

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

М.Ш. Хубутия^{1,2}, Ф.М. Мусаева¹, Т.А. Канунова¹, О.Н. Ржевская^{1,2}, А.Г. Балкаров^{1,3}, Х.Г. Алиджанова¹

¹Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Большая Сухаревская пл., д. 3, г. Москва, 129090, Россия

²Российский университет медицины, ул. Долгоруковская, д. 4, г. Москва, 1127006, Россия

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова д. 1, г. Москва, 117997, Россия

Резюме. *Актуальность.* Артериальная гипертензия у реципиентов почечного трансплантата – основной фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, утраты трансплантата и преждевременной смерти. В посттрансплантационном периоде в 80 % случаев развивается стойкая или рефрактерная артериальная гипертензия, трудно коррегируемая привычной медикаментозной терапией. Трудности лечения заключаются в неэффективности многих препаратов первой линии, а также в том, что наиболее распространённые иммуносупрессивные препараты (циклоsporин, такролимус и метилпреднизолон) способствуют развитию гипертонии. Данный вид артериальной гипертензии представляет собой значительную проблему в клинической практике из-за сложности лечения и высокой летальности. Необходимость изучения терапии посттрансплантационной гипертензии обусловлена не только клинической значимостью, но и потенциальной возможностью улучшения результатов лечения и продолжительности жизни реципиентов почечного трансплантата. *Цель:* изучение генеза, факторов риска, патофизиологии, диагностики и лечения посттрансплантационной артериальной гипертензии. *Материалы и методы:* проведён анализ отечественной и зарубежной литературы с целью изучения посттрансплантационной артериальной гипертензии. Анализировано 37 литературных источников. *Выводы.* Высокое артериальное давление подвергает реципиента почечного трансплантата риску сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, а также усилению системной гипертензии, которая является как причиной, так и следствием почечной патологии. Артериальная гипертензия – модифицируемый фактор риска, способствующий прогрессированию почечной недостаточности. Не существует единого алгоритма лечения. Для достижения целевого артериального давления нередко необходимо применение нескольких антигипертензивных препаратов.

Ключевые слова: трансплантация почки, посттрансплантационная артериальная гипертензия, иммуносупрессивные препараты, антигипертензивные препараты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Хубутия М.Ш., Мусаева Ф.М., Канунова Т.А., Ржевская О.Н., Балкаров А.Г., Алиджанова Х.Г. Артериальная гипертензия у реципиентов почечного трансплантата: патофизиология, диагностика, лечение. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2024;14(2):140-149. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.2.TX.2>

ARTERIAL HYPERTENSION IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSTICS, TREATMENT

Mogeli Sh. Khubutiya^{1,2}, Fatima M. Musaeva¹, Tat'yana A. Kanunova¹, Ol'ga N. Rzhetskaya^{1,2},
Aslan G. Balkarov^{1,3}, Khafiza G. Alidzhanova¹

¹Scientific Research Institute of Emergency Medicine named after N.V. Sklifosovsky, 3, Bolshaya Sukharevskaya pl., Moscow, 129090, Russia

²Russian University of Medicine, 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 1127006, Russia

³The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

Abstract. *Relevance:* Arterial hypertension (HTN) in kidney transplant recipients is a major risk factor for cardiovascular diseases, graft rejection and premature death. In the post-transplant period in 80% of cases persistent or refractory arterial hypertension develops which is difficult to correct with conventional drug therapy. Treatment difficulties include the ineffectiveness of many first-line drugs and the fact that the most common immunosuppressive drugs (cyclosporine, tacrolimus and methylprednisolone) contribute to the development of hypertension. This type of hypertension represents a significant problem in clinical practice due to the complexity of treatment and high mortality. The need to study the treatment of post-transplant hypertension is due not only to its clinical significance, but also to the potential opportunity to improve treatment results and life expectancy of kidney transplant recipients. *Objective:* to study the genesis, risk factors, pathophysiology, diagnosis and treatment of posttransplant hypertension. *Materials and methods:* 37 literary sources were analyzed. *Conclusions:* High blood pressure exposes the recipient of a kidney transplant to the risk of CVD and mortality as well as increased systemic hypertension which can be a cause and a consequence of renal pathology. Hypertension is a modifiable risk factor contributing to the progression of renal failure. There is no any single treatment algorithm. It is often necessary to use several antihypertensive drugs to achieve the target blood pressure.

Key words: kidney transplantation, posttransplantation arterial hypertension, immunosuppressive drugs, antihypertensive drug.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Khubutiya M.Sh., Musaeva F.M., Kanunova T.A., Rzhetskaya O.N., Balkarov A.G., Alidzhanova Kh.G. Arterial hypertension in kidney transplant recipients: pathophysiology, diagnostics, treatment. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2024;14(2):140-149. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.2.TX.2>

Введение

Реципиенты трансплантатов почки (ТП) представляют собой особо чувствительную группу пациентов из-за множества рисков и осложнений, связанных с сопутствующими заболеваниями и иммуносупрессией. Среди реципиентов почечного трансплантата широко распространена артериальная гипертензия (АГ), частота которой в посттрансплантационном периоде составляет от 80 до 95 % [1]. Это стойкая или рефрактерная АГ, которая с трудом поддается привычной медикаментозной терапии и является не только основным фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и причиной потери трансплантата и преждевременной смерти [1, 2]. Пациенты с систолическим артериальным давлением (АД) более 180 мм рт. ст. имеют в 2 раза больший риск потери функции трансплантата по сравнению с пациентами с систолическим АД менее 140 мм рт. ст. [3]. Первые 3 месяца после ТП относятся к раннему послеоперационному периоду и являются периодом высокого риска смерти (РС) от ССЗ и инфекций. Распространенность резистентной АГ (офисное АД $\geq 130/80$ мм рт. ст.) зарегистрирована у 17,5–23,5% пациентов, несмотря на приём ≥ 1 и ≥ 3 антигипертензивных препаратов (АГП) соответственно. Ночная АГ значительно превышает распространенность дневной гипертензии. Частота ночной гипертензии колеблется от 69 до 77 % [4]. По мнению исследователей офисное АД приблизительно отражает АД и может привести к принятию неправильных терапевтических решений. Для скрининга гипертензии рекомендуют проведение суточного мониторирования АД [5]. В систематическом обзоре Pisano A. и соавт. [6] сделан вывод: диагностику и контроль АГ с помощью традиционных измерений АД у реципиентов почечного трансплантата вероятно следует пересмотреть [5]. Повышенная экскреция альбумина и белка с мочой в посттрансплантационном периоде связана с АГ и является независимым предиктором потери трансплантата. Согласно исследованию Kim CS и соавт. [7], неконтролируемая АГ значительно увеличивает риск развития отторжения трансплантата.

