

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.1975>

# ВОПРОСЫ ДОГОСПИТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ ОТТОРЖЕНИЯ У ПАЦИЕНТА, ПЕРЕНЕСШЕГО ОРТОТОПИЧЕСКУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ СЕРДЦА

И.А. Гребенюк<sup>1</sup>, Е.К. Курлянская<sup>1</sup>, Т.В. Осмоловская<sup>1</sup>, Т.В. Русак<sup>1</sup>, Л.В. Рачок<sup>2</sup>, Е.А. Завалей<sup>1</sup>,  
А.М. Трошина<sup>1</sup>, Т.А. Дубовик<sup>1</sup>, В.С. Худницкая<sup>1</sup>, Я.А. Верас<sup>1</sup>, И.В. Копыток<sup>3</sup>

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Республика Беларусь, Минск<sup>1</sup>

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, Минск<sup>2</sup>

УЗ «26-я городская поликлиника», Республика Беларусь, Минск<sup>3</sup>

dr.ira.larina@gmail.com

УДК 616.1-07-08-036:57.034

**Ключевые слова:** трансплантация сердца, реакция отторжения, острый криз отторжения.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** И.А. Гребенюк, Е.К. Курлянская, Т.В. Осмоловская, Т.В. Русак, Л.В. Рачок, Е.А. Завалей, А.М. Трошина, Т.А. Дубовик, В.С. Худницкая, Я.А. Верас, И.В. Копыток. Вопросы догоспитальной диагностики острой реакции отторжения у пациента, перенесшего ортотопическую трансплантацию сердца. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 2, С. 1975–1979.

Острый криз отторжения сердечного трансплантата – это реакция иммунной системы организма реципиента, в которую включается клеточный и/или гуморальный путь иммунного ответа. Данная реакция направлена против тканей «чужеродного» донорского органа. Настороженность клиницистов в отношении возможного развития острой реакции отторжения в течение первого года после пересадки сердца обусловлена крайне высоким риском развития жизнеугрожающих состояний, опосредованных дисфункцией трансплантата. К ним относятся различные нарушения сердечного ритма и прогрессирующее снижение сократительной способности миокарда. В случае несвоевременной диагностики данного серьезного осложнения

крайне высок риск летальности пациента, перенесшего ортотопическую трансплантацию сердца. Какие изменения клинико-лабораторных и инструментальных параметров обследования на амбулаторном этапе могут помочь практикующему кардиологу заподозрить наличие острой реакции отторжения сердечного трансплантата у пациента, перенесшего ортотопическую трансплантацию сердца? На сегодняшний день нет однозначного ответа на этот вопрос, а тема раннего выявления и прогнозирования развития острой реакции отторжения сердечного трансплантата является крайне актуальной для современных научных изысканий и представляет большой практический интерес в сфере трансплантологии и кардиологии, в частности.

# ISSUES OF OUTPATIENT DIAGNOSIS OF ACUTE CARDIAC REJECTION IN A PATIENT WHO UNDERWENT ORTHOTOPIC HEART TRANSPLANTATION

I.A. Grebeniuk<sup>1</sup>, E.K. Kurlyanskaya<sup>1</sup>, T.V. Osmolovskaya<sup>1</sup>, T.V. Rusak<sup>1</sup>, E.A. Zavaley<sup>1</sup>, A.M. Troshyna<sup>1</sup>,  
T.A. Dubovik<sup>1</sup>, V.S. Khudnitskaya<sup>1</sup>, L.V. Rachok<sup>2</sup>, Y.A. Veras<sup>1</sup>, I.V. Kopytok<sup>3</sup>

Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus<sup>1</sup>

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus<sup>2</sup>

Outpatient Clinic № 26, Minsk, Republic of Belarus<sup>3</sup>

**Key words:** heart transplantation, rejection, acute rejection.

**FOR REFERENCES.** I.A. Grebeniuk, E.K. Kurlyanskaya, T.V. Osmolovskaya, T.V. Rusak, E.A. Zavaley, A.M. Troshyna, T.A. Dubovik, V.S. Khudnitskaya, L.V. Rachok, Y.A. Veras, I.V. Kopytok. Issues of outpatient diagnosis of acute cardiac rejection in a patient who underwent orthotopic heart transplantation. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 1975–1979.

