инструментальные методы исследования с целью выявления АГ, поражения органов-мишеней и оценки функции сердечного трансплантата. Помимо рутинных методов обследования в раннем и отдаленном послеоперационном периодах пациенты проходили суточное мониторирование артериального давления. Степень и стадия артериальной гипертонии определялась на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов [4].

Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию, включающую комбинацию ингибиторов кальциневрина (такролимус) и цитостатиков (микофенолата мофетил или микофеноловая кислота), а также преднизолон перорально; доза зависела от сроков после операции и частоты эпизодов отторжения трансплантата.

В качестве антигипертензивной терапии назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл в дозе от 2,5 до 10 мг, лизиноприл в дозе от 5 до 10 мг, эналаприл в дозе от 2,5 до 20 мг), блокаторы кальциевых каналов (амлодипин в дозе от 2,5 до 10 мг; верапамил в дозе от 40 до 120 мг при тенденции тахикардии), диуретики (тиазидовые или петлевые, в зависимости от значений показателя скорости клубочковой фильтрации).

У ряда пациентов через 3 месяца после трансплантации сердца при отсутствии признаков недостаточности кровообращения со склонностью к тахикардии (ЧСС выше 100 ударов в минуту в покое) под контролем врача ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова и при постоянном мониторинге сократительной функции миокарда назначались селективные бета-блокаторы (бисопролол в дозе от 1,25 до 5 мг/сут) под контролем артериального давления и частоты сердечных сокращений.

После выписки из стационара наблюдение за состоянием здоровья пациентов проводилось врачом-кардиологом по месту жительства, лечащим врачом ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова во время плановых контрольных амбулаторных визитов (через 2 недели, 4 недели, 6 недель после выписки из стационара, далее через 3 месяца, 6 месяцев, 1 год, затем не менее двух раз в год пожизненно), плановых госпитализаций, дистанционных консультаций с помощью телефонной связи или сети интернет.

Коронароангиографическое исследование и эндомиокардиальные биопсии (ЭМБ) выполнялись в течение первой недели после оперативного вмешательства, затем соответственно графику обследования или по показаниям.

Диагноз острого клеточного отторжения устанавливался на основании результатов гистохимического исследования эндомиокардиальных биоптатов. Наличие гуморального отторжения подтверждалось иммуногистохимическими методами: иммунофлуоресцентным методом определения иммуноглобулинов класса IgG, IgM, фибрина, компонентов комплемента C3c, C4d и HLA-DR.

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. Различия качественных признаков оценивались путем построения таблиц сопряженности и их последующего анализа с помощью критерия хи-квадрат. Проводился корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Во всех использованных в исследовании методах статистического анализа достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных было 64 (18,1%) лица женского и 289 (81,9%) – мужского пола, средний возраст составил  $45,6 \pm 1,6$  года (19–74).

ОТТС выполнялась у больных с декомпенсированной терминальной сердечной недостаточностью, рефрактерной к максимально переносимой медикаментозной терапии. Основными заболеваниями, определившими показания к трансплантации сердца, были дилатационная кардиомиопатия (КМП) (58,2%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (36,9%), гипертрофическая кардиомиопатия (3,5%) и рестриктивная кардиомиопатия (1,4%). В предоперационном периоде 121 пациент (34,2%) нуждался в механической поддержке кровообращения, 178 (50,6%) – в постоянной инфузии катехоламинов. Средняя ожидаемая годовая выживаемость, рассчитанная при помощи Сиэттлской модели сердечной недостаточности (The Seattle Heart Failure Model [5]), в периоде ожидания трансплантации сердца составляла  $31 \pm 17\%$ .

В анамнезе АГ с повышением уровней артериального давления выше 140/90 мм рт. ст. или прием гипотензивных лекарственных средств имели место у 62 (17,6%) пациентов. Через 3 месяца после трансплантации сердца АГ, требующая медикаментозной терапии, выявлена у 151 из 353 пациентов (42,8%), через год – у 172 из 276 (62,3%) реципиентов сердца; среди 105 пациентов, наблюдавшихся более 3 лет, АГ выявлена у 75 (71,4%) (рис. 1).

