

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНЫХ БИОПСИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ОТТОРЖЕНИЯ ГУМОРАЛЬНОГО ТИПА У БОЛЬНЫХ С АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОМ СЕРДЦА

Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Зайденов В.А., Кормер А.Я., Казаков Э.Н., Гольц А.М., Честухин В.В., Ильинский И.М., Рябоштанова Е.И.

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

Целью работы явилось выявление иммуногистологических признаков гуморального (антителообусловленного, AMR) отторжения, определение их локализации, степени выраженности и распространенности в материале эндомиокардиальных биопсий (ЭМБ) больных с аллотрансплантатом сердца. Роль гуморального отторжения в развитии васкулопатии трансплантата широко исследуется. Анализ более 1000 ЭМБ позволил оценить диагностические критерии острого гуморального отторжения, охарактеризовать иммуноморфологические особенности длительно функционирующего трансплантата, показать связь AMR с ранним развитием болезни коронарных артерий.

Ключевые слова: гуморальное (антителообусловленное) отторжение, эндомиокардиальная биопсия, аллотрансплантат сердца, иммунофлюоресценция

THE EXPERIENCE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL INVESTIGATION OF ENDOMIOCARDIAL BIOPSIES FOR THE DIAGNOSIS OF THE HUMORAL REJECTION IN THE PATIENTS WITH HEART ALLOGRAFT

Kupriyanova A.G., Beletskaya L.V., Zaydenov V.A., Kormer A.Y., Kazakov E.N., Golts A.M., Chestukhin V.V., Iljinsky I.M., Ryaboshtanova E.I.

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

The aim of present study was to characterize immunohistological features of humoral (antibody-mediated rejection, AMR) by evaluating their manifestation, localization and distribution in endomyocardial biopsies (EMBs) from patients after heart transplantation. The role of AMR in the development of allograft vasculopathy is investigated widely. The examine of more than 1000 EMBs made it possible to elaborate the diagnostic criteria of acute humoral rejection, to characterize immunomorphological peculiarities of long-term heart allograft and demonstrated the relation AMR with the early development of coronary artery diseases.

Key words: humoral (antibody-mediated) rejection, endomyocardial biopsies, heart allograft, immunofluorescence

Особая форма отторжения трансплантата, тяжело поддающаяся лечению, при которой изменения затрагивают преимущественно сосуды пересаженного органа, была отмечена патологами еще в

начале восьмидесятых годов прошлого столетия и получила название сосудистого (гуморального) отторжения [21, 20]. Диагностика данной патологии вызывала серьезные затруднения ввиду отсутствия

Статья поступила в редакцию 5 июня 2009 г.

Контакты: Куприянова Анна Геннадиевна, к. м. н., научный сотрудник лаборатории трансплантационной иммунологии ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ. Тел. 8-916-353-7606, e-mail: annak2003@bk.ru

однозначных клинических и морфологических признаков [16, 11]. В 1989 году E. Hammond предложила использовать с целью диагностики метод иммунофлюоресценции [13, 14]. Долгое время, однако, диагностические критерии уточнялись, и лишь в 2004 г. на XXIV конференции International Society for Heart and Lung Transplantation гуморальное отторжение было официально признано как особая, обусловленная действием антител, направленных к HLA-антигенам донора, форма отторжения, которая была включена в протокол исследования эндомиокардиальной биопсии аллотрансплантата сердца [17, 23]. В настоящее время продолжается обсуждение диагностической роли C4d-компонента комплемента, связь данного показателя с наличием циркулирующих в крови реципиентов антидонорских анти-HLA-антител, клиническими проявлениями отторжения, а также возможный вклад гуморального отторжения в развитие болезни сосудов трансплантата [1, 22, 25, 26].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ФГУ «НИИТиИО» мониторинг отторжения гуморального типа у больных с аллотрансплантатом сердца начали проводить с 1988 г. За период с сентября 1988-го по сентябрь 2008 г. проанализировано 1002 эндомиокардиальные биопсии 70 реципиентов (62 мужчины и 8 женщин). Средний возраст $36,6 \pm 5,2$ года. Все больные оперированы в ФГУ «НИИТиИО». Пациенты находились на обследовании и лечении в отделениях реанимации и коронарной хирургии и трансплантации сердца. После пересадки сердца реципиенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (циклоsporин А, азатиоприн, метилпреднизолон; с 1998-го по 2006 г. – циклоsporин А, селлсепт, метилпреднизолон; с 2006 г. – програф, селлсепт, метилпреднизолон).

