DOI: 10.15825/1995-1191-2015-3-14-23

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТА QUILTY

И.М. Ильинский^{1, 2}, Л.С. Алексеева¹, Л.Г. Куренкова¹, А.О. Шевченко¹,
Р.Ш. Саятгареев¹, В.Н. Попцов^{1, 2}

¹ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель. Выявление возможных гистологических различий эффекта Quilty при остром отторжении и его отсутствии, а также изучение пролиферации кровеносных и лимфатических сосудов в зоне Quilty повреждения. **Материалы и методы.** Исследован материал 883 эндомикардиальных биопсий от 352 пациентов. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Массона, эндотелий лимфатических сосудов окрашивали иммунопероксидазным методом с помощью маркера D2-40. **Результаты.** Эффект Quilty встречался как при остром отторжении, так и при его отсутствии. В большинстве наблюдений был эффект Quilty типа «А», и он сочетался с острым отторжением. Эффект Quilty типа «В» был преимущественно при G2R. Для острого отторжения характерна диффузная форма лимфоидной инфильтрации эндокарда. Фолликулярная форма имеет сходство с тканью лимфоидных органов. В одном и том же биоптате могут присутствовать различные типы и форма эффекта Quilty. В зоне эффекта Quilty – пролиферация кровеносных сосудов. В эндокарде и в эффекте Quilty лимфатические сосуды отсутствуют. Они находятся только в миокарде эндомикардиальных биоптатов. **Заключение.** Диффузная лимфоидная инфильтрация эндокарда является характерным признаком острого отторжения трансплантированного сердца. Фолликулярная форма эффекта Quilty сходна с лимфоидной тканью, роль которой требует дальнейшего изучения с использованием иммуногистохимических методов исследования.

Ключевые слова: эффект Quilty, эндомикардиальная биопсия, трансплантированное сердце.

HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE QUILTY EFFECT

I.M. Iljinsky^{1, 2}, L.S. Alexeeva¹, L.G. Kurenkova¹, A.O. Shevchenko¹,
R.Sh. Saitgareev¹, V.N. Poptsov^{1, 2}

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of transplantology and artificial organs, Moscow, Russian Federation

Aim. Identification of possible histological differences of the Quilty effect in acute rejection and its absence as well as studying the proliferation of blood and lymph vessels in the area of Quilty damage. **Materials and methods.** 883 endomyocardial biopsy materials from 352 patients were studied. Histological sections were stained with hematoxylin and eosin, Masson method; the endothelium of lymphatic vessels was stained with immunoperoxidase method using a marker D2-40. **Results.** The Quilty effect was observed both in acute rejection and in its absence. In the majority of cases the Quilty effect was of type «A» and it was combined with acute rejection. The Quilty effect of type «B» has been mostly in the G2R. Acute rejection is characterized by diffuse form of endocardium lymphoid infiltration. Follicular form resembles lymphoid organ tissue. Different types and forms of the Quilty effect may be combined in the same biopsy. Proliferation of blood vessels presents in the area of the Quilty effect. Lymphatic vessels are missing in endocardium and in the area of the Quilty effect. They could be found only in the myocardium of endomyocardial biopsy. **Conclusion.** Diffuse lymphoid infiltration of the endocardium is a characteristic feature of acute rejection of the transplanted heart. Follicular form of the Quilty effect is similar to lymphoid tissue whose role requires further study using immunohistochemical methods.

Key words: Quilty effect, endomyocardial biopsy, heart allograft.

Для корреспонденции: Ильинский Игорь Михайлович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (926) 811-84-55. E-mail: iiljinsky@mail.ru.

For correspondence: Iljinsky Igor Mikhailovich. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel.(926) 811-84-55. E-mail: iiljinsky@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Эффект Quilty – очаговая инфильтрация эндокарда трансплантированного сердца клетками лимфоидного ряда, преимущественно малыми лимфоцитами, а также макрофагами и плазматическими клетками. Размер Quilty-повреждения колеблется от 0,007 до 1,89 мм² [1].

