

## Контролируемая артериальная гипертензия и выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца

Шевченко А. О.<sup>1,2,3</sup>, Никитина Е. А.<sup>1</sup>, Колоскова Н. Н.<sup>1</sup>, Шевченко О. П.<sup>2</sup>, Готье С. В.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России. Москва; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

**Цель.** Изучить распространенность артериальной гипертензии (АГ) у реципиентов сердца и ее влияние на риск развития нежелательных событий, а также эффективность и безопасность антигипертензивных препаратов (АГП).

**Материал и методы.** В исследование последовательно включены все реципиенты сердца, оперированные в НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова с 01.01.2013 по 31.12.2016 и пережившие 90 сут. после ортотопической трансплантации сердца.

**Результаты.** В исследование включены 353 реципиента сердца, среди которых АГ или прием АГП в анамнезе отмечены у 62 (17,6%) пациентов. В течение 90 сут. после трансплантации АГ, требующая медикаментозной терапии, была выявлена у 151 (42,8%) пациента. У реципиентов сердца с диагностированной посттрансплантационной АГ отмечались в предоперационном периоде более высокие значения показателя индекса массы тела — 25,7±4,1 vs 24,9±4,4 ( $p=0,026$ ) и концентрации креатинина в крови — 100,6±62,6 vs 68,8±4,8 ( $p<0,001$ ), а также толщины задней стенки миокарда левого желудочка сердца донора — 11,9±0,8 vs 11,3±0,7 ( $p=0,034$ ) и концентрации креатинина в плазме крови через 3 мес. после операции — 131,7±101,6 vs 94,1±46,5 ( $p<0,001$ ). Выявлена связь риска развития АГ с наличием в анамнезе АГ и почечной недостаточности, а также необходимостью в проведении заместительной почечной терапии в течение 30 сут. после операции и наличием эпизодов острого антителоопосредованного отторжения сердечного трансплантата. У реципиентов, получавших ингибиторы ангиотензин-

превращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, выживаемость без нежелательных событий достоверно лучше, чем у реципиентов, получавших антагонисты кальция ( $p_{\log\text{-rank}}=0,042$ ).

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о высокой распространенности АГ у реципиентов сердца. Наличие АГ в анамнезе, почечная недостаточность, эпизоды гуморального, но не клеточного, отторжения трансплантата и гипертрофия миокарда донорского сердца достоверно повышают вероятность развития АГ в посттрансплантационном периоде. Сравнительный анализ выявил достоверное преимущество ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II перед антагонистами кальция, назначаемыми реципиентам сердца в качестве АГП как в монотерапии, так и в комбинации с диуретиками.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, трансплантация сердца, факторы риска, выживаемость, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты кальция, диуретики.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):4–11  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-4-11>

Поступила 22/03-2018

Принята к публикации 14/05-2018

### Controlled arterial hypertension and adverse event free survival rate in heart recipients

Shevchenko A. O.<sup>1,2,3</sup>, Nikitina E. A.<sup>1</sup>, Koloskova N. N.<sup>1</sup>, Shevchenko O. P.<sup>2</sup>, Gotje S. V.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Shumakov National Medical Research Centre of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Health. Moscow; <sup>2</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow; <sup>3</sup>First Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health (the Sechenov University). Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the prevalence of arterial hypertension (AH) in heart transplant recipients, and its influence on the risk of adverse events, as the efficacy and safety of antihypertension medications (AHM).

**Material and methods.** To the study, were consequently included all heart transplant recipients operated in the Shumakov Centre during the years 2013 to 2016 and survived 90 days after orthotopic heart transplantation.

**Results.** Totally, 353 recipients included, with AH or AHM intake in anamnesis in 62 (17,6%). Within 90 days post surgery, AH that demanded

for medication therapy was found in 151 (42,8%) patients. In posttransplant AH patients there were the following specific parameters in preoperational period: higher body mass index — 25,7±4,1 vs 24,9±4,4 ( $p=0,026$ ), blood creatinine concentration — 100,6±62,6 vs 68,8±4,8 ( $p<0,001$ ), donor heart posterior wall thickness — 11,9±0,8 vs 11,3±0,7 ( $p=0,034$ ), creatinine concentration in 3 month after operation — 131,7±101,6 vs 94,1±46,5 ( $p<0,001$ ). There was relation revealed, of AH development risk with anamnesis of AH and renal failure, as a necessity

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alxshvchenko@aol.com

[Шевченко А. О.\* — д.м.н., чл.-корр. РАН, зав. Центром лечения критической сердечной недостаточности, <sup>2</sup>профессор кафедры кардиологии ФДПО, <sup>3</sup>профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов, ORCID: 0000-0003-4719-9486, Никитина Е. А. — врач-кардиолог кардиологического отделения, ORCID: 0000-0002-7007-6495, Колоскова Н. Н. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-5819-9046, Шевченко О. П. — зав. кафедрой кардиологии ФДПО, ORCID: 0000-0001-6661-146X, Готье С. В. — <sup>1</sup>академик РАН, директор, <sup>3</sup>зав. кафедрой трансплантологии и искусственных органов, ORCID: 0000-0003-0633-678X].

for renal replacement therapy within 30 days post surgery and episodes of acute antibody-mediated reaction on transplant. In the recipients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers (ACEi/ARB) before operation, the survival rate free from adverse events was better than in those taking calcium channel blockers (CCB) ( $p_{\log\text{-rank}}=0,042$ ).

