

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-4-117-124

## ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И МОРФОЛОГИЯ ЭФФЕКТА QUILTY

Алексеева Л.С.<sup>1</sup>, Ильинский И.М.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> Кафедра трансплантологии и искусственных органов I МГМУ имени И.М. Сеченова, г. Москва

Несмотря на то что изучение эндокардиальных инфильтратов (Quilty effect) в трансплантированном сердце продолжается уже более 30 лет, этиология, морфология и клиническое значение этого феномена остаются до конца не выясненными. В статье приведены данные доступной литературы о возможных причинах и механизмах развития эффекта Quilty, а также о его влиянии на функцию трансплантированного сердца.

*Ключевые слова:* эффект Quilty, эндокардиальные лимфоидные инфильтраты, эндомикардиальные биоптаты, трансплантированное сердце.

## ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND MORPHOLOGY OF THE QUILTY EFFECT

Alexeeva L.S.<sup>1</sup>, Iljinsky I.M.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Despite the fact that the study of endocardial infiltrates (Quilty effect) in the transplanted heart has been going on for more than 30 years, the etiology, morphology and clinical significance of this phenomenon are not yet fully understood. The article presents the facts of the available literature on the possible causes and mechanisms of the effect of Quilty, as well as on its impact on the function of the transplanted heart.

*Key words:* Quilty effect, endocardial lymphoid infiltrates, endomyocardial biopsies, heart transplant.

Эффект Quilty (синоним: Quilty-повреждение) получил свое название по фамилии первого пациента, у которого нашли воспаление эндокарда трансплантированного сердца. Этот феномен был впервые описан Billingham в 1981 г. Эффект Quilty наблюдается не только в трансплантированном сердце человека, но также при экспериментальной трансплантации сердца животным [1, 2]. При моделировании хронического отторжения аллотрансплантированного сердца у крыс R.J. Duquesnoy с соавт. [3] находил в эндокарде лимфоцитарные инфильтраты, напоминающие Quilty-поражение.

Несмотря на то что прошло уже более 30 лет со времени первого описания эффекта Quilty, до сих пор он остается загадочным морфологическим феноменом аллотрансплантированного сердца, остается неясным его клиническое значение.

По данным различных авторов, частота развития Quilty-повреждения варьирует в весьма широких пределах, от 12,5 до 49,8% от общего количества исследованных эндомикардиальных биоптатов аллотрансплантированного сердца (табл.).

Эффект Quilty выявляют в эндомикардиальных биоптатах трансплантированного сердца, в основном в течение первого посттрансплантационного года [9]. Так, A. Joshi с соавт. [7] сообщил, что в течение первого посттрансплантационного года у 74,0% взрослых пациентов развился эффект Quilty, а у 81,5% пациентов Quilty повреждение было в нескольких биоптатах. По данным M. Zakliczynski с соавт. [11], Quilty-повреждение было обнаружено в материале биопсий, выполненных в течение первых трех месяцев после трансплантации сердца у 68% пациентов, а свыше одного года – только у 13% пациентов.

**Для корреспонденции:** Алексеева Лидия Сергеевна. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. 8 (968) 803-12-69. E-mail: alexeeva.lidiya2014@yandex.ru.

**For correspondence:** Alexeeva Lidija Sergeevna. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. 8 (968) 803-12-69. E-mail: alexeeva.lidiya2014@yandex.ru.

Таблица

**Частота выявления эффекта Quilty в эндокардиальных биоптатах аллотрансплантированного сердца**

№ по порядку	Автор	Год	К-во пациентов	К-во ЭМБ	К-во Quilty в %
1	Kottke-Marchant K. и Ratliff N.B. [4]	1989		1152	14,4
2	Pardo-Mindán F.J. и Lozano M.D. [5]	1991	46	527	24,0
3	Costanzo-Nordin M.R. et al. [6]	1993	200	5026	11,0
4	Joshi A. et al. [7]	1995	217	7439	49,8
5	Yamani M.H. et al. [8]	2003	140		39,0
6	Di Carlo E. et al. [9]	2007	22	379	33,2
7	Hiemann N.E. et al. [10]	2008	873	9,713	19,0
8	Zakliczynski M. et al. [11]	2009	429	5361	12,5

Среди пациентов с эффектом Quilty больше женщин, чем мужчин [6]. N.E. Hiemann с соавт. [10] также чаще находили у женщин инфильтрацию эндокарда трансплантированного сердца лимфоидными клетками ( $p = 0,038$ ). Противоположно мнению A. Joshi с соавт. [7], которые считают, что частота развития эффекта Quilty не зависит от пола пациентов. Больные, у которых в эндокардиальных биоптатах находили Quilty-повреждение, были значительно моложе пациентов, у которых отсутствовало воспаление эндокарда [6, 10, 12]. Между эффектом Quilty и степенью совместимости по HLA донора и реципиента, а также выработкой антител против HLA в посттрансплантационном периоде не было выявлено корреляции [12]. Пациенты с эндокардиальными инфильтратами до трансплантации сердца чаще страдали идиопатической дилатационной кардиомиопатией ( $p = 0,05$ ) [6].

