

АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ ПРОТЕИН ПЛАЗМЫ А (РАРР-А) ПРИ ВАСКУЛОПАТИИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

Шевченко О.П., Орлова О.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Честухин В.В.,
Миронков Б.Л., Бугров А.В.

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов
им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) является наиболее частым осложнением и причиной смерти пациентов, проживших более года после трансплантации сердца (ТС). Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А (РАРР-А) – цинксодержащая металлопротеиназа, активирующая инсулиноподобный фактор роста и участвующая в патогенезе атеросклероза и в повреждении сосудов пересаженного сердца. Цель исследования – определение связи уровня РАРР-А с развитием васкулопатии у реципиентов сердца и распространенностью поражения коронарного русла трансплантата. Обследовано 37 реципиентов сердца в отдаленные сроки после ТС. БКАПС была диагностирована у 23 реципиентов сердца. Результаты исследования показали, что уровень РАРР-А выше у реципиентов с БКАПС, не коррелирует с продолжительностью времени, прошедшего после ТС, но связан со степенью распространенности поражения коронарного русла трансплантата.

Ключевые слова: трансплантация сердца, болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, ассоциированный с беременностью протеин плазмы А.

PREGNANCY-ASSOCIATED PLASMA PROTEIN A (PAPP-A) IN CARDIAC ALLOGRAFT VASCULOPATHY

Shevchenko O.P., Orlova O.V., Kazakov E.N., Kormer A.Y., Chestukhin V.V.,
Mironkov B.L., Bugrov A.V.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Cardiac allograft vasculopathy (CAV) remains to be one of the most serious complications after heart transplantation (HTx) and a main cause of death in patients survived the first year after transplantation. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), a potentially proatherosclerotic zinc binding metalloproteinase, has been shown to be elevated in ischemic heart disease patients and heart transplant recipient. The aim of the study was to evaluate the relationship between PAPP-A plasma levels and the extent of coronary lesions in heart transplant recipients. The study included 37 heart transplant recipients. CAV was diagnosed in 23 recipients. Our results showed that PAPP-A plasma levels were higher in recipients with CAV, did not correlate with the duration of time after HTx but were associated with the extent of coronary lesion.

Key words: heart transplantation, cardiac allograft vasculopathy, pregnancy-associated plasma protein A

Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС), или васкулопатия трансплантата, является наиболее частой причиной ретрансплантации сердца и смерти пациентов, проживших более года после операции. Васкулопатия пересаженного сердца диагностируется у 30–50% па-

циентов в течение первых 5 лет после трансплантации [15, 16]. По результатам анализа летальности пациентов, выписанных из клиники ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ (ФНЦТИО) по-

Статья поступила в редакцию 28.03.11 г.

Контакты: Орлова Ольга Владимировна, д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биохимии.

Тел. 8-916-935-15-16, **e-mail:** orlovaolgav@mail.ru

сле ТС, около 50% реципиентов погибает в результате БКАПС [1].

Понимание патогенеза васкулопатии значительно прогрессировало за последние 10 лет, хотя точные патофизиологические механизмы, вовлеченные в повреждение коронарных артерий трансплантата сердца, до конца не ясны.

Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А (РАРР-А) – цинксодержащая металлопротеиназа, активирующая инсулиноподобный фактор роста. Источниками РАРР-А являются макрофаги, фибробласты, остеобласты, стромальные клетки костного мозга и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Недавно стало известно, что РАРР-А в избытке продуцируется клетками атеросклеротической бляшки, особенно нестабильной [9].

Прогностическое значение уровней РАРР-А в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений (острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда и мозгового инсульта) показано не только у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [5–7, 11], но и у реципиентов солидных органов. Так, повышенные уровни РАРР-А у реципиентов почки, определяемые до трансплантации, предсказывали риск развития ИБС и хронической нефропатии трансплантата в течение ближайших 3 лет после операции [8, 13]. Нами показано прогностическое значение РАРР-А у пациентов в терминальной стадии застойной сердечной недостаточности, ожидающих трансплантацию сердца, в отношении раннего, в течение первых 3 лет после трансплантации, развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца [3].