**Conclusion.** The results of the study point on high prevalence of AH in heart recipients. Presence of AH in anamnesis, renal failure, episodes of humoral, but not cellular, reaction to the transplant, and donor heart hypertrophy do significantly increase the probability of AH development after transplantation. Comparison revealed significant benefit of ACEi/ARB versus CCB as antihypertension medications in either monotherapy or in combination with diuretics.

**Key words:** arterial hypertension, heart transplant, risk factors, survival rate, angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, diuretics.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):4–11  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-4-11>

Shevchenko A. O. ORCID: 0000-0003-4719-9486, Nikitina E. A. ORCID: 0000-0002-7007-6495, Koloskova N. N. ORCID: 0000-0002-5819-9046, Shevchenko O. P. ORCID: 0000-0001-6661-146X, Gotje S. V. ORCID: 0000-0003-0633-678X.

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ЗПТ — заместительная почечная терапия, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КМП — кардиомиопатия, НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» Минздрава России, ОР — относительный риск, ОТТС — ортотопическая трансплантация сердца, САД — систолическое АД, ТС — трансплантация сердца, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

## Введение

Ортотопическая трансплантация сердца (ОТТС) является эффективным радикальным методом лечения терминальной сердечной недостаточности, резистентной к медикаментозной терапии, позволяющим существенно улучшить выживаемость и качество жизни, а также восстановить трудоспособность и добиться физической и социальной реабилитации у обреченных пациентов [1].

Отдаленный прогноз реципиентов сердца определяется рядом факторов, обусловленных, с одной стороны, взаимодействием организма реципиента и сердечного трансплантата, с другой — побочными действиями иммуносупрессивной терапии [2]. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее важных модифицируемых факторов риска развития почечной недостаточности, ишемической болезни сердца, нарушений ритма и сердечной недостаточности [3]. АГ, развивающаяся после трансплантации сердца (ТС), имеет свои отличительные черты, определяемые, с одной стороны, необходимостью в пожизненном приеме комбинации иммуносупрессивных лекарственных средств, обладающих рядом побочных действий, с другой — особенностями регуляции уровней артериального давления (АД) у пациентов с денервированным сердцем, включающими отсутствие вагусного влияния, сенсibilизацию к эндогенным катехоламинам, гуморальную регуляцию сердечной деятельности, а также нарушение барорефлексов, сопровождающееся задержкой жидкости [4].

Цель настоящего исследования — изучить распространенность АГ у реципиентов трансплантационного сердца и ее влияние на риск развития нежелательных событий, а также эффективность и безопасность антигипертензивных лекарственных препаратов (АГП).

## Материал и методы

В исследование последовательно включали всех реципиентов сердца, оперированных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В. И. Шумакова» Минздрава России (НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова) с 01.01.2013 по 31.12.2016 и пережившие 90 сут. после операции ОТТС. Лиц до 18 лет, пациентов после повторной ОТТС и после комбинированной ТС и почки в исследование не включали.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование.

Реципиенты сердца получали медицинскую помощь согласно принятым клиническим протоколам [5] и находились под наблюдением кардиолога из НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова и врача по месту жительства. Уровни АД, используемые для анализа в настоящей работе, измерялись при проведении плановых и внеплановых обследований; офисное АД, измерялось согласно протоколу, представленному в клинических рекомендациях [3]. Критерием диагноза АГ являлось повышение уровней систолического АД (САД) >140 мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) >90 мм рт.ст. Сразу после диагностики АГ назначалась медикаментозная антигипертензивная терапия (АГТ), которая титровалась до достижения целевых уровней САД <140 мм рт.ст., ДАД <90 мм рт.ст.

Плановые регулярные обследования выполнялись всем пациентам на 1-й, 3-й, 12-й, 24-й, 52-й нед. после ОТТС, далее — ежегодно, внеплановые — при выявлении жизнеугрожающих состояний или ситуаций, требующих изменения лекарственной терапии. Помимо измерения уровней АД, плановые обследования включали: клиническую оценку состояния, общий и биохимический анализы крови с определением концентрации такролимуса, точное мониторирование АД (для коррекции АГТ), эхокардиографическое исследование, повторные биопсии миокарда, коронароангиографическое исследование (ежегодно).

