

# МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

*А.А. Веревкин<sup>1</sup>, А.А. Славинский<sup>1</sup>, Е.Д. Космачева<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар

Рассмотрены основные морфологические признаки, характеризующие клеточное и гуморальное отторжение трансплантированного сердца, а также возможные гистологические изменения в эндомикардиальном биоптате, требующие дифференциальной диагностики с отторжением (ишемическое повреждение миокарда, рубцы вследствие биопсии, эффект Квилти, инфекционные поражения и посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания). Изложены современные представления о неинвазивной диагностике реакции отторжения. Несмотря на большое число исследований, проблема патогистологической диагностики отторжения по-прежнему остается актуальной. Требуют уточнений и расширения доказательной базы критерии антителоопосредованного и смешанного отторжения, а также эффективность неинвазивных методов, таких как ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография и молекулярно-генетическая диагностика.

*Ключевые слова:* отторжение трансплантированного сердца, эндомикардиальная биопсия, клеточное отторжение, антителоопосредованное отторжение, неинвазивная диагностика отторжения сердца

Заболевания сердечно-сосудистой системы выступают основной причиной инвалидизации и смерти в развитых странах. Закономерный исход большой доли таких заболеваний – хроническая сердечная недостаточность [6]. Единственным эффективным способом лечения пациентов с терминальными стадиями сердечной недостаточности в настоящее время служит трансплантация сердца (ТС) [4, 8]. Уже через год после первой успешной пересадки, осуществленной в 1967-м Кристианом Барнардом, по всему миру было выполнено около 100 подобных операций [10]. Ежегодно в мире делают свыше 5500 ТС, причем это число год от года увеличивается [1, 4].

К настоящему времени достигнут существенный прогресс в наблюдении и лечении пациентов с трансплантированным сердцем, позволивший обеспечить длительные сроки выживания после операции и высокие показатели качества жизни реципиентов [35]. При этом острое клеточное и гуморальное (антителоопосредованное) отторжение, болезнь коронарных артерий (васкулопатия) трансплантированного сердца по-прежнему служат главными причинами потери трансплантата на ранних и отдаленных сроках после операции, а диагностика указанных осложнений базируется на результатах инвазивных методов – эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) и коронароангиографии. Прогнозирование и ранняя, доклиническая

диагностика осложнений у пациентов с трансплантированным сердцем на основе неинвазивных (малоинвазивных) технологий остаются предметом интенсивных исследований. Тем не менее для верификации отторжения трансплантированного сердца (ОТС) применяется именно эндомикардиальная биопсия – манипуляция, впервые осуществленная в 1958 году американскими хирургами Вайнбергом и Лайнфилдом [2, 36].

Многочисленные исследования последних лет направлены на разработку и совершенствование гистологических критериев клеточного и антителоопосредованного отторжения, дифференциальную диагностику патоморфологических находок, не связанных с реакцией отторжения (ишемическое повреждение миокарда, рубцы, эффект Квилти, инфекционные поражения и посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания). Кроме того, активно разрабатываются методы неинвазивной диагностики ОТС с использованием ультразвукографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и молекулярной генетики.

## **Патогистологические признаки острого клеточного отторжения**

Клеточное отторжение трансплантата (acute cellular rejection, ACR) – наиболее частая и хорошо изученная форма иммунопатологического процесса. Впервые это состояние было описано еще в 1967 году у одного из

первых пациентов, подвергшихся пересадке сердца [10]. В эндокардиальных биоптатах пациентов с клеточным отторжением трансплантата присутствуют воспалительный инфильтрат и повреждение кардиомиоцитов. Инфильтрат состоит преимущественно из лимфоцитов, а также макрофагов и единичных эозинофилов [16]. Наличие нейтрофилов (за исключением самой тяжелой формы отторжения) свидетельствует о другом процессе, не связанном с клеточным отторжением, таком как заживающее ишемическое повреждение, антителоопосредованное (гуморальное) отторжение или инфекция. Плазматические клетки также обычно нехарактерны для клеточного отторжения и говорят об эффекте Квилти или лимфолиферативном процессе [23].