An acute cardiac transplant rejection is a reaction of the recipient's immune system, which includes the cellular and/or humoral pathway of the immune response. This reaction is directed against the tissues of the "alien" donor organ. The alertness of clinicians regarding the possible development of an acute rejection reaction during the first year after heart transplantation is due to the extremely high risk of developing life-threatening conditions mediated by graft dysfunction. These include various cardiac arrhythmias and a progressive decrease in myocardial contractility. In case of untimely diagnosis of this serious complication, the risk of mortality of the patient who underwent

orthotopic heart transplantation is extremely high. What changes in clinical, laboratory and instrumental examination parameters at the outpatient stage can help a practicing cardiologist to suspect the presence of an acute rejection reaction of a heart transplant in a patient who has undergone orthotopic heart transplantation? At present, there is no unambiguous answer to this question, and the topic of early detection and prediction of the development of an acute heart transplant rejection reaction is extremely relevant for modern scientific research and is of great practical interest in the field of transplantology and cardiology, in particular.

## Введение

Трансплантация сердца является основным методом лечения терминальной хронической сердечной недостаточности [1]. С каждым годом в нашей стране, как и во всём мире, отмечается прогрессивный рост пула пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца. Пролонгирование срока жизни таких пациентов является ведущей задачей современной трансплантологии.

Острая реакция отторжения сердечного трансплантата (ОРОТ) – одно из основных жизнеугрожающих осложнений, способных лимитировать срок жизни реципиента после успешно выполненного оперативного лечения [2]. «Золотым стандартом» диагностики реакции отторжения является эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) [3]. Данный метод исследования инвазивен и доступен к применению только в условиях стационара. Стоит подчеркнуть, что крайне важным является раннее выявление маркеров острого отторжения сердечного трансплантата на этапе амбулаторного звена. От этого зависит потенциальная эффективность терапии и выживаемость пациентов с подозрением на острый криз отторжения сердечного трансплантата.

Мониторинг адекватности приема иммуносупрессивной терапии на амбулаторном этапе является одним из основных условий предотвращения развития ОРОТ. Динамическая оценка концентрации такролимуса в сыворотке крови, а также мониторинг клеточного состава крови и своевременная коррекция дозы иммуносупрессивных препаратов в соответствии с полученными результатами лабораторных методов исследований является крайне важным аспектом амбулаторного этапа наблюдения пациентов перенесших ОТС в контексте настороженности в отношении возможного развития ОРОТ [4].

По данным ряда научных публикаций повышение уровня сердечного тропонина I (сTnI) и N-терминального фрагмента мозгового натрий уретического пропептида (NT-proBNP) в крови пациентов в отдаленном сроке после ОТС может свидетельствовать о повреждении миокарда трансплантата, ассоциированном с ОРОТ [5, 6, 7]. В то же время авторы некоторых научных исследований говорят

о недостаточной диагностической ценности сTnI и NT-proBNP в качестве автономных рутинных маркёров диагностики отторжения [8, 9].

Наличие нарушений сердечного ритма и проводимости по данным динамической оценки электрокардиографии (ЭКГ) могут также говорить о наличии ОРОТ. По данным научных публикаций фибрилляция предсердий (ФП) у пациентов, перенесших ОТС, по распространенности варьирует от 0,3% до 24%. Развитие ФП более характерно для раннего послеоперационного периода, в 50% случаев аритмия регистрируется в течение первых 3-х недель после трансплантации и может свидетельствовать о наличии ОРОТ [10]. Распространенность развития трепетания предсердий у пациентов перенесших ОТС колеблется от 2,8% до 30% соответственно и чаще развивается в сроке более 3-х недель после трансплантации. Желудочковые нарушения ритма, включающие частую желудочковую экстрасистолию, пароксизмальную желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков, также могут свидетельствовать о наличии реакции отторжения донорского сердца и требуют неотложного проведения дифференциальной диагностики с целью исключения ОРОТ ввиду высокого риска внезапной сердечной смерти [11].

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) является наиболее доступным инструментальным методом оценки структурных и функциональных параметров сердечного трансплантата на амбулаторном уровне оказания медицинской помощи. Выявление снижения сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ), патологии клапанного аппарата с увеличением объема регургитации на клапанах, а также изменений объёмных характеристик сердечного аллографта могут свидетельствовать о наличии ОРОТ [12]. Однако, изменение данных параметров не является высокоспецифичным в диагностике реакции отторжения. Данные последних научных публикаций демонстрируют эффективность доплеровской оценки параметров продольной деформации миокарда (global longitudinal strain (GLS)) в ранней диагностике реакции отторжения донорского сердца [13]. По данным научных публикаций

снижение значений GLS достоверно коррелирует с наличием реакции отторжения, подтвержденной патоморфологическим исследованием миокардиального биоптата [14].