В качестве иммуносупрессивной терапии все реципиенты получали препараты ингибитора кальциневрина

Таблица 1

## Анализ патогенетических факторов, связанных с развитием посттрансплантационной АГ

Показатель	Нет АГ	АГ (90 сут. после ОТТС)	p
Количество пациентов, n	202	151	-
Возраст, годы	45,1±14,2	46,2±13,3	0,18
Пол, мужчин/женщин	163/39	126/25	0,52
Факторы предоперационного периода			
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,9±4,4	25,7±4,1	0,026
ДКМП, n (%)	109 (54,0%)	89 (58,9%)	0,078
ИБС, n (%)	71 (35,1%)	59 (39,1%)	0,45
АГ, n (%)	28 (13,9%)	34 (22,5%)	0,022
Уровни креатинина, мкмоль/л	68,8±4,8	100,6±62,6	<0,001
СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	8 (4,0%)	14 (9,3%)	0,013
Электрокардиостимулятор, n (%)	23 (11,4%)	22 (14,6%)	0,35
Сахарный диабет, n (%)	22 (10,9%)	25 (16,6%)	0,094
Донорские факторы			
Возраст донора, годы	38,7±9,6	39,1±11,2	0,13
Толщина миокарда задней стенки ЛЖ донорского сердца, мм	11,3±0,7	11,9±0,8	0,034
Посттрансплантационные факторы			
Концентрация такролимуса в крови через 90 сут. после ОТТС, нг/мл	10,6±2,7	10,9±3,0	0,33
Уровни креатинина через 90 сут. после ОТТС, мкмоль/л	94,1±46,5	131,7±101,6	<0,001
Диализ в течение 30 сут. после ОТТС, n (%)	30 (14,9%)	57 (37,7%)	<0,001
Отечный синдром, не связанный с дисфункцией сердечного трансплантата или почечной недостаточностью, n (%)	94 (46,5%)	82 (54,3%)	0,15
Электрокардиостимулятор в течение 90 сут. после ОТТС, n (%)	21 (10,4%)	24 (15,9%)	0,097
Острое клеточное отторжение 3 ст., n (%)	7 (3,5%)	8 (5,3%)	0,36
Острое антителопосредованное отторжение, n (%)	6 (2,3%)	14 (9,3%)	0,001

Примечание: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

такролимуса (доза титровалась на основании определения концентрации препарата в крови) в комбинации с антипролиферативными средствами (микофенолата мофетил или микрофеноловая кислота) и кортикостероидами (метилпреднизолон 5 мг/сут.). Всем назначали ацетилсалициловую кислоту (100 мг/сут.), котримоксазол и валганцикловир в течение 6 мес. после ОТТС, а также, при отсутствии противопоказаний, розувастатин (5 мг/сут.).

Диуретики тиазидовые (индапамид 1,25-2,5 мг или гидрохлортиазид 12,5 мг) или петлевые (торасемид 5-10 мг) назначали при наличии отеочного синдрома, не связанного с почечной недостаточностью или дисфункцией трансплантата сердца. При диагностике АГ пациентам назначали в монотерапии или в комбинации с диуретиками ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — лизиноприл 2,5-20 мг/сут., или эналаприл 2,5-20 мг/сут., или периндоприл 5-10 мг/сут., а при их непереносимости — блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) — валсартан 80-160 мг/сут. или лозартан 12,5-50 мг/сут. или кандесартан 4-16 мг/сут., либо антагонисты кальция (АК) — амлодипин 5-10 мг/сут. или верапамил 120-240 мг/сут. Выбор между ИАПФ/БРА либо АК определялся наличием сопутствующих заболеваний и синдромов, рандомизацию не проводили. При необходимости достижения целевых уровней АД пациентам назначали тройную комбинацию вышеперечисленных АГП.

Прогноз оценивался на основании регулярного контроля состояния пациентов во время плановых визи-

тов, экстренных сообщений и планового телефонного опроса между плановыми визитами в отдаленном периоде. В качестве конечных точек учитывались следующие неблагоприятные события: смерть от всех причин, развитие необратимой дисфункции сердечного трансплантата, требующей выполнения ретрансплантации, и развитие клинически значимой болезни коронарных артерий трансплантированного сердца, требующей проведения коронарного вмешательства.

Диагноз острого клеточного отторжения устанавливали на основании результатов гистологического, гуморального, иммуногистохимического исследования эндомикардиальных биоптатов [5].

При статистическом анализе 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  $\chi^2$ . 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

В период с 01.01.2013 по 31.12.2016 в НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова ОТТС была выпол-

нена у 432 больных терминальной сердечной недостаточностью — 59,8% от 723 больных, оперированных в России в этот период [6]. Согласно протоколу, в исследование не были включены 12 лиц <18 лет, 18 пациентов после повторной ОТТС и 3 пациента после комбинированной ТС и почки; 46 (10,6%) реципиентов погибли в течение 90 сут. после операции. Таким образом, в исследование были включены 353 реципиента, среди которых 64 (18,1%) лиц женского и 289 (81,9%) — мужского пола, средний возраст составил  $45,6 \pm 1,6$  (19-74) лет.

