

УСКОРЕННОЕ ГУМОРАЛЬНОЕ ОТТОРЖЕНИЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА СЕРДЦА

*Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Зайденов В.А., Ильинский И.М., Можейко Н.П.,
Татиевская З.В., Шумаков Д.В.*

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

В статье приводится случай ускоренного отторжения аллотрансплантата сердца с подробным описанием морфологических и иммуногистохимических особенностей, выявленных при исследовании эндомикардиального биоптата и миокарда аллотрансплантата, удаленного при аутопсии.

Ключевые слова: аллотрансплантат сердца, ускоренное гуморальное отторжение, антитело-обусловленное отторжение, иммунофлюоресценция.

ACCELERATED HUMORAL (ANTIBODY-MEDIATED) REJECTION OF THE CARDIAC ALLOGRAFT (A CASE REPORT)

*Kupriyanova A.G., Beletskaya L.V., Zaidenov V.A., Iljinsky I.M., Mogeiko N.P.,
Tatievskaya Z.V., Shumakov D.V.*

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

In the article there is described the case of the accelerated humoral (antibody-mediated) rejection of the cardiac allograft with morphologic and immunohistochemical details revealed at the investigation of the endomyocardial biopsy and myocardial autopsy.

Key words: cardiac allograft, accelerated humoral rejection, antibody-mediated rejection, immunofluorescence.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время современные режимы иммуносупрессивной терапии позволяют эффективно предупреждать и купировать кризы отторжения клеточного типа [5]. На фоне этих успехов проблема гуморальной иммунной реакции организма реципиента в ответ на внедрение чужеродных антигенов, в частности аллотрансплантата сердца, приобретает наибольшую актуальность. Известно, что данный тип отторжения тяжело поддается терапии, связан с плохим прогнозом для функции трансплантата, ускоренным развитием болезни коронарных артерий пересаженного сердца, а также нередко приводит к смерти реципиента [8, 14, 20, 22].

За последние двадцать лет были достигнуты значительные успехи в понимании этиологии данного осложнения. Гуморальное отторжение развивается вследствие появления антител, направленных прежде всего к антигенам гистосовместимости донора.

Антитела могут появляться в процессе жизни реципиента в результате гемотрансфузий, повторных трансплантаций, а у женщин – в результате беременности, либо возникают *de novo* после пересадки органа. Кроме того, показана роль антител, направленных к антигенам эндотелия сосудов [7], системе ABO [19], сердечному миозину и виментину [16, 18, 25]. Несмотря на это, проблема постановки диагноза гуморального отторжения остается актуальной, диагностические критерии и их интерпретация широко обсуждаются. Согласно рекомендациям Международного общества по трансплантации сердца и легких (ISHLT), сначала предлагается оценивать морфологическую картину эндомикардиальной биопсии и только при наличии признаков гуморального отторжения проводить дальнейшее иммуногистохимическое исследование. Однако в работе Е.Н. Hammond с соавт. (2005) на материале более 3000 эндомикардиальных биоптатов

Статья поступила в редакцию 29.03.11 г.

Контакты: Куприянова Анна Геннадиевна, к. м. н., научный сотрудник лаборатории трансплантационной иммунологии.
Тел. 8-916-353-76-06, **e-mail:** annak2003@bk.ru

была продемонстрирована неэффективность данного подхода, так как в результате недостаточной специфичности такого морфологического показателя, как набухание эндотелия, с одной стороны, и недостаточной чувствительности такого показателя, как внутрисосудистое скопление макрофагов, – с другой, велика вероятность ложноотрицательного результата.

По своему характеру гуморальное отторжение, как и клеточное, может быть сверхострым, ускоренным и острым. Кроме того, аллотрансплантат неизбежно подвергается воздействию хронического отторжения, патогенез и морфогенез которого остаются дискуссионными.

В настоящее время достаточно подробно описано сверхострое отторжение [24], подавляющая часть работ посвящена острому отторжению, и лишь незначительное число исследований касается ускоренного отторжения [12, 14]. Скорее всего, часть случаев не распознается клиницистами, так как в течение первой недели после пересадки (ускоренное отторжение может развиваться в период от 24 ч до 7 дней после операции) велик риск развития неиммунных осложнений со сходными клиническими проявлениями [10]. В связи с этим своевременная и правильная постановка диагноза необходима для выбора адекватной тактики лечения пациента. Следует отметить, что работы, в которых бы подробно рассматривалась морфологическая и иммуногистохимическая картина данного осложнения, в доступной нам литературе не встречались. Приводим случай ускоренного отторжения аллотрансплантата сердца с подробным описанием морфологических и иммуногистохимических особенностей, выявленных при исследовании эндомикардиального биоптата и миокарда аллотрансплантата, удаленного при аутопсии.

Больная М. 49 лет поступила в ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова с диагнозом «идиопатическая гипертрофическая кардиомиопатия». Второго ноября 2010 г. ей была выполнена ортотопическая аллотрансплантация сердца. Лимфоцитотоксический тест на выявление предрасполагающих антител к антигенам донора (PRA) не выполнялся. Больная была экстубирована в операционной и переведена в отделение реанимации с удовлетворительными показателями центральной гемодинамики (ЧСС – 105, АД – 145/83, ДЗЛК – 7, ДЛА – 43/28/19, СВ/СИ – 8,0/4,5) на инфузии адреналина в дозе 27 нг/кг/мин и добутрекса – 8 мкг/кг/мин. Исходно у больной отмечалась легочная гипертензия (ДЛА 35/22), требующая применения периферических вазодилататоров. До восьмого ноября 2010 г. пациентка находилась в стабильном состоянии в отделении реанимации, где в плановом порядке была выполнена эндомикардиальная биопсия, за-

тем больная переведена в отделение сердечной хирургии и вспомогательного кровообращения в удовлетворительном состоянии. Гемодинамика поддерживалась инфузией добутрекса 2,9 мкг/кг/мин. Проводилась плановая иммуносупрессивная терапия: програф 1,0 мг × 2 р/д, майфортик 720 мг × 2 р/д, метипред 8 мг × 2 р/д, вводился вазопростан 3,3 нг/кг/мин.

