

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-63-75

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Мойсюк Я.Г.^{1, 4}, Сушков А.И.¹, Шаршаткин А.В.¹, Бикбов Б.Т.^{1, 2, 3}, Азаренкова О.В.¹

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

² Кафедра нефрологии ФПДО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Российская Федерация

³ ГБУЗ «ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Московский городской нефрологический центр, Москва, Российская Федерация

⁴ Кафедра трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

Начиная с 1999 года родственная трансплантация почки (РТП) – одно из приоритетных направлений в работе Центра. Доля РТП составляет 45% от всех трансплантаций почки, выполняемых ежегодно. Анализ отдаленных результатов первых 357 РТП продемонстрировал удовлетворительные показатели 10-летней выживаемости пациентов и трансплантатов: 93,5 и 73,0% соответственно, а также позволил выделить факторы, негативно влияющие на исходы операций: возраст реципиента младше 18 лет, длительность диализа до пересадки более 24 месяцев и уровень креатинина при выписке более 130 мкмоль/л. Дальнейшее развитие было связано с внедрением в клиническую практику в 2009 году лапароскопической техники донорской нефрэктомии, а в 2011 году – АВ0-несовместимых родственных трансплантаций (нАВ0). Отработанная и эффективная процедура десенсибилизации и удовлетворительные результаты нАВ0 (3-летняя выживаемость пациентов – 100% и трансплантатов – 87,5%), а также доступность технологии Luminex позволили нам подойти к проблеме трансплантации почки пациентам с высоким уровнем преexistentующих анти-НЛА антител. В этой статье представлены и проанализированы полученные результаты, а также сформулированы актуальные вопросы, требующие дальнейших исследований.

Ключевые слова: трансплантация почки, выживаемость, несовместимость по группе крови, отторжение трансплантата.

CURRENT TECHNOLOGIES AND CLINICAL TRIALS IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Moysyuk Y.G.^{1, 4}, Sushkov A.I.¹, Sharshatkin A.V.¹, Bikbov B.T.^{1, 2, 3}, Azarenkova O.V.¹

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 Nephrology Department, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³ Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital № 52, Moscow, Russian Federation

⁴ Transplantology and Artificial Organs Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Since 1999 living-donor kidney transplantation (LDKT) is one of the priorities in the work of our Center. More than 45% of kidney transplants performed annually are the LDKTs. Long-term outcomes of the first 357 LDKTs demonstrate good 10-year patient and graft survival: 93,5% and 73,0%, respectively. In this group we identify the risk factors of poor graft survival: age of the recipient less than 18 years, duration of dialysis before transplantation more than 24 months and creatinine level at discharge more than 130 mmol/L. The next step was the introduction of laparoscopic donor nephrectomy in clinical practice in 2009. In 2011 we start the AB0-incompatible LDKT (iAB0) program. Effective desensitization procedure and satisfactory results of iAB0 transplants (3-year patient and graft survival: 100% and 87.5%, respectively), as well as the availability of Luminex technology allowed us to start the clinical trials in patients with pre-existing high levels of anti-HLA antibodies. In this article we both analyze our current results, and focus on topical issues requiring further research.

Key words: kidney transplantation, survival, blood group incompatibility, graft rejection.

ВВЕДЕНИЕ

Из всех методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) трансплантация почки является наиболее эффективной процедурой, которая значительно улучшает качество и продолжительность жизни реципиента. Имеющиеся успехи в области трансплантации органов привели к широкому признанию и принятию данного метода лечения как медицинским сообществом, так и пациентами, обществом в целом. Отчасти в связи с этим потребность в трансплантации не только почки, но и других органов ежегодно увеличивается. Одной из наиболее актуальных проблем нескольких последних десятилетий, которая не решена до настоящего времени, является дефицит органов для трансплантации. Количество трансплантаций почки, а следовательно и доступность, могут быть увеличены за счет интенсификации программ посмертного донорства. Однако опыт стран-лидеров (Испания, США) показывает, что даже безупречно работающая система донорства не позволяет полностью обеспечить нуждающихся пациентов органами для пересадки. Другая опция – максимальное расширение прижизненного донорства таких органов, как почка, часть печени, участок тонкой кишки, в последние годы – легкое. Тенденцией последних лет является либерализация критериев использования доноров. При посмертном донорстве считается допустимым использование органов от пожилых доноров, органов от доноров с небьющимся сердцем и т. д. Пул эффективных живых доноров расширяется за счет преодоления иммунологических барьеров: несовместимость по группе крови, наличие у реципиента донор-специфических антител к HLA антигенам донора, положительная перекрестная проба (кросс-матч). Для этого могут быть исполь-

зованы два способа: десенсибилизация реципиента до трансплантации или формирование так называемых донорских цепей, когда происходит «обмен» донорами для исключения иммунологической несовместимости [1]. Второй вариант в нашей стране не используется.

Постоянно увеличивающееся количество пациентов, нуждающихся в трансплантации почки, приводит к удлинению срока ожидания пересадки. В настоящее время неоспоримым является факт, что длительное лечение диализом до трансплантации отрицательно сказывается на ее результатах [2]. Во-первых, это связано с естественным ухудшением соматического статуса пациента, и прежде всего состояния сердечно-сосудистой системы. Во-вторых, с сенсбилизацией больного, которая затрудняет иммунологический подбор донорского органа и увеличивает риск отторжения пересаженного органа. Особую группу в любом листе ожидания составляют кандидаты на повторную трансплантацию почки. Такие пациенты имеют больший риск иммунологических осложнений, длительная предшествующая иммуносупрессивная терапия негативно сказывается на состоянии сердца и сосудов, минерального обмена, на процессах заживления послеоперационной раны, увеличивает частоту инфекционных осложнений.