Показанием для выполнения ОТТС во всех случаях являлась декомпенсированная терминальная сердечная недостаточность, рефрактерная к максимально переносимой медикаментозной терапии при невозможности выполнения иных реконструктивных операций, развившаяся на фоне дилатационной кардиомиопатии (КМП) (58,2%), ишемической болезни сердца (ИБС) (36,9%), гипертрофической КМП (3,5%), либо рестриктивной КМП (1,4%). В предоперационном периоде 121 (34,2%) пациент нуждался в механической поддержке кровообращения, 178 (50,6%) — в постоянной инфузии катехоламинов. Среднее значение показателя ожидаемой годовой выживаемости, рассчитанного при помощи Сиэттлской модели сердечной недостаточности (The Seattle Heart Failure Model [7]), в периоде ожидания ОТТС составляло  $31 \pm 17\%$ .

АГ в анамнезе или прием АГП были выявлены у 62 (17,6%) пациентов. В течение 90 сут. после трансплантации АГ, требующая медикаментозной терапии, была диагностирована у 151 (42,8%) из 353 пациентов. Вероятность развития АГ не зависела от пола, возраста, от исходного диагноза; наличия компенсированного сахарного диабета до ОТТС; концентрации такролимуса в крови реципиентов сердца спустя 90 сут. после операции; наличия отеочного синдрома, не связанного с почечной недостаточностью или дисфункцией трансплантата; наличия имплантированного электрокардиостимулятора как в пред-, так и в послеоперационном периоде, либо наличия эпизодов острого клеточного отторжения, требовавших дополнительного назначения пульс-терапии кортикостероидами (таблица 1).

У реципиентов сердца с посттрансплантационной АГ отмечались в предоперационном периоде более высокие значения показателя ИМТ —  $25,7 \pm 4,1$  vs  $24,9 \pm 4,4$  ( $p=0,026$ ) и концентрации креатинина в плазме крови —  $100,6 \pm 62,6$  мкмоль/л vs  $68,8 \pm 4,8$  ( $p<0,001$ ), а также толщины задней стенки миокарда левого желудочка сердца донора —  $11,9 \pm 0,8$  мм vs  $11,3 \pm 0,7$  ( $p=0,034$ ) и концентрации креатинина в плазме крови через 3 мес. после операции —  $131,7 \pm 101,6$  мкмоль/л vs  $94,1 \pm 46,5$  ( $p<0,001$ ). Выявлена связь риска развития посттрансплантацион-

ной АГ с наличием АГ в анамнезе — относительный риск (ОР)=1,36, 95% доверительный интервал (ДИ) =1,05-1,78 ( $p=0,02$ ) и почечной недостаточностью, характеризующейся снижением скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в предоперационном периоде — ОР =1,5, 95% ДИ =1,1-2,2 ( $p=0,013$ ), а также необходимостью в проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ) в течение 30 сут. после операции — ОР =1,85, 95% ДИ =1,48-2,32 ( $p<0,001$ ) и наличием эпизодов острого гуморального (антителоопосредованного) отторжения сердечного трансплантата, требовавших дополнительного назначения иммуноглобулинов, кортикостероидов и моноклональных антител, специфичных к CD20 антигену В-лимфоцитов (ритуксимаба) и/или многократных сеансов плазмафереза — ОР =1,7, 95% ДИ =1,24-2,33 ( $p=0,001$ ).

Из 151 реципиента с выявленной АГ в первые 90 сут. после ТС целевые уровни АД были достигнуты в течение 1 мес. на фоне монотерапии диуретиком у 4 пациентов; на фоне приема ИАПФ или БРА в сочетании с диуретиком — у 113; АК в монотерапии или в сочетании с диуретиком — у 27; комбинации диуретика, ИАПФ, и АК — у 7 пациентов. Дозы лекарственных средств корректировались при каждом визите к врачу.

Средний период наблюдения реципиентов сердца составил  $1556,2 \pm 42,9$  дня — 95% ДИ =1472,1-1640,2. Эпизодов клинически значимой гипотонии, коллапсов, или иных побочных действий, требовавших врачебной помощи, на фоне приема АГП, назначаемых на фоне комплексной иммуносупрессивной терапии, в течение всего периода наблюдения не отмечалось. БРА были назначены 5 (4,4%) пациентам, у которых на фоне приема ИАПФ развился сухой кашель. Учитывая, что иммуносупрессивная терапия включает средства с узким терапевтическим окном, в качестве критерия безопасности АГТ изучалась динамика концентрации такролимуса в крови на протяжении 48 мес. после ТС. Уровни такролимуса в подгруппах реципиентов сердца с АГ, получавших АГТ, и реципиентов сердца без АГ достоверно не отличались.

