

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-17-23

СВЯЗЬ ЭФФЕКТА QUILTY С ОСТРЫМ ОТТОРЖЕНИЕМ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

И.М. Ильинский^{1, 2}, Л.С. Алексеева¹, В.А. Зайденов¹, Н.П. Можейко¹, А.О. Шевченко¹, Р.Ш. Сaitгареев¹, 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

Введение. Эффект Quilty (лимфоидно-клеточная инфильтрация эндокарда) является нередкой находкой в биоптатах трансплантированного сердца. Остается неясным, какую роль играет этот феномен в отторжении трансплантированного сердца. **Цель.** Ретроспективный анализ эндомикардиальных биоптатов трансплантированного сердца и оценка взаимосвязи острого клеточного отторжения с эффектом Quilty. **Методы и результаты.** В период с января 2010 г. по июнь 2014 г. было выявлено 112 эндомикардиальных биоптатов с эффектом Quilty из 883 изученных биоптатов. Установлено, что частота возникновения Quilty-повреждения при остром клеточном отторжении значительно выше, чем при его отсутствии (соответственно 17,7 и 5,6%; $p < 0,001$). Сочетание острого клеточного с острым антителоопосредованным отторжением существенно увеличивает частоту Quilty повреждения ($p = 0,039$). Изолированное острое антителоопосредованное отторжение трансплантированного сердца не влияет на частоту появления эффекта Quilty и не является непосредственным этиологическим и патогенетическим фактором этого феномена. При отсутствии острого клеточного отторжения эффект Quilty является предиктором его более позднего развития. При легкой степени острого клеточного отторжения в сочетании с эффектом Quilty существует риск более тяжелой степени отторжения. Эффект Quilty типа В встречается существенно реже типа А (1,9 и 10,8%; $p = 0,001$) и наблюдается преимущественно при остром клеточном отторжении степени G2R ($p = 0,001$); частота этих морфологических типов в различные сроки после трансплантации сердца значимо не отличается ($p > 0,05$). **Заключение.** Эффект Quilty является своеобразным проявлением острого клеточного отторжения трансплантированного сердца при иммуносупрессивной терапии ингибиторами кальциневрина.

Ключевые слова: эффект Quilty, острое антителоопосредованное отторжение, острое клеточное отторжение, эндомикардиальная биопсия, трансплантированное сердце.

THE RELATIONSHIP OF QUILTY EFFECT TO ACUTE REJECTION OF THE TRANSPLANTED HEART

I.M. Iljinsky^{1, 2}, L.S. Alexeeva¹, V.A. Zajdenov¹, N.P. Mozhejko¹, A.O. Shevchenko¹, R.Sh. Saitgareev¹, V.N. Poptcov^{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

Introduction. The Quilty Effect (lymphoid-cellular infiltration of the endocardium) is a frequent finding in biopsies of the transplanted heart. The role of this phenomenon in the rejection of the transplanted heart remains unclear. **Aim.** Retrospective analysis of endomyocardial biopsies of the transplanted heart and assessment of the relationship between acute cellular rejection and Quilty Effect. **Methods and results.** 112 endomyocardial

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

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

biopsies with Quilty Effect were identified out of 883 studied biopsies during the period from January 2010 to June 2014. The frequency of Quilty damage occurrence in acute cellular rejection is significantly higher than in its absence (17.7% and 5.6%; $p < 0.001$). The combination of acute cellular rejection with acute antibody-mediated rejection significantly increases the frequency of Quilty damage ($p = 0.039$). Isolated acute antibody-mediated rejection of the transplanted heart does not affect the frequency of Quilty Effect occurrence and is not a direct etiologic and pathogenetic factor of this phenomenon. In the absence of acute cellular rejection, Quilty Effect is a predictor of its later development. Mild acute cellular rejection in conjunction with the Quilty Effect causes the risk of more severe degree of rejection. Quilty Effect type B occurs much less frequently than type A (1.9% and 10.8%; $p = 0.001$) and is observed primarily in acute cellular rejection of grade G2R ($p = 0.001$); the frequency of these morphological types at various periods after heart transplant was not significantly different ($p > 0.05$). **Conclusion.** The Quilty Effect is a kind of manifestation of acute cellular rejection of the transplanted heart when immunosuppressive therapy with calcineurin inhibitors is used.