**Этиология и патогенез эффекта Quilty** до сих пор остаются неизвестными. Существуют многочисленные точки зрения по поводу причин и механизма развития Quilty-повреждения. Высказано мнение, что генетически обусловленное снижение продукции IL-10 предрасполагает к развитию Quilty-повреждения [13]. K. Kottke-Marchant и N.B. Ratliff [4] полагают, что морфологические и иммуногистохимические признаки Quilty-повреждения отличаются от острого отторжения и сходны с ранним лимфопролиферативным поражением, связанным с вирусом Эпштейна–Барр и терапией циклоспорином. Противоположного взгляда придерживаются другие авторы [6, 7], которые не нашли взаимосвязи между эндокардиальными инфильтратами и посттрансплантационными лимфопролиферативными нарушениями, ЦМВ-инфекцией и вирусом Эпштейна–Барр. L.V. Beletskaya с соавт. [14] связывают возникновение эффекта Quilty с повреждением стенки лимфатических сосудов и выходом лимфоцитов в эндокард трансплантированного сердца. Однако в литературе более всего обсуждается взаимосвязь между эффектом Quilty и

ингибиторами кальциневрина, острым или хроническим отторжением.

**Эффект Quilty и ингибиторы кальциневрина.** Многие исследователи связывают возникновение эффекта Quilty с циклоспорином. Позднее было установлено, что этот эффект появляется в эндокарде трансплантированного сердца у пациентов, которые в качестве иммуносупрессии получали не циклоsporин, а такролимус. Так, N.A. Gajjar с соавт. [15] исследовали 1067 эндокардиальных биоптатов трансплантированного сердца 65 пациентов, у которых в базовую иммуносупрессивную терапию был включен такролимус или циклоспорин. Эффект Quilty возникал примерно с одинаковой частотой при применении обоих препаратов. Поэтому можно говорить об ингибиторах кальциневрина как этиологическом факторе воспаления эндокарда трансплантированного сердца.

Контраргументами на такое представление об этиологии эффекта Quilty являются следующие факты. Во-первых, у пациентов, которые не получали ингибиторы кальциневрина, также находили эффект Quilty в эндокарде трансплантированного сердца. Например, R.D. Forbes с соавт. [16] в биоптатах при отсутствии острого отторжения и при применении азатиоприна и кортикостероидов редко, но находил эндокардиальные инфильтраты; они были очень маленькими и не образовывали очагов типа фолликулов. Во-вторых, появление эффекта Quilty не зависит от дозировки ингибиторов кальциневрина [7, 17]. S.J. Radio с соавт. [18] не выявили различия в частоте обнаружения инфильтрации лимфоцитами эндокарда трансплантированного сердца в зависимости от кумуляции или средней дозы циклоспорина, а также от его концентрации в сыворотке крови. В-третьих, частота Quilty-повреждения не зависит и от протокола использования циклоспорина [16]. В-четвертых, в нативном сердце нетрансплантологических больных, которых лечили ингибиторами кальциневрина, эффекта Quilty не встречается [19].

R.D. Forbes с соавт. [16] изучили частоту и характер инфильтрации мононуклеарными клетками эндокарда в 2350 последовательных биоптатах трансплантированного сердца 172 пациентов в период от четырех до 16 мес. после операции. Пациенты были разделены на четыре группы, отличающиеся протоколом иммуносупрессивной терапии. У пациентов, которые не получали циклоспорин, при легкой и умеренной степени острого отторжения значительно увеличивалась частота и количество мультифокальных эндокардиальных инфильтратов. При использовании трех протоколов иммуносупрессивной терапии на основе циклоспорина примерно в 15% биоптатов без признака отторжения были обнаружены эндокардиальные инфильтраты. Причем они имели мультифокальный характер даже при отсутствии признаков острого отторжения, а при легком и умеренном остром отторжении было значительное увеличение частоты биоптатов также мультифокальных эндокардиальных инфильтратов в каждой из этих трех групп пациентов, получавших циклоспорин. К другим особенностям эффекта Quilty в этих трех группах пациентов можно отнести частое распространение воспаления на прилегающий миокард с наличием или отсутствием некроза кардиомиоцитов. Появление различных форм эндокардиальных инфильтратов при отсутствии острого отторжения является характерным проявлением иммуносупрессии на основе циклоспорина, независимо от определенного протокола и дозировки циклоспорина. При иммуносупрессии без циклоспорина эндокардиальные инфильтраты почти всегда были связаны с острым отторжением. На основании этих противоречивых результатов исследования авторы все же приходят к заключению, что между эффектом Quilty и циклоспорином имеется взаимосвязь.

Однако патогенез эффекта Quilty не связан с непосредственным токсическим действием циклоспорина, а возникает при относительной недостаточности его концентрации. Так, D. Freimark с соавт. [20] предполагают, что локальная инфильтрация лимфоцитами эндокарда может быть связана с недостаточным поступлением циклоспорина в эти зоны.

**Эффект Quilty и острое отторжение трансплантированного сердца.** Довольно широко распространено мнение, что инфильтрация эндокарда лимфоцитами является одним из морфологических проявлений острого отторжения трансплантированного сердца. У пациентов с Quilty-повреждением чаще диагностировали острое клеточное отторжение ( $p = 0,002$ ) в течение первого посттрансплантационного года [12]. В другом исследовании в эти же сроки после трансплантации сердца в 82,2% биоптатах эффект Quilty сочетался с острым отторжением (по классификации ISHLT)

степени 0 или IA, B, а в 12,3% биоптатов была III степень острого отторжения [7]. В эндокардиальных биоптатах трансплантированного сердца пациентов, которых профилактически лечили ОКТЗ, гистологические признаки острого отторжения были значительно менее выражены, но сохранялся эффект Quilty B [21].