Главной задачей после трансплантации является как можно более долгое поддержание стабильной функции пересаженной почки, а также адекватная профилактика и лечение сердечно-сосудистых осложнений, которые в структуре причин летальности реципиентов почки занимают первое место. Количество ранних потерь трансплантатов, по данным различных центров, составляет 5–10%, многие из них обусловлены иммунологическим повреждением

Мойсюк Ян Геннадиевич – д. м. н., заведующий отделением трансплантации печени и почки ФГБУ «Федеральный научный центр им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация. *Сушков Александр Игоревич* – научный сотрудник отдела клинической трансплантологии того же центра. *Шаршаткин Алексей Вячеславович* – д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинической трансплантологии того же центра. *Бикбов Борис Тахирович* – к. м. н., старший научный сотрудник отдела клинической трансплантологии того же центра; доцент кафедры нефрологии ФПДО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Российская Федерация; врач-нефролог ГБУЗ «ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Московский городской нефрологический центр. *Азаренкова Ольга Владимировна* – врач-нефролог отделения трансплантации почки и печени того же центра.

Для корреспонденции: Сушков Александр Игоревич. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. +7 (916) 177-89-24. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com.

Moysyuk Yan Gennadievich – Head of Liver and Kidney transplantation Division V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation; professor of Chair of Transplantation and Artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. *Sushkov Alexander Igorevich* – Research Fellow in Clinical Transplantation Department at the same center. *Sharshatkin Alexey Vyacheslavovich* – Leading Research Fellow in Clinical Transplantation Department at the same center. *Bikbov Boris Takhirovich* – Senior Research Fellow in Clinical Transplantation Department at the same center; Assistant Professor Nephrology Department, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation; nephrologist Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital № 52, Moscow, Russian Federation. *Azarenkova Olga Vladimirovna* – nephrologist in Kidney and Liver Transplantation Unit at the same center.

For correspondence: Sushkov Alexander Igorevich. Address: 1, Schukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. +7 (916) 177-89-24. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com.

ем, которому более подвержены органы от субоптимальных доноров. В основе поздней дисфункции ведущая роль также принадлежит иммунным механизмам, которые, как правило, реализуются за счет гуморального звена. Очевидно, что к группе высокого риска антитело-опосредованного повреждения трансплантата относятся сенсibilизированные, т. е. имеющие предрасполагающие анти-донорские антитела любой природы, кандидаты на пересадку почки [3]. При этом совершенно не исключено появление повреждающих донор-специфических антител у ранее не сенсibilизированных пациентов. Таким образом, проблемы, связанные с проведением трансплантаций почки пациентам высокого иммунологического риска, являются актуальными для каждого центра трансплантации, а не только для крупных центров или центров, где выполняют трансплантации, не совместимые по группе или при положительной перекрестной пробе.

Трансплантация почки является одним из приоритетных направлений в работе нашего Центра, который в настоящее время является крупнейшим в России. Ежегодно в ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова выполняется 120–130 пересадок почки, в активном листе ожидания находятся более 250 пациентов, около 800 реципиентов наблюдаются амбулаторно. Отличительной особенностью центра является активное развитие программы родственной трансплантации почки (РТП), в течение последних 10 лет доля РТП составляет 40–45% (рис. 1) [4].

Поддержание такой интенсивности трансплантаций требует постоянного развития и использования наиболее современных технологий. Одним из знаковых моментов следует считать внедрение в 2009 году лапароскопической техники изъятия почки у живого донора. На сегодняшний день выполнено 243 лапароскопические донорские нефрэктомии. С 2011 года программа родственной пересадки почки была расширена за счет проведения АВ0-несовместимых трансплантаций. Предпосылками к этому стали объективная потребность в таких операциях и внедрение соответствующих методик.

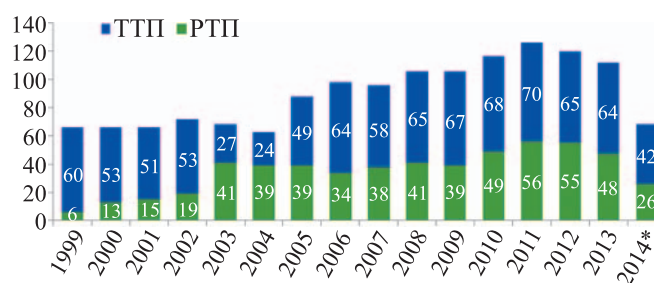


Рис. 1. Количество трансплантаций почки в ФНЦТИО с января 1999-го по июнь 2014 г. ТТП – трупная трансплантация почки; РТП – родственная трансплантация почки

Оценка предоперационного иммунологического риска, диагностика и лечение острого гуморального отторжения, десенсибилизация представляются перспективными направлениями как с клинической, так и с научной точки зрения. Трехлетний опыт показал, что подходы к десенсибилизации, иммуносупрессивной терапии, профилактике и диагностике иммунологических осложнений одинаковы как в случае не совместимой по группе крови трансплантации, так и при наличии предрасполагающих или *de novo* анти-HLA антител, потому что независимо от вида антител механизмы развития гуморального повреждения схожи. В данной статье обобщаются полученные данные.