Трансвенозную эндомиокардиальную биопсию (ЭМБ) выполняли, согласно принятому в ФГУ «НИИТиИО» протоколу, в разные сроки после трансплантации: от 6 дней до 15 лет [7].

Мониторинг отторжения клеточного типа выполняли в отделении клинической патологии. Оценку степени отторжения проводили согласно Станфордской классификации, утвержденной Международным обществом по трансплантации сердца и легких в 1990 г.

Оценку признаков отторжения гуморального типа проводили на криостатных срезах с помощью метода иммунофлюоресценции. Определяли фиксацию основных классов иммуноглобулинов (G, M, A), компонентов комплемента (C3 и C4d), экспрессию HLA-DR-антигенов, наличие фибрина в стенках сосудов миокарда и фибринового

преципитата в микроциркуляции. Использовали моноспецифические сыворотки против C3-компонента комплемента и фибрин-фибриногена (НИИЭМ им. Гамалеи), F(ab)'2-фрагменты кроличьих антител (DAKO, Denmark) против иммуноглобулинов человека (G, M, A), меченные изотиоцианатом флюоресцеина (FITC). С целью выявления экспрессии антигенов HLA-DR, а также C4d-компонента комплемента применяли моноклональные антитела ИКО-53 и ИКО-1 (Медбиоспектр) и моноклональные антитела против C4d-компонента комплемента (QUIDEL, USA). В качестве вторых антител использовали меченые FITC антитела к мышинному иммуноглобулину (DAKO, Denmark). Оценка результатов проводилась согласно классификации Международного общества по трансплантации сердца и легких. Для выявления морфологических признаков отторжения гуморального типа использовали криостатные срезы, окрашенные гематоксилином и эозином.

Препараты исследовали в световом поле и в ультрафиолетовом свете с помощью микроскопа Laborlux S (Leika) при увеличениях $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$, $\times 630$, $\times 1000$. С целью документации препараты фотографировали с помощью цифровой камеры Nikon Coolpix 4500.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что по своему характеру гуморальное отторжение, как и отторжение клеточного типа, может быть **сверхострым, ускоренным и острым** [8].

Сверхострое отторжение возникает в случаях наличия в крови реципиента предрасполагающих антител, направленных к антигенам гистосовместимости донора, и проявляется сразу или в течение первых часов после пересадки органа. Подобная ситуация возникает в основном в результате повторных трансплантаций, переливаний крови, а у женщин также – в результате беременности. Те же условия определяют развитие **ускоренного** гуморального отторжения, однако при этом в организме реципиента существуют не антитела к антигенам HLA донора, а клетки памяти. В связи с этим иммунная реакция на антигены трансплантата, получившая название отсроченной реакции, проявляется позднее: через один – шесть дней после операции. **Острое отторжение** гуморального типа, развивающееся по первичному иммунному ответу, т. е. когда организм встречается с антигеном впервые, возникает не ранее чем через две-три недели после пересадки органа.

На Национальной конференции (USA), посвященной проблемам гуморального отторжения трансплантированных солидных органов, было определено четыре параметра, которые необходимо

оценивать при клинически значимой форме сосудистого отторжения [24]:

- гистологические признаки отторжения в тканях биопсии;
- иммуногистохимические признаки отторжения в тканях биопсии;
- наличие циркулирующих антител к антигенам донорского органа в периферической крови реципиента;
- дисфункция пересаженного органа

Кроме того, подчеркивалось наличие субклинической формы отторжения, когда обнаруживаются морфологические и иммуногистохимические признаки без дисфункции трансплантата.

Основными гистологическими признаками острого отторжения гуморального типа в трансплантате сердца являются набухание эндотелиальных клеток сосудов, иногда их слущивание, внутрисосудистое скопление макрофагов, увеличение проницаемости стенок сосудов, отек интерстициальной ткани, выход из кровеносного русла таких высокомолекулярных белков, как фибриноген, а также некроз кардиомиоцитов при отсутствии выраженной инфильтрации миокарда лимфоцитами. В стенках более крупных сосудов миокарда при этом может наблюдаться развитие васкулита, сопровождающегося инфильтрацией лимфоцитами с примесью других лейкоцитарных элементов. Иммуногистохимическими признаками отторжения гуморального типа являются фиксация на эндотелии и в стенках капилляров иммуноглобулинов классов G, M и/или A и компонентов комплемента (C3d, C4d и/или C1q) при иммунофлюоресцентной обработке, а также положительная реакция с CD68 (маркер макрофагов) при использовании иммунопероксидазной метки [9, 14, 23].