Целью настоящего исследования явилось определение связи уровня РАРР-А с развитием и распространенностью болезни коронарных артерий пересаженного сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 37 реципиентов в отдаленные сроки (1–17 лет) после ТС, в возрасте от 18 до 64 лет ($49,5 \pm 10,5$), 32 мужчины и 5 женщин. У 20 реципиентов причиной сердечной недостаточности до ТС была дилатационная кардиомиопатия, у 17 пациентов – ишемическая болезнь сердца. У 23 реципиентов при ангиографическом исследовании были выявлены признаки БКАПС, у 14 больных признаков БКАПС выявлено не было.

Все реципиенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую кортикостероиды, микофенолата мофетил и циклоспорин А (или такролимус).

В исследование не включались пациенты с наличием двух или более клинико-лабораторных признаков воспаления (повышенное, более 5 мг/л со-

держание С-реактивного белка, СРБ, лейкоцитоз или палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы, субфебрильная или фебрильная температура тела, наличие других клинических проявлений или позитивных данных бактериологического исследования), реципиенты с морфологическими признаками острого клеточного отторжения более 1R (или более 1В степени по шкале Стенфордского центра, 1990 г.), иммуногистохимическими признаками гуморального отторжения трансплантированного сердца.

Взятие крови для исследования производили одновременно с плановым обследованием пациентов, проводимым в специализированных отделениях и лабораториях ФНЦТИО и включающим термометрию, вирусологическое, бактериологическое исследование, динамику изменений общих и биохимических показателей крови, коагулограмму, общий анализ мочи, определение кислотно-щелочного равновесия, измерение концентрации циклоспорина А или такролимуса (в клинико-диагностической лаборатории, зав. – Н.П. Шмерко). Всем реципиентам сердца проводили морфологическое (в лаборатории клинической патологии, зав. – проф. И.М. Ильинский) и иммуногистохимическое (в лаборатории трансплантационной иммунологии, под рук. проф. Л.В. Белецкой) исследования эндомикардиального биоптата, электро-, эхокардиографическое и коронароангиографическое исследования.

У всех пациентов методом иммуноферментного анализа измеряли уровни в плазме крови РАРР-А (Active PAPP-A ELISA DSLABS, США), неоптерина – НП (IBL, Германия), интерлейкина-6 – ИЛ-6, растворимой формы лиганда CD40 – sCD40L (Bender MedSystems, Австрия), плацентарного фактора роста – PlGF (R&D SYSTEMS, США), гомоцистеина – ГЦ (Axis-Shield, Германия-Норвегия), IgG-антител к кардиолипину – АКЛ («Лаборатория диагностических систем», Россия). Высококчувствительное определение концентрации СРБ (hsСРБ) проводили методом иммунотурбидиметрии (Aptec Diagnostics nv, Бельгия).

Анализ данных производили с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и Statistica 6.0. Для представления полученных данных использовались методы описательной статистики. В качестве уровня статистической значимости принимали значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний уровень РАРР-А у реципиентов сердца составил $11,9 \pm 1,7$ мМЕ/л ($n = 59$). Медиана распределения уровня РАРР-А у всех обследованных па-

циентов составила 11 мМЕ/л. Уровень РАРР-А был достоверно выше у реципиентов с БКАПС ($15,7 \pm 1,7$ мМЕ/л, $n = 36$, $p < 0,05$), чем у реципиентов без таковой ($9,6 \pm 1,6$ мМЕ/л, $n = 23$).

Среди 23 реципиентов с БКАПС у 13 больных было выявлено множественное (2 и более сосуда) поражение коронарных артерий трансплантата сердца, у 10 больных при ангиографическом исследовании было выявлено поражение только одного сосуда. Уровень РАРР-А был достоверно выше у реципиентов с множественным поражением коронарных артерий ($17,5 \pm 1,6$ мМЕ/л, $n = 24$, $p < 0,05$), чем у реципиентов с поражением одного сосуда ($12,6 \pm 1,8$ мМЕ/л, $n = 12$). Различия в уровнях РАРР-А у реципиентов без БКАПС и реципиентов с выявленным стенозом только одного сосуда не достигли статистической значимости и носили характер тенденции ($p = 0,065$) (рис. 1).