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РЕЗУЛЬТАТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОТ ЖИВОГО ДОНОРА

Стратегия наблюдения и ведения каждого реципиента почки должна быть максимально индивидуализирована, а преемственность в лечении должна сохраняться начиная с момента предоперационного обследования до амбулаторного наблюдения спустя годы после пересадки. Наибольшую значимость в определении отдаленного прогноза имеют предоперационные факторы донора и реципиента, а также события, происходящие в течение первых месяцев после операции. Особое внимание должно уделяться планированию трансплантации от родственного донора. Мы провели анализ результатов 357 РТП, выполненных в период с января 1999-го по декабрь 2010 года. За этот период функцию утратили 37 (10,4%) трансплантатов, умерли по разным причинам 19 (5,3%) реципиентов. Целью исследования было определить факторы, которые значимо влияют на отдаленные результаты. Оценивались следующие параметры: возраст реципиента, возраст донора, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) донора, причина терминальной почечной недостаточности, длительность ЗПТ до трансплантации, вид индукционной иммуносупрессии, эпизоды острого отторжения в раннем периоде, отсроченная функция трансплантата, уровень сывороточного креатинина при выписке. Факторы, продемонстрировавшие свою значимость, приведены в табл. 1.

На первый взгляд парадоксальный результат был получен при сравнении выживаемости трансплантатов в группе детей и взрослых (рис. 2). Так, начиная с третьего года после операции наблюдается устойчивая тенденция к снижению выживаемости трансплантатов в группе детей, а к пятому году различия становятся статистически значимыми: 74,3% – у детей и 90,1% – у взрослых, $p = 0,04$. При дальнейшем наблюдении различия увеличиваются еще сильнее. 10-летняя выживаемость трансплан-

Таблица 1

Факторы, влияющие на отдаленные результаты РТП. Одномерный анализ

Фактор	Группы сравнения	ОР	95% ДИ	p
Возраст реципиента	Дети (<18 лет) и взрослые (≥18 лет)	2,27	1,19–4,35	<0,02
Длительность ЗПТ до трансплантации	Более 24 мес. по сравнению с 0–24 мес.	1,83	0,99–3,36	<0,05
Отсроченная функция	Отсроченная функция по сравнению с немедленной	2,83	1,38–5,79	<0,005
Раннее стероид-резистентное острое отторжение	Пациенты с отторжением по сравнению с пациентами без отторжения	4,56	2,15–9,69	<0,0001
Уровень креатинина при выписке	Более 130 мкмоль/л по сравнению с другими пациентами	2,19	1,21–3,97	<0,01

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

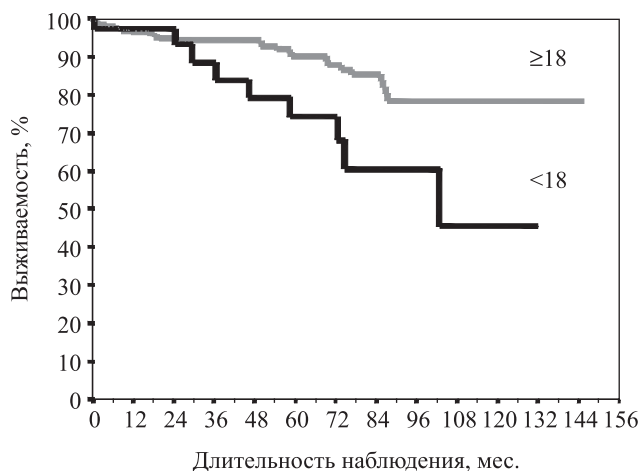


Рис. 2. Выживаемость трансплантата почки в зависимости от возраста реципиента

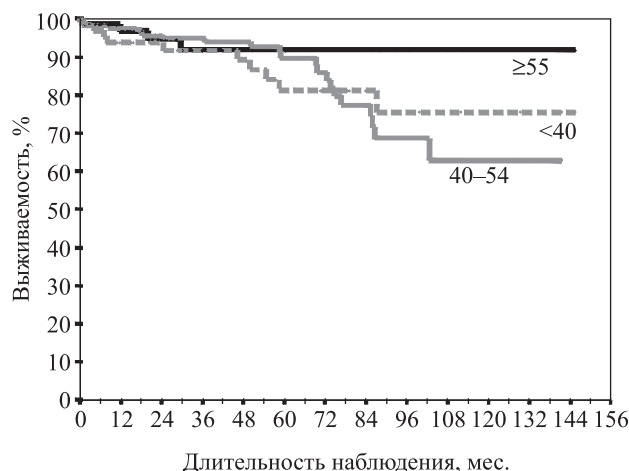


Рис. 3. Выживаемость трансплантата в зависимости от возраста родственного донора

тата в группах детей и взрослых составляет 45,4 и 78,5% соответственно, уровень значимости $p < 0,01$. Анализ причин утрат в группе детей показал, что ведущей причиной является несоблюдение медицинских рекомендаций, главным образом, при приеме иммуносупрессивной терапии.

Когда пересадка выполняется ребенку, ответственность за прием препаратов и регулярное наблюдение в центре трансплантации лежит на родителях, по мере взросления родительский контроль ослабевает, а реципиент, формально становясь взрослым, в должной мере не осознает важности своей медикаментозной терапии. Ситуация еще больше ухудшается, если иммуносупрессивная терапия сопровождается косметическими побочными эффектами.

При изучении влияния возраста донора на выживаемость трансплантата мы ожидали худших результатов у реципиентов, доноры которых были старше 55 лет. Однако анализ показал, что это не так, и при сравнении с группами реципиентов, чьи доноры были в возрасте от 40 до 55 лет и младше 40 лет, достоверных различий получено не было (рис. 3).

Такой результат объясняется строгим подходом к обследованию доноров, особенно если донор старше 55 лет. Решение о проведении операции принимается только в том случае, когда в ходе обследования не найдено никаких отклонений.