F.J. Pardo-Mindán и M.D. Lozano [5] при изучении 527 эндокардиальных биоптатов трансплантированного сердца 46 пациентов также нашли такую взаимосвязь. Острое отторжение оценивали по Ганноверской классификации. В общей сложности в 126 (24%) образцах биопсий был выявлен эффект Quilty. В 59 (46,8%) образцах диагностированы, в дополнение к эффекту Quilty, различные степени острого отторжения. Это исследование показало, что при остром отторжении II степени или выше частота возникновения эффекта Quilty значимо выше ( $p < 0,01$ ); чем более тяжелая степень острого отторжения, тем чаще возникает эффект Quilty. На антикризовую терапию пациенты отвечали одинаково, независимо от наличия или отсутствия эффекта Quilty. Авторы пришли к выводу, что эффект Quilty является проявлением острого отторжения. Поэтому нахождение изолированного эффекта Quilty может сигнализировать о возможности в дальнейшем развития эпизода острого отторжения. Такого же мнения придерживается R.N. Smith с соавт. [17]. По данным этих авторов, у пациентов с эффектом Quilty B и острым отторжением в последующем увеличивается риск развития острого клеточного отторжения более высокой степени. Эффект Quilty B без видимых признаков острого клеточного отторжения может представлять собой его субклиническое течение.

M.R. Costanzo-Nordin с соавт. [6] диагностировали эффект Quilty более чем у половины пациентов ( $n = 117$ ; 58%) в сроки до 49 мес. после трансплантации сердца, в среднем через  $6,3 \pm 9,4$  мес. Степень острого отторжения была значительно более высокая у больных с эндокардиальными инфильтратами по сравнению с пациентами без воспаления эндокарда ( $p = 0,0001$ ). Острое отторжение в последующих эндокардиальных биоптатах чаще диагностировали, если в предыдущих биоптатах находили эндокардиальные инфильтраты (37% против 24%;  $p < 0,001$ ). Многофакторный регрессивный анализ подтвердил, что появление эндокардиальных инфильтратов связано с острым отторжением при коррективке с возрастом, полом, заболеванием нативного сердца, сроком после трансплантации сердца и количеством эндокардиальных биопсий ( $p = 0,0001$ ).

В исследовании M. Zakliczynski с соавт. [11] у 231 (53,8%) пациента, по крайней мере, один образец эндокардиального биоптата был с эффек-

том Quilty. У пациентов с наличием в биоптатах эффекта Quilty в среднем значительно чаще были эпизоды острого клеточного отторжения, и им было выполнено большее количество эндомикардиальных биопсий. Также отмечено большее количество пациентов хотя бы с одним эпизодом острого клеточного отторжения в группе с наличием эффекта Quilty. Однако N.E. Niemann с соавт. [22] в комментариях на эту работу замечает, что взаимосвязь между эффектом Quilty и острым клеточным отторжением весьма спорна и противоречива.

По данным E. Di Carlo с соавт. [9] и M.C. Fishbein с соавт. [23], эффект Quilty преимущественно бывает при остром отторжении степени 2. Однако M.C. Fishbein с соавт. [23], хотя и показали, что острое клеточное отторжение степени 2 практически всегда сочетается с эффектом Quilty B, не считают последний проявлением острого отторжения. Более того, авторы не используют антикризовое лечение при остром клеточном отторжении степени 2, так как при умеренном клеточном отторжении (степень 2) только у одного пациента было отмечено через два месяца усиление воспаления миокарда и переход острого отторжения в степень 3А.

Оказалось, что эффект Quilty является камнем преткновения при диагностике острого клеточного отторжения степени 2. Это убедительно было показано в работе С.С. Марбое с соавт. [24]. Авторы проверили конкордантность диагноза степени острого клеточного отторжения, поставленного местными патологами из восьми центров трансплантации сердца, с результатами, полученными тремя патологами исследования. Наибольшее соответствие было при диагностике острого клеточного отторжения по ISHT степени 0, 1А и 3В. Значительные расхождения были при диагностике степени 1В, 2 и 3А. Между местными патологами и патологами исследования наиболее низкая конкордантность была при диагностике острого клеточного отторжения степени 2. Патологами из центров трансплантации сердца эффект Quilty был отмечен в 3,3% при отсутствии острого клеточного отторжения (степень 0), в 31% при степени 2 и в 37% при степени 3А. Патологами исследования при наличии эффекта Quilty только в 35% наблюдений был подтверждена степень острого клеточного отторжения, а в остальных случаях диагноз был снижен до степени 0 или 1В. Особенно большие расхождения были при диагностике острого клеточного отторжения степени 2 – диагноз был подтвержден только в 10% наблюдений.

Повышение количества лимфоцитов в венозной крови наблюдают при остром отторжении трансплантационного сердца. С. Clelland с соавт. [25] обнаружил корреляцию между повышением количества лимфоцитов в периферической крови и наличием эффекта Quilty. По нашему мнению, это

также косвенно подтверждает взаимосвязь между эффектом Quilty и острым отторжением трансплантационного сердца.