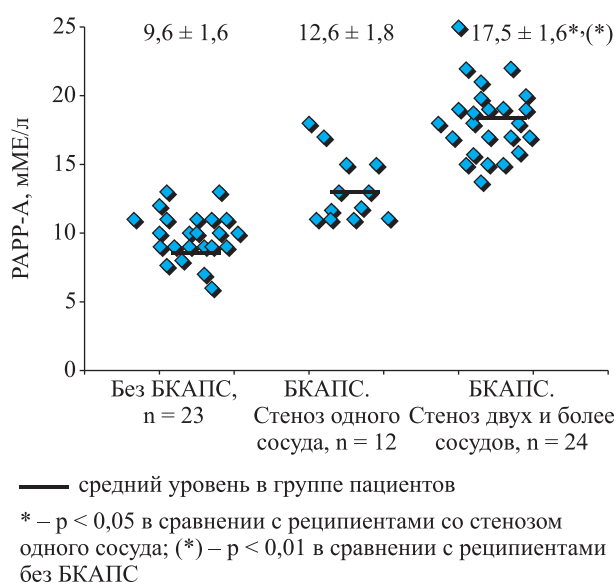


Рис. 1. Уровни РАРР-А у реципиентов с БКАПС и без таковой

Сроки наблюдения после ТС не различались у пациентов с множественным поражением коронарных артерий трансплантата сердца, поражением только одного сосуда и у пациентов без БКАПС и составили $6,0 \pm 2,0$; $5,5 \pm 1,7$ и $5,8 \pm 3,0$ года после ТС соответственно.

Уровень РАРР-А не коррелировал со временем, прошедшим после ТС ($r = 0,087$, $p < 0,066$), не был связан с полом, возрастом, не различался у реципиентов с диагнозом до ТС «дилатационная кардиомиопатия» ($13,8 \pm 3,2$ мМЕ/мл) или ИБС ($14,2 \pm 2,9$ мМЕ/мл). Кроме того, уровень РАРР-А не коррелировал с уровнями в плазме крови общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, с концентрацией таких провоспалительных и

проатерогенных маркеров, как неоптерин, гомоцистеин, АКЛ, sCD40L (табл.).

Таблица

Связь уровня РАРР-А в плазме крови реципиентов сердца с клиническими данными и концентрацией провоспалительных и проатерогенных маркеров

Параметр	Значение r	Значение p
Пол (муж./жен.)	0,089	0,52
Возраст, лет	0,132	0,67
Диагноз до ТС (ДКМП/ИБС)	0,117	0,28
Общий холестерин (Хс), ммоль/л	0,148	0,68
Хс ЛПВП, ммоль/л	0,156	0,52
Хс ЛПНП, ммоль/л	0,191	0,54
Триглицериды, ммоль/л	0,115	0,79
hsCRP, мг/л	0,35	0,035
Неоптерин, нмоль/л	0,15	0,070
Интерлейкин-6, пг/мл	0,14	0,15
Гомоцистеин, мкмоль/л	0,30	0,7
Антитела к кардиолипину, МЕ/мл	0,31	0,075
sCD40L, нг/мл	0,25	0,065
PIGF, пг/мл	0,55	0,0087

Однако была выявлена связь средней силы уровня РАРР-А с концентрацией hsCRP ($r = 0,35$, $p < 0,05$) (рис. 2) и плацентарного фактора роста, PIGF ($r = 0,55$, $p < 0,01$) в плазме крови (рис. 3).