Важным, но подчас трудно поддающимся идентификации признаком клеточного отторжения служит повреждение кардиомиоцитов, изначально названное их некрозом. Гибель клеток может свидетельствовать о наиболее выраженном клеточном отторжении; нелетальное повреждение кардиомиоцитов при более мягком отторжении часто характеризуется миоцитоллизом без развития некроза сократительного пучка [11]. Особенности клеточной смерти включают просветление саркоплазмы и ядер с расширением последних и появлением в них заметных ядрышек. Поврежденный кардиомиоцит зачастую окружается воспалительными клетками (прежде всего лимфоцитами), что визуально определяется как клетка с зубчатыми краями. Эффективнее всего эти изменения выявляются при исследовании серийных срезов. Следует также отметить, что миоцитоллиз можно наблюдать как при раннем, так и при позднем ишемическом поражении [15]. В зависимости от того, насколько выражены описанные изменения, выделяют четыре степени тяжести клеточного отторжения [30].

*Степень 0R* (признаки острого клеточного отторжения отсутствуют). Ни мононуклеарный (лимфоцитарно-макрофагальный) инфильтрат, ни повреждение кардиомиоцитов при этой степени тяжести в миокарде выявить не удастся.

*Степень 1R* (слабое клеточное отторжение). Эта форма может проявлять себя двумя способами: 1) в интерстиции и периваскулярном пространстве расположены отдельные мононуклеары (лимфоциты, макрофаги); они не деформируют контур кардиомиоцитов, не вызывают их повреждение и в целом не нарушают структуру миокарда и 2) имеется один очаг лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации и ассоциированное с ним повреждение кардиомиоцитов.

*Степень 2R* (умеренно выраженное клеточное отторжение). В миокарде присутствуют два очага и более мононуклеарной инфильтрации и связанного с ними повреждения кардиомиоцитов. Нередко при таком отторжении в срезе обнаруживаются и нейтрофилы. Фокусы могут локализоваться как в одном, так и в разных фрагментах биопсии, а между ними находится неповрежденный миокард.

*Степень 3R* (тяжелое клеточное отторжение). Воспалительный процесс приобретает диффузный характер, инфильтрат может быть либо мононуклеарным, либо нейтрофильным. В процесс всегда вовлечено большинство фрагментов биопсии, хотя интенсивность поражения в них может быть разной. Очаги повреждения кардиомиоцитов сливаются друг с другом. В случае наиболее тяжелой реакции отторжения к описанным патологическим процессам присоединяются диффузный отек, кровоизлияния в строму и васкулит [3, 30].

## Патоморфология

### антителоопосредованного отторжения

Значительные успехи в развитии иммуносупрессивной терапии привели к снижению частоты острого клеточного отторжения, поэтому внимание исследователей было сосредоточено на явлении, названном гуморальным, или антителоопосредованным отторжением (antibody-mediated rejection, AMR). В качестве самостоятельного вида отторжения оно было признано только при пересмотре критериев диагностики Международного общества трансплантации сердца и легких в 2005 году [28].

Основными гистологическими признаками AMR считаются отек интерстиция, активация эндотелиальных клеток, а также наличие интраваскулярных макрофагов и депозитов иммуноглобулинов (прежде всего IgG) и компонентов комплемента (C3d, C4d, C1) в стенке сосуда и в периваскулярном пространстве [12]. Наряду с патоморфологическими изменениями для данного процесса характерно появление донор-специфических антител в плазме крови, выявляемых серологическими методами [29]. На сегодняшний день принята следующая классификация антителоопосредованного отторжения [14]:

- rAMR 0: как патоморфологические, так и иммунологические признаки отторжения отсутствуют;
- rAMR 1 (H+): имеются только патогистологические изменения, в то время как титр антител к донорским антигенам не повышен;
- rAMR 1 (I+): в данном случае, наоборот, гистологические признаки повреждения миокарда выявить не удастся, а вот результат иммунологических исследований оказывается положительным (в крови определяется повышенный титр иммуноглобулинов к кардиоспецифическим антигенам донора);
- rAMR 2: для этой степени характерно уже наличие как иммунологических, так и гистологических признаков реакции отторжения;
- rAMR 3: тяжелое антителоопосредованное отторжение, оно характеризуется интерстициальными кровоизлияниями, деструктивным капилляритом, наличием смешанноклеточного инфильтрата, кардиопикнозом и кариорексисом кардиомиоцитов и выраженным отеком. Показана взаимосвязь между третьей степенью тяжести AMR и глубокой

дисфункцией трансплантата с плохим прогнозом для пациента [26].