Как уже было отмечено, эффект Quilty встречается как при остром отторжении, так и при его отсутствии. В зонах эффекта Quilty при отсутствии клеточного и антителоопосредованного острого отторжения часто обнаруживают отложение С4d комплимента. Это свидетельствует о патогенетической связи между эффектом Quilty и активацией комплемента. L.C. Cano с соавт. [26] считает, что отложение С4d комплимента в инфильтрированном эндокарде при отсутствии острого отторжения указывает на лучшую адаптацию аллотрансплантата («аккомодацию»). Некоторые авторы изолированный эффект Quilty не расценивают как острое клеточное отторжение [27]. По мнению К. Kottke-Marchant и N.B. Ratliff [4], морфологические и иммуногистохимические признаки Quilty-повреждения отличаются от острого отторжения и сходны с ранним лимфопротрофиеративным поражением, связанным с вирусом Эпштейна–Барр.

**Эффект Quilty и хроническое отторжение трансплантационного сердца.** У пациентов с эффектом Quilty через пять лет после трансплантации сердца чаще ( $p = 0,04$ ) развивалась васкулопатия коронарных артерий [12]. Наличие эффекта Quilty увеличивает также риск развития облитеративной микроваскулопатии, что является плохим прогностическим признаком выживаемости трансплантационного сердца [28].

M.H. Yamani с соавт. [8] связывает увеличение экспрессии рецептора витронектина ( $\alpha v \beta 3$ ) при Quilty-повреждении с последующим развитием коронарной васкулопатии трансплантата. При эффекте Quilty экспрессия  $\alpha v \beta 3$  увеличивалась в 1,3 раза ( $p = 0,004$ ) по сравнению с эндомикардиальными биоптатами без воспаления эндокарда. В группе пациентов с эффектом Quilty отмечена тенденция к большей частоте посттрансплантационного ишемического повреждения, осложненного фиброзом (54% против 38%,  $p = 0,08$ ). При внутрисосудистом ультразвуковом исследовании через год после трансплантации сердца в группе пациентов с эффектом Quilty было значительное увеличение толщины интимы коронарных артерий трансплантата ( $0,54 \pm 0,34$  против  $0,42 \pm 0,28$  мм,  $p = 0,038$ ).

При исследовании 9829 эндомикардиальных биоптатов, полученных в течение первого посттрансплантационного года от 938 пациентов (из них 778 мужчин, средний возраст 49 лет), эффект Quilty был найден в 1840 (19%) биоптатах у 487 (52%) пациентов. При коронарной ангиографии тяжелый стеноз коронарных артерий был найден у 19% пациентов. Эффект Quilty коррелировал со степенью ISHLT 1R ( $p < 0,001$ ) или 2R ( $p < 0,001$ ). Эффект

Quilty связан с высокой летальностью от различных причин ( $p = 0,045$ ), но более высокий риск летальности связан с осложнениями трансплантационного сердца ( $p = 0,0001$ ). Многофакторный регрессионный анализ показал, что эффект Quilty и васкулопатия трансплантата являются факторами риска потери функции трансплантационного сердца и летальности пациентов [28].

Противоположные результаты представлены в некоторых других публикациях [6, 7, 11], авторы которых не нашли взаимосвязи между эндокардиальными инфильтратами и васкулопатией аллотрансплантационного сердца.

**Морфология эффекта Quilty.** Известны два типа эффекта Quilty – А и В. При эффекте А воспалительная инфильтрация ограничивается только зоной эндокарда, а при эффекте Quilty В воспаление распространяется на прилегающий миокард с повреждением кардиомиоцитов, что, по данным К. Kottke-Marchant и N.B. Ratliff [4], встречается приблизительно в 50% наблюдений. По сравнению с циклоспорином лечение такролимусом приводит к значительному увеличению количества Quilty типа А и уменьшению числа Quilty-повреждения типа В [15].

По мнению некоторых авторов [7], гистологические типы Quilty А и Quilty В клинически не различаются. Более того, по Международной системе оценки биоптатов аллотрансплантационного сердца 2004 г. также было отменено разделение эффекта Quilty на подтипы А и В [29].

Размер Quilty-повреждения колеблется от 0,007 до 1,89 мм<sup>2</sup>. Клеточный состав представлен преимущественно Т-лимфоцитами с очагами поликлональных В-лимфоцитов. Макрофаги и плазматические клетки располагаются между эндокардом и миокардом [4]. В другой работе [5] иммуногистохимическое исследование также показало преобладание Т-лимфоцитов как в зоне эффекта Quilty, так и в миокарде при остром клеточном отторжении.