Известны два гистологических типа эффекта Quilty – «А» и «В». При эффекте типа «А» инфильтрация лимфоцитами 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 [1], встречается приблизительно в 50% наблюдений. Считают, что эффект Quilty типа «В» отличался от типа «А» только большей площадью лимфоидной инфильтрации с распространением на прилегающий миокард [2].

По мнению некоторых авторов [3], гистологические типы Quilty-повреждения «А» и «В» клинически не различаются. Более того, по Международной системе оценки биоптатов аллотрансплантированного сердца 2004 года, не обязательно разделение эффекта Quilty на подтипы «А» и «В» [4, 5].

Эффект Quilty бывает как при остром отторжении, так при его отсутствии. При исследовании эндомикардиальных биоптатов 13 пациентов (биопсии были выполнены в период от 10 до 3362 дней после трансплантации сердца) у 10 (77%) из 13 пациентов с эффектом Quilty типа «А» и «В» в тех же местах обнаружена ранняя стадия некроза кардиомиоцитов [2]. По мнению авторов, ранний некроз и апоптоз кардиомиоцитов по периферии Quilty-повреждения типа «В» представляют собой начальную стадию острого клеточного отторжения аллотрансплантированного сердца.

Кроме того, при эффекте Quilty выделяют диффузный и нодулярный характер лимфоидной инфильтрации эндокарда трансплантированного сердца. Н.А. Sattar с соавт. [6] иммуногистохимическим методом с использованием маркера CD21 выявили сеть фолликулярных дендритных клеток, которые присутствовали в эффекте Quilty при отсутствии острого клеточного отторжения. Авторы считают, что этим методом, который имеет чувствительность 96%, специфичность 100% и точность прогнозирования 100%, можно дифференцировать собственно эффект Quilty и очаговый эндокардит при остром отторжении трансплантированного сердца.

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% от-

носились к реципиенту. Структуры лимфатических сосудов в основном происходили из клеток реципиента. В прилежащем миокарде была выраженная экспрессия фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF-alpha), чем объясняется усиленный неоангиогенез в зонах эффекта Quilty [7]. Тем не менее вопрос о пролиферации кровеносных и лимфатических сосудов в зоне Quilty-повреждения остается плохо изученным.

Исходя из приведенных данных литературы, целью настоящей работы было выявление возможных гистологических различий эффекта Quilty при остром отторжении и его отсутствии, а также изучение кровеносных и лимфатических сосудов в зоне Quilty-повреждения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на материале 883 биопсий, выполненных 352 пациентам в период с 2010-го по 2014 г. Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили гистологические срезы толщиной 4–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, а также по методу Массона. Для визуализации эндотелия лимфатических сосудов применяли иммунопероксидазный метод с использованием моноклональных антител к D2-40. Препараты изучали в световом микроскопе Leica DM 6000B. С помощью этого же микроскопа осуществляли морфометрию эффекта Quilty.

Оценку острого отторжения проводили в соответствии с рекомендациями ISHLT-2004 [4, 5]: G0R – острое клеточное отторжение отсутствует; G1R – легкая степень острого клеточного отторжения; G2R – умеренная степень острого клеточного отторжения; G3R – тяжелая степень острого клеточного отторжения.

При исследовании эндомикардиальных биоптатов определяли:

- адекватность биоптата (биоптат считается адекватным при наличии не менее трех фрагментов эндомиокарда);
- количество фрагментов с воспалением;
- локализацию воспаления (интерстициальное, периваскулярное, эндокардиальное);
- распространенность воспаления (одноочаговое, многоочаговое, диффузное);
- степень (легкое, умеренное, тяжелое);
- тип воспалительных клеток (малые лимфоциты, лимфобласты, плазматические клетки, эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги);
- некроз и лизис кардиомиоцитов;
- интерстициальный отек;
- геморрагии;
- воспаление артерий или вен;
- фиброз эндокарда;

- интерстициальный фиброз;
- эффект Quilty [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследованном материале эффект Quilty встречался как при различных степенях острого клеточного отторжения в различные сроки после трансплантации сердца, так и при его отсутствии. В большинстве наблюдений воспаление эндокарда не распространялось на прилегающий миокард (эффект Quilty типа «А»). Реже встречалось воспаление эндокарда с переходом на миокард (эффект Quilty типа «В»). Форма эффекта Quilty (от равномерного распределения клеток воспаления по эндокарду до образования пирамидальных возвышений эндокарда) и распространенность воспаления (тип «А» и тип «В») в одном и том же биоптате могут быть различными. Иногда эффект Quilty типа «А» из линейного характера распространения по эндокарду переходит в нодулярный, приобретая вид фолликула (рис. 1).