На следующий день, в 7.15 у больной появилась выраженная одышка с последующей потерей сознания и остановкой кровообращения. Были начаты реанимационные мероприятия, пациентка переведена в отделение реанимации, где удалось восстановить сердечную деятельность. Гемодинамику поддерживали инфузией адреналина – 82 нг/кг/мин, добутрекса – 5,7 мкг/кг/мин. На этом фоне АД – 110/65, ЦВД – 8, ЧСС – 142 уд. в мин. На ЭКГ выявлены острые очаговые изменения по передней перегородочной, верхушечной, боковой стенкам. В 11 ч отмечена постепенно нарастающая гипотония, сопровождавшаяся брадикардией. В связи с этим начаты реанимационные мероприятия в полном объеме, продолжавшиеся в течение 50 мин, без эффекта. В 12.10 констатирована смерть.

МЕТОДЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Эндомикардиальный биоптат и материал аллотрансплантата сердца, полученный при аутопсии, для гистологического исследования фиксировали в нейтральном формалине, заливали в парафин и окрашивали гематоксилином / эозином и трихромом по Массону. Оценку гуморального отторжения проводили на криостатных препаратах с помощью прямого и непрямого метода иммунофлюоресценции. Подробное описание методики представлено нами ранее [1, 2].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Морфологических признаков гуморального отторжения (резкое набухание и активация эндотелия сосудов; периваскулярный круглоклеточный инфильтрат и внутрисосудистое скопление макрофагов) в эндомикардиальном биоптате выявлено не было. При гистологическом исследовании трех фрагментов миокарда обнаружена умеренная активация эндотелия сосудов, что часто встречается в биоптатах раннего посттрансплантационного периода. Кроме того, имела место диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция мононуклеарными клетками без повреждения кардиомиоцитов, что соответствовало диагнозу «острое клеточное отторжение 1В», согласно

Станфордской классификации 1990 г. (рис. 1). Данная степень отторжения, как известно, не требует проведения пульс-терапии.

Однако при иммунофлюоресцентном исследовании биоптата были обнаружены выраженные признаки гуморального отторжения: тотальная фиксация C3d и C4d (рис. 2, А, Б) компонентов комплемента в стенках капилляров и артериол миокарда, а также фиксация IgG в стенках значительного числа капилляров (рис. 3).

Кроме того, в зоне капилляров была отмечена фиксация субкласса иммуноглобулина G – IgG3. Иммуноглобулин класса M выявлен в небольшом количестве, преимущественно в виде тонких, нежных отложений на поверхности отдельных эндотелиальных клеток (рис. 4).

Такое явное преобладание IgG-антител было расценено как свидетельство развития вторичного иммунного ответа. Были также обнаружены крупные очаги линейной фиксации фибрина в стенках капилляров миокарда с выпадением в интерстиций, что является свидетельством повреждения сосудистой стенки [3] (рис. 5).

На основании иммунофлюоресцентного исследования был поставлен диагноз гуморального отторжения (AMR-I).

Исследование миокарда аллотрансплантата (аутопсийный материал) подтвердило поставленный диагноз. В левом желудочке были выявлены множественные васкулиты с инфильтрацией стенок мононуклеарными клетками и/или наличием их в просвете сосудов (рис. 6, 7), в просвете ряда сосудов обнаружены стазы крови и свежие рыхлые тромбы (рис. 8).

Помимо лимфоцитов и макрофагов, которые являются маркерами острого гуморального отторжения, в составе клеточных элементов было обнаружено значительное количество плазматических клеток разной степени зрелости. Кроме того, в зонах интерстициального инфильтрата также были обнаружены плазматические клетки, находящиеся на разных стадиях созревания: от плазмобластов до плазмочитов (рис. 9).

При иммунофлюоресцентном исследовании левого желудочка, так же, как и при исследовании эндомиокардиальной биопсии, была обнаружена развернутая картина тяжелого гуморального отторжения: фиксация компонентов комплемента на эндотелии всех капилляров, артериол, артерий и вен. Причем в значительной части артерий отмечали явления эндотелиоза (рис. 10, 11).

Помимо фиксации иммуноглобулина G в стенках растянутых капилляров и артериол миокарда, как это было при исследовании материала биопсии, в миокарде левого желудочка выявляли обширные участки кардиомиоцитов, пропитанных