Key words: Quilty Effect, antibody-mediated rejection, acute cellular rejection, endomyocardial biopsy, transplanted heart.

ВВЕДЕНИЕ

Эффект Quilty представляет очаговую инфильтрацию эндокарда трансплантированного сердца клетками лимфоидного ряда, преимущественно малыми лимфоцитами, а также макрофагами и плазматическими клетками [1, 2].

До настоящего времени остаются до конца не изученными этиология и патогенез эффекта Quilty. Этиологию этого феномена связывают:

- с ранним лимфопролиферативным поражением (Kottke-Marchant K. and Ratliff N.B., 1989) [3];
- ингибиторами кальциневрина (Gajjar N.A. et al., 2003) [4];
- острым отторжением (Zakliczynski M. et al., 2009) [5];
- хроническим отторжением (Hiemann N.E. et al., 2008) [6].

Наиболее широко представлено мнение о том, что эффект Quilty является морфологическим проявлением острого отторжения трансплантированного сердца (Joshi A., 1995; Chu K.E., 2005) [7, 9, 10]. Считают, что при отсутствии острого отторжения наличие эффекта Quilty является его предиктором (Cunningham K.S. et al., 2006; Cipullo R. et al., 2011) [11, 12].

Известно, что острое отторжение трансплантированного сердца может быть различного типа (клеточное, антителоопосредованное и смешанное). Однако в литературе отсутствуют работы, в которых бы исследовали связь эффекта Quilty с каким-либо типом острого отторжения. Поэтому основной целью настоящего исследования было изучение связи эффекта Quilty с различными типами острого отторжения трансплантированного сердца.

МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование включает материал 883 эндомиокардиальных биопсий, выполненных 316 пациентам (264 – мужчин; 52 – женщин) после трансплантации сердца в период с 2010-го по июнь 2014 года. Базовая иммуносупрессивная терапия включала

такролимус (Програф) и микофенолата мофетил (СеллСепт). Основными заболеваниями, послужившими причиной трансплантации сердца (табл. 1), были идиопатическая дилатационная кардиомиопатия ($n = 132$; 41,8%) и хроническая ишемическая болезнь сердца ($n = 129$; 40,9%), которая включала ишемическую кардиомиопатию ($n = 25$; 7,9%), постинфарктный кардиосклероз ($n = 70$; 22,2%) и хроническую постинфарктную аневризму ($n = 34$; 10,8%). Среди вторичных дилатационных кардиомиопатий были постмиокардитическая ($n = 19$; 6,0%) и послеродовая ($n = 3$; 1,0%). Среди прочих кардиомиопатий встречались гипертрофическая ($n = 7$; 2,2%) и рестриктивная ($n = 3$; 1,0%). Другие заболевания сердца ($n = 23$; 7,3%), при которых была выполнена трансплантация сердца, встречались в единичных наблюдениях (ревматический порок аортального клапана – 2, атеросклеротический порок аортального клапана – 2, атеросклеротический порок митрального клапана – 1, дисплазия трехстворчатого клапана при аномалии Эбштейна – 1, аритмогенная дисплазия правого желудочка – 1, легочное сердце – 2, некомпактный миокард – 2).

Таблица 1

Заболевания, послужившие причиной трансплантации сердца

The disease that caused heart transplantation

Диагноз	Количество пациентов	
	n	%
Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия	132	41,8
Вторичная дилатационная кардиомиопатия	22	7,0
Другие кардиомиопатии	10	3,2
Хроническая ишемическая болезнь сердца	129	40,9
Другие заболевания сердца	23	7,3
ВСЕГО	316	100

Таблица 2

Частота различных типов острого отторжения трансплантированного сердца
The frequency of various types of acute rejection transplanted heart

Группа	Тип острого отторжения	Количество
I	Острое отторжение отсутствует	354 (40,1%)
II	Только острое клеточное отторжение	418 (47,3%)
III	Только острое антителоопосредованное отторжение	39 (4,4%)
IV	Сочетание острого клеточного и антителоопосредованного отторжения	72 (8,2%)
Всего		883 (100%)