Длительность заместительной почечной терапии – важный и известный фактор, влияющий на непосредственные и отдаленные результаты пересадки почки. При родственной трансплантации в идеальном случае все операции должны проводиться до начала лечения диализом или, по крайней мере, в течение одного года после начала диализа. По разным причинам, в большинстве случаев не медицинским, 18% операций было выполнено пациентам, которые уже более 2 лет находились на диализе, хотя и имели родственного донора. На додиализном этапе было прооперировано 12% больных, остальные к моменту трансплантации получали ЗПТ от 1 до 24 месяцев. Выживаемость трансплантатов в группе пациентов, которые были прооперированы на додиализном этапе или в течение 24 месяцев после начала ЗПТ, была достоверно выше при сравнении с пациентами, которые до трансплантации лечились диализом более 2 лет.

Таблица 2

Факторы, влияющие на отдаленные результаты РТП. Многофакторный анализ

Фактор	Группы сравнения	ОР	95% ДИ	p
Возраст реципиента	Дети (<18 лет) и взрослые (≥18 лет)	2,33	1,01–5,26	<0,05
Длительность ЗПТ до трансплантации	Более 24 мес. по сравнению с 0–24 мес.	2,17	1,08–4,55	<0,04
Креатинин при выписке	Более 130 мкмоль/л по сравнению с другими пациентами	3,51	1,63–7,56	<0,01

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

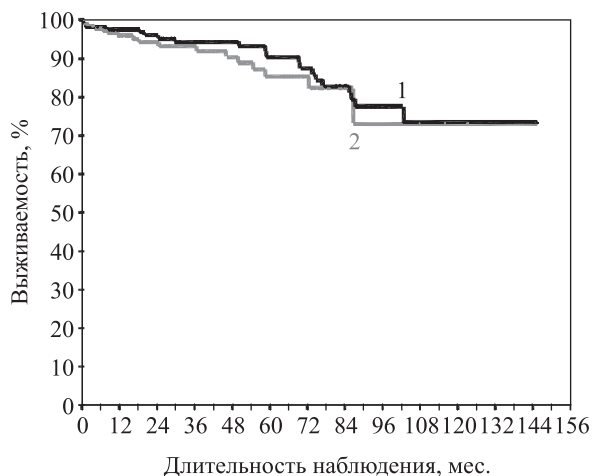


Рис. 4. Выживаемость трансплантатов в зависимости от применения индукции иммуносупрессии. 1 – пациенты, которые получили индукцию базиликсимабом; 2 – пациенты без индукции

Одномерный анализ показал, что относительный риск утраты трансплантата повышается в 1,8 раза у пациентов, которые лечились диализом более 2 лет. Наши наблюдения за пациентами, перенесшими додиализную трансплантацию, показали, что частота нарушений медицинских рекомендаций в этой группе существенно выше, чем среди пациентов, долго находившихся на лечении диализом. По-видимому, это связано с тем, что больные, которым пришлось изменить свой образ жизни из-за лечения диализом, более мотивированы к трансплантации, и соответственно, строго соблюдают все назначения после операции.

Одним из преимуществ родственной трансплантации является меньший иммунологический риск, при условии совместимости групп крови донора и реципиента. Это объясняется, как правило, лучшей совместимостью по системе HLA, меньшей продолжительностью диализа до трансплантации, минимальным временем ишемии, функциональной полноценностью органа. Аналогично в силу перечисленных причин риск развития отсроченной функции трансплантата (ОФТ) у реципиентов родственной почки существенно ниже. Однако даже минимальный риск не означает отсутствия осложнений. Так, частота острого отторжения, подтвержденного биопсией, в раннем послеоперационном

периоде, по данным нашего исследования, составила 18%, отсроченную функцию трансплантата наблюдали в 28 случаях (7%). Стероид-резистентное отторжение, которое встречалось в 4% наблюдений, и ОФТ являются значимыми факторами, увеличивающими риск утраты трансплантата в 4,6 и 2,8 раза соответственно. Применение индукционной иммуносупрессии – один из вариантов профилактики этих осложнений. В нашей серии наблюдений 163 (46%) реципиента не получали индукции иммуносупрессии, у остальных в качестве индукции использовали два введения базиликсимаба в дозе 20 мг интраоперационно и на 4-е послеоперационные сутки. Анализ выживаемости трансплантатов в зависимости от применения индукции (рис. 4) не показал достоверных различий между группами.

Еще одним фактором, ухудшающим прогноз долгосрочного выживания трансплантата, является уровень сывороточного креатинина более 130 мкмоль/л при выписке из клиники (конец первого месяца).

Факторы, показавшие свою значимость в одномерном анализе, были включены в многофакторный (многомерный) анализ, в котором влияние факторов рассматривается в совокупности, а не по отдельности. Результат многофакторного анализа представлен в табл. 2.

Таким образом, наибольшим и статистически достоверным влиянием на отдаленную выживаемость трансплантатов при родственной пересадке почки стали: возраст пациента менее 18 лет, длительность ЗПТ диализом более 2 лет до трансплантации и уровень сывороточного креатинина при выписке более 130 мкмоль/л, которые повышают риск утраты трансплантата в 2,33, в 2,17 и в 3,51 раза соответственно. Заметим, что показатель «креатинин при выписке» является кумулятивным отражением событий, происходящих в раннем послеоперационном периоде.

ЧТО СЛЕДУЕТ РАССМАТРИВАТЬ КАК БАРЬЕР ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ?