Сравнительный анализ патогенетически значимых факторов показал, что вероятность развития АГ через 3 месяца после операции ОТТС не зависит от пола, возраста пациентов, исходного диагноза, определившего показания к проведению оперативного лечения, наличия компенсированного сахарного диабета до ОТТС, а также концентрации такролимуса в крови реципиентов сердца, наличия отека легкого, не связанного с почечной недостаточностью или дисфункцией сердечного трансплантата, наличия имплантированного элек-

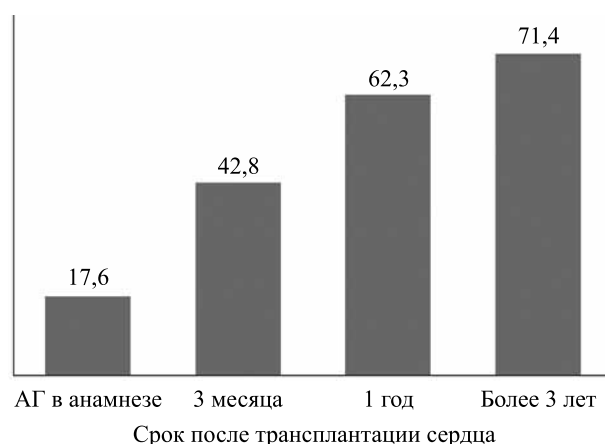


Рис. 1. Частота выявления артериальной гипертензии у реципиентов сердца, включенных в исследование

Fig. 1. Hypertension prevalence among cardiac recipients participating in the study

трокардиостимулятора как в пред-, так и в послеоперационном периоде, а также наличия эпизодов острого клеточного отторжения 3-й степени, требовавших дополнительного назначения пульс-терапии кортикостероидами (табл.).

В то же время у реципиентов сердца, у которых через 3 месяца после ОТТС развилась артериальная гипертензия, потребовавшая назначения антигипертензивных лекарственных средств, отмечались более высокие значения показателя индекса массы тела ( $26,7 \pm 4,1$  против  $24,9 \pm 4,4$ ,  $p = 0,026$ ) и концентрации креатинина в плазме крови ( $100,6 \pm 62,6$  против  $68,8 \pm 4,8$ ,  $p < 0,001$ ) в предоперационном периоде, а также толщины задней стенки миокарда левого желудочка сердца донора ( $11,9 \pm 0,8$  против  $11,0 \pm 0,7$ ,  $p = 0,034$ ) и концентрации креатинина в плазме крови через 3 месяца после операции ( $131,7 \pm 101,6$  мкмоль/л против  $94,1 \pm 46,5$ ,  $p < 0,001$ ).

Выявлена связь между развитием АГ в течение 3 месяцев после ОТТС и наличием АГ в анамнезе ( $OR = 1,36$ , 95% ДИ =  $1,05-1,78$ ,  $p = 0,022$ ), с почечной недостаточностью, характеризующейся снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин в предоперационном периоде ( $OR = 1,5$ ; 95% ДИ =  $1,1-2,2$ ,  $p = 0,013$ ), а также необходимостью в проведении заместительной почечной тера-

пии в течение 30 дней после операции ( $OR = 1,85$ ; 95% ДИ =  $1,48-2,32$ ,  $p < 0,001$ ) и наличием эпизодов острого антителоопосредованного отторжения сердечного трансплантата, требовавших дополнительного назначения иммуноглобулинов, кортикостероидов и моноклональных антител, специфичных к CD20-антигену В-лимфоцитов (ритуксимаб) и/или проведения многократных сеансов плазмафереза ( $OR = 1,7$ , 95% ДИ =  $1,24-2,33$ ,  $p = 0,001$ ).

Всем реципиентам сердца с АГ назначались диуретики, к которым при необходимости добавлялись ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и/или антагонисты кальция. Среди 151 реципиента сердца, у которых АГ была выявлена спустя 3 месяца после ОТТС, у 31 (20,5%) не удалось достичь адекватного контроля АГ, несмотря на назначение медикаментозной терапии.

Сравнение показало, что в подгруппе пациентов с неконтролируемой АГ не было лиц, получавших диуретики в монотерапии, а доля лиц, получавших тройную комбинацию антигипертензивных средств (диуретик, антагонист кальция и ингибитор АПФ), была численно больше (4 из 31 и 6 из 120 соответственно,  $p = 0,052$ ) (рис. 2).