Таблица 3

Количество эндомикардиальных биопсий, выполненных в различные сроки после трансплантации сердца
The number of endomyocardial biopsies performed in different periods after heart transplantation

Период после трансплантации сердца	Количество
5–7-е сутки	217 (24,6%)
Свыше семи суток до трех месяцев	445 (50,4%)
Свыше трех месяцев до года	84 (9,5%)
Свыше одного года	137 (15,5%)
Всего	883 (100%)

Одной из задач исследования было выяснение, зависит ли появление эффекта Quilty от типа острого отторжения. Поэтому все изученные эндомикардиальные биоптаты были разделены на четыре группы в зависимости от отсутствия или наличия того или иного типа острого отторжения трансплантированного сердца (табл. 2). Другой задачей исследования было определение зависимости частоты эффекта Quilty при различной степени острого отторжения в соответствии с рекомендациями ISHLT-2004 и ISHLT-2011. Наконец, третьей задачей настоящего исследования явилось изучение частоты эффекта Quilty в зависимости от срока выполнения эндомикардиальной биопсии (табл. 3).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для гистологического исследования эндомикардиальные биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезвоживали в спиртах возрастающей крепости и заливали в парафин. Из парафиновых блоков приготавливали гистоло-

гические срезы толщиной 4–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, а также по методу Массона. Препараты изучали в микроскопе Leica DM 6000B. С помощью этого же микроскопа осуществляли морфометрию эффекта Quilty.

Оценку острого клеточного отторжения проводили в соответствии с рекомендациями ISHLT-2004 (Stewart S. et al., 2005; Hunt S. et al., 2010) [9, 10]:

- G0R – острое клеточное отторжение отсутствует;
- G1R – легкая степень острого клеточного отторжения;
- G2R – умеренная степень острого клеточного отторжения;
- G3R – тяжелая степень острого клеточного отторжения.

Диагностику антителоопосредованного отторжения проводили согласно классификации, утвержденной Международным обществом по трансплантации сердца и легких в 2011 г. Выявляемые антигены с помощью иммунофлуоресцентного метода представлены в табл. 4.

Таблица 4

Выявляемые антигены с помощью иммунофлуоресцентного метода
Detected antigens by immunofluorescent method

№	Выявляемый антиген	Антитела	Фирма-производитель
1	IgG	Поликлональные АТ кролика	Novocastra
2	IgM	Поликлональные АТ кролика	Novocastra
3	HLA-DR	Моноклональные АТ мыши	Novocastra
4	C3c	Поликлональные АТ кролика	Novocastra
5	C4d	Моноклональные АТ мыши	QUIDEL
6	Фибрин	Поликлональные АТ кролика	Novocastra

Для иммуногистохимического исследования готовили замороженные срезы на криостате. Нефиксированные срезы обрабатывали антителами, мечеными изотиоцианатом флюоресцеина (FITC), против IgG, IgM, C3c-компонента комплемента и фибрина. Непрямым методом выявляли фиксацию C4d-компонента комплемента и HLA-Dr. В качестве вторых антител использовали меченые FITC антитела к мышинному иммуноглобулину (DAKO, Denmark). Препараты изучали в люминесцентном микроскопе Leica DM 4000B.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием критерия χ^2 . Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из общего количества изученных 883 биоптатов эффект Quilty был обнаружен в 112 (12,7%) эндомикардиальных образцах, полученных от 85 (24,2%) пациентов, среди которых было 69 (23,5%) мужчин и 16 (24,2%) женщин ($p = 0,616$). Средний возраст мужчин – 46 ± 2 года, а женщин – 39 ± 3 года. Эффект Quilty встречался в биоптатах в различные годы с неодинаковой частотой – от 9,7 до 16,2% (табл. 5), но эти различия не значимы ($p > 0,05$).

Частота диагностики эффекта Quilty при различных первичных заболеваниях сердца была в пре-

делах от 13 до 50% (табл. 6). Однако, как показал анализ, статистически значимые различия в частоте Quilty-повреждения в зависимости от первичного заболевания сердца отсутствуют ($p > 0,05$). Частота появления эффекта Quilty также не зависела от возраста и пола пациентов.