Существует два типа антител, особенно важных при трансплантации почки: это антитела к

антигенам групп крови (анти-А/В) и антитела к антигенам главного комплекса гистосовместимости (анти-НLA). Антитела, направленные против трансплантата (донор-специфические антитела, ДСА), могут вызывать отторжение в различных вариантах [5]:

- сверхострое отторжение, которое происходит в течение нескольких минут после реперфузии трансплантата;
- острое отторжение, которое обычно возникает в течение первых 2–3 недель после пересадки;
- хроническое антитело-опосредованное повреждение, которое сначала протекает субклинически, а в дальнейшем сопровождается протеинурией и прогрессивно ухудшающейся функцией трансплантата; возникает, как правило, спустя несколько месяцев или лет после пересадки.

По двум причинам сверхострое отторжение представляет особую угрозу: 1) высокая скорость протекания реакции, которая даже не позволяет предпринять попытку лечения, и 2) необратимость повреждения трансплантата. С другой стороны, сверхострое отторжение может быть «предсказано» с помощью лабораторных иммунологических тестов. И в случае если результаты исследований говорят о высокой вероятности развития сверхострого отторжения, то, отказавшись от проведения трансплантации, удастся, по крайней мере, не потерять трансплантат и не подвергать пациента бессмысленной операции. Другой вариант – до трансплантации провести пациенту предоперационную подготовку, цель которой – удалить из крови антитела, вызывающее сверхострое отторжение. Современные протоколы десенсибилизации позволяют это делать с высокой эффективностью. При этом риск развития острого или хронического отторжения в группе пациентов, перенесших десенсибилизацию, выше, чем в группе пациентов, не имевших донор-специфических антител.

При трансплантации почки от умершего донора еще на этапе распределения органов требуется, чтобы группы крови донора и реципиента совпадали, таким образом, барьер групповой несовместимости в этой ситуации исключен. При положительном кросс-матче трансплантация также не должна быть выполнена. Дискутабельным остается вопрос о пересадке почки пациентам, имеющим низкие уровни донор-специфических анти-НLA антител, но при этом отрицательную перекрестную пробу. Оптимальным следует считать проведение индукции иммуносупрессивной терапии лимфоцит-истощающими антителами в сочетании (или без него) с быстрым удалением антител с помощью дооперационного плазмафеза.

Потребность в проведении десенсибилизации

По данным зарубежных центров и собственного опыта, при обследовании потенциальных родственных пар в 25–30% случаев определяется несовместимость групп крови донора и реципиента. В такой ситуации всегда следует продолжить поиск другого потенциального донора из числа родственников пациента, который, возможно, будет совместим по группе крови. Если другого донора нет, то при отсутствии противопоказаний пациент должен пройти предоперационную подготовку, направленную на элиминацию анти-А/В антител. После оценки ее эффективности принимается решение либо о выполнении трансплантации, либо о продолжении десенсибилизации, либо об отказе от операции.

Распространенность анти-НLA антител среди пациентов, находящихся в листе ожидания, довольно велика (рис. 5). По данным нашего центра, на июнь 2014 года в листе ожидания находилось 269 кандидатов. Уровень предсуществующих антител определяется ежемесячно с помощью микролимфоцитотоксического теста на панели лимфоцитов и выражается в процентах. У 90% пациентов текущий уровень предсуществующих антител равен 0%. Уровень антител 50% и более говорит о высоком иммунологическом риске и встречается только у 2% пациентов. Если анализировать значения максимального уровня антител за весь период ожидания, то ситуация выглядит иначе: только 47% пациентов никогда не имели антител, при этом средний и высокий уровень предсуществующих антител имелся у 16 и 6% соответственно.

При стратификации пациентов по степени иммунологического риска нет единого мнения относительно пороговых значений предсуществующих антител. В практике нашего центра мы придерживаемся градации, представленной на рис. 6.

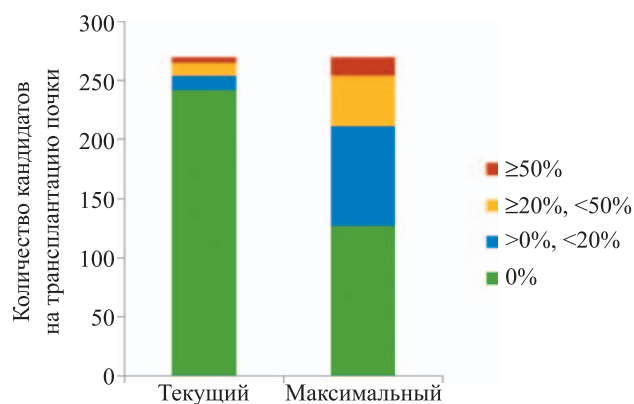


Рис. 5. Распределение пациентов в листе ожидания ФНЦТИО в зависимости от текущего и максимального уровня предсуществующих антител

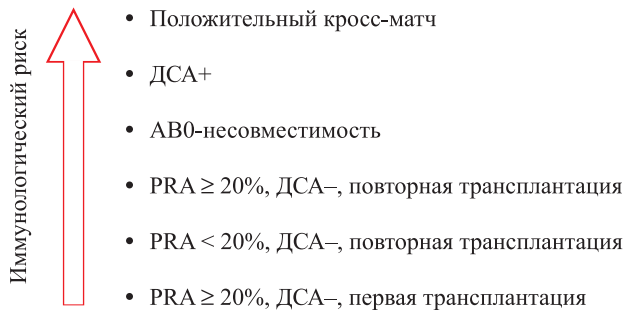


Рис. 6. Алгоритм стратификации иммунологического риска трансплантации почки. PRA (panel-reactive antibodies) – панель-реактивные антитела, определенные микролимфоцитотоксическим тестом; ДСА – донор-специфические антитела

Длительность ожидания трансплантации в группе пациентов с высоким уровнем предсуществующих антител в несколько раз больше по сравнению с пациентами без антител. Это объясняется высокой частотой отказов в трансплантации из-за положительного результата перекрестной пробы. Именно такие пациенты должны рассматриваться как кандидаты для проведения десенсибилизации [6].