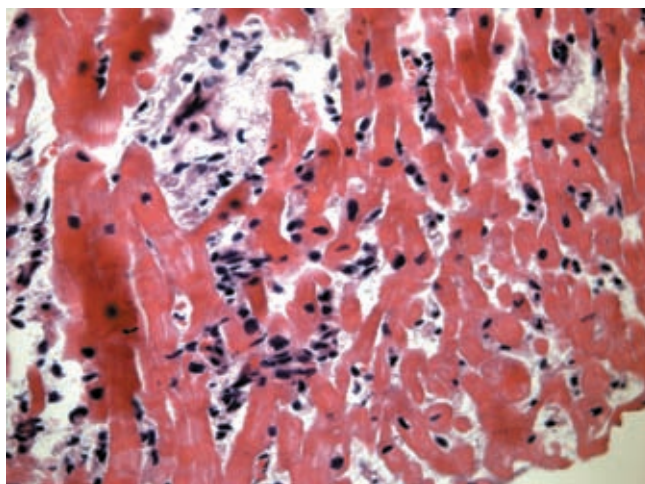


Рис. 1. Эндомиокардиальная биопсия на шестые сутки после трансплантации сердца. Лимфоидноклеточная инфильтрация в интерстиции миокарда. Острое отторжение 1в. Окраска гематоксилином и эозином. ×400

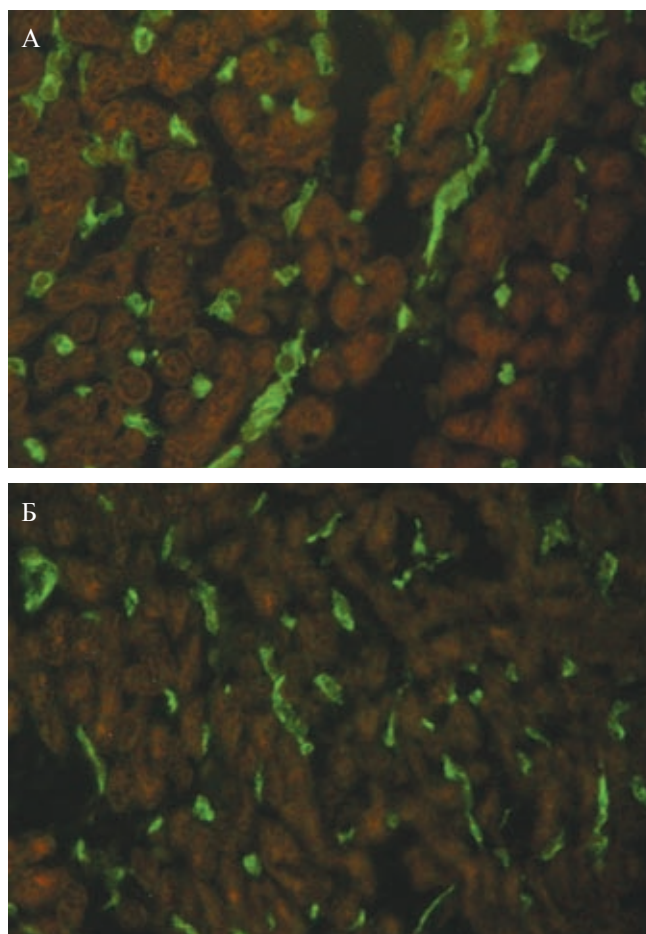


Рис. 2. Эндомиокардиальная биопсия. Шестые сутки после аллотрансплантации сердца. А) Фиксация C3d-компонента комплемента в стенках капилляров и артериол миокарда. Криостатный срез. Прямой метод иммунофлюоресценции. Б) Фиксация C4d-компонента комплемента в стенках капилляров миокарда. Криостатный срез, непрямой метод иммунофлюоресценции. ×400

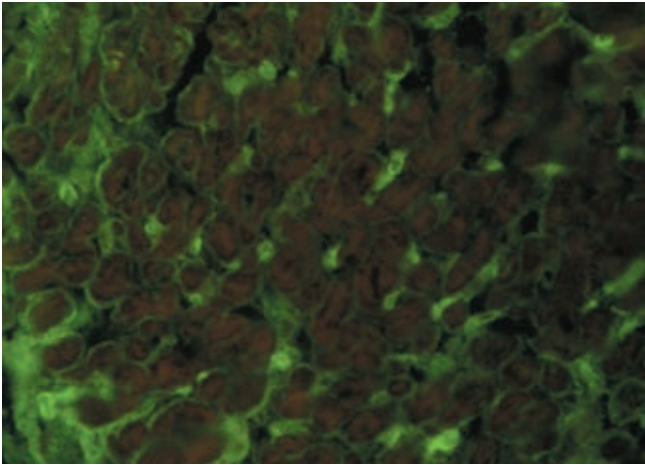


Рис. 3. Эндомиокардиальная биопсия. Шестые сутки после аллотрансплантации сердца. Фиксация IgG в стенках капилляров миокарда. Криостатный срез, прямой метод иммунофлюоресценции. $\times 400$

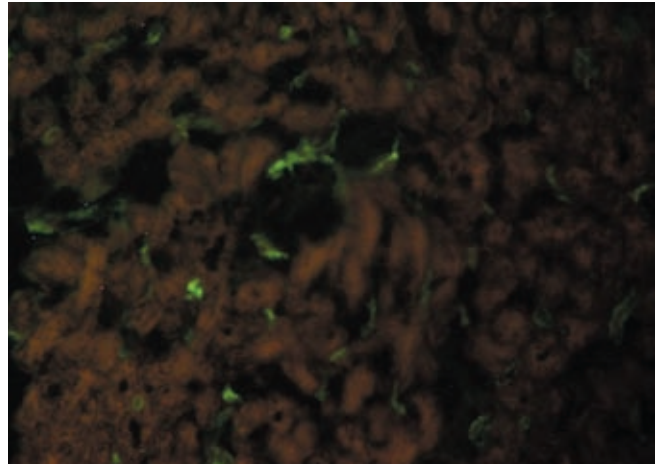


Рис. 4. Эндомиокардиальная биопсия. Шестые сутки после аллотрансплантации сердца. Фиксация IgM на эндотелии капилляров миокарда. Криостатный срез, прямой метод иммунофлюоресценции. $\times 400$