В течение периода наблюдения было выявлено 82 нежелательных события: 52 (14,7%) реципиента погибли, 27 (7,7%) пациентам выполнена ангиопластика коронарных артерий в связи с развитием клинически значимой болезни коронарных артерий трансплантационного сердца; 3 (0,8%) больным выполнена ретрансплантация сердца — в 2 случаях (886 и 1027 сут. после ОТТС) в связи с развитием необратимой критической дисфункции трансплантата на фоне болезни коронарных артерий трансплантационного сердца (острый инфаркт миокарда сердечного трансплантата), в одном случае (205 сут. после ОТТС) — в связи с развитием недифференцированной прогрессирующей дисфункции сердечного транс-

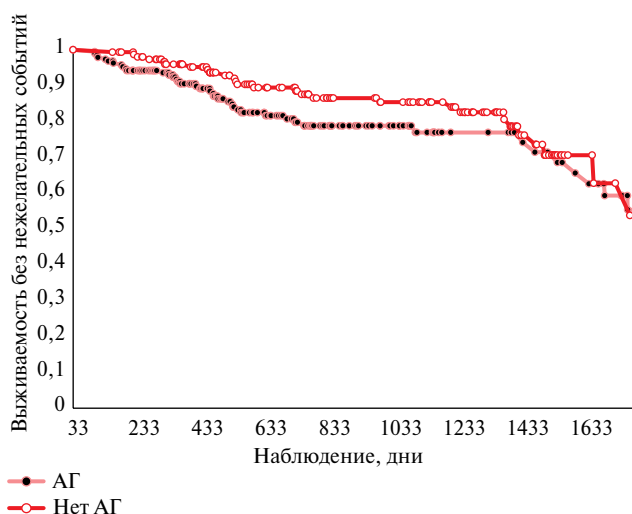


Рис. 1 Сравнительный анализ влияния АГ на риск развития нежелательных событий у реципиентов сердца ( $p_{\log\text{-rank}}=0,16$ ).

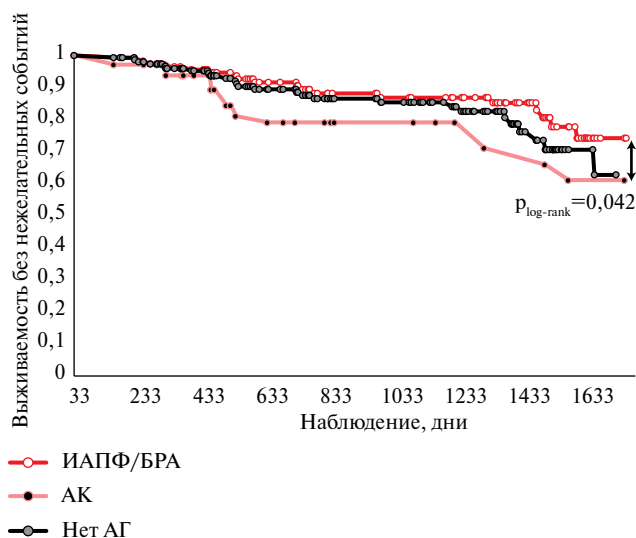


Рис. 2 Сравнение выживаемости без нежелательных событий у реципиентов сердца без АГ и реципиентов сердца с АГ, получавших ИАПФ/БРА или АК.

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей в подгруппах реципиентов сердца с АГ, получавших ИАПФ/БРА и АК

Показатель	ИАПФ/БРА	АК	p
Количество, n	113	27	-
Пол, мужчин/женщин	17/96	5/22	0,75
Возраст, годы	45,1±13,9	48,6±11,3	0,27
До трансплантации			
АГ, n (%)	25 (22,1%)	12 (44,4%)	0,012
ОНМК, n (%)	12 (10,6%)	2 (7,4%)	0,62
ИМТ, (кг/м <sup>2</sup> )	25,6±4,1	26,2±4,0	0,24
Бивентрикулярная механическая поддержка кровообращения, дополненная ЭКМО, n (%)	39 (34,5%)	8 (29,6%)	0,64
После трансплантации			
Концентрация такролимуса в крови, 90 сут., нг/мл	10,5±2,9	11,3±3,6	0,39
ОХС, 90 сут., ммоль/л	4,4±0,9	4,3±0,9	0,35
САД, 90 сут., мм рт.ст.	127,1±11,3	132,3±8,4	0,009
ДАД, 90 сут., мм рт.ст.	80,0±7,4	81,0±4,8	0,39
САД, 180 сут., мм рт.ст.	123,8±8,5	130,0±9,4	<0,001
ДАД, 180 сут., мм рт.ст.	77,5±6,0	82,6±7,7	<0,001
Креатинин, 90 сут., мкмоль/л	133,7±90,4	128,0±100,4	0,8
ЗПТ в течение 30 сут., n (%)	47 (41,6%)	10 (45,5%)	0,73
Почечная недостаточность (СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) через 90 сут., n (%)	19 (16,8%)	7 (25,9%)	0,73
Толщина миокарда задней стенки ЛЖ, 30 сут., мм	1,24±0,19	1,28±0,20	0,15
Толщина миокарда задней стенки ЛЖ, 180 сут., мм	1,17±0,15	1,20±0,18	0,37
ФВ ЛЖ, 30 сут., %	68,8±5,2	68,1±5,9	0,37
ФВ ЛЖ, 180 сут., %	67,7±6,2	62,6±7,4	<0,001
Импантированный электрокардиостимулятор в первые 90 сут., n (%)	17 (15,0%)	7 (25,9%)	0,18
Острое клеточное отторжение в первые 90 сут., n (%)	34 (30,0%)	7 (25,9%)	0,67
Острое антилепосредованное отторжение в течение 90 сут., n (%)	13 (11,5%)	1 (3,7%)	0,25

Примечание: ОХС — общий холестерин плазмы крови, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация.