Эффект Quilty типа «А». В ранние сроки после операции появление эффекта Quilty, как правило, сочеталось с ишемическим повреждением миокарда, которое проявлялось отеком интерстиция и дистрофией кардиомиоцитов. У некоторых пациентов эффект Quilty наблюдали в материале последующих биопсий. Так, больному З. 36 лет, страдавшему дилатационной кардиомиопатией, на седьмые сутки после трансплантации сердца по протоколу была выполнена эндомиокардиальная биопсия.

Рис. 1. Больной М., 47 лет, трансплантация сердца 18.01.2010 г. Вторая эндомиокардиальная биопсия № 1851-53 от 02.02.2010 г. Эффект Quilty нодулярной формы (указано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

Fig. 1. Patient M., 47 years old, a heart transplant 18.01.2010 year. Endomyocardial biopsy second № 1851-53 from 02.02.2010 year. Quilty effect nodular form (arrow). H & E stain. $\times 400$

При G1R (очаговом) и AMR0 имел место эффект Quilty типа «А». Миокардиальная недостаточность была обусловлена ишемическим повреждением, которое морфологически проявлялись выраженной дистрофией кардиомиоцитов с исходом в некроз отдельных клеток (рис. 2, а). В материале биопсии, выполненной на 37-е сут после операции, также

Рис. 2. Больной З., 36 лет. Трансплантация сердца – 14.04.2010 г.: а – первая эндомиокардиальная биопсия № 3215-17 от 21.04.2010 г.: эффект Quilty типа «А», выраженная дистрофия кардиомиоцитов (ишемическое повреждение) и отек интерстиция миокарда; б – вторая эндомиокардиальная биопсия № 3574-76 от 11.05.2010 г.: эффект Quilty типа «А», легкая дистрофия кардиомиоцитов (остаточные явления ишемического повреждения миокарда). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Fig. 2. Patient S., 36 years old. Heart transplantation – 14.04.2010 year: а – endomyocardial biopsy first № 3215-17 from 21.04.2010 year. Quilty effect type «А», expressed cardiomyocyte degeneration (ischemic injury) and myocardial interstitial edema; б – the second endomyocardial biopsy № 3574-76 from 11.05.2010 year. Quilty effect type «А», light degeneration of cardiomyocytes (residual effects of ischemic myocardial injury). H & E stain. $\times 400$

присутствовал эффект Quilty «А» при сохранении той же степени острого клеточного отторжения, а дистрофические изменения кардиомиоцитов были слабо выражены (рис. 2, б).

У некоторых пациентов отек миокарда, как проявление ишемического повреждения, может сохраняться более месяца. Например, у больного Д. 51 года, страдавшего дилатационной кардиомиопатией, на 36-е сут после трансплантации сердца в трех фрагментах эндомиокарда были дистрофические изменения кардиомиоцитов и выраженный отек интерстиция. В одном фрагменте – небольшой очаг лимфоидноклеточной инфильтрации без повреждения кардиомиоцитов, в другом фрагменте – мононуклеарная инфильтрация эндокарда, отек интерстиция и микрогеморрагии в прилежащем миокарде (рис. 3, а), а в третьем фрагменте – склероз и воспаление эндокарда, полнокровие сосудов миокарда (рис. 3, б). Патологоанатомический диагноз: G1R (очаговое), AMR0, эффект Quilty типа «А».