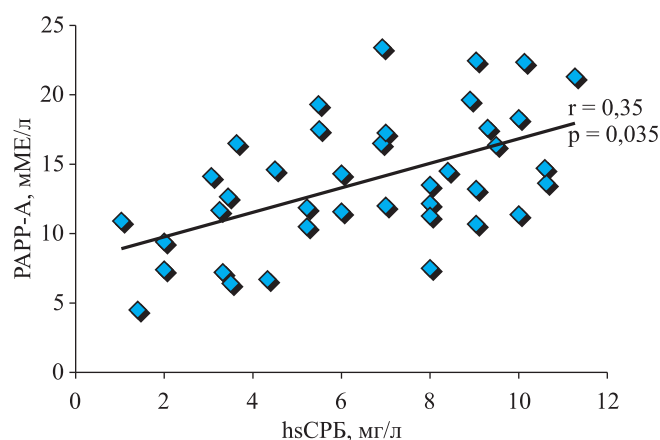


Рис. 2. Корреляция уровня РАРР-А с концентрацией hsCRP в плазме крови реципиентов сердца

В качестве клинического примера приводим выписку из истории болезни пациентки Ж., 20 лет, длительное время страдавшей ДКМП. Пациентке была выполнена ТС от донора женского пола

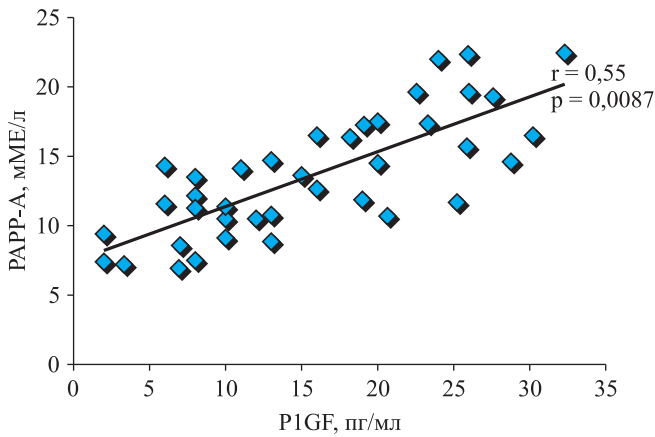


Рис. 3. Корреляция уровня RAPP-A с концентрацией PIGF в плазме крови реципиентов сердца

37 лет. Совместима с донором сердца по одному антигену локуса HLA-A.

Уровни RAPP-A после ТС были умеренно повышены и составили 12, 11 и 15 мМЕ/л. Следует отметить отсутствие клинико-лабораторных признаков воспаления и выраженных морфологических и иммуногистохимических признаков острого отторжения трансплантата в периоды оценки уровней RAPP-A. До выявления БКАПС уровень hsCRP составил 2,6; 2,0; 1,6 мг/л; гомоцистеина – 11, 6,5 и 14,5 мкмоль/л. В течение первых трех лет после трансплантации сердца больная перенесла один умеренный эпизод острого клеточного отторжения, не было отмечено признаков артериальной гипертензии, а показатели липидного обмена не превышали рекомендованных значений (Хс общий – 4,56 ммоль/л, Хс ЛПНП – 1,89 ммоль/л, Хс ЛПВП – 2,25 ммоль/л, триглицериды – 0,92 ммоль/л, индекс атерогенности – 1,03).

На коронарограмме, выполненной на 35-м мес. после ТС, был выявлен стеноз 3-й степени в проксимальной трети передней межжелудочковой ветви, потребовавший выполнения ангиопластики со стентированием коронарных артерий трансплантационного сердца (рис. 4).

Представленный клинический пример наглядно демонстрирует развитие на третьем году после трансплантации болезни коронарных артерий пересаженного сердца с поражением одного сосуда у молодой пациентки с умеренно повышенными уровнями RAPP-A при отсутствии воспаления, гипергомоцистеинемии и ряда других известных факторов риска (изменений липидного обмена, артериальной гипертензии, степени гистосовместимости по антигенам HLA).

