

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-2-42-47

ВАСКУЛОПАТИЯ ТРАНСПЛАНТАТА СЕРДЦА – СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Б.Л. МIRONKOV, Д.Д. УВАРОВА, Н.Н. КОЛОСКОВА, Ю.В. САПРОНОВА, И.И. МУМИНОВ, А.А. ЮСОВА, С.А. САХОВСКИЙ

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

Коронарная патология пересаженного сердца является одной из основных причин дисфункции трансплантата и его потери. Своевременная диагностика и лечение васкулопатии пересаженного сердца позволяют увеличить выживаемость трансплантата и улучшить прогноз для реципиентов сердца. В данном обзоре представлены актуальные данные по проблеме васкулопатии трансплантата сердца, его патогенезу и основным факторам, влияющим на течение данного заболевания.

Ключевые слова: васкулопатия трансплантата сердца, трансплантация сердца.

CARDIAC ALLOGRAFT VASCULOPATHY: CURRENT REVIEW

B.L. Mironkov, D.D. Uvarova, N.N. Koloskova, Yu.V. Sapronova, I.I. Muminov, A.A. Yusova, S.A. Sakhovsky

Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Transplant coronary artery disease (TCAD) is one of the main causes of graft dysfunction and graft loss. Early diagnosis and treatment of cardiac allograft vasculopathy (CAV) can increase graft survival and improve the prognosis for heart transplant recipients. This review presents current data on the problem of CAV, its pathogenesis and the main factors influencing the course of this disease.

Keywords: cardiac allograft vasculopathy, heart transplantation.

Ежегодно в мире выполняется около 6000 трансплантаций сердца. В России в 2022 г. выполнено 308 трансплантаций сердца, в том числе 10 трансплантаций детям [1]. Ожидаемая продолжительность жизни после трансплантации составляет около 12,5 года [2]. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) представляет собой комплексное иммунно-воспалительное заболевание, при котором возникает ускоренное фибропролиферативное поражение коронарного русла трансплантата, характеризующееся на начальных этапах диффузной гиперплазией интимы, с последующим негативным ремоделированием сосудов. БКАПС – ведущая причина смерти у реципиентов сердца, на которую приходится примерно 10% смертей в течение 3 лет после трансплантации [3]. Для реципиентов, у которых быстро прогрессирующая БКАПС была выявлена в течение первого года после трансплантации, значимо

выше частота смерти и/или повторной трансплантации в течение 5 лет.

Исходя из современных представлений о патогенезе БКАПС, для ее профилактики используют статины и иммуносупрессивные препараты. Профилактика инфекций у пациентов с трансплантированным сердцем также является важным фактором предотвращения БКАПС [4].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ БКАПС

Иммунологические факторы развития БКАПС являются начальным звеном патологического процесса. Взаимодействие «чужих» человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) эндотелиальных клеток аллотрансплантата с Т-лимфоцитами реципиента инициирует активацию эндотелиальных клеток и накопление воспалительных клеток. Это приводит к секреции цитокинов (интерлейкины 2, 4, 5 и 6;

Для корреспонденции: Саховский Степан Анатольевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (926) 636-00-31. E-mail: milifolium@gmail.com.

Corresponding author: Stepan Sakhovsky. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (926) 636-00-31. E-mail: milifolium@gmail.com

интерферон-гамма; фактор некроза опухоли альфа), пролиферации и активации молекул эндотелиальной адгезии. Активированные макрофаги накапливаются в интиму и секретируют цитокины (интерлейкины 1 и 6, ФНО-альфа) и факторы роста. В результате это вызывает миграцию гладкомышечных клеток в интиму, пролиферацию и отложение внеклеточного матрикса. HLA-антитела класса I способствуют пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток посредством активации пути mTOR и индукции экспрессии внутриклеточного рецептора фактора роста фибробластов [5]. Различные внутриклеточные частицы: цитоплазма, митохондрии и ядра клеток, которые также обнаруживаются во внеклеточном матриксе в пересаженных органах, приводят к воспалительным процессам даже при отсутствии патогенов [6]. Лин и др. показали важность этого явления, продемонстрировав, что внеклеточные митохондрии многочисленны в крови мертвых донорских органов и что их избыток соответствует быстрому отторжению трансплантата [7]. Повреждение и активация эндотелия вызывают высвобождение провоспалительных цитокинов, хемокинов и экспрессию молекул адгезии, что способствует рекрутированию иммунных клеток и трансмиграции иммунных клеток в интиму [8, 9].