### Смешанное клеточногуморальное отторжение

Само по себе наличие смешанного отторжения не вызывает удивления, с учетом того, что иммунный ответ зачастую реализуется с участием одновременно клеточного и гуморального звена. Многочисленные исследования выявляли в эндомикардиальных биоптатах сочетание признаков слабого клеточного отторжения (1R) и AMR. Более высокие степени ACR (2R и 3R) и гуморальное отторжение, встречающиеся в одном биоптате, – явление гораздо более редкое [33]. Вопрос диагностики смешанного отторжения изучен не до конца. Основная причина заключается в том, что большинство исследователей, занимающихся изучением AMR, рассматривают наличие у пациента клеточного отторжения в качестве критерия исключения [24]. Еще одним немаловажным фактором служит то, что более выраженное ACR может скрыть признаки гуморального процесса. Согласно рекомендациям Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT), для диагностики смешанного процесса следует последовательно определять в биоптате явления клеточного и гуморального отторжения, причем в первом случае не рекомендуется прибегать к иммуногистохимическим методам, ограничившись лишь рутинным исследованием [14].

### Гистологические находки, не связанные с реакцией отторжения

*Раннее (интраоперационное) ишемическое повреждение* возникает непосредственно до и во время операции и приходится на так называемое время облигатной ишемии. В этот период осуществляется сперва изъятие, а затем имплантация донорского органа. Усугубляют этот процесс гипотензия, связанная с дисфункцией донорского органа, кровопотеря в ходе операции и продолжительная терапия инотропными средствами [17]. Ишемическое повреждение сопровождается прежде всего некрозом сократительного пучка или коагуляционным некрозом кардиомиоцитов, зачастую с их вакуолизацией. Также нередко в процесс вовлекается эндокард [30, 34].

По мере заживления биопсии могут содержать смешанноклеточный воспалительный инфильтрат, состоящий из нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов, и именно в этот момент может возникнуть путаница с острым отторжением. Выявляется данное повреждение чаще всего в ранних плановых биопсиях (в первые шесть недель после операции). Основным отличием от реакции отторжения служит взаимосвязь между степенью повреждения кардиомиоцитов и выраженностью инфильтрации. В случае отторжения массивный инфильтрат соседствует со значительным повреждением кардиомиоцитов, тогда как в очагах ишемического повреждения связь обратная. Если же

клеточный компонент при ишемическом повреждении представлен нейтрофилами, это создает определенные трудности в дифференциальной диагностике с антителопосредованным отторжением [13].

*Позднее ишемическое повреждение (вследствие болезни коронарных артерий).* Оценить изменения в коронарных артериях в ходе эндомикардиальной биопсии не представляется возможным, поскольку в область биопсии никогда не попадают артерии, достаточно крупные для такой оценки [38]. И все-таки описываемые вторичные изменения кардиомиоцитов, такие как микроинфаркты или вакуольная дистрофия, помогают установить причину поздней сердечной недостаточности. Кроме того, способность распознавать позднее ишемическое повреждение необходима для дифференциальной диагностики с другими потенциально излечимыми состояниями, такими как клеточное отторжение и посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания [15, 28, 37].

*Эффект Квилти.* Узловые эндокардиальные лимфоцитарные инфильтраты, или эффект Квилти, встречаются примерно в 10–20% эндомикардиальных биоптатов после трансплантации. Свое название эффект получил по фамилии пациента (Quilty), у которого впервые был обнаружен. В классификации Международного общества трансплантации сердца и легких 1990 года (ISHLT, 1990) различали подтипы Quilty A (в том случае, если инфильтрат был ограничен эндокардом) и Quilty B (если инфильтрат распространяется на подлежащий миокард и наблюдается ассоциированное повреждение кардиомиоцитов) [31]. Тем не менее деление указанного эффекта на подтипы не имело клинического значения, поэтому в новой классификации ISHLT от них решено было отказаться.

Взаимосвязь эффекта Квилти и острого клеточного отторжения, если таковая вообще существует, по-прежнему неизвестна [18]. Традиционно считается, что обнаружение в биоптате названного эффекта не требует усиления иммуносупрессивной терапии. Дифференциальная диагностика эффекта Квилти и острого клеточного отторжения не вызывает затруднений в том случае, если последний ограничен лишь эндокардом [21].