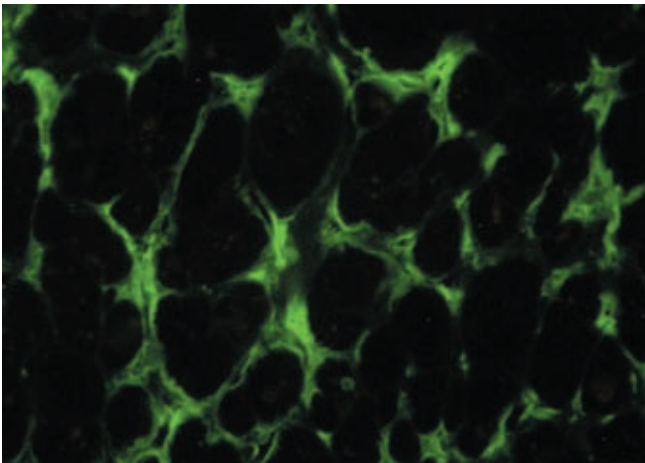


Рис. 5. Эндомиокардиальная биопсия. Шестые сутки после аллотрансплантации сердца. Пропитывание стенок капилляров фибрин-фибриногеном с выпадением в интерстиций. Криостатный срез, прямой метод иммунофлюоресценции. $\times 400$

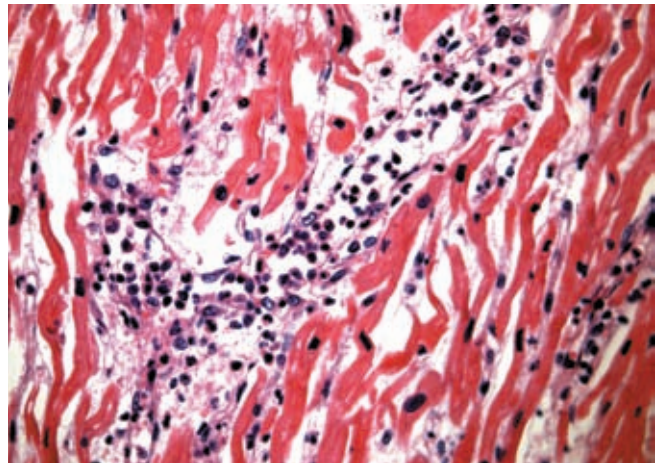


Рис. 6. Миокард аллотрансплантата (секционный материал). Воспалительная инфильтрация в стенке сосудов миокарда. Скопление мононуклеарных клеток в просвете сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

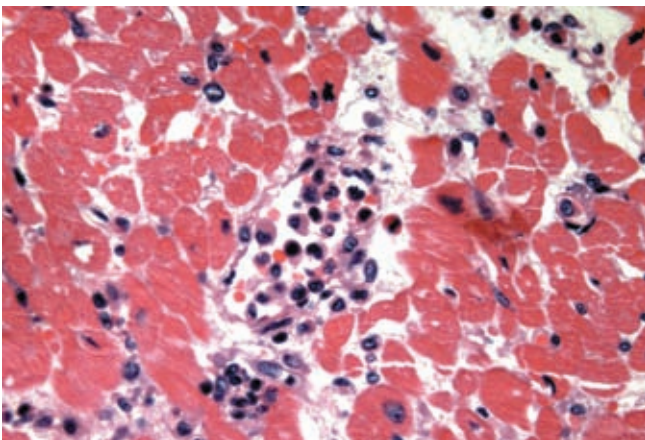


Рис. 7. Миокард аллотрансплантата (секционный материал). Скопление мононуклеарных клеток в просвете сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

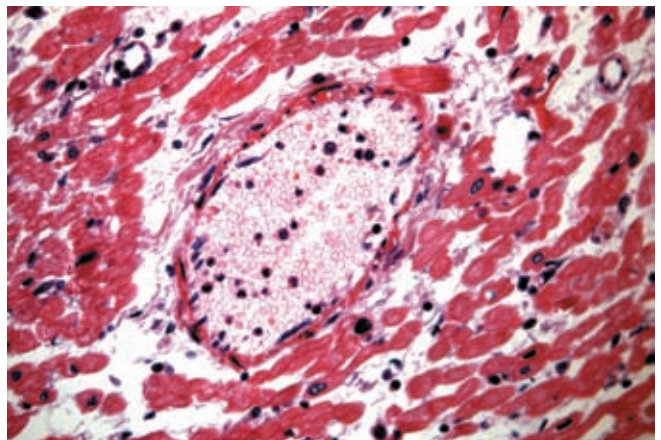


Рис. 8. Миокард аллотрансплантата (секционный материал). Свежий тромб, обтурирующий просвет артерии. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

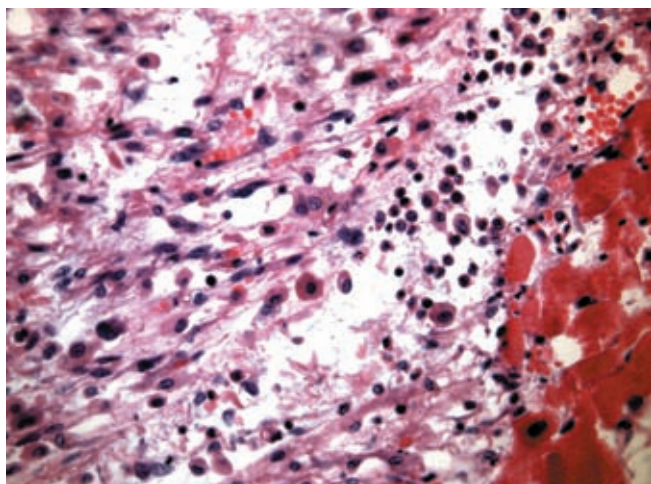


Рис. 9. Миокард аллотрансплантата (секционный материал). Инфильтрация интерстиция мононуклеарными клетками, преимущественно макрофагами и клетками плазматического ряда. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