Питер Мэнсфилд и Пол Лотебург были удостоены Нобелевской премии за изобретение метода магниторезонансной томографии (МРТ) в 2003 г. [15]. В настоящее время применение МРТ с усилением гадолинием в качестве альтернативного неинвазивного аналога ЭМБ в диагностике ОРОТ активно изучается [16]. Данные метаанализа, опубликованного в 2021 г. в журнале «JACC: Cardiovascular Imaging», подтверждают диагностическую значимость оценки T2-релаксометрии при выполнении МРТ сердца с усилением гадолинием у пациентов после трансплантации сердца в выявлении ОРОТ. Значения T2-релаксометрии продемонстрировали высокую диагностическую точность при выявлении ОРОТ, при этом чувствительность и специфичность составили 86,5% и 85,9% соответственно [17]. В то же время Imran и соавторы в своем исследовании также продемонстрировали высокую эффективность оценки значений T1-релаксометрии в диагностике реакции отторжения сердечного аллогraftа. Чувствительность, специфичность и отрицательная прогностическая ценность метода при использовании порогового значения T1 = 1029 мс составили 93%, 79% и 99% соответственно [18].

На сегодняшний день молекулярно-генетические методы исследования активно внедряются в сферу диагностики ОРОТ. По данным научных публикаций в качестве перспективной альтернативы ЭМБ рассматривают метод количественного определения бесклеточной донорской ДНК (%ddcfDNA) в крови реципиента [19]. Данный метод исследования неинвазивен, что является преимуществом, однако он также является весьма дорогостоящим, что ограничивает потенциал его применения в качестве рутинного исследования.

## Клинический случай

В данной статье представлен клинический случай наблюдения пациента Б. 57 лет, перенесшего ортотопическую трансплантацию сердца в 2021 г. по поводу ишемической кардиомиопатии, которая привела к развитию терминальной хронической сердечной недостаточности (ХСН). Послеоперационный период протекал без особенностей. Через 9 месяцев после оперативного лечения на плановом осмотре кардиолога в консультативно-поликлиническом отделении пациент Б. предъявил жалобы на быструю утомляемость и снижение толерантности к физической нагрузке. Медикаментозная терапия

на момент обращения включала двухкомпонентную иммуносупрессию (такролимус 5 мг/сутки, микофенолата мофетил 2000 мг/сутки), аторвастатин 20 мг/сутки, ацетилсалициловую кислоту в кишечнорастворимой оболочке 75 мг/сутки, рамиприл 2,5 мг/сутки. При объективном осмотре аускультативно выслушивался систолический шум в области верхушки сердца, артериальное давление (АД) 118/70 миллиметров ртутного столба, частота сердечных сокращений (ЧСС) 97 ударов в минуту, в остальном объективный статус без особенностей.