плантата, сопровождавшейся значимыми нарушениями центральной гемодинамики. Среди реципиентов с АГ в течение всего периода наблюдения произошло 35 (23,2%) нежелательных событий, из них — 25

(16,6%) смертей; среди пациентов без АГ — 43 (21,3%) нежелательных событий, из них — 27 (13,4%) смертей. Достоверные различия в частоте нежелательных событий у реципиентов с посттрансплантационной

АГ и без таковой не выявлено — ОР =1,21, 95% ДИ =0,83-1,77 ( $p=0,32$ ). Сравнительный анализ кривых выживаемости логранговым методом также не выявил достоверных различий ( $p_{\log\text{-rank}}=0,16$ ) (рисунок 1).

В подгруппе из 113 реципиентов с АГ, получавших ИАПФ/БРА, в течение периода наблюдения выявлено 21 нежелательное событие (из них 18 летальных); из 27 реципиентов, получавших АК — 10 (из них 4 летальных); в подгруппе из 7 пациентов, получавших ИАПФ/БРА в комбинации с АК — 3 (из них одно летальное); среди реципиентов сердца, получавших в качестве АГТ только диуретики, погибли двое.

Сравнение кривых выживаемости без нежелательных событий логранговым методом в подгруппах реципиентов сердца, получавших ИАПФ/БРА, и реципиентов, получавших АК, показало, что у реципиентов, получавших ИАПФ/БРА, выживаемость без нежелательных событий достоверно лучше, чем у реципиентов, получавших АК ( $p_{\log\text{-rank}}=0,042$ ) (рисунок 2). На рисунке представлена также кривая выживаемости без нежелательных событий в группе пациентов без АГ. Достоверных различий в выживаемости без нежелательных событий между реципиентами с АГ, получавшими АК в качестве АГТ, и реципиентами без АГ выявлено не было ( $p_{\log\text{-rank}}=0,10$ ).

Анализ показал, что по сравнению с подгруппой реципиентов сердца, получавших помимо диуретиков в качестве АГТ АК, у реципиентов сердца, получавших ИАПФ/БРА, ОР развития нежелательных событий составляет 0,52; 95% ДИ =0,28-0,98 ( $p=0,042$ ) (таблица 2).

Сравнение подгрупп реципиентов, получавших в качестве АГТ ИАПФ/БРА и АК, показало, что в первой подгруппе исходно было достоверно меньше лиц с АГ в анамнезе — 22,1% vs 44,4%, соответственно ( $p=0,012$ ); получавших ИАПФ/БРА, через 90 сут. были достоверно ниже —  $127,1 \pm 11,3$  vs  $132,3 \pm 8,4$  мм рт.ст., соответственно ( $p=0,009$ ) уровни САД; через 180 сут. после трансплантации — САД и ДАД —  $123,8 \pm 8,5$  vs  $130,0 \pm 9,4$  мм рт.ст. ( $p<0,001$ ) и  $77,5 \pm 6,0$  vs  $82,6 \pm 7,7$  мм рт.ст., соответственно ( $p<0,001$ ). Через 180 сут. после ТС у лиц, получавших в качестве АГТ ИАПФ/БРА, средние значения показателя фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) были достоверно выше, чем у реципиентов, получавших АК —  $67,7 \pm 6,2\%$  vs  $62,6 \pm 7,4\%$ , соответственно ( $p<0,001$ ).

## Обсуждение

Проведенное проспективное, обсервационное исследование, в которое последовательно на протяжении 4 лет включались все реципиенты сердца, оперированные в НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова, позволило получить данные о распространенности АГ у реципиентов сердца и факторах риска ее развития.

Актуальность исследования обусловлена возрастающим в геометрической прогрессии количеством реципиентов сердца в РФ: так, на фоне почти двукратного увеличения в прошедшие 5 лет числа выполняемых операций ОТТС, численность реципиентов трансплантированного сердца возросла в >4 раза, чему способствовали улучшение организации органного донорства; совершенствование иммуносупрессии; тактики пери- и послеоперационного ведения реципиентов сердца [8].

Ценность полученных данных определяется тем, что в исследование были включены 59,8% реципиентов сердца, оперированных в России в 2013-2016гг. Это означает, что результаты, полученные в настоящем исследовании, могут рассцениваться как репрезентативные для всей российской популяции реципиентов сердца. До настоящего времени о распространенности АГ в российской популяции реципиентов сердца известно не было.

Представленные и опубликованные ранее данные свидетельствуют о высокой распространенности посттрансплантационной АГ у реципиентов сердца, частота которой увеличивается со временем, прошедшим после ОТТС. Не исключено, что особенности дизайна настоящего исследования могут являться причиной некоторой недооценки распространенности АГ у этих пациентов. Причина этого феномена заключается в том, что часть пациентов получала диуретики для купирования отека легкого синдрома, которые, обладая антигипертензивным действием, могли “маскировать” наличие АГ. Отечный синдром, не связанный с дисфункцией сердечного трансплантата или почечной недостаточностью, является доброкачественным синдромом, и часто наблюдается у реципиентов трансплантированного сердца в течение нескольких месяцев после операции [9].

Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с опубликованными данными, согласно которым распространенность АГ спустя 5 лет после трансплантации сердца составляет от 50% до 95% [10, 11].

Согласно результатам проведенного исследования, наличие АГ в анамнезе являлось фактором, предрасполагавшим к развитию АГ в течение первых 3 мес. после трансплантации сердца. По данным литературы, повышение уровней АД >140/90 мм рт.ст. в анамнезе отмечается 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 [12]. Неконтролируемая АГ сама по себе может быть причиной развития терминальной сердечной недостаточности, либо инфаркта миокарда, осложнившегося острой или хронической недостаточностью кровообращения. Такие

больные, как правило, старше, у них чаще диагностируются сопутствующие заболевания, усиливающие негативное влияние повышенного АД: почечная недостаточность, сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания, атеросклероз аорты и периферических артерий. В проведенном исследовании не было отмечено связи пола и возраста с развитием посттрансплантационной АГ, однако показано, что наличие в предоперационном периоде почечной недостаточности в полтора раза повышает риск развития АГ после ОТТС.

Развитие АГ у реципиентов солидных органов, прежде всего, связывают с приемом ингибиторов кальциневрина — циклоспорина или такролимуса, обладающих нефротоксическим действием [13, 14]. В представленном исследовании не было выявлено связи развития АГ с уровнями такролимуса в крови, однако у реципиентов с АГ средние уровни креатинина в крови оказались достоверно выше; вероятность развития АГ была достоверно выше у пациентов, которым в раннем послеоперационном периоде назначалась ЗПТ.

Другим выявленным фактором, способствующим развитию АГ, явилось наличие эпизодов острого антилоопосредованного отторжения сердечного трансплантата. Вероятно, объяснением обнаруженной связи антилоопосредованного отторжения с развитием АГ у реципиентов сердца может являться представление, что циркулирующие антитела, иммунные комплексы и цитокины способствуют развитию структурного и функционального ремоделирования стенок артерий [15].

Всем реципиентам сердца при выявлении стойкого повышения уровней АД, помимо рекомендаций по модификации факторов образа жизни, сразу назначалась медикаментозная терапия с целью снижения уровней повышенного САД <140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст.

Было показано, что на фоне адекватного контроля уровней АД риск развития нежелательных событий, а именно гибели пациентов от всех причин, развития клинически значимой болезни коронарных артерий трансплантированного сердца, требующей проведения реваскуляризации, или клинически значимой дисфункции сердечного трансплантата, обуславливающей необходимость выполнения ретрансплантации, у реципиентов с диагностированной АГ не отличался от такового у реципиентов без АГ.

Важное клиническое значение имеют результаты, свидетельствующие, что выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца, получавших в качестве АГТ ИАПФ, а при их непереносимости — БРА, достоверно лучше, чем у тех, кто получал АК. Сравнительный анализ показал, что по сравнению с АК прием ИАПФ или БРА сопровождается более выраженным снижением уровней САД и ДАД к 90 и 180 сут. после ОТТС; ФВ

ЛЖ трансплантата к 180 сут. на фоне приема этих лекарственных средств была достоверно выше. Отчасти полученные результаты о различной выживаемости без нежелательных событий могут быть объяснены выявленными в настоящем исследовании различиями в уровнях АД к 90 и 180 сут. после ОТТС, хотя в настоящее время нет доказательств того, что интенсивный контроль АД у реципиентов сердца сопровождается снижением риска нежелательных событий.

С другой стороны, средства, снижающие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, могут обладать рядом плейотропных эффектов и оказывать дополнительное протективное действие у реципиентов сердца, что в данном случае могло найти отражение в более высоких показателях величины ФВ ЛЖ через 180 сут. после операции в подгруппе реципиентов с АГ, принимавших ИАПФ/БРА.

Обусловлены ли выявленные различия в прогнозе указанными факторами, либо иными, плейотропными эффектами, связанными с подавлением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, предстоит выяснить в контролируемых сравнительных исследованиях, однако полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что в отсутствие иных аргументов, при выборе АГП у реципиентов сердца предпочтение следует отдавать ИАПФ или БРА.