В нашем исследовании чаще всего удавалось наблюдать набухание эндотелия капилляров и арте-

риол, вакуолизацию и лизис части кардиомиоцитов, явления васкулита (рис. 1).

Однако без сопутствующих иммуногистохимических признаков такие изменения не являлись однозначным критерием гуморального отторжения. Подобную морфологическую картину нам нередко удавалось наблюдать в материале первой эндомиокардиальной биопсии, и при отсутствии иммуногистохимических признаков данные изменения расценивали как постишемическое повреждение миокарда, возникшее в результате жестких условий забора и пересадки органа. Со временем эти изменения исчезали самостоятельно, без усиления иммуносупрессии.

При оценке эндомиокардиальной биопсии с помощью метода иммунофлюоресценции наиболее информативным оказалось выявление иммуноглобулина класса M. При возникновении отторжения данный иммуноглобулин выявляли в стенках капилляров миокарда. В случае тяжелых кризов с клиническими и гемодинамическими проявлениями отторжения распространенность фиксации приближалась к 100%. При успешном купировании криза количество иммуноглобулина резко уменьшалось (рис. 2).

Иммуноглобулин G выявляли, как правило, уже при исследовании первой эндомиокардиальной биопсии и с достаточным постоянством обнаруживали на протяжении всей жизни трансплантата. Характерной его локализацией являлась саркоlemma кардиомиоцитов. Поскольку стенка капилляра прилегает к саркоlemме, то точно определить локализацию иммуноглобулина бывает достаточно сложно, и информативность данного иммуноглобулина при диагностике острого отторжения невелика.

IgA в характерной локализации практически не выявляли. Данный иммуноглобулин обнаруживали, как правило, в эндокарде, интерстициальных прослойках и иногда в капиллярах субэндокарда.

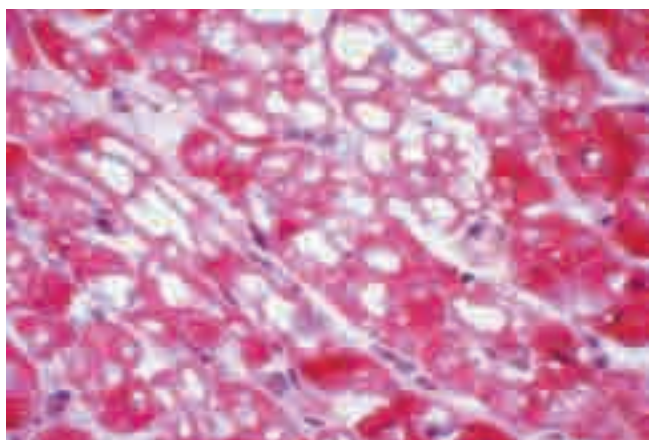


Рис. 1. Набухание эндотелия капилляров, лизис кардиомиоцитов, гипертрофия ядер некоторых кардиомиоцитов. Криостатный срез. Окраска гематоксилином и эозином. ЭМБ. Об. ×40

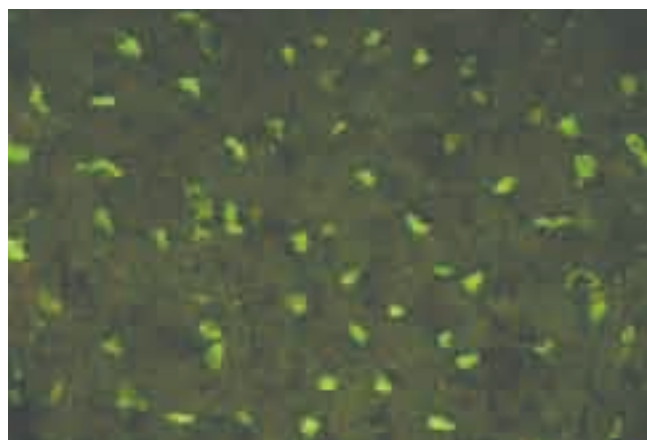


Рис. 2. Острое отторжение гуморального типа. Фиксация иммуноглобулина класса M в стенках капилляров миокарда. Криостатный срез, ЭМБ. Метод прямой иммунофлюоресценции. Об. ×40

По распространенности он уступал иммуноглобулинам М и G и слабо коррелировал с проявлениями отторжения.

C3-компонент комплемента в стенках капилляров миокарда удавалось выявить не всегда. Распространенность фиксации, как правило, уступала количеству иммуноглобулинов, что связано с нестабильностью данного фрагмента комплемента. Это вызывало определенные сложности в постановке диагноза отторжения.