В качестве причины посттрансплантационной АГ (ПАГ) рассматривается острое и хроническое отторжение, иммуносупрессивная терапия (ИСТ), синдром обструктивного апноэ во сне (СОАП), рецидивирующие заболевания почек, заболевания нативной почки и стеноз почечной артерии (ПА). ИСТ влияет на гипертензию посредством различных механизмов, включая катехол- и эндотелин-индуцированную вазоконстрикцию, задержку натрия и отмену вазодилатации, вызванной оксидом азота (ОА) [1]. Трудности подбора правильного лечения таким пациентам заключаются в неэффектив-

ности многих препаратов первой линии, а также в том, что наиболее распространенная ИСТ (циклоsporин, метилпреднизолон и такролимус) способствуют развитию АГ [2]. Данный вид АГ представляет собой значительную проблему в клинической практике из-за её высокой летальности и сложности в лечении. Необходимость изучения терапии ПАГ обусловлена не только клинической значимостью, но и потенциальной возможностью улучшения результатов лечения и продолжительности жизни реципиентов. Двумя основными целями антигипертензивной терапии после ТП являются сохранение функции почек (или замедление прогрессирования заболевания почек) и снижение риска ССЗ. Механизмы АГ при ТП изменчивы и иногда специфичны, включают стимуляцию ангиотензина, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), использование ингибиторов кальциевина (ИКН), особенно циклоспорина, использование стероидов, задержку натрия, системную артериальную резистентность. На фоне терапии циклоспорином распространенность АГ составляет около 75 %, а резистентной АГ достигает 20 %. АГ у этих пациентов характеризуется задержкой натрия, усилением активности симпатической нервной системы, почечной вазоконстрикцией и относительно более низким уровнем ренина в плазме крови. Имеется прямая связь между уровнем систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) и выживаемостью почечного трансплантата [8].

На данный момент остро стоит главный вопрос: каков нормальный уровень артериального давления для реципиентов почки? Различные исследования определили ПАГ с различными предельными уровнями САД и ДАД и различными требованиями к применению гипотензивной терапии [8–10].

В рекомендации KDIGO для взрослых реципиентов (> 18 лет) целевым значением считается уровни АД $\leq 130/80$ мм рт. ст. [10]. Отсутствие рандомизированных контролируемых исследований «оптимального целевого АД» у реципиентов ТП было признано KDIGO, где рекомендован более низкий целевой показатель для пациентов с протеинурией. Данные публикаций, посвящённых ПАГ, и данные реестров показывают, что меньшинство реципиентов достигают целевого показателя АД [11]. АД $\geq 130/80$ мм рт. ст., согласно рекомендациям KDIGO BP 2021 г., повышает в 1,7 раза риск потери трансплантата, по сравнению с реципиентами без АГ. В многоцентровом исследовании Wangueu L.T. и соавт. [12] неконтролируемое АД было связано с более низкой выживаемостью пациентов и трансплантата по сравнению с контролируемой гипертензией или нормотензией. Низкое потребление натрия и основные классы АГП не оказали влияния на выживаемость пациентов и трансплантатов. В дополнение к определению нормальных уровней

АД можно разделить реципиентов почечного трансплантата на четыре группы: персистирующая АГ, восстановленная АГ, стойкая нормотензия и АГ после трансплантации. Персистирующая АГ возникает у пациентов с АГ как в до-, так и в посттрансплантационный периоды, тогда как у пациентов с восстановленной АГ наблюдается только в до-, но не в посттрансплантационный период. Пациенты с постоянной нормотензией не имеют АГ в анамнезе до ТП и остаются нормотензивными после трансплантации. ПАГ требует разработки и исследования, поскольку не имеет точного определения [8].

Распространённость

ПАГ наблюдается у 50-80 % пациентов, перенёвших ТП, однако в последнее время её частота достигает 95 % [1, 13, 14]. Ежегодный риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у реципиентов составляет 3,5-5 %. Распространённость ПАГ со временем увеличилась вследствие назначения циклоспорина. В исследовании, проведённом в Испании, рассматривались пациенты, перенёвшие ТП в 1990, 1994 и 1998 г. Результаты исследования для всех этих трёх периодов показали прогрессирующее увеличение частоты ПАГ. Количество назначаемых АГП, необходимых при более поздних трансплантациях, увеличилось по сравнению с пациентами, которым трансплантация была проведена ранее [8].

Причины артериальной гипертензии у реципиентов почки

После ТП ФР возникновения АГ являются факторы, определяющие происхождение как донора, так и реципиента; факторы, связанные с процессом трансплантации и применением ИСТ [2]. Многие факторы могут в значительной степени предсказывать развитие ПАГ. К ним относят повышенное АД до ТП, сахарный диабет, табакокурение, отсроченную функцию трансплантата, уровень креатинина через 1 год после ТП > 1,5 мг/дл, применение ИСТ, таких как циклоспорин, и донорский фактор (возраст донора > 50 лет) [15]. Более молодой возраст донора приводит к контролируемому АД, и, наоборот, более пожилой возраст связан с неконтролируемым АД в раннем посттрансплантационном периоде [16]. Большинство этих факторов следует считать прогностически влияющими на АГ в посттрансплантационном периоде. Поскольку эссенциальная гипертензия обычно рассматривается как системное заболевание, вторично вовлекающее почку, можно утверждать, что такая гипертензия должна сохраняться и после успешной ТП. Незначительные данные подтверждают возможность передачи гипертонии с почкой от донора, имеющего родителя или родителей с гипертонией, но, доказать это