В качестве другого клинического примера приводим выписку из истории болезни пациента Т., 1976 г. р., с диагнозом ДКМП. Состояние после ТС от 02.02.2000 г. НК 0. Артериальная гипертензия

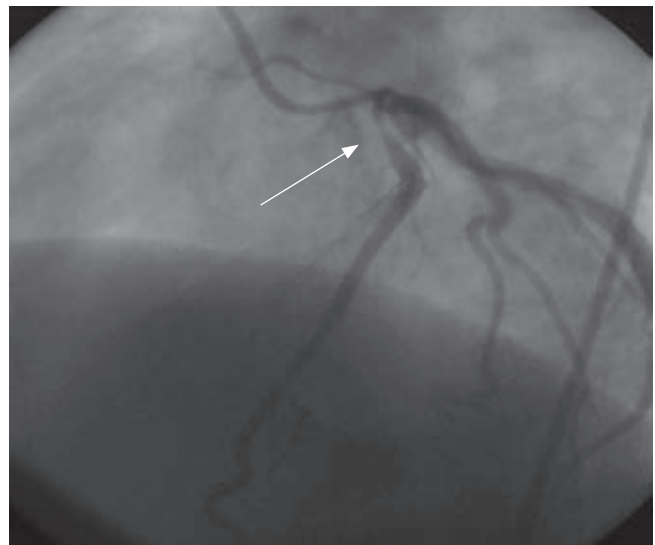


Рис. 4. Коронарограмма пациентки Ж., 20 лет. 35 месяцев после ТС. Стеноз 3-й степени в проксимальной трети передней межжелудочковой ветви

1-й ст. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца.

Пациенту была выполнена ТС от донора мужского пола 55 лет, не совместимого ни по одному из антигенов HLA. На протяжении всего периода наблюдения за пациентом после ТС (8 лет) уровни RAPP-A были повышенными (18, 16 и 24 мМЕ/л), при этом отсутствовали клинико-лабораторные признаки воспаления. За период наблюдения умеренных и тяжелых эпизодов острого клеточного отторжения отмечено не было. Концентрация hsCRP во всех случаях не превышала 5 мг/л, уровни гомоцистеина составили 7, 5 и 5,5 мкмоль/л. Морфологические признаки острого клеточного отторжения трансплантационного сердца во всех случаях не превышали 1В-степени, иммуногистохимические признаки гуморального отторжения трансплантационного сердца – не более 2 баллов.

Через 12 мес. после ТС на контрольной коронарограмме у пациента были выявлены стенотические поражения передней межжелудочковой ветви (стеноз 3-й степени в проксимальной трети) и правой коронарной артерии (2 последовательных стеноза 3-й степени в проксимальной трети), потребовавшие выполнения ангиопластики. Через 4 мес. после процедуры (16 мес. после ТС) в связи с рестенозом в передней межжелудочковой ветви выполнено стентирование. Спустя 3 мес. после ангиопластики со стентированием (19 мес. после ТС) у пациента выявлен рестеноз в области стента в передней межжелудочковой ветви, потребовавший повторной ангиопластики. Рестенозы в этой области возникали повторно: через 25 и 32 мес. после ТС.

У описанного пациента БКАПС была диагностирована уже к концу первого года после ТС при отсут-

ствии таких факторов риска, как возраст (1976 г. р.), атеросклероз (до ТС пациент страдал ДКМП), сопутствующие заболевания, частые и тяжелые кризы острого отторжения трансплантата, цитомегаловирусная инфекция, вялотекущее воспаление в стенке сосудов, гипергомоцистеинемия. Уровни RAPP-A выше медианы распределения, напротив, выявлялись на протяжении всего периода наблюдения после ТС. Допустимо предположить, что в отсутствие других значимых факторов риска быстрому развитию БКАПС, а также неоднократным рестенозам после ангиопластики и тромбозам в области имплантации стента у этого пациента способствовали процессы эндогенной деструкции тканей и связанные с ней активация эндотелия и повышение его прокоагулянтной активности.

В другом случае рассмотрен пациент С., 1947 г. р., с диагнозом ДКМП. Состояние после ТС от 20.02.2001 г. Артериальная гипертензия 1-й ст. Пациенту была выполнена ТС от донора мужского пола 43 лет, совместимого с реципиентом по одному антигену локуса HLA-B. Уровень RAPP-A у данного пациента после трансплантации сердца определяли 3 раза. Всякий раз при отсутствии клинико-лабораторных признаков воспаления и выявленных морфологических и иммуногистохимических признаков острого отторжения трансплантата уровень RAPP-A был ниже медианы распределения: 8, 10 и 9 мМЕ/л через 1 год, 3 и 5 лет после ТС соответственно. Уровни hsCRP составили 5,0, 4,0 и 5,0 мг/л. Морфологические признаки острого клеточного отторжения трансплантowanego сердца во всех случаях не превышали степени 1В. На серии контрольных коронарограмм стенотического поражения коронарных артерий отмечено не было.