Интенсивность и клеточный состав инфильтрации в зоне эффекта Quilty типа «А» в одном и том же биоптате может варьировать в широких пределах. Например, у больного Е. 54 лет с основным заболеванием дилатационная кардиомиопатия через 9,5 мес. после трансплантации сердца в материале третьей эндомикардиальной биопсии имела место различная степень инфильтрации эндокарда в зоне эффекта Quilty типа «А» (рис. 4, а, б). Кроме того, в трех фрагментах миокарда отмечены умеренно выраженные дистрофические изменения кардиомиоцитов и участки нежного фиброза. Патологоанато-

мический диагноз: G1R (очаговое), AMR 0, эффект Quilty типа «А».

Иногда встречалось довольно выраженное разрастание жировой клетчатки на границе эндокарда с эффектом Quilty и прилежащим миокардом. У больного Б. 59 лет, страдавшего постмиокардитической дилатационной кардиомиопатией, в материале второй эндомикардиальной биопсии, через 24 сут после трансплантации сердца, – G1R (диффузное). Результаты гистологического исследования показали наличие в трех фрагментах миокарда очаговых периваскулярных и диффузных интерстициальных лимфоидных инфильтратов без повреждения кардиомиоцитов. Под эндокардом, в зоне эффекта Quilty типа «А», было значительное разрастание жировой клетчатки (рис. 5).

Эффект Quilty типа «А» даже в поздние сроки после трансплантации сердца может сопровождаться фибринозным эндокардитом. Так, у больного Л. 31 года с первичным заболеванием дилатационная кардиомиопатия через 4 года и 2 мес. после ретрансплантации сердца в двух фрагментах биоптата была мононуклеарная инфильтрация эндокарда и пропитывание его фибрином (рис. 6). В трех фрагментах эндомикардиального биоптата – легкие дистрофические изменения кардиомиоцитов. В одном фрагменте имелся небольшой очаг лимфоидноклеточной инфильтрации интерстиция миокарда без повреждения кардиомиоцитов. Во всех трех фрагментах эндомикарда отмечен легкий склероз интерстиция. Патологоанатомическое заключение: G1R (очаговое), AMR0, эффект Quilty типа «А».

Рис. 3. Больной Д., 51 год, трансплантация сердца – 29.03.2011 г.: а – третья ЭМБ № 7349-51 от 04.05.2011 г.: отек интерстиция и микрогеморрагии в миокарде, прилежащем к эффекту Quilty типа «А»; б – полнокровие сосудов миокарда, прилежащего к склерозированному эндокарду с эффектом Quilty типа «А». Окраска гематоксилином и эозином. ×400

Fig. 3. Patient D., 51 years old, a heart transplant – 29.03.2011 year: а – third EMB № 7349-51 from 04.05.2011 year: interstitial edema and myocardial mikrogemorragii adjacent to Quilty effect type «А»; б – vascular congestion myocardium adjacent to the sclerotic effect endocardium Quilty type «А». H & E stain. ×400

Рис. 4. Больной Е., 54 года: а – третья эндомикардиальная биопсия трансплантированного сердца № 6678-80 от 01.03.2011 г.: эффект Quilty «А»; густой очаг инфильтрации эндокарда лимфоцитами; б – редкий полиморфноклеточный инфильтрат эндокарда. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Fig. 4. The patient E., 54 years old: a – endomyocardial biopsy third transplanted heart № 6678-80 from 01.03.2011: effect of Quilty «A»; thick center endocardial infiltration by lymphocytes; б – rare polymorphocellular endocardial infiltration. H & E stain. $\times 400$

Рис. 5. Больной Б., 59 лет. Трансплантация сердца 14.07.2010 г. Вторая эндомикардиальная биопсия № 4668-70 от 09.08.2010 г.: жировая клетчатка под эндокардом в зоне эффекта Quilty «А». Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Fig. 5. Patient B., 59 years old. Heart transplantation 14.07.2010 year. Endomyocardial biopsy second № 4668-70 from 09.08.2010 year: fatty tissue under the endocardium in the area of effect Quilty «A». H & E stain. $\times 400$

В поздние сроки после трансплантации сердца эффект Quilty типа «А», как правило, появляется при выраженном кардиосклерозе. Например, у больного К. 47 лет, страдавшего идиопатической дилатационной кардиомиопатией, в материале эндомикардиальной биопсии через 12,5 года после операции в миокарде были только единичные небольшие очаги инфильтрации мононуклеарными клетками, но выраженный склероз и лимфоцитар-