C4d-компонент комплемента в своей практике мы стали использовать с 2003 года. Он является наиболее устойчивым к катаболизму фрагментом и рекомендован Международным обществом в качестве маркера гуморального отторжения [19, 10, 23]. За данный период изучено 230 эндомикардиальных биопсий 50 реципиентов. Во всех случаях при распространенной фиксации данного компонента в стенках капилляров была отмечена четкая корреляция с клиническими проявлениями отторжения. Такие больные помимо пульс-терапии нуждались в проведении курса плазмафереза (рис. 3).

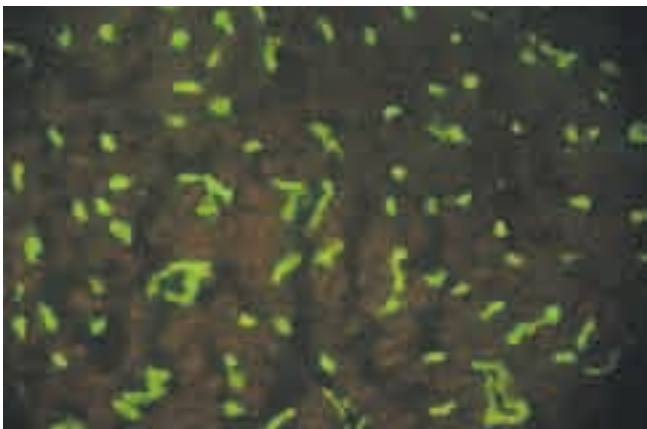


Рис. 3. Острое отторжение гуморального типа. Фиксация C4d-компонента комплемента в стенках капилляров и артериол миокарда. Криостатный срез, ЭМБ. Метод прямой иммунофлюоресценции. Об. $\times 40$

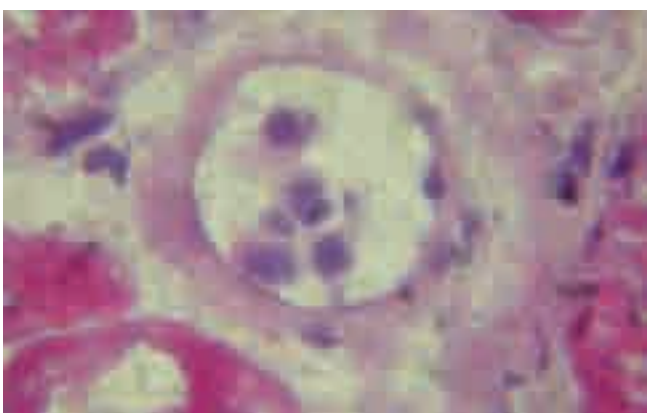


Рис. 4. Скопление макрофагов в просвете артериолы. Криостатный срез. Окраска гематоксилином и эозином. ЭМБ. Водная иммерсия. Об. $\times 100$

Наличие макрофагов в просвете сосудов трансплантата, считающееся одним из признаков сосудистого отторжения, за весь период наблюдения нам удавалось отмечать лишь в единичных случаях, что совпадает с данными зарубежных авторов (рис. 4).

Э. Хаммонд с соавторами в своей последней работе, посвященной оценке специфичности и чувствительности критериев гуморального отторжения, на примере 3170 эндомикардиальных биопсий показали, что, несмотря на высокую специфичность данного параметра (около 99%), чувствительность его составляет всего 30%. Авторы подчеркивают необходимость проведения иммунофлюоресцентного исследования с целью выявления фиксированных иммуноглобулинов и комплемента для диагностики гуморального отторжения [15].

Выраженную экспрессию HLA-DR антигенов на эндотелии сосудов миокарда мы наблюдали во всех случаях отторжения.

Дополнительным фактором, подтверждающим наличие деструктивного процесса в пересаженном сердце, является выявление фибрина в стенках сосудов миокарда (рис. 5).

Данный показатель, однако, не является специфичным для гуморального отторжения и может встречаться при различных патологических процессах, приводящих к повышению проницаемости сосудистой стенки.