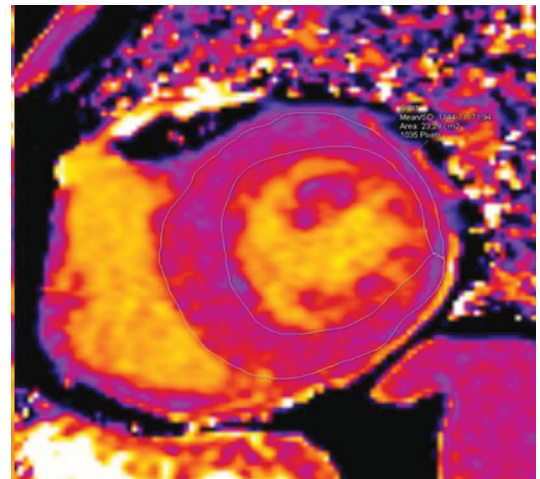
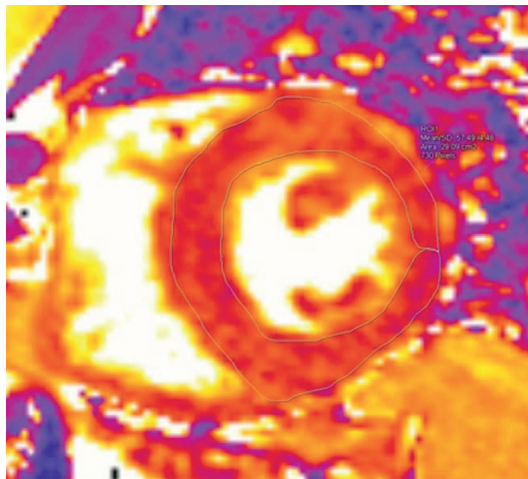
По результатам лабораторных методов обследования уровень такролимуса в день поступления составил 8,5 нг/мл. По данным общего анализа венозной крови уровень СОЭ был повышен до 30 мм/час, абсолютное количество лимфоцитов составило  $2 \times 10^9$ /л. Уровень NTproBNP составил 1467 пг/мл, уровень прокальцитонина – 0,03 нг/мл, уровень гликированного гемоглобина – 5,2%. По данным биохимического анализа крови уровни КФК, КФК-МВ, миоглобина и ЛДГ не превышали допустимых значений. Уровень ЦРБ был повышен до 5,2 мг/л, ферритина до 400 нг/мл при нижней границе нормы 300 нг/мл при нормальном уровне железа в крови. По данным липидограммы уровень липопротеинов низкой плотности был повышен до 1,8 ммоль/л, а уровень липопротеинов высокой плотности составил 0,76 ммоль/л при уровне общего холестерина 3,47 ммоль/л и нормальном уровне триглицеридов. Уровень креатинина составил 136,2 мкмоль/л, а расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД EPI – 48,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Уровень мочевины был повышен до 8,5 ммоль/л. По данным коагулограммы все показатели находились в пределах нормальных значений. Агрегация тромбоцитов на фоне приема ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой оболочке в дозе 75 мг в сутки была допустимо снижена до 36 U по данным ASPI-test.

По данным ЭКГ синусовый ритм с ЧСС = 82 удара в минуту с признаками неспецифических нарушений внутрижелудочковой проводимости, без отрицательной динамики в сравнении с ЭКГ, выполненной за 1 месяц до текущего визита.

По данным Холтеровского мониторирования ЭКГ, выполненного амбулаторно по месту жительства за 5 дней до визита в амбулаторно-поликлиническое звено специализированного кардиологического центра, среднесуточная ЧСС составила 85 ударов в минуту, желудочковая эктопическая активность состояла из 995-ти одиночных правожелудочковых сокращений (индекс экстрасистолии 1,02%), а наджелудочковая из 286-ти (индекс экстрасистолии 0,36%) с одним эпизодом тригеминии. Максимальный интервал RR составил 968 мс. Усредненный QTc был

Рисунок 1. МРТ сердца с гадолинием: по результатам T2-релаксометрии время релаксации миокарда диффузно повышено до 61 мс; по результатам T1-релаксометрии - время релаксации миокарда диффузно повышено до 1177 мс

Figure 1. CMR: According to the results of T2-mapping, relaxation times was diffusely increased to 61 ms; according to the results of T1-mapping, relaxation times was diffusely increased to 1177 ms



равен 483 мс. Достоверных изменений сегмента ST за период мониторинга выявлено не было.

По данным трансторакальной эхокардиографии (Эхо-КГ), в сравнении с данными Эхо-КГ за 2 месяца до текущего обращения, размеры левого предсердия увеличились с 44 мм до 60 мм в М-режиме, а его индекс объёма – с  $62/\text{м}^2$  до  $73/\text{м}^2$ . КДР левого желудочка в М-режиме возрос с 50 мм до 60 мм, КСР – с 33 мм до 42 мм. КДО левого желудочка увеличился со 116 мл до 155 мл, КСО с 36 мл до 97 мл, ФВ ЛЖ снизилась с 69% до 45% по Simpson. Возросла регургитация на митральном клапане со II до III степени, а её объём увеличился на 17 мл и составил 44 мл, минимальная регургитация на трикуспидальном клапане возросла до II степени и составила 17 мл. Размеры правого предсердия и правого желудочка значимо не изменились, как и ФИП правого желудочка, которая составила 43%. Индекс локальной сократимости возрос с 1,5 до 1,69.