Рис. 6. Больной Л., 31 год, ретрансплантация сердца 03.06.2010 г. Пятая эндомикардиальная биопсия № 3155-57 от 29.08.2014 г.: пропитывание фибрином зоны эффекта Quilty «А». Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Fig. 6. Patient L., 31 years old, heart retransplantation 03.06.2010. Fifth endomyocardial biopsy № 3155-57 from 08.29.2014 year: soaking zone fibrin effect Quilty «A». H & E stain. $\times 400$

ная инфильтрация эндокарда. Причем склероз эндокарда распространялся и на прилегающий миокард (рис. 7). Патологоанатомическое заключение: G1R (очаговое), AMR0, склероз эндокарда, эффект Quilty типа «А».

Эффект Quilty типа «В». Этот тип эффекта может встретиться в различные сроки после трансплантации сердца и при различных степенях острого клеточного отторжения, но в основном он был

Рис. 7. Больной К., 47 лет, 23-я эндомикардиальная биопсия № 4364-66 от 01.07.2010 г.: эффект Quilty «А»; склероз эндокарда и миокарда с единичными микрокистами. Окраска гематоксилином и эозином. ×400

Fig. 7. Patient K., 47 years old, twenty third EMB № 4364-66 from 01.07.2010: effect of Quilty «A»; endocardial and myocardial sclerosis with single microcysts. H & E stain. ×400

Рис. 8. Больной Т., 50 лет, ИБС. Первая ЭМБ № 3583-85 от 12.05.2010 г. Седьмые сутки после ОТТС: эффект Quilty «В» с тяжелым повреждением кардиомиоцитов в прилежащем миокарде. Окраска гематоксилином и эозином. ×400

Fig. 8. Patient T., 50 years old, ischemic heart disease. First EMB № 3583-85 from 12.05.2010, the seventh day after OTTS: effect of Quilty «B» with severe damage in cardiomyocytes adjacent myocardium. H & E stain. ×400

в нашем исследовании при G2R. При G1R в сочетании с эффектом Quilty типа «В» в дальнейшем возможно усиление острого отторжения. У больного Т. 50 лет (основное заболевание – ишемическая болезнь сердца) в материале первой эндомикардиальной биопсии, выполненной на седьмые сутки после трансплантации сердца, в трех фрагментах миокарда были умеренно выраженные дистрофические изменения кардиомиоцитов, в участках нежного фиброза и периваскулярно – инфильтрация лимфоцитами. В одном фрагменте отмечена выраженная дистрофия кардиомиоцитов и лимфоцитарная инфильтрация эндокарда, переходящая на миокард с разрушением кардиомиоцитов (рис. 8). Патологоанатомический диагноз: G1R (диффузное), AMR0, эффект Quilty типа «В». В последующем через 20 сут после операции в материале второй биопсии был обнаружен склероз эндокарда. В материале третьей биопсии, выполненной через 9,5 мес. после операции, было G2R со многими очагами агрессивных инфильтратов в интерстиции миокарда и повреждением кардиомиоцитов в очагах воспаления.

Как уже было отмечено, эффект Quilty типа «В» был диагностирован преимущественно при G2R – в 8 (72,7%) из 11 эндомикардиальных биоптатов. В качестве примера приводим результаты исследования серии эндомикардиальных биоптатов трансплантированного сердца больного М. 47 лет с первичным заболеванием дилатационная кардиомиопатия. Через трое суток после

операции в первом эндомикардиальном биоптате было G1R (очаговое). Режим иммуносупрессивной терапии не изменяли. Во втором биоптате на 15-е сут после трансплантации диагностировано G2R и эффект Quilty типа «В». Воспаление эндокарда распространялось на прилежащий миокард с фрагментацией и лизисом кардиомиоцитов (рис. 9, а). Проведенное лечение оказалось недостаточным, так как в третьем биоптате через шесть дней после второй биопсии и после проведенной пульс-терапии сохранялись G2R и эффект Quilty типа «В» (рис. 9, б). Как показали результаты исследования образцов эндомикарда четвертой биопсии, усиление базовой иммуносупрессии и повторная пульс-терапия привели к ослаблению острого отторжения до G1R и исчезновению эффекта Quilty.