Таким образом, в рамках нашей программы трансплантации почки ежегодно возникает потребность в подготовке 8–10 пациентов к АВ0-несовместимой трансплантации (15–20% от родственных трансплантаций в год), и еще 3–4 пациента должны включаться в программу десенсибилизации из-за наличия высокого уровня анти-НЛА антител и частых положительных кросс-матчей с трупными донорами.

Десенсибилизация при АВ0-несовместимости и результаты трансплантаций

Все протоколы подготовки к не совместимой по группе крови трансплантации почки и их модификации преследуют одну цель: для предотвращения сверхострого отторжения трансплантата необходимо максимально полно элиминировать антигрупповые антитела из крови реципиента до трансплантации и не допустить восстановления их уровня по крайней мере в течение ближайшего послеоперационного периода. Для удаления антител со сравнимой эффективностью применяются плазмообмен, каскадный плазмаферез и различные модификации селективной иммуноадсорбции. С целью угнетения *de novo* синтеза антител на этапе внедрения АВ0-несовместимых трансплантаций (нАВ0) в рутинную практику в большинстве случаев выполнялась спленэктомия, начиная с 2003 года в большинстве центров спленэктомия была заменена введением анти-В-клеточного препарата ритуксимаб. В ка-

честве дополнительного компонента десенсибилизации многие центры используют сывороточный человеческий иммуноглобулин в виде либо однократной инфузии в высокой дозе (0,5–1,0 г/кг), либо нескольких инфузий в дозе 100 мг/кг, следующих за каждым сеансом плазмафереза или иммуноадсорбции. Также большинство протоколов предполагает назначение трех- (ингибитор кальциневрина + микофенолаты + стероиды) или двухкомпонентной (микофенолаты + стероиды) иммуносупрессивной терапии в предтрансплантационном периоде, однако в последние годы ставится вопрос о целесообразности и эффективности применения такой терапии для десенсибилизации. Одним из актуальных направлений развития технологии подготовки к не совместимой по группе крови трансплантации почки является индивидуализация протокола десенсибилизации. В настоящее время многие центры придерживаются идеи, что исходный титр анти-А/В антител должен определять интенсивность и длительность подготовки, поэтому для пациентов с исходно низким уровнем антигрупповых антител допустимо сокращать количество, а в определенных случаях не выполнять сеансы плазмафереза или иммуноадсорбции, также показана возможность редукции дозы ритуксимаба и иммуноглобулина вплоть до полного отказа от использования этих препаратов. Основной вопрос, на который не всегда удается дать адекватный ответ – это оценка иммунологического риска на этапе предварительного обследования. Любая минимизация или отклонения от стандартного протокола должны иметь под собой четкие и объективные аргументы. Результаты АВ0-несовместимых трансплантаций почки не уступают результатам как родственных, так и трупных трансплантаций от идентичных или совместимых по группе крови доноров. Однако несмотря на это, АВ0-несовместимость донора и реципиента должна рассматриваться как фактор риска иммунологических осложнений на любом сроке после трансплантации.

В ФНЦТИО программа АВ0-несовместимой трансплантации почки стартовала в 2011 году, к настоящему моменту выполнено 25 таких операций. Предоперационную подготовку первым пяти реципиентам мы проводили, следуя оригинальному Стокгольмскому протоколу [7]. В дальнейшем нами была предложена собственная модификация этой схемы, предполагающая персонализированный подход к десенсибилизации с учетом исходного титра антигрупповых антител [8]. При среднем сроке наблюдения 2,5 года (от 2 месяцев до 3,5 года) все реципиенты живы. Одно- и трехлетняя выживаемость трансплантата почки, полученного от АВ0-несовместимого донора, рассчитанная по методу Каплана–Мейера, составила 91,7%, что достоверно

не отличалось от аналогичных показателей, рассчитанных для АВ0-совместимых родственных трансплантаций (1 год – 97,3%, 3 года – 93,1%, Log-rank test $p = 0,6938$; количество наблюдений – 121 пациент) и для АВ0-идентичных трансплантаций почки от умершего донора (1 год – 87,5%, 3 года – 81,5%, Log-rank test $p = 0,4868$; количество наблюдений – 167). Кривые выживаемости трансплантатов в группах нАВ0, РТП и ТТП представлены на рис. 7.

Одним из нерешенных вопросов является определение диагностической и прогностической значимости фиксации компонента комплемента С4d в стенках перитубулярных капилляров в биопсиях трансплантатов, полученных от АВ0-несовместимых доноров. С 2010 года рутинным для нашего центра является проведение иммуногистохимического исследования при каждой биопсии трансплантата почки. При АВ0-идентичных или совместимых трансплантациях независимо от типа донора фиксация С4d обладает приемлемыми показателями чувствительности и специфичности для диагностики острого антитело-опосредованного отторжения. В случае АВ0-несовместимой трансплантации при проведении иммуногистохимического исследования биоптатов мы отмечаем отчетливую линейную фиксацию С4d в 70% случаев, при этом никаких других клинических и лабораторных признаков отторжения не было. Такие результаты полностью согласуются с данными, опубликованными в последние годы зарубежными центрами. В силу этого на определенном этапе развития программы мы стали склоняться к тому, чтобы не учитывать результаты иммуногистохимического анализа в принятии клинических решений. Однако при анализе отдаленных результатов было отмечено, что у всех пациентов, потерявших трансплантат ($n = 2$) и перенесших острое клеточное отторжение ($n = 1$, два эпизода оттор-

жения) на сроках более 3 месяцев после пересадки, сохранялась фиксация С4d, в то время как у других реципиентов, со стабильной функцией трансплантата, свечение С4d либо исчезало полностью, либо приобретало фокальный, а не распространенный характер. Возможно, при АВ0-несовместимой трансплантации, особенно в раннем послеоперационном периоде, сам факт фиксации С4d-компонента комплемента и не имеет диагностической ценности, однако ее сохранение или *de novo* появление спустя 3 и более месяца после пересадки может иметь негативное прогностическое значение.