Из результатов исследования, представленных в табл. 7, следует, что эффект Quilty редко встречается при отсутствии острого отторжения (группа 1; 5,6%), а при остром антителоопосредованном отторжении этот феномен не встречался (группа 3; 0,0%; $p = 0,816$). В большинстве наблюдений эффект Quilty был при остром клеточном отторжении ($n = 74$; 17,7%), что достоверно чаще, чем при отсутствии острого отторжения ($p = 0,0001$), или при остром антителоопосредованном отторжении ($p = 0,008$). При сочетании острого клеточного с острым антителоопосредованным отторжением частота эффекта Quilty значимо ($p = 0,039$) возрастала ($n = 16$; 22,2%) по сравнению с группой, в которой было только острое клеточное отторжение.

Мы попытались выяснить, различается ли частота возникновения эффекта Quilty в зависимости от срока между трансплантацией сердца и выполнением эндомикардиальной биопсии. С этой целью все биоптаты были разделены на другие четыре группы (табл. 8). Оказалось, что по мере

Таблица 5

Частота выявления эффекта Quilty в эндомикардиальных биоптатах трансплантированного сердца
The detection rate of Quilty effect in endomyocardial biopsies of transplanted hearts

Год	Количество ЭМБ*	ЭМБ с эффектом Quilty
2010	100	14 (12,8%)
2011	104	17 (16,2%)
2012	207	24 (11,6%)
2013	269	26 (9,7%)
2014	203	31 (15,3%)
Всего	883	112 (12,7%)

Примечание. * – эндомикардиальная биопсия.

Таблица 6

Частота выявления эффекта Quilty у пациентов с различными заболеваниями, послужившими причиной трансплантации сердца
The detection rate of Quilty effect in patients with various diseases causing heart transplantation

Диагноз	Количество пациентов	
	n	%
Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия	36 из 132	27,3
Вторичная дилатационная кардиомиопатия	4 из 22	18,2
Другие кардиомиопатии	5 из 10	50,0
Ишемическая болезнь сердца	35 из 129	27,1
Другие заболевания сердца	3 из 23	13,0
ВСЕГО	85 из 316	26,9

Таблица 7

Частота появления эффекта Quilty в зависимости от наличия или отсутствия различных форм острого отторжения трансплантированного сердца

The frequency of occurrence of Quilty effect depending on the presence or the absence of various forms of acute rejection transplanted heart

№	Группы	Количество биоптатов с эффектом Quilty	Общее количество биоптатов	% выявления эффекта Quilty
1	Острое отторжение отсутствует	20	354	5,6%
2	Только острое клеточное отторжение	74	418	17,7%
3	Только антителоопосредованное отторжение	0	39	0,0%
4	Острое клеточное и антителоопосредованное отторжение	16	72	22,2%

Примечание. Группы 1 и 2: $p = 0,0001$; группы 1 и 4: $p = 0,0001$; группы 2 и 3: $p = 0,008$; группы 2 и 4: $p = 0,0039$; группы 3 и 4: $p = 0,0039$.

Таблица 8

Частота эффекта Quilty в зависимости от степени острого отторжения по классификации ISHLT-2004 в различные сроки после трансплантации сердца

The frequency of the Quilty effect depending on the degree of acute rejection by ISHLT-2004 classification in different periods after heart transplantation

Степень острого отторжения	5–7-е сутки	Свыше 7 сут., до 3 месяцев	Свыше 3 мес., до года	Свыше одного года	Всего
0	3/87 (3,4%)	5/164 (3%)	2/45 (4,4%)	12/97 (12,4%)	22/393 (5,6%)
G1R	18/121 (14,9%)	43/267 (16,1%)	6/35 (17,1%)	12/40 (30%)	79/463 (17,1%)
G2R	4/9 (44,4%)	4/13 (30,8%)	3/4 (75%)	0/0	11/26 (42,3%)
G3R	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1
Всего	25/217 (11,5%)	52/445 (12,4%)	11/84 (13,1%)	24/137 (17,5%)	112/883 (12,7%)
Достоверность различия частоты эффекта Quilty при различной степени острого отторжения в различные сроки после трансплантации сердца					
0 – G1R	$p = 0,014$	$p = 0,000$	$p = 0,133$	$p = 0,026$	$p = 0,000$
0 – G2R	$p = 0,000$	$p = 0,000$	$p = 0,000$	–	$p = 0,000$
G1R – G2R	$p = 0,069$	$p = 0,317$	$p = 0,048$		$p = 0,000$