Оказалось, что среди пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией 17 реципиентов (54,8%) не менее одного раза в неделю пропускали

Таблица

**Сравнительный анализ факторов, способствующих развитию артериальной гипертензии у реципиентов через 3 месяца после трансплантации сердца**

**Analysis of predictors of hypertension after 3 months following cardiac transplantation**

Показатель	Наличие АГ	Отсутствие АГ	p
Количество пациентов, n	151	202	–
Возраст, лет	$46,2 \pm 13,3$	$45,1 \pm 14,2$	0,18
Пол, муж./жен.	126/25	163/39	0,52
Исходный диагноз ДКМП, n (%)	89 (58,9)	109 (54,0)	0,078
Исходный диагноз ИБС, n (%)	59 (39,1)	71 (35,1)	0,45
ИМТ до ОТТС, кг/м <sup>2</sup>	$26,7 \pm 4,1$	$24,9 \pm 4,4$	<b>0,026</b>
АГ до ОТТС, n (%)	34 (22,5)	28 (13,9)	<b>0,022</b>
Толщина задней стенки левого желудочка донорского сердца, мм	$11,9 \pm 0,8$	$11,0 \pm 0,7$	<b>0,034</b>
Концентрация такролимуса в крови через 3 месяца после ОТТС, нг/мл	$10,9 \pm 3,0$	$10,6 \pm 2,7$	0,33
Уровень креатинина до ОТТС, мкмоль/л	$100,6 \pm 62,6$	$68,8 \pm 4,8$	<b>&lt;0,001</b>
Уровень креатинина через 3 месяца после ОТТС, мкмоль/л	$131,7 \pm 101,6$	$94,1 \pm 46,5$	<b>&lt;0,001</b>
СКФ < 60 мл/мин до ОТТС, n (%)	14 (9,3)	8 (4,0)	<b>0,013</b>
Заместительная почечная терапия в течение 30 дней после ОТТС, n (%)	57 (37,7)	30 (14,9)	<b>&lt;0,001</b>
Отечный синдром, не связанный с дисфункцией трансплантата сердца, или почечная недостаточность, n (%)	82 (54,3)	94 (46,5)	0,15
Сахарный диабет до ОТТС, n (%)	25 (16,6)	22 (10,9)	0,094
Электрокардиостимулятор до ОТТС, n (%)	22 (14,6)	23 (11,4)	0,35
Электрокардиостимулятор в течение 3 месяцев после ОТТС, n (%)	24 (15,9)	21 (10,4)	0,097
Эпизоды острого клеточного отторжения 3-й ст., n (%)	8 (5,3)	7 (3,5)	0,36
Эпизоды острого антителоопосредованного отторжения, n (%)	14 (9,3)	6 (3,0)	<b>0,001</b>

*Примечание.* ИМТ – индекс массы тела; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

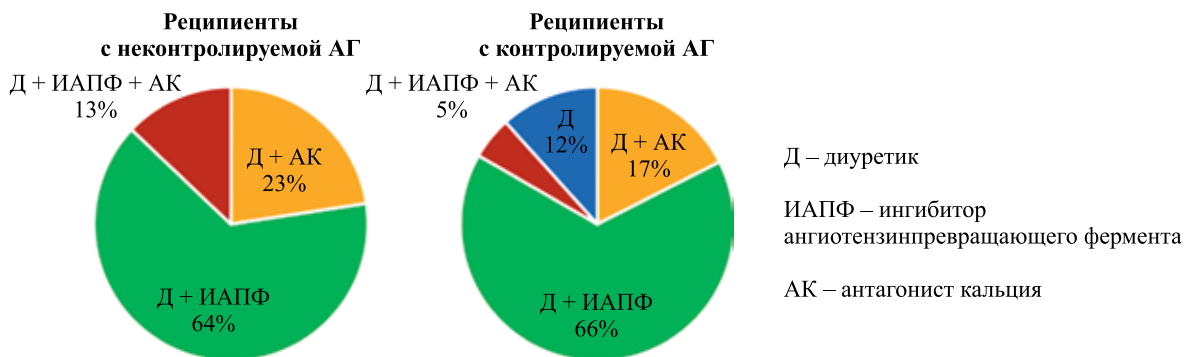


Рис. 2. Медикаментозная терапия у реципиентов сердца с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией

Fig. 2. Medical therapy in cardiac recipients with controlled and uncontrolled hypertension