крайне сложно из-за наличия других многочисленных причин ПАГ. В исследовании Luke R.G. [17] у реципиентов без семейного анамнеза АГ, которым трансплантирована почка из семьи с гипертонической болезнью, гипертензия развивалась чаще, чем у реципиентов, происходящих из семьи с нормотензией, или реципиентов с семейной гипертензией (у которых происхождение почки не влияло на распространённость гипертонии). У реципиентов, происходящих из семей с гипертонической болезнью, наблюдались более высокое ДАД и большая степень острого повреждения почек во время острого отторжения, чем у других реципиентов. Ещё одним ключевым моментом в развитии АГ является качество пересаженной почки, которое можно оценить по количеству нормальных и склерозированных клубочков и расчёту индекса профиля донора почки, который использует клинические и лабораторные данные для классификации донорской почки как нормальной или почки с расширенными критериями, последняя имеет худшие исходы и высокую вероятность развития АГ [18]. Наличие генетических мутаций в генах апополипротеина-L1 (APO1), находящихся в подоцитах и в проксимальных канальцах почки, и кавеолина-1, присутствующих у донора и у реципиента почки, связано с худшими исходами для почечного трансплантата и развитием АГ после пересадки почки [19]. Наличие мутаций в генах APO1 усиливает раннюю дисфункцию трансплантата и, в конечном итоге, приводит к повышению АД у реципиентов почки. Ген CYP3A5 кодирует белок CYP3A5 (цитохром P450) – гем-тиолатмонооксигеназу, которая окисляет различные ксенобиотики и стероидные гормоны, включая кортизол и кортикостерон [20]. Мутации переносчиков CYP3A5 также служат причиной развития посттрансплантационной гипертензии и низкой выживаемости трансплантата. Оценка этих генетических механизмов и факторов имеет первостепенное значение для минимизации риска ПАГ у пациентов с ТП.

Многие механизмы устойчивой АГ зависят от селективной почечной вазоконстрикции. Аномальная реакция почечных сосудов при эссенциальной гипертензии может приводить к неадекватной экскреции хлорида натрия. Нефрэктомия нативной почки и отмена циклоспорина улучшают кровоток в аллотрансплантате и снижают цифры АД, а также путём коррекции стеноза ПА увеличивают почечный плазмootок в контралатеральной почке. Одной из наиболее частых причин гипертонии в клинике почечного трансплантата является хроническое отторжение. По мере того, как у данных пациентов развивается хроническая посттрансплантационная нефропатия, повреждающая их аллотрансплантаты, уровень фактора роста фибробластов-23 увеличивается и ассоциируется с увеличением сердечно-

сосудистой смертности и смертности от всех причин у реципиентов ТП. Точная взаимосвязь между повышением уровня фактора роста фибробластов-23 и ПАГ остается недостаточно изученной [12]. АГ после ТП связана с заболеванием почек, которое определило изначальную утрату функции нативных почек, и её продолжение зависит от заболевания, которое их затронуло. Поскольку нефрэктомия нативных почек обычно не показана, они могут продолжать вырабатывать вазопрессорные вещества, которые поддерживают гипертензивный процесс, такие как ренин, активирующий ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [18].

Среди других важных причин развития АГ у реципиентов почки стоит отметить ИСТ, назначаемую данной группе пациентов после трансплантации [13]. Среди иммунодепрессантов негативное влияние на сердечно-сосудистую систему оказывают кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина (ИКН), поскольку они являются мощными вазоконстрикторами, которые непосредственно приводят к фиброзу сосудов. Кортикостероиды и ИКН могут повышать чувствительность к сосудосуживающим средствам, активируя ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, эндотелин и тромбоксан А₂, в дополнение к определению симпатической гиперактивности и задержки натрия, они подавляют синтез ОА и простагличина, что может увеличить образование свободных радикалов. ИКН могут вызывать чувствительную к тиазиду гиперактивность ко-транспортера хлорида натрия. В совокупности эти процессы вызывают эндотелиальную дисфункцию и способствуют нарушению функции почек [18]. Схемы лечения, основанные на использовании ИКН и кортикостероидов, повышают АД (за счёт задержки солей и/или гиперактивации ренин-ангиотензиновой системы) и уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, тем самым косвенно влияя на сосудистую сеть [21]. Обычная, поддерживающая терапия ИСТ с использованием метилпреднизолона (10-15 мг/сут) в фазе индукции, не вносит существенного вклада в развитие АГ. Более высокие дозы, используемые в раннем посттрансплантационном периоде индукции (от 1 суток после операции до 3-х месяцев), могут способствовать высокой распространённости ранней АГ. Механизмы, с помощью которых глюкокортикоиды вызывают АГ, пока не установлены, но, вероятно, они включают минералокортикоидный эффект при высоких дозах препаратов и сенсibilизацию артериол к другим циркулирующим вазоконстрикторным агентам. Существует подтверждение повышенной частоты ПАГ у реципиентов почечного аллотрансплантата, получающих циклоспорин, однако получить доказательства сложнее из-за множества других причин гипертензии. Увеличение частоты АГ среди пациентов,

получающих циклоспорин происходит частично из-за ренин-независимого почечного сосудосуживающего эффекта, который нарушает почечный регуляторный контроль АД, любое связанное с этим увеличение системного периферического сопротивления также будет способствовать развитию АГ. Имеются данные об ингибировании циклоспорином простагличин-стимулирующего фактора (лимфокина), что позволяет преобладать тромбоксан индуцированному вазоконстрикторному эффекту. Если механизм гипертензии, вызванной циклоспорином, связан с почечной вазоконстрикцией, то можно либо лечить эту вазоконстрикцию фармакологически, либо определить, можно ли при более низких дозах циклоспорина сохранить иммуносупрессивный эффект без вазоконстриктивного действия. В настоящее время в рамках различных программ исследуются трехкомпонентные протоколы ИСТ, сочетающие циклоспорин, преднизон в сочетании с микофенолатами [14]. Таким образом, и циклоспорин, и такролимус вызывают или усугубляют АГ у реципиентов трансплантатов. Циклоспорин, в частности, активирует симпатическую нервную систему, повышает регуляцию эндотелина и ингибирует индуцибельный ОА, что вызывает мощную вазоконстрикцию и системную гипертензию [20].

Другие важные причины АГ после трансплантации, помимо прогрессивного снижения СКФ, включают стеноз почечной артерии трансплантата, последствия антитело-опосредованного отторжения и несостоятельность аллотрансплантата [14].