Воспаление эндокарда при эффекте Quilty типа «В» может быть распространенным и переходить диффузно на весь миокард биопсийного образца, что соответствует G3R. У пациента Г. 26 лет, страдавшего дилатационной кардиомиопатией, при исследовании эндомикардиального биоптата (пятые сутки после трансплантации сердца) острое клеточное отторжение отсутствовало. Однако исследование материала второй эндомикардиальной биопсии, выполненной на 21-е сут после операции, показало наличие распространенного эффекта Quilty «В» и G3R (рис. 10). Проведенная гормональная пульс-терапия привела, как показало исследование третьего эндомикардиального биоп-

Рис. 9. Больной М., 47 лет, трансплантация сердца 18.01.2010 г.: а – вторая эндомикардиальная биопсия № 1851-53 от 02.02.2010 г.: фрагментация и лизис кардиомиоцитов в зоне эффекта Quilty «В» (указано стрелкой); б – третья эндомикардиальная биопсия № 1953-56 от 08.02.2010 г.: эффект Quilty типа «В», воспаление эндокарда с переходом на миокард с повреждением кардиомиоцитов (указано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

Fig. 9. Patient M., 47 years old, a heart transplant 18.01.2010 year: а – endomyocardial biopsy second № 1851-53 from 02.02.2010 year: fragmentation and lysis of cardiomyocytes in the area of effect Quilty «B» (indicated by arrow); б – endomyocardial biopsy third № 1953-56 from 08.02.2010 year: Quilty effect type «B», an inflammation of the endocardium with the transition to myocardial injury in cardiomyocytes (arrow). H & E stain. $\times 400$

Рис. 10. Больной Г., 26 лет, дилатационная кардиомиопатия. Трансплантация сердца 12.05.2011 г. Вторая эндомикардиальная биопсия № 7755-57 от 01.06.2011 г.: эффект Quilty типа «В», воспаление эндокарда с переходом на миокард (указано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. а – $\times 100$. б – $\times 400$

Fig. 10. Patient G., 26 years old, dilated cardiomyopathy. Heart transplantation 12.05.2011 year. Endomyocardial biopsy second № 7755-57 from 01.06.2011 year: Quilty effect type «B», an inflammation of the endocardium with the transition to the myocardium (arrow). H & E stain. Increased microscope. а – $\times 100$; б – $\times 400$

тата (27-е сут после трансплантации сердца), к исчезновению эффекта Quilty «В» и снижению острого отторжения до G1R.

В различных фрагментах одного эндомикардиального биоптата могут быть различные типы эффекта Quilty («А» и «В»). Так, у больного К. 64 лет, страдавшего ишемической болезнью сердца и перенесшего пересадку сердца, по результатам исследования материала третьей эндомикардиальной биопсии, выполненной через 46 сут после операции,

было диагностировано G1R (диффузное). В одном из фрагментов биоптата был найден небольшой очаг пирамидальной формы, соответствующий эффекту Quilty типа «А» (рис. 11, а). Однако в другом фрагменте этого же биоптата эффект Quilty был типа «В», воспаление с эндокарда распространялось на миокард. При этом отмечено полнокровие сосудов и кровоизлияния (рис. 11, б). Среди воспалительного инфильтрата располагались группы жировых клеток (рис. 11, в).

Рис. 11. Больной К., 64 года. Трансплантация сердца 28.05.2010 г.: а – третья эндомикардиальная биопсия № 4485-87 от 14.07.2010 г.: небольшой очаг лимфоидноклеточной инфильтрации в форме пирамиды в зоне эффекта Quilty типа «А»; б – полнокровные кровеносные сосуды и кровоизлияния в зоне Quilty типа «В»; в – в эффекте Quilty «В» – единичные липоциты, поперечный размер которых около 20 мкм. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