Напротив, S.J. Radio с соавт. [18] при исследовании эндомиокардиальных биоптатов трансплантационного сердца нашли, что эндокардиальные инфильтраты состоят в большей степени из В-лимфоцитов (871/мм<sup>2</sup>) и в меньшей степени из Т-лимфоцитов (803/мм<sup>2</sup>). В то же время в более глубоких отделах миокарда превалировали Т-лимфоциты (44/мм<sup>2</sup>), а количество В-лимфоцитов было меньшим (22/мм<sup>2</sup>). Эта тенденция была особенно заметна при остром клеточном отторжении. Макрофаги в большей степени присутствовали в эндокарде, а не в глубоких отделах миокарда. При исследовании операционного или секционного материала в трансплантационном сердце количество типичных нодулярных эндокардиальных инфильтратов и их протяженность не коррелировали с наличием или

отсутствием острого клеточного отторжения, но было в прямой зависимости от «возраста» трансплантата и от количества перенесенных острых кризов. Диффузная, а не нодулярная инфильтрация лимфоцитами эндокарда трансплантационного сердца была преимущественно при остром отторжении или миокардите. Авторы полагают, что морфологический и иммуногистохимический профиль эндокардиальных инфильтратов отличается от острого отторжения.

S. Gopal с соавт. [2] обнаружил, что в зонах эффекта Quilty субпопуляции лимфоцитов представлены Т-клетками (CD3), Т-хелперами/индукторами (CD4), цитотоксическими/супрессорными Т-клетками (CD8) и зрелыми В-клетками (CD20). В пределах Quilty-повреждения были выявлены отдельные кластеры, состоящие из Т-лимфоцитов и небольшого количества В-клеток. Во всех случаях CD4+-клетки были найдены в больших количествах, чем CD8+-клетки. Иногда присутствовали не-В, не-Т большие лимфоциты. Эффект Quilty типа В отличался от типа А только большей площадью лимфоидной инфильтрации с распространением на прилегающий миокард, а значительные цитохимические различия отсутствовали.

P.J. Michaels с соавт. [30] использовали иммуногистохимические методы для окраски срезов эндомиокардиальных биоптатов, в которых был только эффект Quilty В ( $n = 14$ ) или только острое клеточное отторжение (по классификации ISHLT – 1990 г.: степени 1А и 1В,  $n = 7$ ; степени 3А и 3В,  $n = 7$ ). Срезы окрашивали для выявления В-лимфоцитов (CD20), Т-лимфоцитов (CD3), макрофагов (CD68), RANTES и трансформирующего ростового фактора-бета (TGF-β). Долю окрашенных положительно клеток оценивали от 0 до 4 (0 – отсутствуют окрашенные клетки; 1 – от 1 до 25%; 2 – от 26 до 50%; 3 – от 51 до 75% и 4 – от 76 до 100%). В миокарде при остром клеточном отторжении и в зонах эффекта Quilty В авторы не нашли различия в содержании в миокарде В-клеток ( $0,9 \pm 0,3$  против  $1,1 \pm 0,3$ ,  $p = 0,17$ ). Однако при остром отторжении было меньше Т-лимфоцитов ( $1,8 \pm 0,5$  против  $2,8 \pm 0,9$ ,  $p < 0,01$ ), но больше макрофагов ( $2,9 \pm 0,5$  против  $1,1 \pm 0,6$ ,  $p < 0,0001$ ) и RANTES-позитивных лейкоцитов ( $2,8 \pm 1,3$  против  $1,9 \pm 0,9$ ,  $p = 0,03$ ). В сосудах миокарда и в поврежденных кардиомиоцитах, как при остром клеточном отторжении, так и в зонах эффекта Quilty В, наблюдали экспрессию TGF-β. В зонах эффекта Quilty В было выявлено много кровеносных сосудов, с положительной реакцией на TGF-β ( $2,9 \pm 1,6$ ).

E. Di Carlo с соавт. [9] обнаружили очаговый гемангиогенез и лимфангиогенез, связанный с экспрессией bFGF, VEGF-C и VEGF-A. Вокруг PNA (+) HEV-подобных сосудов отмечена инфиль-

трация CD4(+) Т-лимфоцитами, CD8(+) Т-лимфоцитами и CD20(+) В-лимфоцитами. Как правило, эффект Quilty появляется в форме лимфоидных фолликулов, иногда с зародышевыми центрами, содержащими VCAM-1 (+) CD21 (+) FDC и CD68 (+) макрофаги, которые часто экспрессировали CXCL13. Эти клетки были также найдены в зонах, инфильтрирующих эндокард, но не образующих лимфоидные фолликулы. Здесь малые лимфоциты также экспрессировали CXCR5. Этот хемокин также был выявлен в CD20(+) В-лимфоцитах в миокарде при остром отторжении степени 2 у пациентов с возвратным острым отторжением. Таким образом, как при возвратных эпизодах острого отторжения, так и в зонах эффекта Quilty имеет место усиление воспаления за счет увеличения экспрессии хемокина CXCL13 [9].

При эффекте Quilty в эндокарде и в прилегающем миокарде трансплантированного сердца образуются лимфоидные фолликулы, размер которых может превышать 0,3 мм. Центр фолликулов состоит из скопления В-лимфоцитов, окруженных по периферии Т-лимфоцитами. Фолликулы пронизаны кровеносными сосудами капиллярного типа. Эти образования, сходные с лимфоидной тканью, отличаются от воспалительной инфильтрации эндокарда при остром клеточном отторжении тем, что в них имеется сеть из дендритных клеток [31].