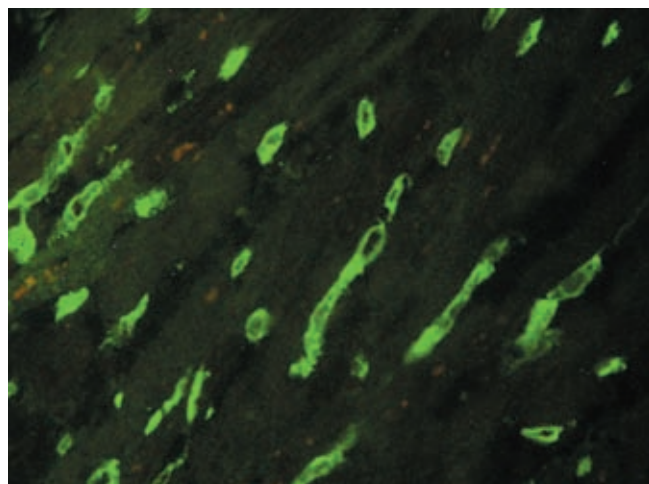


Рис. 10. Миокард аллотрансплантата (секционный материал). Фиксация C3d-компонента комплемента в стенках капилляров и артериол миокарда. Прямой метод иммунофлюоресценции. Криостатный срез. $\times 400$

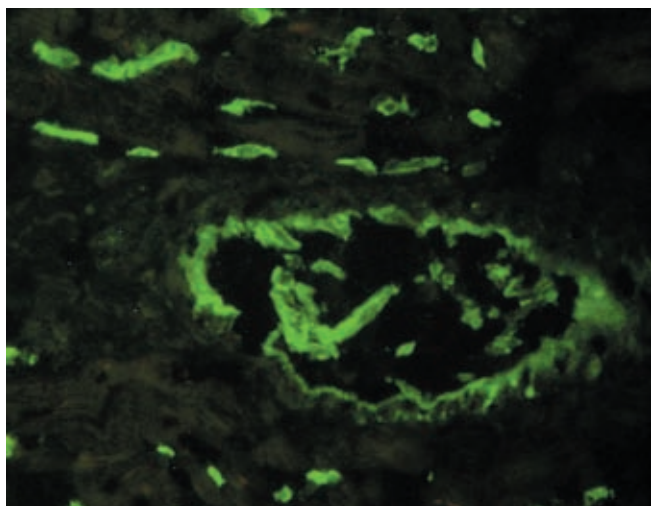


Рис. 11. Миокард аллотрансплантата (секционный материал). Фиксация C4d-компонента комплемента в интима и на эндотелии артерии, в стенках капилляров и артериол миокарда. Явление эндотелиоза. Непрямой метод иммунофлюоресценции. Криостатный срез. $\times 400$

иммуноглобулином данного класса. Этот факт является следствием нарушения проницаемости клеточной мембраны и неизбежно ведет к гибели клетки (рис. 12).

Иммуноглобулин М выявляли на эндотелии капилляров лишь в небольшом количестве, что не характерно для реакции, развивающейся по типу первичного иммунного ответа. В частности, в своих предыдущих работах, посвященных обобщению результатов исследования значительного количества материала эндомикардиальных биоптатов реципиентов сердца, мы отмечали, что острое гуморальное отторжение в подавляющем числе случа-

ев характеризуется появлением прежде всего анти-тел именно IgM-класса, фиксированных в стенках капилляров миокарда [1]. Следует отметить, что в данном случае, несмотря на небольшое количество фиксированного иммуноглобулина класса М, при исследовании аутопсийного материала было обнаружено довольно много плазматических клеток, содержащих IgM (рис. 13).

Напряженность иммунной реакции подтверждалась также выраженной экспрессией антигенов гистосовместимости первого и второго классов на эндотелии сосудов миокарда, выявленной при обработке тканей левого желудочка соответствующими антителами (рис. 14).

Обработка препаратов антителами против CD68 – маркера макрофагов – позволила визуализировать значительное количество макрофагальных элементов, сконцентрированных в просвете интрамуральных сосудов разного калибра, что является одним из признаков гуморального отторжения (рис. 15).