В работе по оценке материала эндомикардиальных биопсий в НИИТиО был использован разработанный в лаборатории трансплантационной иммунологии полуколичественный метод оценки иммуногистохимической картины отторжения [3]. В зависимости от распространенности фиксации иммуноглобулинов выделяли три степени гуморальной реакции: слабую, умеренную и выраженную. Сравнительная оценка выраженности иммуногистохимических признаков гуморального отторжения

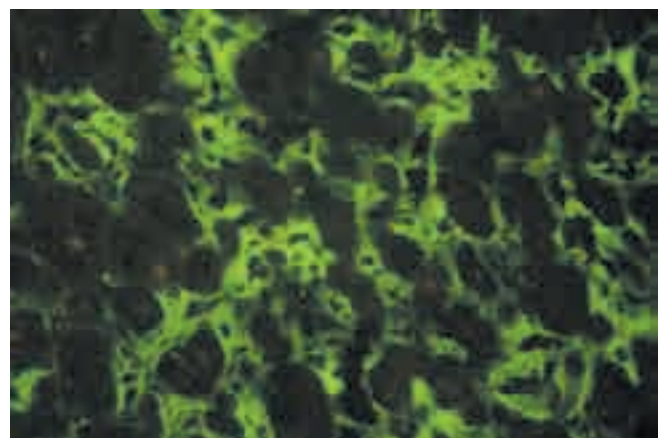


Рис. 5. Криостатный срез. Обработка антителами против фибрин-фибриногена. Метод прямой иммунофлюоресценции. Пропитывание стенок капилляров с выпадением фибрина в интерстициальную ткань. ЭМБ. Об. $\times 40$

с клиническими проявлениями данного процесса и показателями гемодинамических изменений была проведена на материале 44 больных (218 ЭМБ), оперированных в НИИТиИО по поводу трансплантации сердца [4]. Оценивали биопсии, выполненные в период 6–8 недель после трансплантации. У 11 пациентов признаки отторжения гуморального типа были оценены как умеренные или выраженные (степень 2 или 3) и сохранялись не менее чем в двух полученных последовательно биоптатах. Еще 11 человек этой группы имели признаки умеренного или выраженного гуморального отторжения в единичных биоптатах. У 19 больных из 44 признаки гуморального отторжения не превышали степень 1. Три пациента в течение изучаемого периода не имели признаков гуморального отторжения.

Из 11 пациентов, у которых иммуногистохимические признаки сохранялись как минимум в двух последовательных биоптатах, 9 человек имели выраженные признаки отторжения (степень 3). У двух пациентов гуморальная реакция оценивалась как умеренная – степень 2. При этом ни в одном случае клеточная реакция не превышала степень 1В. У всех девяти пациентов были отмечены признаки острой сердечной недостаточности. У шести больных из девяти отмечали явления экссудативного перикардита. В случаях умеренного гуморального отторжения (степень 2) выраженных клинических проявлений выявлено не было, однако имели место нарушения гемодинамики: повышение центрального венозного давления и повышение давления заклинивания легочных капилляров. У больных с незначительными признаками гуморальной реакции (степень 1) не было отмечено ни клинических проявлений отторжения, ни гемодинамических изменений. Резюмируя вышесказанное, можно с достаточной долей уверенности утверждать, что выраженность иммуногистохимических признаков в значительной степени отражает выраженность процесса гуморального отторжения.

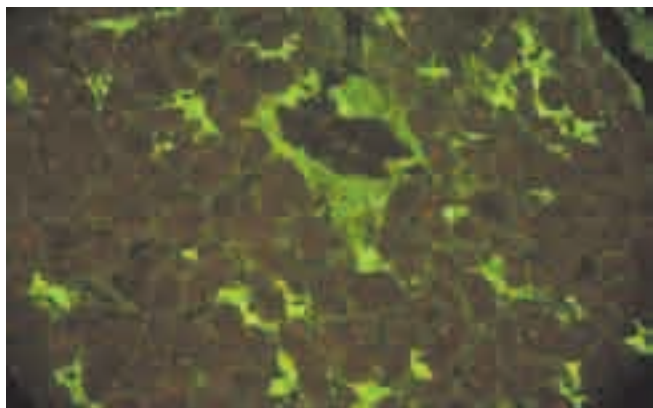


Рис. 6. Гранулярные отложения IgM в зоне капилляров миокарда. Криостатный срез, ЭМБ. 4 года после трансплантации. Метод прямой иммунофлюоресценции. Об. ×40

Картину острого гуморального отторжения за период наблюдения нередко отмечали не только в раннем послеоперационном периоде, но и через несколько лет после трансплантации. Согласно нашим наблюдениям, наиболее критичным в отношении развития криза отторжения гуморального типа является первый год после трансплантации сердца, однако риск его возникновения сохраняется на протяжении всей жизни трансплантата. Данное наблюдение нашло подтверждение в работах зарубежных авторов [24].