По данным МРТ сердца с контрастным усилением гадолинием при оценке значений преконтрастной релаксометрии значения времени T2-релаксации миокарда ЛЖ находились в пределах от 47 до 61 мс, значения времени T1-релаксации были повышены до 1177 мс – признаки диффузного отёка миокарда. Субэндокардиальные и трансмуральные зоны накопления контраста в миокарде левого желудочка отмечались преимущественно на уровне средних и верхушечных сегментов, а также в нижнем сегменте на границе базальных и средних сегментов (рисунок 1). Мелкий тромб в полости верхушки ЛЖ. Снижение локальной и глобальной сократимости ЛЖ (ФВ ЛЖ = 50%), расширение полости ЛЖ.

Пациент был госпитализирован в специализированный кардиологический центр с подозрением на острый криз отторжения для выполнения ЭМБ. Уровень cTnI при поступлении был повышен до 35 нг/мл (при верхней границе нормы 29 нг/мл). Данные про-

веденной коронарографии свидетельствовали об отсутствии коронарной патологии.

По данным патоморфологического исследования был выявлен острый криз клеточного отторжения сердечного трансплантата RIII AMR0.

## Обсуждение

Наличие жалоб пациента на снижение толерантности к физической нагрузке при повышении уровня NTproBNP в сыворотке крови, расширение полости ЛЖ и ЛП, а также снижение сократительной способности миокарда ЛЖ и усугубление митральной и трикуспидальной недостаточности (по данным ЭхоКГ) с наличием частой желудочковой экстрасистолии (по данным ХМ-ЭКГ) позволили заподозрить у пациента наличие ОРОТ, что было подтверждено результатами МРТ-диагностики, выполненной в день визита пациента в амбулаторно-поликлиническое звено специализированного кардиологического центра. Данный диагноз был верифицирован полученными результатами ЭМБ (RIII AMR0). Также в пользу ОРОТ свидетельствовало повышение уровня cTnI в день поступления пациента в стационар при отсутствии коронарной патологии по данным выполненной КГР.

## Заключение

Острая реакция отторжения трансплантата, безусловно, стоит в ряду основных осложнений, способных лимитировать потенциальный срок службы сердечного аллографта и сокращать продолжительность жизни реципиентов донорского сердца. Снижение сократительной способности миокарда левого желудочка, дилатация полостей сердца, усугубление клапанной регургитации и наличие жизнеугрожающих нарушений ритма – все эти маркеры острой реакции отторжения

сердечного трансплантата свидетельствуют об активно прогрессирующей дисфункции миокарда с наличием серьезных и необратимых изменений, как правило, уже на макроскопическом уровне. Таким образом, поиск и выявление ранних неинвазивных диагностических маркеров острой реакции отторже-

ния на этапе амбулаторного звена – вот что определяет курс целевого стратегического развития мировой кардио-трансплантологии на современном этапе.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## REFERENCES