Как врожденный, так и приобретенный иммунитет играют важную роль как при атеросклерозе, так и при БКАПС. И хотя пусковые механизмы эндотелиального повреждения и эндотелиальной дисфункции могут различаться при БКАПС и атеросклерозе, после активации эндотелия происходящие патологические процессы сходны при этих двух заболеваниях.

Неиммунные факторы, ассоциированные с риском БКАПС, включают пожилой возраст (доноров и реципиентов), мужской пол, инфекции, дислипидемию, ожирение, диабет, ишемическую болезнь сердца (ИБС), причину смерти мозга донора, условия консервации и транспортировки органов, хирургическую травму и ишемически-реперфузионное повреждение. Гиперлипидемия и инсулин-резистентность являются наиболее значимыми неиммунными факторами, встречающимися у 50–80% пациентов, перенесших трансплантацию сердца [10, 11].

ЦМВ-инфекция была связана с повышенным риском БКАПС [12]. Увеличивая синтез ингибитора синтеза оксида азота, асимметричного диметиларгинина, ЦМВ приводит к эндотелиальной дисрегуляции и влияет на синтез оксида азота. Химическое сходство между ЦМВ и поверхностью эндотелиальных клеток может приводить к перекрестной реактивности [7, 8]. Однако недавние исследования не выявили связи между максимальным утолщением интимы в течение первого года, оцененным с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), и наличием ЦМВ-инфекции [13]. Причина смерти мозга

донора имеет значение для успеха трансплантации. Смерть мозга вызывает тяжелое поражение сердца вследствие повышенной продукции катехоламинов, эндокринных и гемодинамических нарушений, что приводит к гипоперфузии органов и последующему ишемически-реперфузионному повреждению после трансплантации. Кроме того, механизм смерти донорского мозга оказывает существенное влияние на результаты трансплантации сердца, при этом травматическая смерть мозга связана со снижением смертности, отторжения, васкулопатии аллотрансплантата и трансмиссивного атеросклероза [14]. По результатам наблюдений НМИЦ ТИО установлена ассоциация вероятности трансмиссии коронарного атеросклероза от возрастных доноров и доноров с острым нарушением мозгового кровообращения [15]. Ишемически-реперфузионное повреждение, вызванное хирургической травмой, приводит к образованию большого количества активных форм кислорода (АФК), которые непосредственно вызывают повреждение сосудов и активацию эндотелия [16].

Следует отметить, что с точки зрения патологической анатомии БКАПС имеет разнообразные морфологические проявления. Wei-hui Lu et al. опубликовали исследование [17], в котором оценивали патологоанатомические находки в эксплантированном сердце у пациентов, перенесших ретрансплантацию по поводу дисфункции трансплантата.

В исследовании оценивались архивные документы и микроскопические срезы сердец 64 пациентов: 54 взрослых (от 18 до 70 лет) и 10 детей (от 3 до 15 лет). Поражения сосудов были классифицированы как проявления фибромускулярной гиперплазии интимы, атеросклероза или воспаления.

В общей сложности в 75% сердец имелись признаки острого клеточного отторжения, преимущественно легкой степени. Поражения интрамиокардиальных артерий проявлялись преимущественно фибромускулярной гиперплазией и воспалением интимы без атером. Поражения эпикардиальных коронарных артерий представляли собой фиброзно-мышечную гиперплазию интимы, атеросклероз и воспаление, затрагивающее один или несколько сосудистых слоев (интима, медиа и адвентиция). Тяжелая БКАПС с сужением просвета >75% наблюдалась хотя бы в одном сосуде во всех сердцах. В двух сердцах наблюдалось тяжелое стенозирование ствола левой коронарной артерии. Девятнадцать артерий имели внутрипросветные тромбы. Во всех сердцах наблюдалось сужение более мелких эпикардиальных ветвей коронарных артерий, часто выраженное. Атеромы присутствовали в артериях взрослых и детей; таким образом, не все атеромы можно считать существовавшими ранее до трансплантации. И в артериях, и в венах наблюдалась гиперплазия и воспаление интимы.