Таким образом, у данного пациента с уровнями RAPP-A, не превышающими медианы распределения, на протяжении всего последующего 5-летнего периода наблюдения БКАПС выявлено не было.

При оценке диагностического значения RAPP-A при развитии болезни коронарных артерий пересаженного сердца за нижнюю границу уровня RAPP-A, при которой развитие БКАПС маловероятно, была принята медиана распределения – 11 мМЕ/л. Анализ показал, что чувствительность определения RAPP-A для диагностики БКАПС составила 100%, т. е. у всех реципиентов сердца с васкулопатией трансплантата уровень RAPP-A был выше 11 мМЕ/л. Специфичность RAPP-A составила 89%. Это означает, что у 89% реципиентов без БКАПС уровень RAPP-A не превышал 11 мМЕ/л. Диагностическая значимость положительных результатов составила 81%, т. е. в 81% образцов крови пациентов с БКАПС уровень RAPP-A превышал 11 мМЕ/л. Диагностическая значимость отрицательных ре-

зультатов составила 100%, т. е. в 100% случаев уровни RAPP-A ниже 11 мМЕ/л были обнаружены у пациентов без БКАПС.

По результатам проведенных ранее исследований были получены данные о том, что уровень RAPP-A у больных ИБС достоверно выше, чем у здоровых лиц. У больных острым коронарным синдромом (нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда) концентрации RAPP-A были выше, чем у больных стабильной стенокардией напряжения [2, 4]. Средний уровень RAPP-A у обследованных нами реципиентов сердца ($11,9 \pm 1,7$ мМЕ/л) был повышен в той же степени, что и у больных ИБС, и был связан с развитием васкулопатии трансплантата: уровень RAPP-A был достоверно выше у реципиентов с БКАПС, чем у пациентов без таковой.

В исследованиях, проведенных Cosin-Sales J. с соавт., показано, что уровень RAPP-A прямо связан с количеством пораженных артерий у больных ИБС и достоверно выше у пациентов с выявленными стенозами в двух и более артериях, чем у пациентов с поражением только одной артерии. Кроме того, по данным этих же авторов, уровень RAPP-A коррелировал с концентрацией CRP в плазме крови [10]. У реципиентов сердца нами получены аналогичные результаты. Уровень RAPP-A был достоверно выше у реципиентов с поражением двух и более коронарных артерий трансплантата, чем у реципиентов с выявленным при ангиографическом исследовании стенозом только одного сосуда. В настоящем исследовании мы не выявили связи уровня RAPP-A с полом, возрастом реципиентов, этиологией сердечной недостаточности до ТС, уровнями липидов, концентрацией в плазме крови провоспалительных и проатерогенных маркеров, таких как гомоцистеин, антитела к кардиолипину, неоптерин, интерлейкин-6. Однако нами была выявлена связь уровня RAPP-A с концентрациями CRP, и кроме того, с уровнем PIGF в плазме крови реципиентов сердца. Показано, что PIGF оказывает прямое действие на моноциты/макрофаги, активируя их посредством рецепторов VEGFR-1, что приводит к активации моноцитарной/макрофагальной PI3 киназы и увеличению выброса провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ, в том числе RAPP-A, увеличению синтеза белков острой фазы воспаления, в том числе CRP [14]. Этими данными можно объяснить выявленную нами корреляцию уровня RAPP-A с концентрациями CRP и PIGF в плазме крови реципиентов сердца, а также связь уровня RAPP-A с распространенностью поражения коронарного русла трансплантата.