1. Westerdahl D.E., Kobashigawa J.A. Heart Transplantation for Advanced Heart Failure. *Cardiac Intensive Care*, 2019, no. 2, pp. 504–524.
2. Alexander RT, Steenbergen C. Cause of death and sudden cardiac death after heart transplantation. An autopsy study. *Am J Clin Pathol*, 2003, vol. 119, no. 5, pp. 740–748. doi: 10.1309/713J-VR58-EF91-6DN5.
3. Kiamanesh O, Toma M. The State of the Heart Biopsy: A Clinical Review. *CJC Open*, 2020, vol. 3, no. 4, pp. 524–531. doi: 10.1016/j.cjco.2020.11.017.
4. Kahan B.D. Immunosuppressive therapy. *Current Opinion in Immunology*, 1992, vol. 4, no. 5, pp. 553–560.
5. Patel P.C., Hill D.A., Ayers C.R., Lavingia B., et al. High-sensitivity cardiac troponin I assay to screen for acute rejection in patients with heart transplant. *Circ Heart Fail*, 2014, vol. 7, no. 3, pp. 463–439. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000697.
6. Dyer, A.K., Barnes A.P., Fixler D.E., Shah T.K., Sutcliffe D.L., Hashim I., Drazner M.H., de Lemos J.A. Use of a highly sensitive assay for cardiac troponin T and N-terminal pro-brain natriuretic peptide to diagnose acute rejection in pediatric cardiac transplant recipients. *Am Heart J*, 2012, vol. 163, no. 4, pp. 595–600. doi: 10.1016/j.ahj.2012.02.003.
7. Avello, N., Molina, B. D., Llorente, E., Bernardo, M. J., Prieto, B., Alvarez, F. V. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a potential non-invasive marker of cardiac transplantation rejection. *Ann clin biochem*, 2007, vol. 44, no. 2, pp. 182–188. doi: 10.1258/000456307780117876.
8. Liu Z., Perry L.A., Penny-Dimiri J.C., Handscombe M., Overmars I., Plummer M., Segal R., Smith J.A. Elevated Cardiac Troponin to Detect Acute Cellular Rejection After Cardiac Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transpl Int*, 2022, vol. 35, pp. 10362. doi: 10.3389/ti.2022.10362.
9. Fitzsimons S.J., Evans J.D.W., Rassl D.M., Lee K.K., Strachan F.E., Parameshwar J., Mills N.L., Pettit S.J. High-sensitivity Cardiac Troponin Is Not Associated With Acute Cellular Rejection After Heart Transplantation. *Transplantation*, 2022, vol. 106, no. 5, pp. 1024–1030. doi: 10.1097/TP.0000000000003876. Epub 2021 Jun 29.
10. Kotsioeva O.T. Aritmii posle peresadki serdca: pritchini i letchenie [Arrhythmia after heart transplantation: causes and treatment]. *Saratov J Med Scientific Res*, 2015, vol. 11, no. 4, pp. 534–537. (in Russian).
11. Thajudeen A., Stecker E.C., Shehata M., et al. Arrhythmias after heart transplantation: mechanisms and management. *J Am Heart Assoc*, 2012, vol. 1, no. 2, e001461. doi: 10.1161/JAHA.112.001461.
12. Thorn E.M., de Filippi C.R., Echocardiography in the Cardiac Transplant Recipient. *Heart Fail Clin*, 2007, vol. 3, no. 1, pp. 51–67. doi: 10.1016/j.hfc.2007.02.008.
13. Clemmensen T.S., Firooznia N., Olawi F.M., Løgstrup B.B., Poulsen S.H. and Eiskjær H. Assessment of Acute Rejection by Global Longitudinal Strain and Cardiac Biomarkers in Heart-Transplanted Patients. *Front Immunol*, vol. 13, pp. 841849, doi: 10.3389/fimmu.2022.841849.
14. Zhu S., Li M., Tian F., Wang S., Li Y., Yin P., Zhang L., Xie M. Diagnostic value of myocardial strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography in acute cardiac allograft rejection: A systematic review and meta-analysis. *Echocardiography*, 2020, vol. 37, no. 4, pp. 561–569. doi: 10.1111/echo.14637.
15. Slavkovsky P., Uhliar, R. The Nobel Prize in Physiology or Medicine in 2003 to Paul C. Lauterbur, Peter Mansfield for magnetic resonance imaging. *Bratislavské lekárske listy*, 2004, vol. 105, no. 7–8, pp. 245–249.
16. Dolan R.S., Rahsepar A.A., Blaisdell J., Suwa K., Ghafourian K., Wilcox J.E., Khan, S.S., Vorovich E.E., Rich J.D., Anderson A.S., Yancy C.W., Collins J.D., Carr J.C., Markl M. Multiparametric Cardiac Magnetic Resonance Imaging Can Detect Acute Cardiac Allograft Rejection After Heart Transplantation. *JACC Cardiovascular imaging*, 2019, vol. 12, (8 Pt 2), 1632–1644. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.026.
17. Han D., Miller R.J. H., Otaki Y., Gransar H., Kransdorf E., Hamilton M., Kittelson M., Patel J., Kobashigawa J.A., Thomson L., Berman D., Tamarappoo B. Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance for Cardiac Transplant Rejection: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, vol. 14, no. 12, pp. 2337–2349. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.05.008.
18. Hamour I.M., Burke M.M., Bell A.D., Panicker M.G., Banerjee R., Banner N.R. Limited utility of endomyocardial biopsy in the first year after heart transplantation. *Transplantation*, 2008, vol. 85, no. 7, pp. 969–974. doi: 10.1097/TP.0b013e318168d571.
19. Keller M., Agbor-Enoh S. Donor-Derived Cell-Free DNA for Acute Rejection Monitoring in Heart and Lung Transplantation. *Curr Transplant Rep*, 2021, vol. 8, no. 4, pp. 351–358. doi: 10.1007/s40472-021-00349-8.

Посмунила: 01.09.2023