Таким образом, БКАПС является патологически многофакторным заболеванием, поражающим крупные и мелкие эпикардальные коронарные артерии взрослых и детей, с различными типами поражения: интимальной фибромускулярной гиперплазией; атеросклерозом; воспалением (васкулитом).

По данным патанатомических исследований, проводившихся в НМИЦ ТИО, васкулопатия трансплантированного сердца в проксимальных отделах коронарного русла представляла собой сочетание ускоренного атеросклероза и хронического отторжения [18–23].

Но несмотря на множество проявлений БКАПС, в настоящее время используется классификация, разработанная Международным обществом трансплантации сердца и легких (ISHLT), которая основана преимущественно на ангиографических критериях (табл. 1) [24].

БКАПС и коронарный атеросклероз нативных артерий имеют как общие, так и различные черты. При этом присутствие различных факторов риска приводит к различным типам повреждения сосудов сердечных аллотрансплантатов. Например, гиперлипидемия, диабет и курение являются факторами риска, общими для атеросклеротических заболеваний и БКАПС. При наличии этих факторов риска в сосудах трансплантата развиваются поражения, сходные с атеросклеротическими. С другой стороны, аллоантиген-зависимые факторы риска (количество анти-HLA антител, количество эпизодов отторжения) и ЦМВ-инфекция с большей вероятностью связаны с такими изменениями, как эндотелиит и артериит [17].

Хотя некоторые из факторов риска уникальны для БКАПС (ишемически-реперфузионное повреждение донорского органа, возраст донора, качество органов, возраст реципиента, смерть мозга донора, основное несоответствие гистосовместимости), многие из них являются дополнением к остальным (гиперли-

пидемия, диабет, окислительный стресс, гипертензия, модуляция цитокинов, воспаление, С-реактивный белок [СРБ], инфекции, курение) [8, 25, 26]. Сравнительные характеристики этих заболеваний представлены в табл. 2.

Другие факторы, влияющие на течение васкулопатии. Повышенная агрегация тромбоцитов является общепризнанным фактором риска внезапной сердечной смерти и инфаркта миокарда у пациентов с пересаженным сердцем [1]. Раннее лечение аспирином было связано со значительным, до 68%, снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в исследовании более 200 реципиентов трансплантата сердца [27].

Статины являются хорошо известными гиполипидемическими и противовоспалительными препаратами [28]. Недавний метаанализ подтвердил положительное влияние статинов на снижение случаев отторжения и увеличение выживаемости у пациентов с трансплантированным сердцем [28]. Фанг и др. изучали антиоксидантную терапию витаминами С и Е для предотвращения эндотелиальной дисфункции при БКАПС. Авторы обнаружили, что антиоксидантная терапия замедляет развитие БКАПС [29]. Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус) исторически были предпочтительной терапией для поддерживающей иммуносупрессии [30]. Разработка таких соединений, как эверолимус и сиролимус, расширила возможности терапии БКАПС. Было показано, что эверолимус значительно снижает прогрессирование БКАПС при использовании в сочетании с иммуносупрессивной схемой (циклоспорин, такролимус) в течение первого года после трансплантации по сравнению с комбинированным лечением микофенолатом и азатиоприном. С другой стороны, более позднее начало терапии эверолимусом не увеличивает частоту развития васкулопатии. Терапия сиролимусом привела к уменьшению частоты острого отторжения трансплантата и развития васкулопатий