Происхождение клеток, входящих в состав Quilty повреждений, различается. Установлено, что клетки воспалительного компонента этих образований полностью являются производными реципиента. Структуры кровеносных сосудов были смешанного происхождения, эндотелий только до 50%, а гладкомышечные клетки только до 15% относились к реципиенту. Структуры лимфатических сосудов в основном происходили из клеток реципиента. В прилегающем миокарде была выраженная экспрессия фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF-alpha), чем объясняется усиленный неоангиогенез в зонах эффекта Quilty [32].

Целый ряд исследований посвящен изучению апоптоза в клетках эффекта Quilty и при остром клеточном отторжении различной степени [2, 33–35]. В зонах эффекта Quilty, так же как и при остром клеточном отторжении степени 0 и 1А, апоптозные клетки отсутствуют. Далее, по мере усиления степени острого клеточного отторжения, увеличивалось количество апоптозных эндотелиальных и интерстициальных клеток [33]. К.С. Jollow с соавт. [34] исследовали апоптоз в эндокардиальных биоптатах при остром клеточном отторжении степени 3А (n = 22), эффекте Quilty (n = 10) и отторжении степени 3А в сочетании с эффектом Quilty (n = 6). При остром отторжении степени 3А ни в одном биоптате не было обнаружено признаков апоптоза

кардиомиоцитов даже при явных признаках их повреждения, и напротив, 85–98% мононуклеарных клеток инфильтрирующих миокард, находились в состоянии апоптоза. В зонах эффекта Quilty только менее 5% мононуклеарных клеток были в состоянии апоптоза.

С. Dong с соавт. [35] в 26 эндокардиальных биоптатах с эффектом Quilty (тип А – 5; тип В – 21) иммуногистохимическими методами определяли экспрессию Bcl-2 (ингибитор апоптоза), Fas-антиген (индуктор апоптоза), ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA), перфорин, Т-лимфоциты (UCHL-1), макрофаги (CD68) и апоптоз методом TUNEL. Приблизительно 50% лимфоцитов, главным образом в глубоких отделах эффекта Quilty и типа А, и типа В экспрессировали Bcl-2. Лимфоциты давали положительную реакцию на Fas-антиген. Эндотелиальные клетки и макрофаги были Bcl-2 негативны, но на Fas-антиген – позитивны. Реакция на ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA) и перфорин была негативна почти во всех лимфоцитах. Окрашивание срезов методом TUNEL показало отсутствие апоптоза лимфоцитов в зонах эффекта Quilty. Однако TUNEL позитивное окрашивание было приблизительно у 70% эндотелиальных клеток и макрофагов, а также некоторых кардиомиоцитов, прилегающих к зоне эффекта Quilty. В одном из биоптатов эффект Quilty представлял собой большой лимфоидный фолликул с зародышевым центром. Клетки светлого центра размножения были PCNA позитивны, но негативны при окрашивании на Bcl-2, Fas-антиген и TUNEL-методом. Клетки, окружающие зародышевый центр, показали выраженную экспрессию Bcl-2. Авторы заключают, что апоптоз отсутствует в лимфоцитах эффекта Quilty из-за экспрессии не только индуктора апоптоза (Fas-антиген), но экспрессии и ингибитора апоптоза (Bcl-2). Отсутствие экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) указывает на то, что лимфоциты эффекта Quilty не могут размножаться, а негативное окрашивание на перфорин – на отсутствие перфориновой цитотоксичности лимфоцитов.

S. Gopal с соавт. [2] при исследовании эндокардиальных биоптатов 13 пациентов (биопсии были выполнены в период от 10 до 3362 дней после трансплантации сердца) нашли апоптоз кардиомиоцитов по периферии Quilty-повреждения у 11 (85%) пациентов. Кроме того, при окрашивании моноклональными антителами к легкой цепи миозина у 10 (77%) из 13 пациентов с эффектом Quilty типа А и В в тех же местах обнаружена ранняя стадия некроза кардиомиоцитов. В лимфоцитарных инфильтратах апоптоз отсутствовал. По мнению S. Gopal с соавт. (1998), апоптоз кардиомиоцитов и ранний их некроз по периферии Quilty-повреждения типа В

представляют собой начальную стадию острого клеточного отторжения аллотрансплантированного сердца.

По мнению Н.А. Sattar с соавт. [31], имеет место гипердиагностика острого клеточного отторжения при обнаружении лимфоцитов в эндокарде трансплантированного сердца, что может быть как собственно при эффекте Quilty, так и при остром клеточном отторжении. Для дифференцированной диагностики этих двух типов повреждения эндокарда авторы предлагают использовать иммуногистохимический метод с использованием маркера CD21, который позволяет визуализировать сеть фолликулярных дендритных клеток. Эта сеть присутствует при эффекте Quilty и отсутствует при остром клеточном отторжении. Авторы считают, что этот метод имеет чувствительность 96%, специфичность 100% и точность прогнозирования 100%.

Следует подчеркнуть, что в понятие эффект Quilty всегда входит вовлечение эндокарда пересаженного сердца. Поэтому совершенно неверно считать эффектом Quilty наличие воспаления в других структурах трансплантированного сердца, в частности, в стенке субэпикардальных ветвей коронарных артерий. Так, J.S. Truell и М.С. Fishbein [36] приводят наблюдение, в котором у восьмилетней девочки с врожденным пороком сердца спустя 25 мес. после трансплантации сердца развилась тяжелая болезнь коронарных артерий. В стенке субэпикардальной коронарной артерии трансплантированного сердца авторы нашли нодулярные агрегаты, состоящие из Т- и В-лимфоцитов с небольшим количеством макрофагов. Авторы презентуют это наблюдение как первое описание эффекта Quilty в стенке коронарной артерии трансплантированного сердца. Однако давно известно, что для хронического отторжения трансплантированных органов характерно развитие артериитов, и они не имеют ничего общего с эффектом Quilty.