### Неинвазивные методы диагностики ОТС

Несмотря на то, диагностика отторжения базируется на эндомикардиальной биопсии, тенденция последних лет состоит в поиске неинвазивных методов, позволяющих верифицировать это состояние. Причинами служат, с одной стороны, риск развития серьезных осложнений (перфорация стенки желудка, тромбоэмболия легочной артерии, аритмии) при проведении ЭМБ, а с другой – тот факт, что в зону биопсии не всегда попадает пораженный участок миокарда [2]. На сегодняшний день перспективными представляются использование методов ультразвуковой и лучевой диагностики, серологических исследований крови, а также молекулярно-генетический анализ.

Ультразвуковая диагностика реакции отторжения основана в первую очередь на оценке так называемой функциональной геометрии левого желудочка. Так, по данным ряда авторов, при эхокардиографии пациентов с ОТС выявляются уменьшение сферичности левого желудочка [27], а также асинхронизм сокращения отдельных участков (по-видимому, охваченных наиболее выраженным воспалительным процессом) и неоднородные показатели региональной фракции выброса [7]. Методика двухмерного отслеживания пятен (ДОП, или *Speckle tracking echocardiography*), позволяющая визуализировать деформацию отдельных волокон миокарда, дает возможность диагностировать болезнь коронарных артерий пересаженного сердца. Также при этом методе существенное снижение пикового продольного стрейна свидетельствует о нарушении эластических свойств миокарда, что указывает на развитие клеточного или гуморального отторжения сердечного трансплантата [5].

Лучевые методы исследования используются для диагностики отторжения трансплантированного сердца и носят вспомогательный характер. Компьютерная томография с контрастированием на основе гадолиния рассматривается многими учеными как перспективный диагностический инструмент [25]. Связано это с возможностью солей гадолиния накапливаться на участках необратимого повреждения миокарда, таких, как некроз или фиброз. Еще одно перспективное направление – использование в качестве контраста вещества, которое называется перфлюорокарбон (15-фтор-краун-эфир), сложного гетероциклического органического соединения, способного избирательно депонироваться в иммунокомпетентных клетках, прежде всего моноцитах. Сравнение результатов МРТ при контрастировании перфлюорокарбоном с данными эндомикардиальной биопсии говорит о высокой точности описанного неинвазивного метода [19].

В диагностике ОТС применяются и серологические методы. В некоторых исследованиях продемонстрирована взаимосвязь между иммунопатологическими реакциями в миокарде и сывороточным уровнем разных биомаркеров, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), рецептора фактора некроза опухолей (CD40) и ряда других. Концентрация указанных веществ в плазме крови измеряется, как правило, с помощью проточных флуоресцентных анализаторов [32]. Тем не менее существенным недостатком данной методики служит низкая специфичность получаемых результатов (уровень биомаркеров может повышаться и при других иммунопатологических процессах, не связанных с реакцией отторжения) [9]. В связи с этим основным направлением исследований серологических признаков ОТС можно назвать выработку профиля биомаркеров, однозначно говорящих о процессе в миокарде.

Ряд исследований показывает эффективность в распознавании ОТС методики молекулярно-генетической

диагностики. В настоящее время установлено свыше 20 генов, повышение экспрессии которых связано с развитием реакции отторжения [22]. Материалом для исследования в данном случае служит лейкоцитарная взвесь, получаемая из периферической крови реципиента. Определение экспрессии генов осуществляется с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. Несомненное преимущество данного метода – его безопасность (процедура получения биоматериала неинвазивна и поэтому исключает риск развития тяжелых осложнений). Кроме того, указанный метод позволяет прогнозировать развитие отторжения задолго до формирования гистологических изменений в миокарде и тем более развернутой клинической картины [20].

### Заключение

Несмотря на большое число исследований, посвященных морфологической диагностике отторжения трансплантированного сердца, существует ряд вопросов, требующих дальнейшего изучения. Так, остается открытым вопрос о составе панели антител для иммуногистохимической верификации клеточного отторжения. Значительный успех достигнут в диагностике антителоопосредованного процесса, однако необходимы дальнейшие исследования, направленные на уточнение и улучшение воспроизводимости его критериев, а также выявление ранних признаков данного вида отторжения. Более детальному изучению стоит также подвергнуть случаи смешанной клеточного-гуморальной реакции, диагностика которой в настоящее время представляет определенные трудности. И наконец, нужно уделить внимание дифференциации отторжения трансплантированного сердца и различных процессов, не связанных с отторжением, таких как эффект Квилти, а также раннее и позднее ишемическое повреждение. Хотя эндомикардиальная биопсия и остается золотым стандартом диагностики отторжения, безусловно перспективные неинвазивные методы, основанные на применении ультразвука, серологических проб, МРТ и молекулярно-генетического исследования, могут применяться в качестве дополнительных методов верификации.