Иммуноморфологическая картина длительно функционирующего аллотрансплантата сердца имеет свои особенности. Значительные промежутки между плановыми биопсиями снижают вероятность обнаружения картины отторжения на пике ее развития. В этих случаях нередко удавалось выявлять гранулярные отложения иммуноглобулинов и компонента в зоне капилляров миокарда (рис. 6).

Это объясняется тем, что иммунные комплексы подвергаются распаду, а эндотелий в процессе регенерации освобождается от балласта. С поверхности эндотелия иммунные комплексы попадают в базальную мембрану капилляров и в интерстиций миокарда, далее благодаря движению тканевой жидкости могут накапливаться в сарколемме кардиомиоцитов, где и обнаруживаются при исследовании [2]. Такую картину расценивали как исход криза отторжения.

Фибрин при длительной функции трансплантата часто обнаруживали в виде мелкогранулярного преципитата в просвете сосудов миокарда либо в составе сформировавшегося тромба. Нередко при исследовании ЭМБ длительно функционирующего трансплантата в интима мелких артерий выявляли C4d-компонента комплемента при отсутствии последнего на эндотелии капилляров (рис. 7).

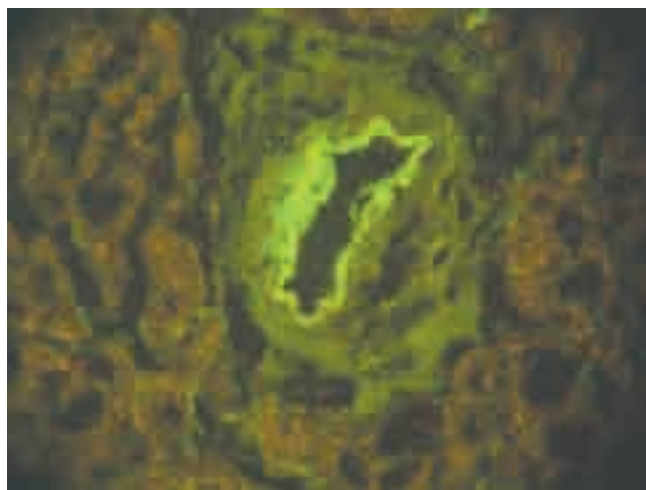


Рис. 7. Фиксация C4d-компонента комплемента в интима интрамиокардиальной ветви коронарной артерии. Криостатный срез, ЭМБ. 6 лет после трансплантации. Метод непрямой иммунофлюоресценции. Об. ×40

Данный факт может служить подтверждением того, что гуморальная реакция приобретает хронический, «ревмоподобный» характер и, безусловно, вносит вклад в развитие такого серьезного осложнения, как болезнь коронарных артерий трансплантата.

На материале 508 эндомикардиальных биопсий 50 больных, оперированных в НИИТиИО в период с 1988-го по 2001 г., был проведен анализ соотношения признаков отторжения гуморального и клеточного типов. Признаки какого-либо из типов отторжения разной степени выраженности были отмечены в 457 биоптатах. Изолированное гуморальное отторжение обнаружено в материале 29 ЭМБ (7%); изолированное клеточное отторжение – в 18 биоптатах (4%); в 410 биоптатах (79%) выявлены признаки отторжения смешанного типа, и в 51 (10%) биоптате признаки отторжения отсутствовали. В 175 биоптатах признаки отторжения (гуморального или клеточного типов) были умеренными или выраженными – не менее 2-й степени. Выяснилось, что в случае смешанного отторжения степень выраженности гуморальной и клеточной реакции не совпадает: при выраженной клеточной инфильтрации миокарда выявляли, как правило, лишь незначительную фиксацию иммуноглобулинов и комплемента. И наоборот, интенсивная фиксация иммуноглобулинов сочетается со слабой клеточной реакцией.

Таким образом, отмечено, что при длительной функции трансплантата происходит усиление роли гуморального фактора по сравнению с клеточным: выраженные и умеренные признаки гуморального отторжения (степень 2–3) встречались в 68% случаев, тогда как клеточная инфильтрация при этом не превышала степень 1В.