Хроническая нефропатия аллотрансплантата клинически связана с постепенным ухудшением функции трансплантата, различной степенью протеинурии. Рецидивирующее заболевание является третьей наиболее распространённой причиной долгосрочной потери трансплантата после утраты почечного трансплантата из-за хронической нефропатии и впервые возникшей АГ. Стеноз ПА трансплантата обычно проявляется через 3-24 месяца после операции, хотя он может проявиться и в более ранние или отдалённые сроки после пересадки. Стеноз ПА при трансплантации является хорошо известной и потенциально обратимой причиной резистентной АГ после трансплантации и может поражать от 1 до 23 % реципиентов [22]. Причинами развития стеноза ПА трансплантата являются цитомегаловирусная инфекция, отсроченная трансплантация, осложнения при получении органов и используемые хирургические методы. Антитело-опосредованное отторжение представляет собой специфический тип отторжения, характеризующийся развитием острой дисфункции трансплантата, связанной со специфическими морфологическими изменениями трансплантата, отложением комплемента (C4d) и наличием донор-реактивных антител.

Пациенты с антитело-опосредованным отторжением представляют группу реципиентов со злокачественной АГ.

Патофизиология посттрансплантационной артериальной гипертензии

Определение времени возникновения ПАГ сужает дифференциальную диагностику АГ и приводит к правильному подбору индивидуальной терапии [8]. Различают несколько посттрансплантационных периодов:

Непосредственный посттрансплантационный период (с 0 по 7 сутки)

В течение этого периода ПАГ обычно является результатом внешних факторов, таких как операция по пересадке, внутривенное введение жидкостей и высоких доз стероидов.

Пери-трансплантационная гиперволемия

Внутривенное введение жидкости во время операции и в ближайший послеоперационный период может привести к гиперволемии, особенно у пациентов с замедленной функцией трансплантата. Одноцентровое перекрестное исследование показало, что распространённость гиперволемии у стабильных реципиентов ТП составила 30 %, и только 5 % пациентов имели выраженные симптомы гипергидратации. Это исследование показало, гиперволемия сопровождается избытком натрия в организме увеличением объёма циркулирующей крови и повышение САД, ДАД и средним АД может иметь натрий-объём-зависимый генез [23].

Высокие дозы глюкокортикоидов

Высокие дозы глюкокортикоидов (ГКС) являются обычно используемыми препаратами с целью профилактики острого криза отторжения в первые дни после операции. Механизм АГ, вызванной ГКС, до конца не ясен, но это может быть результатом задержки жидкости в межклеточном пространстве и жировой ткани за счёт повышения уровня натрия в организме. Другой причиной увеличения массы тела является ингибирование Na/K-АТФазы мембраны гладкомышечных клеток мелких артерий и артериол. Снижение активности Na-K-насоса приводит к накоплению в цитоплазме миоцитов Na^+ , а в последствии и Ca^{2+} , что сопровождается возрастанием их напряжения, повышением тонуса микрососудов, увеличением общего периферического сопротивления и подъёмом АД. Поскольку доза ГКС более 20 мг преднизолона в день является порогом для развития АГ, высокие дозы стероидов внутривенно могут способствовать повышению АД уже с первых послеоперационных суток.

Ранний посттрансплантационный период (с 1 по 60 сутки)

Увеличение САД (≥ 140 мм рт. ст.) возникает в среднем через 26-50 недель после ТП. В более отдалённые сроки после выполненной ТП между 6 и 12 месяцами обычно происходит увеличение массы тела. Среднее увеличение массы тела и индекс массы тела (ИМТ) через 1 год после трансплантации составляет $6,2 \pm 10,7$ кг и $2,1 \pm 3,8$ кг/м² соответственно. Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) после ТП в значительной степени связано с ПАГ [24].

Ингибиторы кальциневрина

Существует два основных механизма кальциневрин-индуцированной ПАГ: возникающей в результате нарушения сосудистого тонуса и регулирования транспорта натрия почками. АГ в результате измененного сосудистого тонуса: повышенная вазоконстрикция и нарушенная вазодилатация способствуют развитию кальциневрин-индуцированной ПАГ. Нарушенная вазодилатация является результатом кальциневрин-индуцированного снижения уровня ОА, вазодилататором. Кальциневрин ингибирует синтез ОА в гладкомышечных клетках сосудов. В дополнение к этому ИКН вызывает симпатическое возбуждение и последующую задержку натрия.

Стеноз почечной артерии при трансплантации

Сосудистые осложнения являются одной из основных причин ухудшения результатов трансплантации. Стеноз ПА – хорошо известное и распространённое сосудистое осложнение, которое приводит к ухудшению функции почечного аллотрансплантата. Причиной реноваскулярной АГ чаще всего (70 % случаев) являются донорский фактор – наличие атеросклеротического стеноза ПА или её проксимальных ветвей, реже – фибромускулярная дисплазия. Крайне важно распознать это на ранней стадии, поскольку лечение может обратить вспять негативные результаты, такие как ишемическая нефропатия почечного трансплантата [8].

Поздний посттрансплантационный период

Помимо рассмотренных выше факторов, способствующих развитию АГ в раннем посттрансплантационном периоде, некоторые факторы могут способствовать развитию АГ в позднем посттрансплантационном периоде.

Хроническая дисфункция аллотрансплантата почки

Повреждение почечного аллотрансплантата, как острое, так и хроническое, связано с АГ. Хроническое повреждение почечного аллотрансплантата является результатом стойкого антитело-опосредованного отторжения. Известны несколько вариантов – гломерулярный, тубуло-интерстициальный и «изолированный», и все они протекают с АГ.

Обструктивное апноэ во сне

В исследовании «Оценка нарушений сна у пациентов после трансплантации почки» (SLEEPED) реципиентов с СОАП, перенёвшим ТП, выявлено, что пациентам требовалось значительно большее количество АГП, и у них была тенденция к более высокому САД по сравнению с пациентами без СОАП [25]. Как и у пациентов без трансплантации, ФР СОАП у реципиентов являются мужской пол, ожирение, наличие тяжёлой сопутствующей патологии (болезни сердца, цереброваскулярные заболевания, заболевания периферических сосудов, сахарный диабет) и нарушение функции почек. Существует взаимосвязь между АГ, хронической болезнью почек и СОАП, которые имеют общие ФР развития и патофизиологию, включая повышенную симпатическую активность, эндотелиальную дисфункцию, повышенные маркеры воспаления, гиперальдостеронизм и хроническую перегрузку объёмом [26]. Причём частота возникновения и степень выраженности обструктивного апноэ во сне зависела от наличия синдрома у пациентов до трансплантации.