Фибрин в тканях левого желудочка выявляли как в виде линейной фиксации в стенках капилляров, так и в виде мелкогранулярного преципитата в просвете сосудов. При иммунофлюоресцентном исследовании тканей правого желудочка были обнаружены сходные изменения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное наблюдение ускоренного отторжения аллотрансплантата сердца с подробным описанием результатов исследования биопсийного и аутопсийного материала подтверждает представление о том, что иммунный ответ сенсibili-

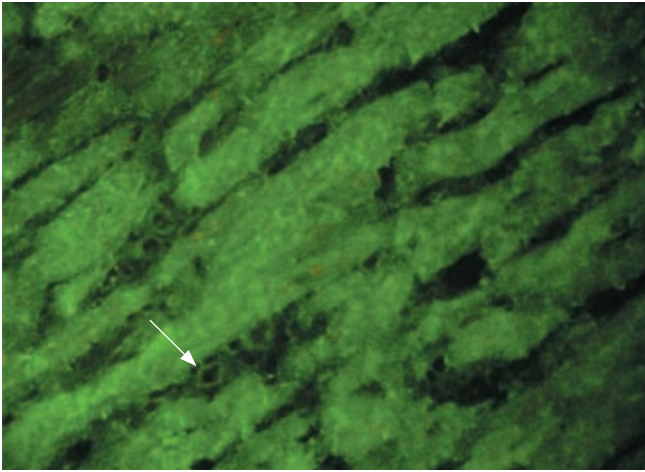


Рис. 12. Миокард аллотрансплантата (секционный материал). Пропитывание кардиомиоцитов иммуноглобулином класса G. Фиксация IgG в стенках растянутых капилляров миокарда (стрелка). Прямой метод иммунофлюоресценции. Криостатный срез. $\times 400$

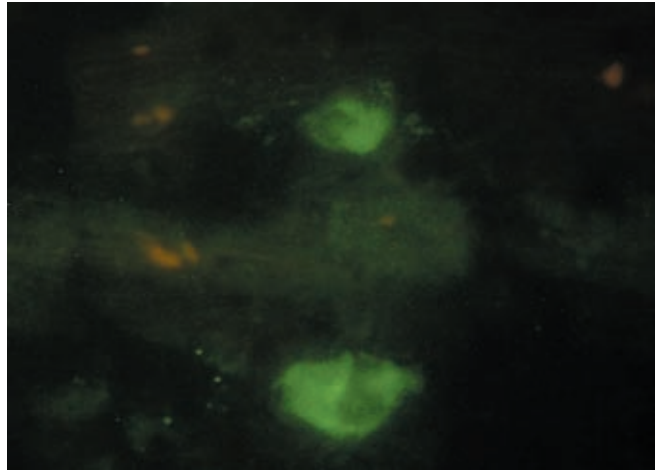


Рис. 13. Миокард аллотрансплантата (секционный материал). Плазматические клетки, синтезирующие IgM. Прямой метод иммунофлюоресценции. Криостатный срез. $\times 1000$

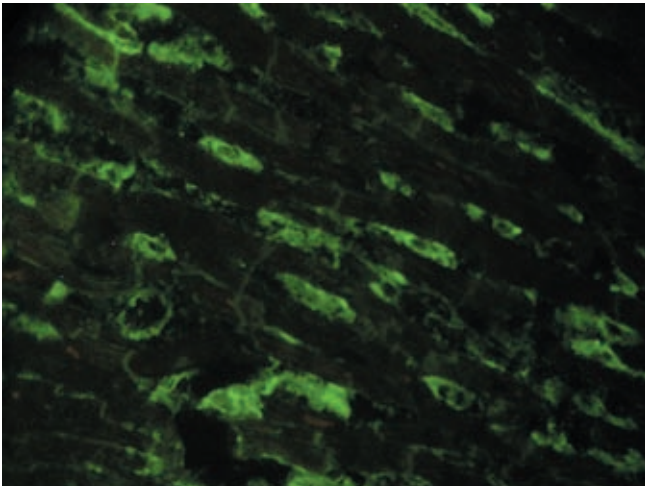


Рис. 14. Миокард аллотрансплантата (секционный материал). Выраженная экспрессия HLA-DR-антигенов на эндотелии капилляров и артериол миокарда. Непрямой метод иммунофлюоресценции. Криостатный срез. $\times 400$

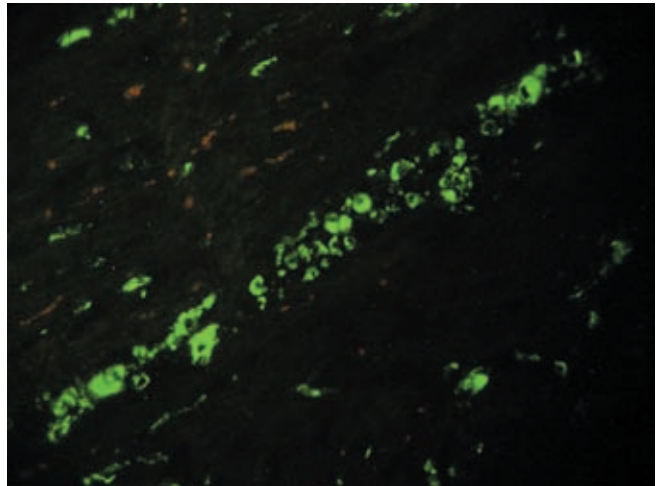


Рис. 15. Миокард аллотрансплантата (секционный материал). Выраженная реакция анти-CD-68-антител с мононуклеарными клетками инфильтрата в просвете сосуда. Непрямой метод иммунофлюоресценции. Криостатный срез. $\times 400$

зированной организма характеризуется быстрой развитием иммунной реакции, широким репертуаром гуморальных механизмов, задействованных в процессе отторжения, а также стремительным нарастанием дисфункции трансплантата. В частности, наличие большого количества фиксированного C3d-компонента комплемента на эндотелии капилляров и артериол свидетельствует о тяжести реакции отторжения. В отличие от C4d-компонента, который не обладает ферментативной активностью и является лишь свидетелем активации каскада комплементзависимого цитолиза, C3d-фрагмент помимо ферментативного участия в реакциях каскада комплемента вносит дополнительный вклад в ак-