Fig. 11. Patient K., 64 years old. Heart transplantation 28.05.2010: а – endomyocardial biopsy third № 4485-87 from 14.07.2010 year: the small center lymphoid cell infiltration in the form of a pyramid in the area of effect Quilty type «А»; б – full-blooded blood vessels and bleeding in the area of Quilty type «В»; в – in effect Quilty «В» – single lipocytes, the transverse dimension of which about 20 microns. H & E stain. $\times 400$

В нашем исследовании в зоне эффекта Quilty были четко видны только кровеносные сосуды. Окрашивание эндотелия лимфатических капилляров и сосудов осуществляли с помощью маркера D2-40. В качестве контроля использовали окрашенные этим методом гистологические срезы лимфатического узла (рис. 12). В эндокарде, как при отсутствии Quilty-повреждения, так и при его наличии, лимфатические сосуды отсутствовали. Они четко определялись исключительно в миокарде эндомикардиальных биоптатов. Окрашивался эндотелий не только лимфатических сосудов, но четко выявлялись и лимфатические капилляры (рис. 13). В гистологических срезах, как с эффектом Quilty, так и без данного эффекта, лимфатические сосуды были выявлены только в миокарде (рис. 14).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что эффект Quilty может быть представлен различными гистологическими вариантами: по локализации (только в эндокарде – тип «А» или распространяться на миокард – тип «В») и по характеру инфильтрации лимфоцитами (диффузная или в форме фолликулов).

В нашем исследовании при остром клеточном отторжении или при сочетании его с антителоопосредованным отторжением встречалась преимущественно диффузная форма эффекта Quilty. Это согласуется с данными S.J. Radio с соавт. [9], которые также находили при остром отторжении чаще диффузную, а не нодулярную инфильтрацию лимфоцитами эндокарда трансплантированного сердца.

Рис. 12. Лимфатические сосуды в воротах лимфатического узла. Парафиновые срезы. Иммунопероксидазный метод с маркером D2-40. $\times 400$

Fig. 12. Lymphatic vessels in the gate of a lymph node. Paraffin sections. Immunoperoxidase method with a marker D2-40. $\times 400$

Рис. 14. Больная И., 47 лет, рестриктивная кардиомиопатия, трансплантация сердца 17.09.2013 г. Третья эндомикардиальная биопсия № 3152-54 от 28.08.2014 г. (через 11,5 мес. после операции): лимфатические сосуды в миокарде, прилегающем к эндокарду с эффектом Quilty типа «А». Иммунопероксидазный метод на парафиновых срезах. Маркер D2-40 против антигенов эндотелия лимфатических сосудов. $\times 400$

Fig. 14. Patient I., 47 years old, restrictive cardiomyopathy, heart transplantation 17.09.2013. Endomyocardial biopsy third № 3152-54 from 08.28.2014 years (through 11,5 months after surgery): the lymphatic vessels in the myocardium, endocardium adjacent to the effect Quilty type «A». Immunoperoxidase method on paraffin sections. The marker D2-40 against antigens of endothelium of the lymphatic vessels. $\times 400$

Нам представляется, что диффузная форма эффекта Quilty, особенно типа «В» (с некрозом кардиомиоцитов в прилегающем миокарде), при отсутствии острого отторжения является предик-

Рис. 13. Больной Е., 54 года, дилатационная кардиомиопатия, трансплантация сердца 18.05.2010 г. Вторая эндомикардиальная биопсия № 3993-95 от 07.06.2010 г. (через 19 сут после операции): лимфатический капилляр обозначен синей стрелкой, а кровеносный капилляр – красной стрелкой. Иммунопероксидазный метод на парафиновых срезах. Маркер D2-40 против антигенов эндотелия лимфатических сосудов. $\times 1000$

Fig. 13. The patient E., 54 years old, dilated cardiomyopathy, a heart transplant 18.05.2010 year. Endomyocardial biopsy second № 3993-95 from 07.06.2010 years (through 19 days after the operation): lymphatic capillaries designated by the blue arrow, and blood capillaries – a red arrow. Immunoperoxidase method on paraffin sections. The marker D2-40 against antigens of endothelium of the lymphatic vessels. $\times 1000$

тором его развития, так как позднее у пациентов в последующих биоптатах была диагностирована G2R или G1R, перерастающая затем в G2R. Это согласуется с данными других авторов [2], которые считают, что некроз кардиомиоцитов по периферии Quilty-повреждения представляет собой начальную стадию острого клеточного отторжения аллотрансплантированного сердца.