Изолированная диастолическая артериальная гипертензия

Известно, что артериовенозная фистула (АВФ) является предпочтительным сосудистым доступом для гемодиализа. АВФ обладает большими преимуществами по сравнению с перманентными катетрами из-за меньшего риска инфекции и тромбоза. В недавнем исследовании Masson G. И соавт. [27] было выявлено, что после закрытия АВФ значительно повышалось ДАД $+ 4,4 \pm 7,3$ мм рт. ст. ($p = 0,0003$) в течение 24 часов и $+ 3,8 \pm 7,4$ мм рт. ст. у пациентов данной группы. При этом изменений САД не наблюдалось. Более того, у данных пациентов уровень NT-proBNP снижался с 345 до 230 пг/мл ($p = 0,0001$). Также внимание обращает то, что наблюдалось значительное уменьшение конечно-диастолического объёма левого желудочка (ЛЖ), конечно-систолического объёма ЛЖ, массы ЛЖ, диаметра межжелудочковой перегородки и объёма левого предсердия после закрытия АВФ. Однако этиология повышенного ДАД после закрытия АВФ всё ещё остаётся неясной и требует дальнейшего обследования. В одном из исследований STANISLAS cohort было выявлено, что изолированное повышение ДАД без одновременного повышения систолических значений при 24-часовой регистрации АД достоверно не ассоциировалось с маркерами повреждения органов-мишеней [28].

Терапия артериальной гипертензии в посттрансплантационном периоде

Нет рандомизированных исследований по лечению АГ у реципиентов после ТП. Оптимальное лечение ПАГ до сих пор не определено [1]. Большин-

ству пациентов для достижения целевых показателей контроля АД требуется более одного АГП из-за недостаточной эффективности или ограничивающих дозу побочных эффектов [2]. В лечении ПАГ могут использоваться все классы гипотензивных препаратов [29]. Aziz F. И соавт. [30] считают, что в посттрансплантационном периоде: а) целевой уровень должен быть АД $\leq 130/80$ мм рт. ст., как это предложено KDIGO; б) выбор антигипертензивного средства должен основываться на наличии у пациента других сопутствующих заболеваний; в) выбором АГП должны быть блокаторы кальциевых каналов (БКК), бета-адреноблокаторы (БАБ), диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина (иАПФ/БРА). Модификацию образа жизни следует принять в качестве подхода первой линии на основе рекомендаций, применяемых среди населения в целом: низкое потребление натрия (< 2 г/день), физическая активность умеренной интенсивности (≥ 150 минут в неделю), соблюдение сбалансированной диеты и поддержание ИМТ и окружности талии в пределах нормы ($18,5$ и $24,9$ кг/м² и < 102 см соответственно), а также снижение потребления алкоголя и отказ от курения [29].

В исследовании Onsjöen M.O. [31] в 56 % случаев реципиенты достигали целевого значения АД $< 130/80$ мм рт. ст., в 36 % – высокое индивидуальное целевое АД, треть пациентов находилась в стадии активного титрования дозы АГП. Среднее количество препаратов составило 2,1 и 9 % реципиентов, АД которых было «выше целевых» не получали какой-либо гипотензивной терапии. Исследователи предлагают увеличивать количество назначений АГП. Индивидуализированные целевые значения АД, основанные на сопутствующих заболеваниях, возрасте и других переменных пациента, могут быть полезными для некоторых реципиентов, равно как и устранение причин неудачи в повышении дозы терапии и стандартизации мониторинга АД.

Петлевые диуретики

Показанием к применению петлевых диуретиков у реципиентов почечного трансплантата, особенно в ближайший и ранний посттрансплантационный период, является контроль водно-солевого обмена в большей степени, а не АД [32]. Реципиентам ТП обычно вводят внутривенно жидкость после трансплантации, чтобы поддерживать повышенный диурез. Перегрузка объёмом, проявляющаяся периферическими отёками и застоем в лёгких, может возникать, когда восстановление функции аллотрансплантата отстаёт от объёма проводимой реанимации. Диуретики могут использоваться для контроля как объёма, так и АД в данном случае [33].

Тиазидные диуретики

Тиазидные диуретики являются широко используемыми антигипертензивными средствами в общей популяции. Петлевые диуретики обычно предпочтительнее тиазидных диуретиков для контроля объема, но они могут привести к дополнительной потере магния. Однако, поскольку ИКН и петлевые диуретики действуют по общему механизму сужения просвета, уменьшая реабсорбцию магния, использование петлевого диуретика совместно с вышеуказанными препаратами может не вызвать дальнейшей потери магния.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) обычно не используются как гипотензивные средства у реципиентов почечного трансплантата. Гиперкалиемия является распространенным побочным эффектом АМКР и может усугубляться у реципиентов ТП с гиперкалиемией, вызванной приемом ингибиторов кальциневрина [34].

Бета-адреноблокаторы (БАБ)

Ретроспективное исследование у реципиентов почечного трансплантата с 2001 по 2014 год показало, что БАБ являются наиболее часто используемыми АГП. Реципиенты, которым проводилось лечение БАБ, имели значительное преимущество в продолжительности выживаемости по сравнению с теми, кто не получал препарат. Более того, было доказано, что пациенты, принимающие БАБ совместно с иАПФ или БРА, имели большую выживаемость по сравнению с теми, кто получал либо одно лекарство, либо ни одно из них. Возможный защитный механизм БАБ заключается в ослаблении действия симпатической нервной системы, которая стимулируется при отказе нативных почек [35].

Антагонисты кальция

В настоящее время антагонисты кальция считаются АГП выбора [1, 3] и доказали свою эффективность в снижении нефротоксичности, обусловленной циклоспорином, купировании гипертензии, предотвращении острого тубулярного некроза после трансплантации. Дигидропиридиновые БКК длительного действия обычно используются в качестве препаратов первой линии из-за отсутствия у них побочных эффектов на почки, в то время как другие классы АГП используются недостаточно из-за опасений возможных гемодинамических последствий для функции почек [35-36]. БКК ингибируют потенциал-зависимые кальциевые каналы в гладких мышцах сосудов и сердечных миоцитах, снижают сократимость и индуцируют вазодилатацию. Длительные исследования у пациентов, получавших циклоспорин, показали, что антагонисты кальция более эффективны, чем БАБ или другие АГП. Однако гломерулярно-гемодинамические эффекты антагонистов кальция и недавно описанный протеину-

рический эффект некоторых из них могут оказаться неблагоприятными при длительном наблюдении, особенно у пациентов с хронической трансплантационной нефропатией и синдромом гиперфльтрации [3]. Кокрейновский обзор 13 исследований с общим участием 724 участников показал, что БКК значительно снижали частоту посттрансплантационного острого повреждения канальцев [37].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II

Терапия иАПФ или БРА может вызвать или усугубить снижение СКФ, и это свойство может имитировать или маскировать ранние признаки острого отторжения трансплантата. Следовательно, эти препараты трудно использовать на ранних этапах после трансплантации, когда пациенты подвергаются наибольшему риску развития осложнений [10]. Но важно отметить, что влияние иАПФ предотвращает прогрессирование почечного гломерулосклероза и хроническое ухудшение функции почек.