прием антигипертензивных лекарственных средств, в то время как в подгруппе лиц с контролируемой АГ таких пациентов было 42 (35%). Расчеты показали, что пропуск приема назначенных антигипертензивных лекарственных средств как минимум раз в неделю повышает вероятность развития неконтролируемой АГ в 3,9 раза (95%ДИ = 2,07–7,52,  $p < 0,001$ ). Кроме этого, из 31 пациента с неконтролируемой АГ 20 (64,5%) пациентов из 31 регулярно (не менее трех раз в неделю) дополнительно к назначенной терапии самостоятельно принимали нестероидные противовоспалительные средства, в то время как в подгруппе с контролируемой АГ таких пациентов было 52 из 120 (43,3%) (ОР = 1,99, 95% ДИ = 1,03–3,87,  $p = 0,04$ ).

Сравнение лабораторных показателей позволило выявить достоверные различия в уровнях креатинина в крови у реципиентов сердца с контролируемой и неконтролируемой АГ –  $106 \pm 39$  и  $191 \pm 137$  мкмоль/л соответственно ( $p = 0,002$ ). По прошествии трех месяцев после ОТТС у 26 из 151 пациента с АГ были признаки почечной недостаточности, развившейся в посттрансплантационном периоде. При этом у 17 лиц уровни артериального давления на фоне принимаемой медикаментозной терапии достигли целевых значений, у 11 – не достигли. Выявлена достоверная связь указанных случаев почечной недостаточности с неконтролируемой АГ (ОР = 2,6, ДИ = 1,3–5,2,  $p = 0,01$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой распространенности артериальной гипертензии у реципиентов сердца, составляющей 42,8% через 3 месяца, 62,3% через год и 71,4% через 3 года после операции. Важно отметить, что в исследование были включены все больные, оперированные в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова в 2013–2016 годах, за исключением лиц до 18 лет, пациентов после повторной ОТТС и после ком-

бинированной трансплантации сердца и почки, а также погибших в течение 3 месяцев после операции. В течение этого времени в 11 клинических центрах Российской Федерации было выполнено 723 операции ОТТС, среди которых доля пациентов, оперированных ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова ( $n = 432$ ), составляет 59,7%. Это означает, что полученные результаты могут расцениваться как репрезентативные для всей российской популяции реципиентов сердца. Полученные в настоящем исследовании результаты близки к опубликованным данным, согласно которым распространенность АГ спустя 5 лет после трансплантации сердца составляет от 50 до 95% [6, 7].

Анализ факторов, способствующих развитию АГ в течение первых трех месяцев после ОТТС, позволил разделить их на 3 группы: предоперационные факторы, донорские факторы и факторы раннего послеоперационного периода.

Наличие АГ в анамнезе, согласно полученным результатам, являлось фактором, предрасполагавшим к развитию АГ в течение первых 3 месяцев после ОТТС. Действительно, по данным литературы, повышение уровней АД более 140/90 мм рт. ст. в анамнезе отмечается примерно у 20% потенциальных реципиентов сердца. АГ у этих больных может развиваться вторично как следствие заболеваний почек, ожирения или сахарного диабета, на фоне которых развивалась терминальная сердечная недостаточность, явившаяся показанием для трансплантации [8, 9]. Неконтролируемая АГ сама по себе может быть причиной развития терминальной сердечной недостаточности либо инфаркта миокарда, осложнившегося острой или хронической недостаточностью кровообращения [10]. Показано, что такие больные, как правило, старше, у них чаще выявляются сопутствующие заболевания, усиливающие негативное влияние повышенного АД: почечная недостаточность, сахарный диабет, цереbroваскулярные заболевания, атеросклероз аорты и

периферических артерий [11, 12]. В проведенном исследовании не было выявлено связи пола и возраста с развитием АГ, однако показано, что наличие в предоперационном периоде почечной недостаточности, характеризующейся стойким снижением скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин, повышает риск развития АГ в течение 3 месяцев после ОТС в полтора раза.