### Литература/References

1. *Барбухатти А.О., Космачева Е.Д., Кижватова Н.В. и др.* Первый опыт трансплантации сердца в Краснодарском крае // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014. Т. 14, № 3. С. 42–47. [*Barbukhatti K.O., Kosmacheva E.D., Kizhvatoва N.V. et al.* First experience with heart transplantation in Krasnodar region // *Vestnik transplanologii i iskustvennykh organov.* 2014. V. 14, No 3. P. 42–47 (In Russ., English abstract)].
2. *Васичкина Е.С., Митрофанова Л.Б., Татарский Р.Б., Лебедев Д.С.* Эндомикардиальная биопсия у взрослых и детей // Вестник аритмологии. 2014. № 76. С. 37–40. [*Vasichkina E.S., Mitrofanova L.B., Tatarsky R.B., Lebedev D.S.* Endocardial biopsy in adults and pediatric patients // *Vestnik aritmologii.* 2014. V. 76. P. 37–40 (In Russ., English abstract)].

3. *Веревкин А.А., Славинский А.А., Космачева Е.Д., Ставенчук Т.В.* Патоморфологические признаки повреждения миокарда при отторжении трансплантированного сердца // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. Т. 24, № 6. С. 27–31. [*Verevkin A.A., Slavinskiy A.A., Kosmacheva E.D., Stavenchuk T.V.* Morphologic signs of myocardium lesion in transplanted heart rejection // *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2017. V. 24. No 6. P. 27–31 (In Russ., English abstract)]. doi: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-17-21.
4. *Готье С.В., Шевченко А.О., Кормер А.Я., Понцов В.Н., Шевченко О.П.* Перспективы улучшения отдаленных результатов трансплантации сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014. Т. 16, № 3. С. 23–30. [*Gautier S.V., Shevchenko A.O., Kormer A.Ya., Poptsov V.N., Shevchenko O.P.* Prospects to improve long-term outcomes of cardiac transplantation // *Vestnik transplantologii i iskustvennykh organov*. 2014. V. 16, No 3. P. 23–30 (In Russ., English abstract)].
5. *Ставенчук Т.В., Космачева Е.Д., Славинский А.А., Чуприненко Л.М., Шелестова И.А., Барбухатти К.О., Порханов В.А.* Роль методики speckle-tracking echocardiography на стадии субклинического отторжения сердечного трансплантата // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. Т. 17, № 4. С. 24–32. [*Stavenchuk T.V., Kosmacheva E.D., Slavinsky A.A., Chuprinenko L.M., Shelestova I.A., Barbuhaty K.O., Porkhanov V.A.* The role of speckle-tracking echocardiography technique at the stage of subclinical heart transplant rejection // *Vestnik transplantologii i iskustvennykh organov*. 2015. V. 17, No 4. P. 24–32 (In Russ., English abstract)]. doi: 10.15825/1995-1191-2015-4-24-32.
6. *Фролова Э.Б., Яушев М.Ф.* Современное представление о хронической сердечной недостаточности // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6, № 2. С. 87–92. [*Frolova E.B., Yaushev M.F.* Current understanding of chronic heart failure // *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2013. V. 6, No 2. P. 87–92 (In Russ., English abstract)].
7. *Чумарная Т.В., Алуева Ю.С., Кочмашева В.В., Климушева Н.Ф., Иофин А.И., Быков А.Н.* Функциональная геометрия левого желудочка у пациентов после ортотопической трансплантации сердца в раннем послеоперационном периоде // Трансплантология. 2016. № 2. С. 9–15. [*Chumarnaya T.V., Alueva Yu.S., Kochmasheva V.V., Klimusheva N.F., Iofin A.I., Bykov A.N.* Functional geometry of the left ventricle in patients after orthotopic heart transplantation in the early postoperative period // *Transplantologiya*. 2016. V. 2. P. 9–15 (In Russ., English abstract)].