Таблица 9

Частота морфологических типов эффекта Quilty в различные сроки после трансплантации сердца

The frequency of morphological types of Quilty effect in different periods after heart transplantation

Тип эффекта	5–7-е сутки n = 217	Свыше 7 суток до 3 месяцев n = 445	Свыше 3 месяцев до года n = 84	Свыше одного года n = 137	Всего n = 883
Quilty A	19 (8,8%)	48 (10,8%)	9 (10,7%)	19 (13,9%)	95 (10,8%)
Quilty B	6 (2,8%)	4 (0,9%)	2 (2,4%)	5 (3,6%)	17 (1,9%)
Всего	25 (11,5%)	52 (12,4%)	11 (13,1%)	24 (17,5%)	112 (12,7%)

увеличения сроков после трансплантации сердца увеличивается количество биоптатов с эффектом Quilty: возрастание от 10,6% в конце первой недели до 17,1% в сроки, превышающие один год после операции. Однако, как показал статистический анализ, в зависимости от сроков выполнения биопсии различия в частоте появления эффекта Quilty не значимы ($p > 0,05$).

В большинстве биоптатов эффект Quilty по морфологии относился к типу А (95/112; 84,8%). Этот тип эффекта в среднем встретился в 10,6% всех изученных биоптатов, а тип В диагностирован в значи-

тельно меньшем количестве эндомикардиальных биоптатов (1,9%; $p < 0,0001$). Частота обоих типов эффекта Quilty в зависимости от сроков выполнения биопсии после трансплантации сердца (табл. 9) была не значима.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показали, что отсутствует связь между первичным заболеванием, послужившим причиной тяжелой сердечной недостаточности и последующей пересадки сердца, и появлением эффекта Quilty. Это не согласуется с

Таблица 10

**Частота выявления эффекта Quilty
в эндомикардиальных биоптатах трансплантированного сердца**
**The detection rate of Quilty effect in endomyocardial biopsies
of transplanted hearts**

Автор	Год	Кол-во пациентов	Кол-во ЭМБ	% Quilty
Kottke-Marchant K. и Ratliff N.B.	1989	–	1152	14,4
Pardo-Mindán F.J. и Lozano M.D.	1991	46	527	24,0
Costanzo-Nordin M.R. et al.	1993	200	5026	11,0
Joshi A. et al.	1995	217	7439	49,8
Yamani M.H. et al.	2003	140	–	39,0
Di Carlo E. et al.	2007	22	379	33,2
Hiemann N.E. et al.	2008	873	9713	19,0
Zakliczynski M. et al.	2009	429	5361	12,5
Собственные данные	2015	382	883	12,7

данными M.R. Costanzo-Nordin с соавт. [14], которые нашли, что пациенты с эффектом Quilty чаще страдали идиопатической дилатационной кардиомиопатией. Данные A. Joshi с соавт. [7] совпадают с нашими результатами исследования – не выявлено зависимости частоты этого феномена от пола пациентов. В нашем исследовании, хотя в процентном отношении женщин было несколько больше, но различия были недостоверны. Возможно, это связано с тем, что количество женщин, которым сделана пересадка сердца, в пять раз меньше количества мужчин. Другие авторы [6, 14] находили эффект Quilty чаще у женщин. По данным литературы [8], Quilty-повреждение чаще наблюдают у пациентов более молодого возраста, что также не подтверждается результатами нашего исследования. Частота эффекта Quilty, по данным различных авторов (табл. 10), варьирует от 11% [14] до 49,8% [7]. По результатам наших исследований, частота эффекта Quilty не выходит за эти рамки, но приближается к нижней границе и составляет 12,7%. Как установлено нашим исследованием, возникновение эффекта Quilty связано с острым клеточным отторжением. Поэтому такой разброс в частоте эффекта Quilty, возможно, связан с различными протоколами иммуносупрессивной терапии, и как следствие, с различной частотой развития острого отторжения трансплантированного сердца.