Гиперкалиемия – частая находка после ТП, которая связана с задержкой функции трансплантата и является побочным эффектом терапии ИКН (особенно такролимусом). Терапия иАПФ/БРА может усугубить частоту и тяжесть гиперкалиемии. Кроме того, иАПФ могут вызывать или усугублять анемию у реципиентов трансплантата. Снижение гематокрита на целых 5-10 % может усиливаться на фоне приема циклоспорина. Считается, что это не до конца изученное явление вызвано ингибированием эритропоэза и может быть полезно при лечении посттрансплантационного эритроцитоза, состояния, характеризующегося прогрессивным увеличением гематокрита (50 %) и риском атеротромботических событий [2]. Этот побочный эффект описан у 30 % пациентов с почечным трансплантатом, получавших лечение этими препаратами. Таким образом, разумно рекомендовать применение блокаторов ренин-ангиотензивной системы реципиентам ТП, особенно с протеинурией и сохранной функцией почек.

Агонисты альфа-2 центрального действия.

Агонисты альфа-2 – клонидин и гуанабенз – эффективные препараты третьего ряда, которые уменьшают симпатический отток из центральной нервной системы и, таким образом, снижают периферическое сосудистое сопротивление, сердечный выброс и АД. Они вызывают усталость, сухость во рту, эректильную дисфункцию и брадикардию, обладают снотворным действием. Крайне редко применяются у реципиентов ТП.

Блокаторы альфа-1 периферического действия

Доксазозин и теразозин, можно использовать в качестве препаратов второй или третьей линии вместе с БАБ и диуретиками. Они могут улучшить отток мочи у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и не могут вызы-

вать таких сильных отёков, как периферические вазодилататоры или БКК. Можно применять в составе комбинированной терапии при удовлетворительной функции трансплантата.

Периферические вазодилататоры

Периферические вазодилататоры гидралазин и миноксидил являются эффективными АГП третьего ряда. Из-за задержки жидкости и рефлекторной тахикардии при использовании этих препаратов их следует применять с диуретиками, БАБ или агонистами альфа-2. Гирсутизм, связанный с миноксидилом, ограничивает его использование у женщин.

Кроме того, следует проводить другие вмешательства, специфичные для определенных этиологий персистирующей АГ, такие как ангиопластика ПА после трансплантации и лечение СОАП. Почечная симпатическая денервация нативных почек либо путем двусторонней нативной нефрэктомии, либо катетерной абляции, также является вариантом лечения резистентной АГ в этой популяции. Нативная почечная денервация предлагает многообещающие результаты для контроля резистентной АГ без существенных осложнений, связанных с процедурой [4].

Заключение

Высокое артериальное давление подвергает реципиента почечного трансплантата риску сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, а также уси-

лению системной гипертензии, которая является как причиной, так и следствием почечной патологии. Артериальная гипертензия – модифицируемый фактор риска, способствующий прогрессированию почечной недостаточности. Причины и факторы риска посттрансплантационной артериальной гипертензии реципиента не всегда могут быть определены, однако знание посттрансплантационных механизмов необходимо для оптимального подбора гипотензивных препаратов. Патогенез артериальной гипертензии в посттрансплантационном периоде сложный. Иммуносупрессивные препараты способствуют развитию гипертензии. Управление артериальным давлением после трансплантации почки требует систематического и индивидуального подхода с использованием нефармакологической и фармакологической терапии. Не существует единого алгоритма лечения посттрансплантационной артериальной гипертензии. Для достижения целевого артериального давления нередко необходимо применение нескольких антигипертензивных препаратов. Особое внимание необходимо уделять потенциальным побочным эффектам лекарств и их взаимодействию с иммунодепрессантами. С целью диагностики фенотипа артериальной гипертензии и контроля эффективности лечения реципиентам следует проводить суточное мониторирование артериального давления.

Литература [References]

- Alexandrou ME, Ferro CJ, Boletis I, Papagianni A, Sarafidis P. Hypertension in kidney transplant recipients. *World J Transplant.* 2022;12(8):211-222. PMID: 36159073 <https://doi.org/HYPERLINK> "https://doi.org/10.5500/wjt.v12.i8.211"10.5500/wjt.v12.i8.211
- Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(2):331-341. PMID: 21251543 <https://doi.org/HYPERLINK> "https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.10.048"10.1053/j.ajkd.2010.10.048
- Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, Fenves AZ, Goldsmith D, McKay D, et al. Assessment and management of hypertension in transplant patients. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(6):1248-1260. PMID: 25653099 <https://doi.org/HYPERLINK> "https://doi.org/10.1681/ASN.2014080834"10.1681/ASN.2014080834
- Mallamaci F, Tripepi R, D'Arrigo G, Porto G, Versace MC, Marino C, et al. Long-term blood pressure monitoring by office and 24-h ambulatory blood pressure in renal transplant patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(9):1558-1564. PMID: 30476170 <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy355>
- Demiray A, Kanbay M. The assessment of hypertension in kidney transplant patients: time to change our approach? *Clin Kidney J.* 2021;15(1):1-4. PMID: 35035931 <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab151>
- Pisano A, Mallamaci F, D'Arrigo G, Bolignano D, Wuerzner G, Ortiz A, et al. Assessment of hypertension in kidney transplantation by ambulatory blood pressure monitoring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J.* 2021;15(1):31-42. PMID: 35035934 <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab135>
- Kim CS, Oh TR, Suh SH, Choi HS, Bae EH, Ma SK, et al. Uncontrolled hypertension is associated with increased risk of graft failure in kidney transplant recipients: a nationwide population-based study. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1185001. eCollection 2023. PMID: 37522087 <https://doi.org/HYPERLINK> "https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1185001"10.3389/fcvm.2023.1185001
- Campistol JM, Romero R, Paul J, Gutiérrez-Dalmau A. Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19 Suppl 3:iii62-6. PMID: 15192139 <https://doi.org/HYPERLINK> "https://doi.org/10.1093/ndt/gfh1018"10.1093/ndt/gfh1018
- Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:Suppl 15:S1-86. PMID: 11044969
- Becker GJ, Wheeler DC, Zeeuw DD, Fujita T, Furth SL, Holdaas H, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(5):337-414. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.46>
- Opelz G, Döhler B; Collaborative Transplant Study. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant.* 2005;5(11):2725-1731. PMID: 16212633 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01093.x>
- Wangueu LT, de Fréminville JB, Gatault P, Buchler M, Longuet H, Bejan-Angoulvant T, et al. Blood pressure management and long-term outcomes in kidney transplantation: a holistic view over a 35-year period. *J Nephrol.* 2023;36(7):1931-1943. PMID: 37548826 <https://doi.org/10.1007/s40620-023-01706-9>