В НИИТиИО сравнительная оценка результатов иммуногистохимического анализа и данных коронароангиографии проводилась на группе из 47 человек с аллотрансплантатом сердца [Куприянова, 2005]. Поражения коронарных артерий, по данным ангиографии, были обнаружены у 24 человек. У 5 пациентов сосудистые изменения были выявлены на вскрытии. 4 из этих 5 больных имели на протяжении жизни значительное количество эпизодов выраженного гуморального отторжения. У одного больного гуморальная реакция не превышала степень 1. Из 29 реципиентов с БКА, выявленной ангиографически либо на вскрытии, 22 пациента (76%) имели умеренные или выраженные иммуногистохимические признаки гуморального отторжения еще до появления ангиографически видимых изменений. При этом только у 13 больных на протяжении всего периода наблюдения выявляли признаки клеточного отторжения степени 2–3В. У 7 пациентов при исследовании биоптатов обнаруживали слабую гуморальную реакцию.

Сроки ангиографического выявления болезни коронарных артерий у обследованных пациентов варьировали от 5 месяцев до 15 лет после трансплантации. С целью выяснения возможной связи между временем обнаружения стенозов и сроками выявления иммуногистохимических признаков гуморального отторжения у данной группы больных проследили время появления признаков отторжения.

13 реципиентов демонстрировали иммуноморфологические признаки гуморального отторжения уже в раннем посттрансплантационном периоде (первые 8 недель после пересадки). Ангиографически регистрируемый стеноз у таких больных развивался в среднем в течение 3 лет. У 9 пациентов из 22 признаки гуморального отторжения впервые стали отмечать только в позднем посттрансплантационном периоде. Ангиографические изменения у таких больных выявляли в среднем через 5,5 года после трансплантации. Таким образом, прослеживается тенденция более быстрого появления стенозов коронарных артерий трансплантата у пациентов с ранними проявлениями гуморальной реакции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги двадцатилетней работы по исследованию ЭМБ с целью мониторинга и анализа признаков гуморального отторжения у больных с аллотрансплантатом сердца, можно сделать следующие выводы.

Морфологический диагноз острого отторжения гуморального типа с уверенностью можно ставить лишь в том случае, когда наряду с морфологическими изменениями удастся выявить полные иммунные комплексы, фиксированные в стенках капилляров и артериол миокарда. Учитываются также дополнительные признаки, сопровождающие гуморальный процесс: усиление экспрессии HLA-DR антигенов на эндотелии капилляров и наличие фибрина в стенках сосудов миокарда.

Наиболее критичным в отношении развития криза отторжения гуморального типа является первый год после трансплантации сердца, однако риск возникновения сохраняется на протяжении всей жизни трансплантата.

В большинстве исследованных биоптатов (79%) выявляли признаки отторжения смешанного типа, при этом степень выраженности гуморальной и клеточной реакции не совпадала: при выраженной клеточной инфильтрации миокарда (степень 3А–3В) отмечали, как правило, лишь незначительную фиксацию иммуноглобулинов и комплемента. И наоборот, интенсивная фиксация иммуноглобулинов (степень 2–3) сочеталась со слабой клеточной реакцией (степень 1А–1В). При длительной функции трансплантата происходит усиление роли гуморального фактора по сравнению с клеточным.