8. *Шумаков В.И.* Достижения и перспективы развития трансплантологии и искусственных органов в России // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2005. № 3. С. 6–9. [*Shumakov V.I.* Current status and advances in the field of transplantology and artificial organs in Russia // *Vestnik transplantologii i iskustvennykh organov*. 2005. V. 3. P. 6–9 (In Russ.)].
9. *Aharinejad S., Krenn K., Zuckermann A., Schäfer R., Gmeiner M., Thomas A. et al.* Serum matrix metalloproteinase-1 and vascular endothelial growth factor- $\alpha$  predict cardiac allograft rejection // *Am J Transplant*. 2009;9(1):149–59. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02470.x.
10. *Barnard C.N.* Comments on the first human-to-human heart transplant. 1993 // *Cardiovasc J S Afr*. 2001;12(4):192–4.
11. *Baroldi G., Silver M.D., De Maria R., Parolini M., Turillazzi E., Fineschi V.* Frequency and extent of contraction band necrosis in orthotopically transplanted human hearts. A morphometric study // *Int J Cardiol*. 2003;88(2–3):267–78.
12. *Behr T.M., Feucht H.E., Richter K. et al.* Detection of humoral rejection in human cardiac allografts by assessing the capillary deposition of complement fragment C4d in endomyocardial biopsies // *J Heart Lung Transplant*. 1999;18(9):904–12.
13. *Berry G.J., Angelini A., Burke M.M. et al.* The ISHLT working formulation for pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation: evolution and current status (2005–2011) // *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:601–11.
14. *Berry G.J., Burke M.M., Anderson C. et al.* The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation // *J Heart Transplant*, 2013;(32)12:1147–61.
15. *Brunner-LaRocca H.P., Sutsch G., Schneider J.* Natural course of moderate cardiac allograft rejections (International Society of Heart and Lung Transplantation Grade 2) early and late after transplantation // *Circulation* 1996;94:1334–8.
16. *Cipullo R., Finger M.A., Neto J.M.R., Contreras C.M., 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):163–70.
17. *Fyfe B., Loh E., Winters G.L. et al.* Heart transplantation-associated perioperative ischemic myocardial injury: morphological features and clinical significance // *Circulation*. 1996;93:1133–40.
18. *Hiemann N.E., Knosalla C., Wellnhofer E., Lehmkuhl H.B., Hetzer R., Meyer R.* Quilty in biopsy is associated with poor prognosis after heart transplantation // *Transpl Immunol*. 2008;19(3–4):209–14.
19. *Hitchens T.K., Ye Q., Eytan D.F., Janjic J.M., Ahrens E.T., Ho C.* 19F MRI detection of acute allograft rejection with in vivo perfluorocarbon labeling of immune cells // *Magn Reson Med*. 2011;65(4):1144–53. doi: 10.1002/mrm.22702.
20. *Hollander Z., Chen V., Sidhu K., Lin D., Ng R.T., Balshaw R.* Predicting acute cardiac rejection from donor heart and pre-transplant recipient blood gene expression // *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(2):259–65. doi: 10.1016/j.healun.2012.11.008.
21. *Joshi A., Masek M.A., Brown B.W.* Quilty revisited: a 10-year perspective // *Hum Pathol*. 1995;26:547–57.
22. *Knecht K.R., MacLeod S.L., Hobbs C.A., Li M., Morrow W.R.* Gene expression profiling in pediatric heart transplant rejection // *Int J Cardiol*. 2013;168(5):5052–3. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.211.
23. *Kumarasinghe G., Lavee O., Parker A., Nivison-Smith I., Miliken S., Dodds A.* Post-transplant lymphoproliferative disease in heart and lung transplantation: Defining risk and prognostic factors // *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(11):1406–14.
24. *Loupy A., Cazes A., Guillemain R.* Very late heart transplant rejection is associated with microvascular injury, complement deposition and progression to cardiac allograft vasculopathy // *Am J Transplant*. 2011;11:1478–87.