Развитие посттрансплантационной АГ у реципиентов солидных органов прежде всего связывают с приемом ингибиторов кальциневрина – циклоспорина и такролимуса. Canzanello и соавт. показали, что АГ, требующая назначения антигипертензивных средств, развивается у 82% реципиентов печени, получающих циклоспорин, и у 64% реципиентов, получающих такролимус в качестве компонента иммуносупрессивной терапии [13]. Прием ингибиторов кальциневрина сопровождается дозозависимым повышением уровней креатинина, азота мочевины, гиперкалиемией, метаболическим ацидозом, а также может приводить к развитию хронического интерстициального нефрита и необратимого повреждения нефронов [14]. Снижение скорости клубочковой фильтрации является прямым следствием снижения почечного кровотока, вызванного приемом ингибиторов кальциневрина [15]. При гистологическом исследовании у пациентов с нефропатией, развившейся на фоне приема ингибиторов кальциневрина, выявляются реноваскулярные повреждения, предполагающие наличие прямого нефротоксического действия, сопровождающегося снижением функции почек и развитием АГ.

В исследовании не было выявлено связи развития АГ с уровнями такролимуса в крови, однако у пациентов с АГ отмечались более высокие средние уровни креатинина в крови. Кроме этого, показано, что вероятность развития АГ была достоверно выше у пациентов, которым в раннем послеоперационном периоде назначалась заместительная почечная терапия.

Другим выявленным в настоящем исследовании фактором, способствующим развитию артериальной гипертензии, явилось наличие эпизодов острого антителоопосредованного отторжения сердечного трансплантата, требовавших дополнительного назначения иммуноглобулинов, кортикостероидов и моноклональных антител, а также многократных сеансов плазмафереза. Вероятно, патогенетическим обоснованием обнаруженной связи антителоопосредованного отторжения с развитием артериальной гипертензии у реципиентов сердца могут являться опубликованные данные о том, что циркулирующие антитела, иммунные комплексы и цитокины способствуют развитию структурного и функционального ремоделирования стенок артерий [16]. В од-

ном из наших исследований было показано, что у реципиентов сердца показатель, характеризующий ригидность стенки общей сонной артерии, существенно выше, чем у практически здоровых лиц и неоперированных больных тяжелой сердечной недостаточностью. Более того, величина показателя ригидности стенки общей сонной артерии значительно возросла во время кризов отторжения сердечного трансплантата и снижалась на фоне их лечения, что легло в основу метода неинвазивного скрининга острого отторжения сердечного трансплантата [17].

Особенности терапии АГ у реципиентов сердца определяются наличием денервированного сердечного трансплантата, а также необходимостью в пожизненном приеме комбинированной иммуносупрессивной терапии. Согласно результатам исследования, реципиенты сердца хорошо переносят ингибиторы АПФ, антагонисты кальция и диуретики, назначаемые дополнительно к основной медикаментозной терапии. Важно отметить, что у 20,5% обследованных больных уровни артериального давления были выше целевых значений на фоне первоначально подобранных доз лекарственных средств. В качестве факторов неудовлетворительного контроля артериального давления были выявлены субъективные факторы (пропуск приема назначенных лекарственных средств и бесконтрольный прием нестероидных противовоспалительных средств) и объективный фактор – развитие почечной недостаточности в послеоперационном периоде. Действительно, значимость проблемы неконтролируемой АГ на фоне антигипертензивной терапии широко обсуждается в России и за рубежом [18], и основные пути ее решения заключаются в своевременном выявлении и лечении заболеваний, приводящих к развитию вторичной АГ, а также в увеличении приверженности пациентов к рекомендациям врача.