Таблица 1

Система классификации для ангиографических признаков БКАПС

Comparative characteristics of TCAD and atherosclerosis

Степень	Ангиографические критерии
ISHLT CAV 0 (васкулопатия незначимая)	Ангиографических изменений не выявлено
ISHLT CAV 1 (легкая)	Стеноз ствола ЛКА <50%, основных ветвей <70% или любой ветви <70% (включая диффузное сужение) без дисфункции трансплантата
ISHLT CAV 2 (умеренная)	Стеноз ствола ЛКА >50%, основных ветвей >70% или любой ветви второго порядка >70% без дисфункции трансплантата
ISHLT CAV 3 (выраженная)	Стеноз ствола ЛКА >50%, двух и более основных ветвей >70% или любой ветви второго порядка >70% во всех трех основных бассейнах; или ISHLT CAV 1, или ISHLT CAV 2 в сочетании с дисфункцией трансплантата (определяемая как ФИЛЖ <45%, обычно в сочетании с нарушением локальной сократимости ЛЖ), или признаки значимой рестриктивной диастолической дисфункции

Таблица 2

**Сравнительная характеристика болезни коронарных артерий пересаженного сердца
и атеросклероза коронарных артерий**

Comparative characteristics of TCAD and atherosclerosis

Признак	БКАПС	Атеросклероз
Вовлечение сосудов	Поражаются эпикардимальные и интрамуральные артерии	Поражаются крупные эпикардимальные артерии
	Диффузное и очень обширное поражение сосудов в комбинации с эпикардимальной локализацией	В значительной степени поражаются проксимальные эпикардимальные коронарные артерии. Интрамиокардимальные сосуды и артерии под мышечными мостиками обычно не повреждены
	Также могут быть вовлечены вены	Вены никогда не вовлекаются
	Медия может быть как не затронута, так и почти полностью заменена фиброзной тканью. По мере прогрессирования поражения интимы увеличивается и фиброз меди и адвентиции	Вовлечены все слои сосудистой стенки
Характер поражения	Диффузное, концентрическое утолщение интимы	Очаговые, эксцентрические пролиферативные и дегенеративные поражения интимы проксимальных коронарных сосудов
	Варьируется от концентрических, диффузных поражений интимы до распространенных фибро-жировых бляшек с дегенерацией	Преимущественно фибро-жировые бляшки с некротическими углублениями и прогрессивно истонченной фиброзной покрывкой
Начало и прогрессирование заболевания	Первоначально проявляется пролиферацией ГМК в интимае и накоплением внеклеточных липидов	Первоначально проявляется жировыми полосами
	Ускоренное прогрессирование пролиферации интимы и стенозирование просвета на ранней стадии заболевания с развитием пенистых клеток	Характерно медленное прогрессирование поражения (десятилетия)
	Поверхностная эрозия эндотелия не характерна, но может быть редкой находкой	Характерна эрозия эндотелия
	Истончение фиброзной капсулы и разрыв бляшки встречаются редко	Тонкая фиброзная капсула и разрыв бляшки часто наблюдаются при поражениях средней и высокой степени тяжести

по сравнению с ингибиторами кальциневрина. Существуют данные, свидетельствующие о том, что сиролимус способен ингибировать развитие БКАПС, даже если прием препарата начат после дебюта заболевания [31]. Эти препараты, однако, нуждаются в дальнейшей оценке при приеме в сочетании с более современными иммунодепрессантами, такими как такролимус [4, 17]. Следует отметить, что их использование может быть ограничено у некоторых пациентов из-за высокой частоты побочных эффектов, которые включают инфекции, перикардимальный выпот и замедленное заживление ран [31].

К сожалению, эти меры не оказали большого влияния на 5- и 10-летнюю заболеваемость БКАПС за последние 20 лет наблюдений (32–30 и 52–49% соответственно) [16]. Кроме того, для реципиентов, у которых БКАПС выявлена в течение 3 лет после трансплантации, 5-летняя выживаемость остается практически такой же, как и 20 лет назад (28–22%) [16]. Эти данные подчеркивают, что лечение реципиента трансплантированного сердца на данном этапе сильно ограничено потребностью в более чувствительных инструментах для раннего вы-

явления БКАПС, чтобы эффективное лечение для предотвращения или замедления ее прогрессирования могло быть начато в наиболее ранние сроки.