тивацию В-клеток [4, 6, 13, 15]. В результате этого формируется положительная обратная связь и происходит многократное усиление повреждающего эффекта, так называемая «feedback loop» [17, 26]. Этот факт подтверждается рядом работ, в которых продемонстрировано, что обнаружение одновременной фиксации C3d и C4d в капиллярах миокарда при мониторинге гуморального отторжения характеризуется более выраженными проявлениями дисфункции трансплантата и худшим прогнозом [21, 23]. Выраженность иммунного ответа в нашем наблюдении подтверждается также обнаружением фиксированных в миокарде антител, относящихся к разным классам: от большого количества

«поздних» высокоспецифичных и высокоаффинных IgG-антител до появления небольшого количества «ранних» IgM-антител. Причем количество IgM-антител, скорее всего, слабо коррелирует с силой иммунного ответа, так как для активации каскада комплемента по классическому пути благодаря пентамерной форме IgM достаточно всего одной молекулы данного класса иммуноглобулина. Кроме того, в пуле антител у реципиентки обнаружены фиксированные на эндотелии капилляров IgG3-антитела, которые, как известно, обладают наилучшей способностью запускать каскад системы комплемента.

Повреждающий эффект при кризе гуморального отторжения может реализовываться не только посредством комплементзависимого цитолиза. В частности, антитела способны стимулировать антителозависимый цитолиз, присоединяясь к антигенам-мишеням посредством Fc-участков и привлекая эффекторные клетки (NK-клетки, нейтрофилы, макрофаги), имеющие на своей поверхности рецепторы к данным Fc-фрагментам [11]. Косвенным подтверждением реализации данного пути в нашем наблюдении является обнаружение в миокарде левого желудочка обширных участков кардиомиоцитов, пропитанных иммуноглобулином класса G, что, как упоминалось выше, является следствием повреждения целостности цитоплазматической мембраны клетки и неизбежно ведет к ее гибели. Этот этап повреждения кардиомиоцитов еще не проявляется некротическими изменениями и не заметен при морфологическом исследовании препарата. Однако функция клетки, в частности способность к сокращению, страдает и при достаточно большом количестве таких кардиомиоцитов проявляется дискинезией миокарда.

С практической точки зрения важным наблюдением является тот факт, что при морфологическом исследовании эндомикардиальной биопсии изменений, характерных для гуморального отторжения, выявлено не было. Скорее всего, при стремительном гуморальном ответе морфологические изменения не успевают развиться в полной мере. Это совпадает с мнением Е.Н. Hammond с соавторами (2005), в работе которых была продемонстрирована недостаточная чувствительность общепринятых гистологических методов исследования и необходимость применения иммунофлюоресцентного метода при постановке диагноза гуморального отторжения. Несоответствие гистологической картины миокарда межжелудочковой перегородки (эндомикардиальные биопсии выполняются со стороны правого желудочка сердца) тем изменениям, которые обнаруживаются при исследовании левого желудочка (аутопсийный материал), уже отмечалось нашими патологами. Данный факт требует дальнейше-

го наблюдения и всестороннего изучения специалистами разных направлений, занимающимися трансплантацией сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на тщательном анализе представленного случая ускоренного отторжения, можно заключить, что при оценке эндомикардиальной биопсии иммунофлюоресцентное исследование должно проводиться параллельно с гистологическим, так как для постановки диагноза гуморального отторжения метод иммунофлюоресценции обладает значительно большей чувствительностью и специфичностью.

Ускоренное отторжение развивается в течение первых дней после аллотрансплантации сердца, характеризуется выраженным иммунным ответом и следующими иммуногистохимическими особенностями: одновременной фиксацией C3d- и C4d-компонентов комплемента в стенках капилляров миокарда, фиксацией в той же локализации иммуноглобулинов, относящихся к разным классам, а также проникновением иммуноглобулина в цитоплазму значительного числа кардиомиоцитов. Клеточный инфильтрат, выявляемый в интерстиции миокарда при гистологическом исследовании, помимо наличия лимфоидных и макрофагальных элементов характеризуется присутствием плазматических клеток, находящихся на разных стадиях созревания. Сходная картина наблюдалась и при исследовании внутрисосудистого скопления клеток.

Для данного типа отторжения характерно стремительное развитие дисфункции трансплантата, что особенно важно с практической точки зрения.

Следует подчеркнуть также, что больным, нуждающимся в трансплантации сердца и находящимся в листе ожидания, необходимо проводить исследование на выявление предсуществующих антител к антигенам донора. Особенно это актуально для женщин-реципиентов, так как данная категория больных находится в группе риска в отношении развития кризов отторжения (как гуморального, так и клеточного типов). В случае подозрения на развитие ускоренного криза отторжения необходимо выполнять экстренную эндомикардиальную биопсию. Клиницисты должны помнить о риске развития ускоренного отторжения у больных с аллотрансплантатом сердца и иметь в арсенале средства, применяемые при купировании кризов отторжения гуморального типа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Зайденов В.А. и др.* Опыт использования иммуногистохимического ме-