Таким образом, артериальная гипертензия, являющаяся важным фактором риска нежелательных событий, распространена среди реципиентов сердца, что объясняется спецификой этих пациентов. Особенность артериальной гипертензии у реципиентов сердца заключается в множественности механизмов развития, в исследовании выявлены ее полиэтиологичность, связь с сопутствующими заболеваниями и субъективными факторами. В настоящее время имеется высокая потребность в проведении контролируемых клинических исследований для определения целевых уровней артериального давления и оценки влияния различных гипотензивных лекарственных средств на отдаленный прогноз.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Шевченко АО, Поццов ВН. Пациент с трансплантированным сердцем (ISBN 978-5-94789-648-0). М.: Триада, 2014. 144 с. *Gautier SV, Shevchenko AO, Poptsov VN. Patsient s transplantirovannym serdtssem* (ISBN 978-5-94789-648-0). М.: Triada, 2014. 144.
2. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report-2016. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016; 35 (10): 1158–1169.
3. 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.
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal*. 2016; 37 (29): 2315–2381.
5. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT et al. The Seattle Heart Failure Model. *Circulation*. 2006; 113 (11): 1424–1433.
6. Lázaro S. Hypertension After Heart Transplantation: Predictive Factors and Number and Classes of Drugs for Its Management. *Transplantation Proceedings*. 2008; 40 (9): 3051–3052.
7. Page RL, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV, drug-drug interactions. *Circulation*. 2005; 111: 230–239.
8. Martínez-Dolz L, Sánchez-Lázaro JJ, Almenar-Bonet L et al. Metabolic syndrome in heart transplantation: impact on survival and renal function. *Transplant. International*. 2013; 26: 910–918.
9. Metra M, Nodari S, Parrinello G et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *European Journal of Heart Failure*. 2008; 10: 188–195.
10. Мареев ВЮ, Арутюнов ГП, Асташкин ЕИ и др. Острая декомпенсированная сердечная недостаточность. Согласованная позиция российских экспертов – 2014. *Сердечная недостаточность*. 2014; 15 (5): 321–336. *Mareev VYu, Arutyunov GP, Astashkin EI i dr. Ostraya dekompensirovannaya serdechnaya nedostatochnost'. Soglasovannaya pozitsiya rossiyskikh ekspertov – 2014. Serdechnaya nedostatochnost'*. 2014; 15 (5): 321–336.
11. Чазова ИЕ, Фомин ВВ, Разуваева МА, Вигдорчик АВ. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия в Российской Федерации: эпидемиологическая характеристика и подходы к лечению (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии, исследование «РЕГАТА» – «резистентная гипертензия артериальная»). *Кардиологический вестник*. 2011; 6 (1 (XVIII): 40–48. *Chazova IE, Fomin VV, Razuvaeva MA, Vigdorchik AV. Rezistentnaya i nekontroliruemaya arterial'naya gipertoniya v Rossiyskoy Federatsii: epidemiologicheskaya kharakteristika i podkhody k lecheniyu* (Rossiyskiy registr nekontroliruemoy i rezistentnoy arterial'noy gipertonii, issledovanie «REGATA» – «rezistentnaya gipertoniya arterial'naya»). *Kardiologicheskii vestnik*. 2011; 6 (1 (XVIII): 40–48.
12. Шевченко ОП. Фиксированная низкодозовая комбинация лизиноприла и гидрохлортиазида в профилактике сердечно-сосудистых событий у больных артериальной гипертензией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010; 6 (5): 697–702. *Shevchenko OP. Fiksirovannaya nizkodozovaya kombinatsiya lizinoprila i gidrokhlor'tiazida v profilaktike serdechno-sosudistykh sobyitiy u bol'nykh arterial'noy gipertoniey. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2010; 6 (5): 697–702.
13. Canzanello VJ, Textar SC, Taler SJ et al. Late hypertension after liver transplantation: A comparison of cyclosporine and tacrolimus (FK 506). *Liver transplantation and surgery*. 1998; 4: 328–334.
14. Kahan BD. Cyclosporine nephrotoxicity: pathogenesis, prophylaxis, therapy, and prognosis. *The American Journal of Kidney Diseases*. 1986; 8: 323–331.
15. Porter GA, Bennett WM, Sheps SG. Cyclosporine-associated hypertension. National High Blood Pressure Education Program. *Archives of Internal Medicine*. 1990; 150: 280–283.
16. Bennett AL, Ventura HO. Hypertension in Patients with Cardiac Transplantation. *Med. Clin*. 2017; 101: 53–64.
17. Shevchenko AO, Tunyaeva IU, Nasyrova AA. Common carotid artery wall rigidity index is a marker of cardiac allograft rejection. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015; 4S: S298.
18. Глезер МГ, Деев АД. Как увеличить эффективность антигипертензивной терапии в реальной клинической практике: результаты российской наблюдательной программы «Форсаж». *Кардиология*. 2016; 56 (1): 18–24. *Glezer MG, Deev AD. Kak uvelichit' effektivnost' antigipertenzivnoy terapii v real'noy klinicheskoy praktike: rezul'taty rossiyskoy nablyudatel'noy programmy «Forsazh»*. *Kardiologiya*. 2016; 56 (1): 18–24.

Статья поступила в редакцию 4.04.2017 г.  
The article was submitted to the journal on 4.04.2017