Недавно были проведены исследования, направленные на выявление потенциальных мишеней для иммунологического лечения, в основном с использованием моноклональных антител, чтобы в итоге заменить существующие терапевтические иммунодепрессанты [32]. Основной целью иммуномодуляции в контексте БКАПС было ингибирование или подавление преимущественно Т-клеточной активности в отношении аллотрансплантата [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца является одной из основных причин, ограничивающих функциональную выживаемость трансплантата. Имея сложный генез, многофакторность, данная проблема требует дальнейшего изучения, не только иммунного вклада в патогенез васкулопатии, но и классических факторов атерогенеза. Особое внимание заслуживают инфекционные агенты (ЦМГ), своевременное выявление и влияние на которых мо-

жет улучшить прогноз для данной категории пациентов. Несмотря на то что васкулопатия трансплантата сердца манифестирует в среднем на 3–5-й год после операции трансплантации сердца, первые признаки могут появляться и в течение первого года, что в свою очередь является неблагоприятным предиктором. Данное обстоятельство требует своевременной коррекции иммуносупрессивной терапии и более тщательного контроля течения данного заболевания. Несмотря на невозможность использования у всех пациентов современных иммуносупрессивных препаратов (эверолимус), их более широкое внедрение в терапевтические схемы лечения может улучшить прогноз для реципиентов сердца. Коррекция классических факторов атеросклероза также является важной частью лечения реципиентов сердца.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (3): 8–30. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2022. 15th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2023; 25 (3): 8–30. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-3-8-30>.
2. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E et al. The international thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019. *J Heart Lung Transplant*. 2019; 38 (10): 1056–1066. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.004.
3. Shah KS, Kittleson MM, Kobashigawa JA. Updates on Heart Transplantation. *Curr Heart Fail Rep*. 2019 Oct; 16 (5): 150–156. doi: 10.1007/s11897-019-00432-3.
4. Shetty M, Chowdhury YS. Heart Transplantation Allograft Vasculopathy. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
5. Lee F, Nair V, Chih S. Cardiac allograft vasculopathy: Insights on pathogenesis and therapy. *Clin Transplant*. 2020 Mar; 34 (3): e13794. doi: 10.1111/ctr.13794.
6. Spitaleri G, Farrero Torres M, Sabatino M, Potena L. The pharmaceutical management of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *Expert Opin Pharmacother*. 2020; 21 (11): 1367–1376.
7. Spartalis M, Spartalis E, Siasos G. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: Pathophysiology, detection approaches, prevention, and treatment management. *Trends Cardiovasc Med*. 2022 Aug; 32 (6): 333–338. doi: 10.1016/j.tcm.2021.07.002.