По мере увеличения сроков после трансплантации сердца увеличивается количество биоптатов с эффектом Quilty (от 10,6 до 17,1%). Вместе с тем мы не нашли статистически значимого различия частоты появления эффекта Quilty в зависимости от сроков выполнения биопсии. По данным же M. Zakliczynski с соавт. [5], Quilty-повреждение в биоптатах на ранних сроках после операции встречается чаще, чем на поздних: в первые три месяца после трансплантации сердца – у 68% пациентов, а свыше одного года – только у 13% пациентов.

Результаты собственного исследования свидетельствуют о связи эффекта Quilty острым отторжением, что согласуется с данными многих других авторов [5, 7, 8]. Наше исследование показало, что в этиологии эффекта Quilty играет роль только острое клеточное отторжение. При остром антителоопосредованном отторжении мы не наблюдали этого эффекта ни в одном биоптате, но при отсутствии острого отторжения эффект Quilty, хотя и редко, встречался. Острое антителоопосредованное отторжение способно значимо увеличить частоту феномена только при сочетании с антителоопосредованным отторжением.

По нашим данным, чем более тяжелая степень острого клеточного отторжения была диагностирована, тем чаще наблюдали эффект Quilty. Это согласуется с результатами исследования других авторов [13, 14]. Мы также поддерживаем точку зрения R.N. Smith с соавт. [17] о том, что у пациентов с эффектом Quilty типа В и острым отторжением в дальнейшем увеличивается риск развития более тяжелого острого клеточного отторжения.

В протокол иммуносупрессивной терапии всех пациентов нашего исследования входил такролимус. Поэтому судить о неодинаковом влиянии циклоспорина или такролимуса на частоту возникновения Quilty-повреждения не представляется возможным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что при отсутствии острого отторжения эффект Quilty встречается редко. В этиологии и патогенезе Quilty-повреждения ведущим фактором является острое клеточное отторжение, при котором частота его возникновения значительно возрастает. Сочетание острого клеточного с острым антителоопосредованным отторжением существенно увеличивает частоту Quilty-повреждения. Острое антителоопос-

редованное отторжение трансплантированного сердца не влияет на частоту появления эффекта Quilty и не является непосредственным этиологическим и патогенетическим фактором этого феномена. Эффект Quilty является своеобразным проявлением острого клеточного отторжения трансплантированного сердца при иммуносупрессивной терапии ингибиторами кальциневрина. При отсутствии острого клеточного отторжения эффект Quilty является предиктором его последующего развития. При легкой степени острого клеточного отторжения в сочетании с эффектом Quilty существует риск более тяжелой степени отторжения. Эффект Quilty типа В встречается существенно реже типа А и наблюдается преимущественно при остром клеточном отторжении степени G2R, частота этих морфологических типов в различные сроки после трансплантации сердца значимо не отличается.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Очерки клинической трансплантологии / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2009: 360. Ocherki klinicheskoy transplantologii / Pod red. S.V. Got'e. M.–Tver': Triada, 2009: 360.
2. Отторжение трансплантированного сердца. М.: Реафарм, 2005: 240. Ottorzhenie transplantirovannogo serdca. M.: Reafarm, 2005: 240.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Hiemann NE, Knosalla C, Wellnhofer E, Lehmkühl 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.
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. 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.
9. Cunningham KS, Veinot JP, Butany J. An approach to endomyocardial biopsy interpretation. *J Clin Pathol.* 2006 Feb; 59 (2): 121–129.
10. Cipullo R, Finger MA, Neto JMR, Contreras CM, Nádia Van Geen Poltronieri, de Moura Barros Zamorano M et al. Vasculitis and Eosinophils in Endomyocardial Biopsies as Rejection Predictors in Heart Transplantation. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 97 (2): 163–170.
11. 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.
12. 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 force 3: long-term care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010: 914–956.
13. Pardo-Mindán FJI, Lozano MD. «Quilty effect» in heart transplantation: is it related to acute rejection? *J Heart Lung Transplant.* 1991 Nov-Dec; 10 (6): 937–941.
14. 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.
15. 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 β 3) and subsequent development of coronary vasculopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2003 Jun; 22 (6): 687–690.
16. 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.
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.

Статья поступила в редакцию 24.04.2015 г.
The article was submitted to the journal on 24.04.2015