Таким образом, на основании обзора литературы можно сказать, что многие вопросы относительно патогенеза, морфогенеза и клинического значения эффекта Quilty остаются неразрешенными и требуют дальнейшего изучения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mohacsi PJ, Joshi A, Wang J, Morris RE, Billingham ME. Endocardial mononuclear cell infiltrates (Quilty effect) in heterotopic cardiac allografts in rapamycin-treated rats. *Transplant Proc.* 1994 Dec; 26 (6): 3255–3259.
2. Gopal S, Narasimhan U, Day JD, Gao R, Kasper EK, Chen CL et al. The Quilty lesion enigma: focal apoptosis/necrosis and lymphocyte subsets in human cardiac allografts. *Pathol Int.* 1998 Mar; 48 (3): 191–198.
3. Duquesnoy RJ, Liu K, Fu XF, Murase N, Ye Q, Demetris AJ. Evidence for heat shock protein immunity in a rat cardiac allograft model of chronic rejection. *Transplantation.* 1999 Jan 15; 67 (1): 156–164.
4. Kottke-Marchant K, Ratliff NB. Endomyocardial lymphocytic infiltrates in cardiac transplant recipients. Incidence and characterization. *Arch Pathol Lab Med.* 1989 Jun; 113 (6): 690–698.
5. Pardo-Mindán FJ, Lozano MD. «Quilty effect» in heart transplantation: is it related to acute rejection? *J Heart Lung Transplant.* 1991 Nov-Dec; 10 (6): 937–941.
6. Costanzo-Nordin MR, Winters GL, Fisher SG, O'Sullivan J, Heroux AL, Kao W et al. Endocardial infiltrates in the transplanted heart: clinical significance emerging from the analysis of 5026 endomyocardial biopsy specimens. *J Heart Lung Transplant.* 1993 Sep-Oct; 12 (5): 741–747.
7. Joshi A, Masek MA, Brown BW Jr, Weiss LM, Billingham ME. «Quilty» revisited: a 10-year perspective. *Hum Pathol.* 1995 May; 26 (5): 547–557.
8. Yamani MH, Ratliff NB, Starling RC, Tuzcu EM, Yu Y, Cook DJ et al. Quilty lesions are associated with increased expression of vitronectin receptor (alpha v beta 3) and subsequent development of coronary vasculopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2003 Jun; 22 (6): 687–690.
9. Di Carlo E, D'Antuono T, Contento S, Di Nicola M, Ballone E, Sorrentino C. Quilty effect has the features of lymphoid neogenesis and shares CXCL13-CXCR5 pathway with recurrent acute cardiac rejections. *Am J Transplant.* 2007 Jan; 7 (1): 201–210.
10. Hiemann NE, Knosalla C, Wellenhofer E, Lehmkuhl HB, Hetzer R, Meyer R. Quilty indicates increased risk for microvasculopathy and poor survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2008 Mar; 27 (3): 289–296.
11. Zakliczynski M, Nozynski J, Konecka-Mrowka D, Pyka L, Trybunia D, Swierad M et al. Quilty effect correlates with biopsy-proven acute cellular rejection but does not predict transplanted heart coronary artery vasculopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2009 Mar; 28 (3): 255–259.
12. Chu KE, Ho EK, de la Torre L, Vasilescu ER, Marboe CC. The relationship of nodular endocardial infiltrates (Quilty lesions) to survival, patient age, anti-HLA antibodies, and coronary artery disease following heart transplantation. *Cardiovasc Pathol.* 2005 Jul-Aug; 14 (4): 219–224.
13. Plaza DM, Fernandez D, Builes M, Villegas A, Garcia LF. Cytokine gene polymorphisms in heart transplantation: association of low IL-10 production genotype with Quilty effect. *J Heart Lung Transplant.* 2003 Aug; 22 (8): 851–856.
14. Beletskaya LV, Kupriyanova AG, Baranova FS, Shumakov VI. Heart allograft lymphatic system changes and Quilty lesion. *J Heart Lung Transplant.* 2005 Nov; 24 (11): 1999–2000.
15. Gajjar NA, Kobashigawa JA, Laks H, Espejo-Vassilakis M, Fishbein MC. FK506 vs. cyclosporin. Pathologic findings in 1067 endomyocardial biopsies. *Cardiovasc Pathol.* 2003 Mar-Apr; 12 (2): 73–76.
16. Forbes RD, Rowan RA, Billingham ME. Endocardial infiltrates in human heart transplants: a serial biopsy analysis comparing four immunosuppression protocols. *Hum Pathol.* 1990 Aug; 21 (8): 850–855.