- 13 Korogiannou M, Sarafidis P, Theodorakopoulou MP, Alexandrou ME, Xagas E, Boletis IN, Marinaki S. Diagnostic Performance of Office versus Ambulatory Blood Pressure in Kidney Transplant Recipients. *Am J Nephrol.* 2021;52(7):548-558. PMID: 34311458 <https://doi.org/10.1159/000517358> HYPERLINK "https://doi.org/10.1159/000517358"
- 14 Nassar M, Nso N, Lakhdar S, Kondaveeti R, Buttar C, Bhangoo H, et al. New onset hypertension after transplantation. *World J Transplant.* 2022;12(3):42-54. PMID: 35433331 <https://doi.org/10.5500/wjt.v12.i3.42> HYPERLINK "https://doi.org/10.5500/wjt.v12.i3.42"
- 15 Fatma LB, Haddad S, Mami I, Ben Kaab B, Jebali H, Smaoui W, et al. SAT-326 Arterial hypertension in kidney transplant recipients. *Kidney International Reports.* 2020;5(3, Suppl):S136-S137. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.02.346> HYPERLINK "https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.02.346"
- 16 Zuziela MA, Vidal J, Knorr JP. Evaluating Factors Associated With Blood Pressure Control in the Early Post-Kidney Transplant Period. *Hosp Pharm.* 2021;56(4):359-367. PMID: 34381275 <https://doi.org/10.1177/0018578720906614> HYPERLINK "https://doi.org/10.1177/0018578720906614"
- 17 Luke RG. Pathophysiology and treatment of posttransplant hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 1991;2 (2 Suppl 1):S37-44. PMID: 1932642 <https://doi.org/10.1681/ASN.V22s37> HYPERLINK "https://doi.org/10.1681/ASN.V22s37"
- 18 Rebelo RNS, Rodrigues CIS. Arterial hypertension in kidney transplantation: huge importance, but few answers. *J Bras Nefrol.* 2023;45(1):84-94. PMID: 36269977 <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0109en>
- 19 Palanisamy A, Reeves-Daniel AM, Freedman BI. The impact of APOL1, CAV1, and ABCB1 gene variants on outcomes in kidney transplantation: donor and recipient effects. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(9):1485-1492. PMID: 23748364 <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2531-7> HYPERLINK "https://doi.org/10.1007/s00467-013-2531-7"
- 20 Lidberg KA, Annalora AJ, Jozic M, Elson DJ, Wang L, Bammler TK, et al. Antisense oligonucleotide development for the selective modulation of CYP3A5 in renal disease. *Sci Rep.* 2021;11(1):4722. PMID: 33633318 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84194-w> HYPERLINK "https://doi.org/10.1038/s41598-021-84194-w"
- 21 Melilli E, Manonelles A, Montero N, Grinyo J, Martinez-Castelao A, Bestard O, Cruzado J. Impact of immunosuppressive therapy on arterial stiffness in kidney transplantation: are all treatments the same? *Clin Kidney J.* 2018;11(3):413-421. PMID: 29988241 <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx120> HYPERLINK "https://doi.org/10.1093/ckj/sfx120"
- 22 Madken M, Gotra A, Qazi S, Fairhead T, Burns KD. Successful Endovascular Management of Resistant Hypertension Post Kidney Transplant: A Case Report. *Can J Kidney Health Dis.* 2022;9:20543581221119896. eCollection 2022. PMID: 36160314 <https://doi.org/10.1177/20543581221119896> HYPERLINK "https://doi.org/10.1177/20543581221119896"
- 23 Chan W, Bosch JA, Jones D, McTernan PG, Inston N, Moore S, et al. Hypervolemia and blood pressure in prevalent kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2014;98(3):320-327. PMID: 24770615 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000066> HYPERLINK "https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000066"
- 24 el-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, Shehab el-Dein AB, Ghoneim MA. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation.* 2004;77(9):1381-1385. PMID: 15167594 <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000120949.86038.62> HYPERLINK "https://doi.org/10.1097/01.tp.0000120949.86038.62"
- 25 Molnar MZ, Lazar AS, Lindner A, Fornadi K, Czira ME, Dunai A, et al. Sleep apnea is associated with cardiovascular risk factors among kidney transplant patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(1):125-132. PMID: 19965541 <https://doi.org/10.2215/CJN.04030609> HYPERLINK "https://doi.org/10.2215/CJN.04030609"
- 26 Molnar MZ, Szentkiralyi A, Lindner A, Czira ME, Szabo A, Mucsi I, Novak M. High prevalence of patients with a high risk for obstructive sleep apnoea syndrome after kidney transplantation--association with declining renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(9):2686-2692. PMID: 17478489 <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm246> HYPERLINK "https://doi.org/10.1093/ndt/gfm246"
- 27 Masson G, Viva T, Huart J, Weekers L, Bonvoisin C, Bouqueneau A, et al. The Effect of Elective Ligation of the Arteriovenous Fistula on Cardiac and Renal Functions in Kidney Transplant Recipients. *Kidney360.* 2023;4(8):1130-1138. PMID: 37357344 <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000198> HYPERLINK "https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000198"
- 28 Monzo L, Ferreira JP, Lamiral Z, Bozec E, Boivin JM, Huttin O. Isolated diastolic hypertension and target organ damage: Findings from the STANISLAS cohort. *Clin Cardiol.* 2021;44(11):1516-1525. PMID: 34523741 <https://doi.org/10.1002/clc.23713> HYPERLINK "https://doi.org/10.1002/clc.23713"
- 29 Seeman, T. Hypertension after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24 (5): 959-972. PMID: 17955265 <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0627-7> HYPERLINK "https://doi.org/10.1007/s00467-007-0627-7"
- 30 Aziz F, Clark D, Garg N, Mandelbrot D, Djamali A. Hypertension guidelines: How do they apply to kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando).* 2018;32(4):225-233. PMID: 30293557 <https://doi.org/10.1016/j.trre.2018.06.002> HYPERLINK "https://doi.org/10.1016/j.trre.2018.06.002"
- 31 Onsjøen MO, Midtvedt K, Reisæter AV, Aasarød K, Waldum-Grevbo B, Egil Vikse B, et al. Blood Pressure Treatment in Kidney Transplant Recipients - Can We Improve? *Transplantation Direct.* 2021;7(4): e688. PMID: 33786373 <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001142> HYPERLINK "https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001142"
- 32 Sandal S, Bansal P, Cantarovich M. The evidence and rationale for the perioperative use of loop diuretics during kidney transplantation: A comprehensive review. *Transplant Rev (Orlando).* 2018;32(2):92-101. PMID: 29242033 <https://doi.org/10.1016/j.trre.2017.11.002> HYPERLINK "https://doi.org/10.1016/j.trre.2017.11.002"
- 33 Moes AD, Hesselink DA, van den Meiracker AH, Zietse R, Hoorn EJ. Chlorthalidone Versus Amlodipine for Hypertension in Kidney Transplant Recipients Treated With Tacrolimus: A Randomized Crossover Trial. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(6):796-804. PMID: 28259499 <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.12.017> HYPERLINK "https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.12.017"
- 34 González Monte E, Andrés A, Polanco N, Toribio MJ, Santana R, Gutiérrez Martínez E, et al. Addition of spironolactone to dual blockade of renin angiotensin system dramatically reduces severe proteinuria in renal transplant patients: an uncontrolled pilot study at 6 months. *Transplant Proc.* 2010;42(8):2899-2901. PMID: 20970564 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.08.024> HYPERLINK "https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.08.024"
- 35 Kuźmiuk-Glembin I, Adrych D, Tylicki L, Heleniak Z, Garnier H, Wiśniewski J, et al. Treatment of Hypertension in Renal Transplant Recipients in Four Independent Cross-Sectional Analyses. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(1):45-54. PMID: 29402869 <https://doi.org/10.1159/000486905> HYPERLINK "https://doi.org/10.1159/000486905"
- 36 Loutradis C, Sarafidis P, Marinaki S, Berry M, Borrowers R, Sharif A, Ferro CJ. Role of hypertension in kidney transplant recipients. *J Hum Hypertens.* 2021;35(11):958-969. PMID: 33947943 <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00540-5> HYPERLINK "https://doi.org/10.1038/s41371-021-00540-5"
- 37 Shilliday IR, Sherif M. Calcium channel blockers for preventing acute tubular necrosis in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD003421. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003421.pub2>. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD003421.