Технологии идентификации анти-НLA антител

В последние годы стала доступной мультиплексная технология идентификации анти-НLA антител – Lumineх. Этот метод позволяет определить специфичность и количество антител. Во многих зарубежных центрах Lumineх заменил микролимфоцитотоксический тест как при определении уровня предсуществующих антител, так и при постановке реакции кросс-матч. В силу высокой чувствительности метода в некоторых случаях затруднительно определить степень иммунологического риска. Например, у ранее не оперированного пациента, не имеющего антител при обследовании микролимфоцитотоксическим тестом, при отрицательном кросс-матче быть обнаружен невысокий уровень донор-специфических анти-НLA антител. Вопрос о проведении десенсибилизации в такой ситуации дискуссионен.

С середины 2013 года в рамках собственного клинического исследования всем реципиентам почки независимо от типа донора мы проводим скрининг на наличие предсуществующих анти-НLA антител методом Lumineх. В случае если получен положительный результат, вторым этапом исследуется специфичность, для того чтобы определить, являются ли антитела донор-специфическими или нет. При трансплантации от трупного донора образец сыворотки берется непосредственно перед подачей в операционную, при родственной трансплантации – за 3–5 дней до операции. Результат скрининга не влияет на выбор режима иммуносупрессивной терапии и другие клинические решения, так как на данном этапе исследование носит исключительно наблюдательный характер. К настоящему моменту обследовано 62 пациента: 28 – перед родственной трансплантацией, 34 – перед трупной (табл. 3). При анализе для оценки различий между количественными данными использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, между наблюдаемыми частотами – точный критерий Фишера. Достоверными различия считали при $p < 0,05$. Реципиенты трупной

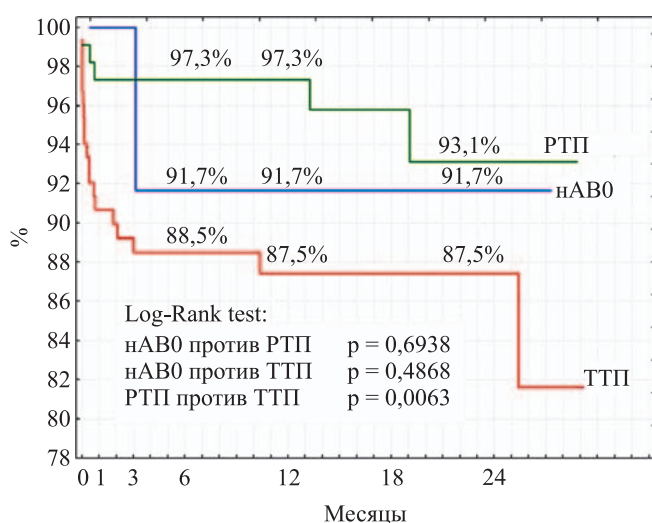


Рис. 7. Выживаемость трансплантатов в группах нАВ0, РТП и ТТП

Таблица 3

Характеристика пациентов, результаты предоперационного скрининга на анти-HLA антитела методом Lumineх и исходы трансплантаций

Данные пациентов			P
Тип донора	Родственный (РТП)	Трупный (ТТП)	
Количество пациентов, n	28	34	–
Возраст, лет Медиана [25–75%]	28 [23–33]	40 [34–51]	0,0001
Длительность диализа до трансплантации более 2 лет, n	7	24	0,0008
Повторная трансплантация, n	1	2	1,0000
Количество пациентов, которым до трансплантации проводились гемотрансфузии, n	2	7	0,1662
Результаты скрининга			
Положительный, n	13	22	0,2000
Анти-HLA класс I, n	6	6	–
Анти-HLA класс II, n	4	6	–
Анти-HLA класс I + класс II, n	3	10	–
Результаты трансплантаций			
Острое клеточное отторжение, подтвержденное биопсией, n	1	3	0,6199
Гуморальное отторжение, n	0	2	0,4966
Утрата трансплантата или ПНФТ, n	0	2	0,4966

почки были достоверно старше. Также в этой группе доля больных, получавших лечение диализом более 2 лет до трансплантации, была достоверно выше. Достоверной разницы в частоте обнаружения анти-HLA антител установлено не было, однако чаще положительный результат скрининга встречался в группе реципиентов почки от умершего донора – 65%, против 46% – среди реципиентов почки от родственного донора. При оценке результатов трансплантаций срок наблюдения ограничивали 30 днями, в качестве конечных точек рассматривали острое клеточное или гуморальное отторжение, а также утрату трансплантата или отсутствие его функции в течение периода наблюдения (первично не функционирующий трансплантат). К настоящему времени статистически значимых различий по данным параметрам между группами установлено не было. Один эпизод острого клеточного отторжения (1А по критериям BANFF) был диагностирован в группе РТП и не был связан с анти-HLA антителами (результат скрининга – отрицательный).