Известно, что частота выявления БКАПС увеличивается с течением времени, прошедшего после ТС. В настоящей работе мы обнаружили прямую связь между уровнем RAPP-A в плазме крови и сте-

пенью распространенности поражения коронарных артерий трансплантата, вне зависимости от времени, прошедшего после ТС. Время, прошедшее после ТС, не различалось у пациентов с множественным поражением коронарных артерий трансплантата сердца, поражением только одного сосуда и у пациентов без БКАПС.

Полученные данные и приведенные в настоящем исследовании клинические примеры позволяют сделать заключение о том, что увеличение уровня PAPP-A у реципиентов сердца, вне зависимости от времени, прошедшего после ТС, может отражать степень распространенности БКАПС и являться своего рода интегральным показателем выраженности поражения коронарных артерий трансплантата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца* / Под ред. В.И. Шумакова. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 160 с.
2. Шевченко О.П., Шевченко А.О., Кочетова Е.В., Орлова О.В. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы – новый биохимический маркер острого коронарного синдрома и предиктор неблагоприятного прогноза у больных ишемической болезнью сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. № 4. С. 110–116.
3. Шевченко О.П., Орлова О.В., Казаков Э.Н. и др. Клиническое значение ассоциированного с беременностью протеина плазмы А (PAPP-A) при васкулопатии трансплантированного сердца. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2008. № 5. С. 23–28.
4. Шевченко О.П., Шевченко А.О., Кунцевич Н.В. и др. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы PAPP-A и уровни маркеров воспаления у больных ишемической болезнью сердца // Вестник РГМУ. 2010. № 1. С. 34–40.
5. Bayes-Genis A., Conover C.A., Overgaard M.T. et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. P. 1022–1029.
6. Beaudeux J.L., Burc L., Imbert-Bismit F. et al. Serum plasma pregnancy-associated protein A: a potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk // Arterioscler. Thromb Vasc. Biol. 2003. Vol. 23. P. e7–e10.
7. Ceska R., Stulc T., Malbohan I., Fialova L. PAPP-A, a novel marker of unstable plaque, is not influenced by hypolipidemic treatment in contrast to // Atherosclerosis. 2003. Vol. 166. P. 195–196.
8. Coskun A., Duran S., Apaydin S. et al. Pregnancy-associated plasma protein A: evaluation of a new biomarker in renal transplant patients // Transplant Proc. 2007. Vol. 39 (10). P. 3072–3076.
9. Cosin-Sales J., Christiansen M., Kaminski P. et al. Pregnancy-associated plasma protein A and its endogenous inhibitor, the proform of eosinophil major basic protein (proMBP), are related to complex stenosis morphology in patients with stable angina pectoris // Circulation. 2004. Vol. 109. P. 1724–1728.
10. Cosin-Sales J., Kaski J.C., Christiansen M. et al. Relationship among pregnancy associated plasma protein – A levels, clinical characteristics, and coronary artery disease extent in patients with chronic stable angina pectoris // European Heart Journal. 2005. Vol. 26. P. 2093–2098.
11. Crea F., Andreotti F. Pregnancy associated plasma protein-A and coronary atherosclerosis: marker, friend, or foe? // European Heart Journal. 2005. Vol. 26. P. 2075–2076.
12. Johnson M.R., Meyer K.H., Haft J. et al. Heart transplantation in the United States, 1999–2008 // Am. J. Transplant. 2010. Vol. 10 (4 part 2). P. 1035–1046.
13. Lauzurica R., Pastor C., Bayes B. et al. Pretransplant pregnancy-associated plasma protein A as a predictor of chronic allograft nephropathy and posttransplant cardiovascular events // Transplantation. 2005. Vol. 80. P. 1441–1446.
14. Selvaraj S.K., Giri R.K., Perelman N. et al. Mechanism of monocyte activation and expression of proinflammatory cytokines by placenta growth factor // Blood. 2003. Vol. 102. P. 1515.
15. Taylor D.O., Edwards L.B., Boucek M.M. et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report – 2007 // J. Heart Lung Transplant. 2007. Vol. 26. P. 769–781.
16. Valentine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management // J. Heart Lung Transplant. 2004. Vol. 23. P. 187–193.