Авторская справка**Хубутия Могели Шалвович**

Академик РАН, проф., д-р мед. наук, президент, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов, Российский университет медицины.

ORCID 0000-0002-0746-1884; KhubutiyaMS@sklif.mos.ru

Вклад автора: концепция, редактирование, утверждение окончательного варианта рукописи.

Мусаева Фатима Мусаевна

Клинический ординатор по направлению «Кардиология», Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

ORCID 0009-0000-4513-7500

Вклад автора: сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание статьи.

Канунова Татьяна Андреевна

Клинический ординатор по направлению «Кардиология», Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

ORCID 0000-0001-9285-4254

Вклад автора: сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание статьи.

Ржевская Ольга Николаевна

Д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов, Российский университет медицины.

ORCID 0000-0001-6849-1457; dr_rzhevskayaolga@mail.ru

Вклад автора: автор идеи, концепция, дизайн, редактирование.

Балкаров Аслан Галиевич

Канд. мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации почки и поджелудочной железы, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; заведующий организационно-методическим отделом по трансплантологии, НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента.

ORCID 0000-0002-1396-7048; BalkarovAG@sklif.mos.ru

Вклад автора: редактирование.

Алиджанова Хафиза Гафуровна

Д-р мед. наук, старший преподаватель Учебного центра, старший научный сотрудник отделения неотложной кардиологии с методами неинвазивной диагностики, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

ORCID 0000-0002-6229-8629; doctorhafiza@mail.ru

Вклад автора: дизайн, редактирование.

Author's reference**Mogeli Sh. Khubutiya**

Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. Sci. (Med.), President, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine; Head of the Department of Transplantology and Artificial Organs, Russian University of Medicine.

ORCID 0000-0002-0746-1884; KhubutiyaMS@sklif.mos.ru

Author's contribution: conception, editing, approval of the final version of the manuscript.

Fatima M. Musaeva

Clinical resident in the field of Cardiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine.

ORCID 0009-0000-4513-7500

Author's contribution: collection and processing of material, analysis of the data obtained, writing an article.

Tat'yana A. Kanunova

Clinical resident in the field of Cardiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine.

ORCID 0000-0001-9285-4254

Author's contribution: collection and processing of material, analysis of the data obtained, writing an article.

Ol'ga N. Rzhevskaya

Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher at the Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine; Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, Russian University of Medicine.

ORCID 0000-0001-6849-1457; dr_rzhevskayaolga@mail.ru

Author's contribution: author of the idea, concept, design, editing.

Aslan G. Balkarov

Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Organizational and Methodological Department of Transplantation, Research Institute of Health Organization and medical management.

ORCID 0000-0002-1396-7048; BalkarovAG@sklif.mos.ru

Author's contribution: editing.

Khafiza G. Alidzhanova

Dr. Sci. (Med.), Senior Lecturer at the Training Center, Senior Researcher at the Department of Emergency Cardiology with Noninvasive Diagnostic Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine.

ORCID 0000-0002-6229-8629; doctorhafiza@mail.ru

Author's contribution: design, editing.