25. Nowak J., Wasilewski J., Reichman-Warmusz E., Spinczyk B., Głowacki J., Miszański-Jamka K. The relationship between late gadolinium enhancement imaging and myocardial biopsy in the evaluation of chronic heart failure patients with suspected myocarditis // *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2014;11(4):404–8. doi: 10.5114/kitp.2014.47340.
26. Patel J.K., Kobashigawa J.A. Improving survival during heart transplantation: diagnosis of antibody-mediated rejection and techniques for the prevention of graft injury // *Future Cardiol.* 2012;8:623–35.
27. Qin X.J., Li H., You J., Lv Q., Zhang J., Gao H.J. Left ventricle geometry remodeling after heart transplantation: a two-dimensional ultrasound study // *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2013;33(6):892–6. doi: 10.1007/s11596-013-1217-5.
28. Reed E.F., Demetris A.J., Hammond E. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants // *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:153–9.
29. Smith R.N., Broussard N., Grazette L. C4d deposition in cardiac allografts correlates with alloantibody // *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:1202–10.
30. Stewart S., Winters G. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection // *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:1710–20.
31. Szymanska S., Grajkowska W., Sobieszczanska-Malek M., Zielinski T., Pyzlak M., Pronicki M. Prevalence of the Quilty effect in endomyocardial biopsy of patients after heart transplantation – from cellular rejection to antibody-mediated rejection? // *Pol J Pathol.* 2016;67(3):216–20. doi: 10.5114/pjp.2016.63772.
32. Taimeh Z., Loughran J., Birks E.J., Bolli R. Vascular endothelial growth factor in heart failure // *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(9):519–30. doi: 10.1038/ncardio.2013.94.
33. Tavora F., Munivenkatappa R., Papadimitriou J. Endothelitis in cardiac allograft biopsy specimens: possible relationship to antibody-mediated rejection // *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:435–44.
34. Taylor D.O., Yowell R.L., Houry A.G., Hammond E.H., Rendlund D.G. Allograft coronary artery disease: clinical correlations with circulating anti-HLA antibodies and the immunohistopathologic pattern of vascular rejection // *J Heart Lung Transplant.* 2000;19:518–21.
35. Urbanowicz T., Baszyńska-Wachowiak H., Ligowski M., Straburzyńska-Migaj E., Misterski M., Jemielity M. Comparison of conventional tacrolimus versus prolong release formula as initial therapy in heart transplantation // *Ann Transplant.* 2014;19:295–99. doi: http://dx.doi.org/10.20883/jms.2016.125
36. Weinberg M., Fell E.H., Lynfield J. Diagnostic biopsy of the pericardium and myocardium // *AMA Arch Surg.* 1958;76:825–9.
37. Winters G.L., Schoen F.J. Graft arteriosclerosis-induced myocardial pathology in heart transplant recipients: predictive value of endomyocardial biopsy // *J Heart Lung Transplant.* 1997;16:985–91.
38. Young J.B. Perspectives on cardiac allograft vasculopathy // *Curr Atheroscler Rep.* 2000;2:259–71.

## MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF THE TRANSPLANTED HEART REJECTION

*A.A. Verevkin, A.A. Slavinskiy, E.D. Kosmacheva*

The article deals with the main morphological features of cellular and antibody-mediated rejection of the transplanted heart as well as histological changes in endomyocardial biopsy requiring differential diagnosis with rejection (i.e. ischemic myocardial damage, post-biopsy scars, Quilty effect, infectious lesions and post-transplant lymphoproliferative diseases). Current view on the non-invasive rejection diagnostics is presented. Despite a large number of studies, the problem of pathohistological diagnosis of rejection is still actual. The criteria for antibody-mediated and mixed rejection as well as the effectiveness of non-invasive methods, such as ultrasound, magnetic resonance imaging and molecular genetic diagnostics, should be clarified, and the evidence base should be expanded.

**Key words:** transplanted heart rejection; endomyocardial biopsy; cellular rejection; antibody-mediated rejection; non-invasive heart rejection diagnostics

### Информация об авторах

Веревкин Александр Александрович – ассистент кафедры патологической анатомии Кубанского государственного медицинского университета.

Адрес: 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4. Телефон 8 (964) 934 30 06. E-mail: vilehand@bk.ru

Славинский Александр Александрович – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Кубанского государственного медицинского университета.

Адрес: 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4. Телефон 8 (861) 252 87 81. E-mail: pathology.kgmu@mail.ru

Космачева Елена Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии № 1 факультета повышения квалификации и последипломной переподготовки специалистов Кубанского государственного медицинского университета, заместитель главного врача по медицинской части НИИ – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского.

Адрес: 350901 Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167. Телефон 8 (861) 252 77 41. E-mail: kosmachova\_h@mail.ru

*Материал поступил в редакцию 27 марта 2018 года*