Можно согласиться с мнением S.J. Radio с соавт. [9] о том, что эндокардиальные инфильтраты в форме фолликулов не являются проявлением острого отторжения трансплантированного сердца. Хотя мы находили фолликулярную форму эффекта Quilty не только при отсутствии острого отторжения, но и при кризах острого отторжения, однако, как правило, кризы были поздними, через несколько лет после пересадки сердца. В изученных нами биоптатах в лимфоидных фолликулах не было зародышевых центров, которые иногда находили другие авторы [10, 12]. Тем не менее сходство лимфоидных фолликулов с тканью лимфоидных органов подтверждается наличием в них сети из фолликулярных дендритных клеток [6].

В зонах эффекта Quilty «В», а также при фолликулярной форме этого феномена мы видели пролиферацию кровеносных сосудов, их полнокровие и

даже кровоизлияния, что совпадает с результатами исследования других авторов [6, 10, 11]. По данным литературы [10, 13–15], в зонах эффекта Quilty имеет место пролиферация лимфатических сосудов. Если отсутствует лимфостаз, то при рутинных гистологических окрасках выявить лимфатические сосуды практически не представляется возможным. Сложно различаются лимфатические сосуды и вены. Поэтому мы использовали маркер D2-40, который является превосходным средством для визуализации эндотелия лимфатических сосудов. К удивлению, ни в одном из эндомиокардиальных биоптатов мы не выявили лимфатические сосуды в эндокарде и в зоне эффекта Quilty. Лимфатические капилляры и сосуды четко определялись только в зонах, прилегающих к эндокарду, и более глубоких отделах миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По топографии лимфоидной инфильтрации эффект Quilty подразделяется на два типа: тип «А» – ограничивается эндокардом – и тип «В» – распространяется на прилегающий миокард. По характеру лимфоидная инфильтрация бывает диффузной и очаговой в виде фолликулов. Диффузная лимфоидная инфильтрация эндокарда является характерным признаком острого отторжения трансплантированного сердца. Фолликулярная форма эффекта Quilty сходна с лимфоидной тканью, роль которой требует дальнейшего изучения с использованием иммуногистохимических методов исследования. В зоне эффекта Quilty имеет место пролиферация кровеносных сосудов, но отсутствуют лимфатические сосуды.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. 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.
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. 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.
4. 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.
5. Hunt S, Burch M, Geetha B, Canter C, Chinnock R, Crespo-Leiro M. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients, task force3: long-term care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010: 914–956.
6. 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.
7. Jonigk D, Lehmann U, Stuhls T, 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.
8. Tsamandas AC, Pham SiM, Seaberg EC, Kormos RL, Griffith BP, Zeevi A et al. Adult Heart Transplantation Under Tacrolimus (FK506) Immunosuppression: Histopathologic Observations and Comparison to a Cyclosporine-based Regimen with Lympholytic (ATG) Induction. *J Heart Lung Transplant.* Jul 1997; 16 (7): 723–734.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Белецкая ЛВ, Куприянова АГ, Шумаков ВИ. Нарушения в лимфатической системе аллотрансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2004; 2: 3–5. Beletskaya LV, Kupriyanova AG, Shumakov VI. Pathologic changes in lymphatic system of heart of heart allograft. *The bulletin transplantology and artificial bodies.* 2004; 2: 3–5.
15. Куприянова АГ, Белецкая ЛВ. Антителоопосредованное (гуморальное) отторжение аллотрансплантата сердца в клинике // Очерки клинической трансплантологии / Под ред. С.В. Готье. Тверь: Триада, 2009: 285–324. Kupriyanova AG, Beletskaya LV. Antibody-Mediated (humoral) rejection heart transplants in clinic // Sketches of clinical transplantology / Under edition C.V. Gautier. Tver: Triada, 2009: 285–324.

Статья поступила в редакцию 25.05.2015 г.
The article was submitted to the journal on 25.05.2015