## **Заключение**

Результаты исследования свидетельствуют о высокой распространенности АГ у реципиентов трансплантированного сердца, что обусловлено патофизиологическими особенностями сердечного трансплантата и приемом иммуносупрессивных лекарственных средств. Наличие АГ в анамнезе, почечная недостаточность, вне зависимости от степени и этиологии, эпизоды гуморального, но не клеточного, отторжения сердечного трансплантата и гипертрофия миокарда донорского сердца достоверно повышают вероятность развития АГ в посттрансплантационном периоде. АГП — диуретики, ИАПФ/БРА и АК, назначаемые дополнительно к иммуносупрессивной терапии, хорошо переносятся, и позволяют эффективно контролировать уровни АД. Наличие медикаментозно контролируемой АГ не повышает риск развития нежелательных событий у реципиентов сердца. Сравнительный анализ выявил достоверное преимущество ИАПФ/БРА перед АК, назначаемыми реципиентам сердца в качестве АГП как в монотерапии, так и в комбинации с диуретиками.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

- Gautier SV, Shevchenko AO, Popcov VN, et al. Thirty years dynamics of survival among terminal heart failure patients receiving cardiac transplant: analysis of the Shumakov center registry. *Eurasian Heart J.* 2016;3:171-2. (In Russ.) Готье С.В., Шевченко А.О., Попцов В.Н. и др. Тридцатилетняя динамика показателей выживаемости больных терминальной сердечной недостаточностью после трансплантации сердца по данным регистра ФНЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. *Евразийский кардиологический журнал.* 2016;3:171-2.
- Gautier SV, Shevchenko AO, Poptsov VN. Cardiac recipient. *Moscow (Triada)* 2014. P. 144. (In Russ.) Готье С.В., Шевченко А.О., Попцов В.Н. Пациент с трансплантированным сердцем. Москва (Триада), 2014. 144 с. ISBN: 978-5-94789-648-0.
- Chazova IE, Oshepkova EV, Zernakova YuV. Diagnostics and treatment of arterial hypertension (Clinical Guidelines). *Kardiologicheskij vestnik.* 2015;X(1):3-30. (In Russ.) Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Кардиологический вестник.* 2015;X(1):3-30.
- Shevchenko AO, Nikitina EA, Tunyayeva IY. Hypertension in cardiac transplant recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2017;19(2):114-25. (In Russ.) Шевченко А.О., Никитина Е.А., Тюняева И.Ю. Артериальная гипертензия у реципиентов трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2017;19(2):114-25. doi:10.15825/1995-1191-2017-2-114-125.
- Gautier SV, Popcov VN, Shevchenko AO. Heart transplantation. A guide for physicians. *Moscow (Triada)* 2014. P. 136 (In Russ.) Готье С.В., Попцов В.Н., Шевченко А.О.. Трансплантация сердца. Руководство для врачей. Москва (Триада), 2014. 136 с. ISBN: 978-5-94789-650-3.
- Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2016 9th report of the National Registry. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2017;19(2):6-26. (In Russ.) Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в российской федерации в 2016 году (IX сообщение регистра Российского трансплантологического общества). *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2017;19(2):6-26. doi:10.15825/1995-1191-2017-2-6-26.
- Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006;113(11):1424-33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102
- Gautier SV. Transplantology of the 21st century: High technologies in medicine and innovations in biomedical science. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs* 2017; 19(3):10-32. (In Russ.) Готье С.В. Трансплантология XXI века: высокие технологии в медицине и инновации в биомедицинской науке. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2017;19(3):10-32. doi:10.15825/1995-1191-2017-3-10-32.
- Thanaraj V, Woywodt A, Anderton J. A transplant patient with a swollen leg, *Clin Kidney J.* 2012;5(5):467-70. doi:10.1093/ckj/sfs109.
- Sanders M, Victor RG. Hypertension after cardiac transplantation: pathophysiology and management. *Current Opinion Nephrology and Hypertension.* 1995;4:443-51.
- Bennett AL, Ventura HO. Hypertension in Patients with Cardiac Transplantation. *Med Clin N Am.* 2017;101:53-64. doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.011.
- Kalinina AM, Boytsov SA, Kushunina DV, et al. Hypertension in the routine healthcare: focus on the results of health check-up. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension).* 2017;23(1):6-16. (In Russ.) Калинина А.М., Бойцов С.А., Кушунина Д.В. и др. Артериальная гипертензия в реальной практике здравоохранения: что показывают результаты диспансеризации. *Артериальная гипертензия.* 2017;23(1):6-16. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-1-6-16.
- Canzanello VJ, Textar SC, Taler SJ, et al. Late hypertension after liver transplantation: A comparison of cyclosporine and tacrolimus (FK 506). *Liver Transpl Surg.* 1998;4:328-34.
- Kahan BD. Cyclosporine nephrotoxicity: pathogenesis, prophylaxis, therapy, and prognosis. *Am J Kidney Dis.* 1986;8:323-31.
- Shevchenko AO, Nasyrova AA. Magistral arteries vessel wall function and risk of rejection of heart transplant. *Transplantology: results and perspectives.* 2015. Том VII, Под ред. S.V. Gautier. M. Tver. ООО "Izdatel'stvo "Triada". 2016; 331-50. (In Russ.) Шевченко А.О., Насырова А.А. Функциональные показатели магистральных артерий и риск отторжения трансплантированного сердца. *Трансплантология: итоги и перспективы.* 2015. Том VII, Под ред. С.В. Готье. М. Тверь ООО "Издательство "Триада" 2016; 331-50. ISBN 978-5-94789-732-6.