8. Rahmani M, Cruz RP, Granville DJ, McManus BM. Allograft vasculopathy versus atherosclerosis. *Circ Res*. 2006 Oct 13; 99 (8): 801–815. doi: 10.1161/01.RES.0000246086.93555.f3.
9. Hu D, Yin C, Luo S, Habenicht AJR, Mohanta SK. Vascular Smooth Muscle Cells Contribute to Atherosclerosis Immunity. *Front Immunol*. 2019 May 17; 10: 1101. doi: 10.3389/fimmu.2019.01101.
10. Doulamis IP. Editorial commentary: Cardiac allograft vasculopathy: Caveats and perspectives. *Trends Cardiovasc Med*. 2022; 32 (6): 339–340. doi: 10.1016/j.tcm.2021.07.007.
11. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца. Под ред. В.И. Шумакова. М.: МИА, 2008; 160. *Bolezn' koronarnykh arteriy peresazhennogo serdtsa*. Pod red. V.I. Shumakova. M.: MIA, 2008; 160. [Electronic resource]. <https://www.centrmag.ru/catalog/product/bolezn-koronarnykh-arterij-peresazhennogo-serdca/> (accessed: 17.10.2023).
12. Alyaydin E, Welp H, Reinecke H, Tuleta I. Predisposing factors for late mortality in heart transplant patients. *Cardiol J*. 2021; 28 (5): 746–757. doi: 10.5603/CJ.a2020.0011.
13. Guzik B, Szczepanek E, Niewiara Ł, Nosal M, Wierzbicki K, Krzanowski M et al. Coronary revascularization after heart transplant – the search for prognostic factors. *Arch Med Sci*. 2020 Apr 18; 16 (4): 789–795. doi: 10.5114/aoms.2017.71847.
14. Foroutan F, Alba AC, Guyatt G, Duero Posada J, Ng Fat Hing N, Arseneau E et al. Predictors of 1-year mortality in heart transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018 Jan; 104 (2): 151–160. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311435.
15. Саховский СА, Изотов ДА, Гончарова АЮ, Колоскова НН, Миронков БЛ. Коронарный атеросклероз донорского сердца. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». 2021; S2: 166. *Sakhovskiy SA, Izotov DA, Goncharova AY, Koloskova NN, Mironkov BL. Koronarnyy ateroskleroz donorskogo serdtsa. Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem «Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy»*. 2021; S2: 166. <https://cyberleninka.ru/article/n/koronarnyy-ateroskleroz-donorskogo-serdtsa> (дата обращения: 12.01.2024).
16. Stehlik J, Kobashigawa J, Hunt SA, Reichenspurner H, Kirklin JK. Honoring 50 Years of Clinical Heart Transplantation in Circulation: In-Depth State-of-the-Art Review. *Circulation*. 2018 Jan 2; 137 (1): 71–87. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029753.
17. Lu WH, Palatnik K, Fishbein GA, Lai C, Levi DS, Perrens G et al. Diverse morphologic manifestations of cardiac allograft vasculopathy: a pathologic study of 64 allograft hearts. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Sep; 30 (9): 1044–1050. doi: 10.1016/j.healun.2011.04.008.
18. Можейко НП. Патоморфология трансплантированного сердца: дис. ... докт. мед. наук. М., 2020; 171. *Mozheyko NP. Patomorfologiya transplantirovannogo serdtsa: dis. ... dokt. med. nauk. M., 2020; 171*. [Elec-