Перманентное выявление в тканях аллотрансплантата сердца иммуногистохимических признаков отторжения гуморального типа позволяет сделать вывод о ревмоподобном процессе, протекающем с обострениями на протяжении всего периода жизни трансплантата. В данный процесс вовлекаются все звенья сосудистого русла аллотрансплантата сердца (капилляры, артериолы, артерии). С иммунологической точки зрения постоянное присутствие признаков отторжения гуморального типа подтверждает важную роль гуморального компонента в качестве патогенетического фактора в развитии болезни сосудов трансплантата. Единственным способом проверки правильности такого предположения является исключение или ослабление гуморального фактора путем систематического использования соответствующей терапии, включающей аферезные методы [5, 6, 12, 18].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белецкая Л.В., Баранова Ф.С., Куприянова А.Г. и др. C4d-компонент комплемента как один из маркеров отторжения гуморального типа // Вестник трансплант. и искусств. органов. 2003. № 4. С. 72–77.
2. Белецкая Л.В., Куприянова А.Г., Кормер А.А. и др. Ревмоподобное течение отторжения гуморального (сосудистого) типа при аллотрансплантации сердца // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Т. 142. № 9. С. 337–340.
3. Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Баранова Ф.С. и др. Анализ соотношения признаков отторжения гуморального и клеточного типов при длительном функционировании аллотрансплантата сердца // Вестник трансплант. и искусств. органов. 2002. № 1. С. 28–35.
4. Куприянова А.Г. Иммуноморфологические признаки отторжения гуморального типа в разные периоды после аллотрансплантации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
5. Мебония Н.З., Морозов Б.Н., Остроумов Е.Н. и др. Применение плазмафереза в лечении болезни коронарных артерий пересаженного сердца и оценка его эффективности // Вестник трансплант. и искусств. органов. 2009. № 2. С. 25–28.
6. Морозов Б.Н., Остроумов Е.Н., Могирева И.А. и др. Влияние программного плазмафереза на региональную функцию миокарда левого желудочка пересаженного сердца // Вестник трансплант. и искусств. органов. 2002. № 3. С. 39–40.
7. Шумаков В.И. (ред.). Трансплантология. М.: Медицина – Тула: Репроникс Лтд, 1995. 391 с.
8. Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Белецкая Л.В. Отторжение гуморального типа при аллотрансплантации сердца. Тверь: Триада, 2003. 183 с.
9. Beletskaya L.V., Baranova F.S., Khalimova Z.A. et al. Immunohistochemical investigation of the heart allograft myocardium (1991–1998). Russian J. of Immunology. 2000. № 5. P. 33–38.
10. Beletskaya L.V., Kupriyanova A.G., Baranova F.S. C4d-complement component as one of the humoral rejection marker. J. Heart and Lung Transplantation. 2005. Vol. 24 (8). P. 1125–1126.
11. Book W.M., Kelley L., Gravanis M.B. Fulminant mixed humoral and cellular rejection in cardiac transplant recipient: a review of the histologic findings and literature // J. Heart Lung Transplant. 2003. Vol. 22. № 5. P. 604–607.
12. Dzemeshevich S., Ragimov A., Mikhaylov Y. et al. Plasmapheresis in the treatment of posttransplant cardiomyopathy // Artif. organs. 1998. № 22. P. 197–202.
13. Hammond E.H., Yowell R., Nunoda Sh. et al. Vascular (humoral) rejection in heart transplantation: pathologic observation and clinical implication // J. heart lung transplant. 1989. № 8. P. 430–443.
14. Hammond E.H., Hansen J.K., Spenser L.S. et al. Immunofluorescence of endomyocardial biopsy specimens: method and interpretation // J. Heart Lung Transplant. 1993. № 12. P. 115–124.
15. Hammond E.H., Stehlik J., Snow G. Utility of Histologic Parameters in Screening for Antibody-Mediated Rejection of Cardiac Allograft: A Study of 3170 Biopsies // J. Heart Lung Transplant. 2005. № 24. P. 2015–2021.
16. Malafa M., Mancini M.C., Myles J.L. et al. Successful treatment of acute humoral rejection in heart transplant patient // J. Heart Lung Transplant. 1992. № 11. P. 486–491.
17. Mehra M.R., Kobashigawa J.A. Advances in Heart and Lung Transplantation 2004: Report From the 24th International Society for Heart and Lung Transplantation Annual Meeting, San Francisco, April 21–24, 2004 // J. Heart Lung Transplant. 2004. Vol. 23. № 8. P. 925–930.
18. Olsen S.L., Wagoner L.E., Hammond E.H. et al. Vascular rejection in heart transplantation: clinical correlation, treatment options and future consideration // J. Heart Lung Transplant. 1993. № 12. P. 135–142.
19. Platt J.L. C4d and the fate of organ allografts // J. Am. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 13. P. 2419–2002.
20. Shumakov V.I., Beletskaya L.V., Baranova F. et al. Evidence for antibody and immunocomplex deposition in heart transplantation: a report of three cases // J. Heart Lung Transplant. 1992. № 11. P. 1209–1212.
21. Sibley R.K. Pathology and immunopathology of solid organ graft rejection // Transplantation proceed. 1981. Vol. 21. P. 14–17.
22. Smith R.N., Broussides N., Grazette L. et al. C4d deposition in cardiac allografts correlates with alloantibody // J. Heart Lung Transplant. 2005. Vol. 24. № 9. P. 1202–1210.
23. Stewart S., Winters G.L., Fishbein M.C. et al. Revision of the 1990 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection // J. Heart Lung Transplant. 2005. Vol. 24. № 11. P. 1710–1720.
24. Takemoto S., Zeevi A., Feng S. et al. A national conference to assess antibody mediated rejection in solid organ transplantation // Am. J. Transplant. 2004. 4. P. 1–9.
25. Taylor D.O., Yowell R.L., Kfoury A.G. Allograft coronary artery disease: clinical correlations with circulation anti-HLA antibodies and the immunopathologic pattern of vascular rejection // J. Heart Lung Transplant. 2000. Vol. 19. № 6. P. 518–521.
26. Valentine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management // J. Heart Lung Transplant. 2004. Vol. 23. №5 (Suppl.). P. 187–193.