17. Smith RN, Chang Y, Houser S, Dec GW, Grazette L. Higher frequency of high-grade rejections in cardiac allograft patients after Quilty B lesions or grade 2/4 rejections. *Transplantation*. 2002 Jun 27; 73 (12): 1928–1932.
18. Radio SJ, McManus BM, Winters GL, Kendall TJ, Wilson JE, Costanzo-Nordin MR et al. Preferential endocardial residence of B-cells in the «Quilty effect» of human heart allografts: immunohistochemical distinction from rejection. *Mod Pathol*. 1991 Sep; 4 (5): 654–660.
19. Barone JH, Fishbein MC, Czer LS, Blanche C, Trento A, Luthringer DJ. Absence of endocardial lymphoid infiltrates (Quilty lesions) in nonheart transplant recipients treated with cyclosporine. *J Heart Lung Transplant*. 1997 Jun; 16 (6): 600–603.
20. Freimark D, Czer LS, Aleksic I, Ruan XM, Admon D, Blanche C et al. Pathogenesis of Quilty lesion in cardiac allografts: relationship to reduced endocardial cyclosporine A. *J Heart Lung Transplant*. 1995 Nov-Dec; 14 (6 Pt 1): 1197–1203.
21. Kemnitz J, Cremer J, Schaefers HJ, Restrepo-Specht I, Haverich A, Uysal A et al. Some aspects of changed histopathologic appearance of acute rejection in cardiac allografts after prophylactic application of OKT3. *J Heart Lung Transplant*. 1991 May-Jun; 10 (3): 366–372.
22. Hiemann NE, Hetzer R, Meyer R. Quilty effect, acute cellular rejection, and transplant vasculopathy: still controversial. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Nov; 28 (11): 1240.
23. Fishbein MC, Bell G, Lones MA, Czer LS, Miller JM, Harasty D et al. Grade 2 cellular heart rejection: does it exist? *J Heart Lung Transplant*. 1994 Nov-Dec; 13 (6): 1051–1057.
24. Marboe CC, Billingham M, Eisen H, Deng MC, Baron H, Mehra M et al. Nodular endocardial infiltrates (Quilty lesions) cause significant variability in diagnosis of ISHLT Grade 2 and 3A rejection in cardiac allograft recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Jul; 24 (7 Suppl): S219–226.
25. Clelland C, Fielding S, Storie I, Kennedy A, Smith G, Locke T. A comparison of the cytology of endomyocardial biopsy washings from heart transplants with biopsy histologic study and peripheral blood lymphocyte counts. *J Heart Lung Transplant*. 1997 May; 16 (5): 477–483.
26. Cano LC, Arteta AA, Fernandez R, Garcna-Asenjo JA, Hernandez S, Fernandez D et al. Quilty effect areas are frequently associated with endocardial C4d deposition. *J Heart Lung Transplant*. 2008 Jul; 27 (7): 775–779.
27. Luthringer DJ, Yamashita JT, Czer LS, Trento A, Fishbein MC. Nature and significance of epicardial lymphoid infiltrates in cardiac allografts. *J Heart Lung Transplant*. 1995 May-Jun; 14 (3): 537–543.
28. Hiemann NE, Knosalla C, Wellnhofner E, Lehmkuhl HB, Hetzer R, Meyer R. Quilty in biopsy is associated with poor prognosis after heart transplantation. *Transpl Immunol*. 2008 Jul; 19 (3–4): 209–214.
29. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Nov; 24 (11): 1710–1720.
30. Michaels PJ, Kobashigawa J, Laks H, Azarbal A, Espejo ML, Chen L et al. Differential expression of RANTES chemokine, TGF-beta, and leukocyte phenotype in acute cellular rejection and quilty B lesions. *J Heart Lung Transplant*. 2001 Apr; 20 (4): 407–416.
31. Sattar HA, Husain AN, Kim AY, Krausz T. The presence of a CD21+ follicular dendritic cell network distinguishes invasive Quilty lesions from cardiac acute cellular rejection. *Am J Surg Pathol*. 2006 Aug; 30 (8): 1008–1013.
32. Jonigk D, Lehmann U, Stuht S, Wilhelmi M, Haverich A, Kreipe H et al. Recipient-derived neoangiogenesis of arterioles and lymphatics in quilty lesions of cardiac allografts. *Transplantation*. 2007 Nov 27; 84 (10): 1335–1342.
33. Laguens RP, Meckert PM, Martino JS, Perrone S, Favalloro R. Identification of programmed cell death (apoptosis) in situ by means of specific labeling of nuclear DNA fragments in heart biopsy samples during acute rejection episodes. *J Heart Lung Transplant*. 1996 Sep; 15 (9): 911–918.
34. Jollow KC, Sundstrom JB, Gravanis MB, Kanter K, Herskowitz A, Ansari AA. Apoptosis of mononuclear cell infiltrates in cardiac allograft biopsy specimens questions studies of biopsy-cultured cells. *Transplantation*. 1997 May 27; 63 (10): 1482–1489.
35. Dong C, Winters GL, Wilson JE, McManus BM. Enhanced lymphocyte longevity and absence of proliferation and lymphocyte apoptosis in Quilty effects of human heart allografts. *Am J Pathol*. 1997 Jul; 151 (1): 121–130.
36. Truell JS, Fishbein MC. Case report of a Quilty lesion within a coronary artery. *Cardiovasc Pathol*. 2006 May-Jun; 15 (3): 161–164.

Статья поступила в редакцию 09.09.2014 г.