- тода исследования эндомикардиальных биопсий в диагностике отторжения гуморального типа у больных с аллотрансплантатом сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. Т. XI. № 3. С. 30–36.
2. Куприянова А.Г., Белецкая Л.В. Антителоопосредованное (гуморальное) отторжение аллотрансплантата сердца в клинике // Очерки клинической трансплантологии / Под редакцией С.В. Готье. М., 2009. С. 285–324.
 3. Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Белецкая Л.В. Отторжение гуморального типа при аллотрансплантации сердца. Тверь: Триада, 2003. 183 с.
 4. Bradbery L.E., Kansas G.S., Levy S. et al. The CD19/CD21 signal transducing complex of human B lymphocytes includes the target of antiproliferative antibody-1 and Leu-13 molecules // J. Immunol. 1992. Vol. 149. P. 2841–2850.
 5. Cogert G.A., Subherwal S., Wu G. et al. Incidence of non-cellular (humoral) rejection unchanged in the 1990 decade despite a decrease in cellular rejection // J. Heart Lung Transplant. 2003. Vol. 22. S. 119–142.
 6. Dempsey P.W., Allison M.E.D., Akkaraju S. et al. C3d of complement as a molecular adjuvant: Bridging innate and acquired immunity // Science. 1996. Vol. 271. P. 348–350.
 7. Dunn M.J., Crisp S.J., Rose M.L. et al. Antiendothelial antibodies and coronary artery disease after cardiac transplantation // Lancet. 1992. Vol. 339. P. 1566–1570.
 8. Fishbein M.C., Kobashigawa J. Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy // Curr Opin Cardiol. 2004 Mar. Vol. 19 (2). P. 166–169.
 9. 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. Vol. 24. P. 2015–2021.
 10. Ibrahim M., Hendry P., Masters R. et al. Management of acute severe perioperative failure of cardiac allografts: a single-centre experience with a review of the literature // Can. J. Cardiol. 2007, April. Vol. 23 (5). P. 363–367.
 11. Lee C-Y., Reynolds M., Garyu G., Baldwin W.M.III. et al. The involvement of FcR mechanisms in antibody-mediated rejection // Transplantation. 2007. Vol. 84. P. 1324–1334.
 12. Leech S.H., Rubin S., Eisen H.J. et al. Cardiac transplantation across a positive prospective lymphocyte cross-match in sensitized recipients // Clin. Transplant. 2003. Vol. 17 (Suppl. 9). P. 17–26.
 13. Matsumoto A.K., Kopicky-Burd J., Carter R.H. et al. Intersection of the complement and immune systems: a signal transduction complex of the B lymphocyte containing complement receptor // J. Exp. Med. 1991; Jan 1. Vol. 173 (1). P. 55–64.
 14. Michaels P.J., Espejo M.L., Kobashigawa J. et al. Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease // J. Heart Lung Transplant. 2003; Jan. Vol. 22 (1). P. 58–69.
 15. Minami K., Murata K., Lee C-Y. et al. C4d deposition and clearance in cardiac transplants correlates with allo-antibody levels and rejection in rats // Am. J. Transplant. 2006. Vol. 6 (5). P. 923–932.
 16. Morgun A., Shulzhenko N., Unterkircher C.S. et al. Pre- and post-transplant anti-myosin and anti-heart shock protein antibodies and cardiac transplantation outcome // J. Heart Lung Transplant. 2004; Feb. Vol. 23 (2). P. 204–209.
 17. Murata K., Baldwin W.M.III. Mechanisms of complement activation, C4d deposition, and their contribution to the pathogenesis of antibody mediated rejection // Transplant Rev (Orlando). 2009 July. Vol. 23 (3). P. 139–150.
 18. Nath D.S., Basha H.I., Tiriveedhi V. et al. Characterization of immune responses to cardiac self-antigens myosin and vimentin in human cardiac allograft recipients with antibody-mediated rejection and cardiac allograft vasculopathy // J. Heart Lung Transplant. 2010, Nov. Vol. 29 (11). P. 1277–1285.
 19. Patel N.D., Weiss E.S., Cameron D.E., Vricella L.A. ABO-incompatible heart transplantation in infants: analysis of the united network for organ sharing database // J. Heart Lung Transplant. 2008, Oct. Vol. 27 (10). P. 1085–1089.
 20. Tambur A.R., Bray R.A., Takemoto S.K. et al. Flow cytometric detection of HLA-specific antibodies as a predictor of heart allograft rejection // Transplantation. 2000. Vol. 70. P. 1055–1059.
 21. Tan C.D., Sokos G.G., Pidwell D.J. et al. Correlation of donor-specific antibodies, complement and its regulators with graft dysfunction in cardiac antibody-mediated rejection // Am. J. Transplant. 2009. Vol. 9 (9). P. 2075–2084.
 22. Taylor D.O., Yowell R.L., Kfoury A.G. et al. Allograft coronary artery disease: clinical correlations with circulating anti-HLA antibodies and the immunohistopathologic pattern of vascular rejection // J. Heart Lung Transplant. 2000. Vol. 19. P. 518–521.
 23. Rodriguez E.R., Skojec D.V., Tan C.D. et al. Antibody-mediated rejection in human cardiac allografts: Evaluation of immunoglobulins and complement activation products C4d and C3d as markers // Am. J. Transplant. 2005. Vol. 5. P. 2778–2785.
 24. Rose M.L., Cooper D.K., Human P.A. et al. Histopathology of hyperacute rejection of the heart: experimental and clinical observations in allografts and xenografts // J. Heart Lung Transplant. 1991, Mar-Apr. Vol. 10 (2). P. 223–234.
 25. Warraich R.S., Pomerance A., Stanley A. et al. Cardiac myosin autoantibodies and acute rejection after heart transplantation in patients with dilated cardiomyopathy // Transplantation. 2000. Vol. 69. P. 1609–1617.
 26. Wehner J.R., Morrell C.N., Rodriguez E.R. et al. Immunological Challenges of Cardiac Transplantation: the need for better animal models to answer current clinical questions // J. Clin. Immunol. 2009, Nov. Vol. 29 (6). P. 722–729.