- tronic resource]. https://freereferats.ru/product_info.php?products_id=691983 (accessed: 17.10.2023).
19. Муминов ИИ, Колоскова НН, Попцов ВН, Захаре-
вич ВМ, Можейко НП, Саховский СА, Шевченко АО. Опыт амбулаторного наблюдения реципиентов после трансплантации сердца в НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (3): 68–75. Muminov II, Koloskova NN, Poptsov VN, Zakharevich VM, Mozheiko NP, Sakhovsky SA, Shevchenko AO. Experience of outpatient follow-up of heart transplant recipients at Shumakov center. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (3): 68–75. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-3-68-75>.
20. Саховский СА, Уварова ДД, МIRONKOV БЛ. Течение коронарной патологии у реципиентов сердца с гемодинамически не значимым трансмиссивным атеросклерозом. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (S): 46. Sakhovskiy SA, Uvarova DD, Mironkov BL. Tечenie koronarnoy patologii u retsipientov serdtsa s gemodinamicheski ne znachimym transmissivnym aterosklerozom. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (S): 46.
21. Саховский СА, Колоскова НН, Изотов ДА, Спирина ЕА, Гончарова АЮ, Лучкин ВМ, МIRONKOV БЛ. Оценка продолжительности жизни реципиентов сердца с трансмиссивным атеросклерозом коронарных артерий. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (4): 14–19. Sakhovsky SA, Koloskova NN, Izotov DA, Spirina EA, Goncharova AYU, Luchkin VM, Mironkov BL. Life expectancy of heart recipients with donor-transmitted coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 21 (4): 14–19. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-4-14-19>.
22. Честухин ВВ, Остроумов ЕН, Тюняева ИЮ, Захаре-
вич ВМ и др. Болезнь коронарных артерий пере-
саженного сердца. Возможности диагностики и
лечения. *Очерки клинической трансплантологии*.
Под ред. С.В. Готье. М., 2009: 88–93. Chestukhin VV,
Ostroumov EN, Tyunyaeva IYu, Zakharevich VM i dr.
Bolezn' koronarnykh arteriy peresazhennogo serdtsa.
Vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya. *Ocherki klini-
cheskoy transplantologii*. Pod red S.V. Gautier. M.,
2009: 88–93.
23. Готье СВ, Шевченко АО, Попцов ВН. Пациент с
трансплантированным сердцем: руководство для
врачей по ведению пациентов, перенесших транс-
плантацию сердца. М.–Тверь: Триада, 2014; 144.
Gautier SV, Shevchenko AO, Poptsov VN. Patsient s
transplantirovannym serdtsem: rukovodstvo dlya vra-
chey po vedeniyu patsientov, perenessikh transplan-
tatsiyu serdtsa. М.–Tver': Triada, 2014; 144.
24. Velleca A, Shullo MA, Dhital K, Azeka E, Colvin M, De-
Pasquale E et al. The International Society for Heart
and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the
care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Trans-
plant*. 2023 May; 42 (5): e1–e141. doi: 10.1016/j.heal-
lun.2022.10.015.
25. Raichlin E, Bae JH, Kushwaha SS, Lennon RJ, Prasad A,
Rihal CS, Lerman A. Inflammatory burden of cardiac
allograft coronary atherosclerotic plaque is associated
with early recurrent cellular rejection and predicts a
higher risk of vasculopathy progression. *J Am Coll Car-
diol*. 2009 Apr 14; 53 (15): 1279–1286. doi: 10.1016/j.
jacc.2008.12.041.
26. Pighi M, Gratta A, Marin F, Bellamoli M, Lunardi M, Fez-
zi S et al. Cardiac allograft vasculopathy: Pathogenesis,
diagnosis and therapy. *Transplant Rev (Orlando)*. 2020
Oct; 34 (4): 100569. doi: 10.1016/j.ttre.2020.100569.
27. Peled Y, Lavee J, Raichlin E, Katz M, Arad M, Kassif Y
et al. Early aspirin initiation following heart transplan-
tation is associated with reduced risk of allograft vasculo-
pathy during long-term follow-up. *Clin Transplant*. 2017
Dec; 31 (12). doi: 10.1111/ctr.13133.
28. Vallakati A, Reddy S, Dunlap ME, Taylor DO. Impact
of Statin Use After Heart Transplantation: A Meta-Ana-
lysis. *Circ Heart Fail*. 2016 Oct; 9 (10): e003265. doi:
10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003265.
29. Fang JC, Kinlay S, Beltrame J, Hikiti H, Wainstein M,
Behrendt D et al. Effect of vitamins C and E on pro-
gression of transplant-associated arteriosclerosis: a ran-
domised trial. *Lancet*. 2002 Mar 30; 359 (9312): 1108–
1113. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08154-0.
30. Mallah SI, Atallah B, Moustafa F, Naguib M, El Hajj S,
Bader F, Mehra MR. Evidence-based pharmacotherapy
for prevention and management of cardiac allograft vas-
culopathy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 May-Jun; 63 (3):
194–209. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.007.
31. Masetti M, Potena L, Nardoza M, Prestinenzi P, Tagli-
eri N, Saia F et al. Differential effect of everolimus on
progression of early and late cardiac allograft vasculo-
pathy in current clinical practice. *Am J Transplant*. 2013
May; 13 (5): 1217–1226. doi: 10.1111/ajt.12208.
32. Bellumkonda L, Patel J. Recent advances in the role of
mammalian target of rapamycin inhibitors on cardiac al-
lograft vasculopathy. *Clin Transplant*. 2020 Jan; 34 (1):
e13769. doi: 10.1111/ctr.13769.

Статья поступила в редакцию 07.02.2024 г.
The article was submitted to the journal on 07.02.2024