В группе ТТП из трех пациентов с острым клеточным отторжением (все эпизоды – 1А по BANFF) двое имели положительный результат скрининга, причем в одном случае анти-HLA антитела были донор-специфическими (анти-А2). У пациентов из группы ТТП с острым гуморальным отторжением (2 наблюдения) до трансплантации были обнаружены донор-специфические антитела ко всем несовместимым HLA-антигенам – в этом случае трансплантат был утрачен, в другом – отторжение удалось купировать. Один случай ПНФТ имел место у пациента с отрицательным скринингом, причиной, скорее всего, явились донорские факторы,

так как парная почка, пересаженная в другом центре, также не функционировала.

Данное исследование лимитировано, в первую очередь, малым количеством пациентов в обеих группах, а также ограниченным сроком наблюдения. Первые результаты показали, что распространенность предсуществующих анти-HLA антител среди кандидатов на трансплантацию довольно велика. Особенно важно, что кандидаты на родственную трансплантацию почки, которые в большинстве своем не имеют анамнестических иммунологических факторов риска, могут часто (примерно в 50% случаев) иметь анти-HLA антитела, в том числе донор-специфические.

ОСТРОЕ АНТИТЕЛО-ОПОСРЕДОВАННОЕ ОТТОРЖЕНИЕ

Проблемы диагностики

Антитело-опосредованное отторжение является одной из наиболее трудных как для диагностики, так и для лечения проблем при трансплантации почки. Данный вид отторжения всегда обусловлен наличием в крови реципиента антител, направленных против каких-либо антигенов донора, при этом мишенью для антител может являться любая антигенная структура, однако в большинстве случаев гуморальный ответ иммунной системы реципиента направлен на антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA). Поэтому один из главных этапов в диагностике гуморального отторжения – это идентификация именно донор-специфических антител. Кроме этого, обязательно должна быть

выполнена световая микроскопия биоптата пересаженной почки и иммуногистохимическое исследование, направленное на поиск C4d-компонента комплемента в стенках перитубулярных капилляров. В начальной фазе отторжение может протекать без нарушения функции трансплантата (субклиническая форма). Важно отметить, что изолированное присутствие донор-специфических антител нельзя отождествлять с отторжением.

Подходы к лечению и текущие результаты

Лечение отторжения, обусловленного антителами, должно преследовать 2 цели: 1) максимально быстро и полно удалить циркулирующие антитела и 2) предотвратить их повторное образование [9]. Несмотря на разнообразие возможных схем терапии, арсенал препаратов и эфферентных методик не так велик: плазмаферез, антитимоцитарный глобулин, анти-CD20 моноклональные антитела (ритуксимаб), сывороточный иммуноглобулин, пульс-терапия глюкокортикостероидами. В своей практике мы пользуемся всеми перечисленными опциями в различных сочетаниях и в различной последовательности, всегда начиная лечение с плазмафереза, и продолжаем сеансы с интервалом 1–3 дня до его окончания. В табл. 4 приведены данные о схеме лечения восьми пациентов с точно установленным диагнозом раннего (в течение 30 дней после трансплантации) острого антитело-опосредованного отторжения. Трансплантации этим больным выполнены от умершего донора в период с января 2011-го по май 2014 года.

Таблица 4

Схемы терапии острого антитело-опосредованного отторжения и исходы лечения

	РТМ	ГКС	ПФ	АТГ	ИГ	Исход
1	+	+	+	+	+	У
2	+	+	+	+	+	Ф
3	+	+	+	+	–	Ф
4	+	+	+	+	–	Ф
5	+	+	+	+	–	Ф
6	+	+	+	+	–	У
7	+	+	+	–	+	У
8	+	–	+	–	+	У

Примечание. РТМ – ритуксимаб; ГКС – пульс-терапия глюкокортикостероидами; ПФ – плазмаферез; АТГ – антитимоцитарный глобулин; ИГ – сывороточный иммуноглобулин; Ф – функционирующий трансплантат; У – утраченный трансплантат.

Во всех наблюдениях мы использовали сеансы плазмафереза и однократную инфузию ритуксимаба в дозе 375 мг/м². Лечение дополняли пульс-терапией ГКС и введением антитимоцитарного гло-

булина в 7 и 6 случаях соответственно. Половине пациентов однократно вводили сывороточный иммуноглобулин в высокой дозе (1–2 г/кг). Несмотря на агрессивное лечение отторжения, на сегодняшний день функционируют только 4 трансплантата, а однолетняя выживаемость трансплантата после окончания лечения, рассчитанная по методу Каплана–Мейера, составляет 47% (рис. 8). Инфекционных осложнений во время лечения и после окончания его не было.

Главной причиной неудовлетворительных результатов является позднее начало лечения. В идеальном случае весь процесс постановки диагноза должен занимать не более одного дня, в течение которого должны быть получены данные морфологических и лабораторных исследований. В представленной серии наблюдений диагностический процесс занимал от 3 до 10 дней. Неочевидным является ответ на вопрос: когда прекратить лечение и какой показатель или комбинация показателей является критерием успешно проведенной терапии? Причин окончания лечения может быть две: 1) неэффективность, и соответственно, бесперспективность терапии или, наоборот, 2) полное восстановление функции трансплантата. Восстановление адекватного диуреза и нормализация уровня азотистых шлаков, несомненно, говорит о том, что проводимое лечение эффективно, при этом необходимо понимать, что только стойкое исчезновение донор-специфических антител из плазмы пациента означает остановку повреждающей гуморальной реакции. В период лечения отторжения главное внимание стоит уделять оценке общего состояния пациента, а не динамике отдельных лабораторных показателей. При нарастании признаков интоксикации, ярко выраженного недомогания, при развитии

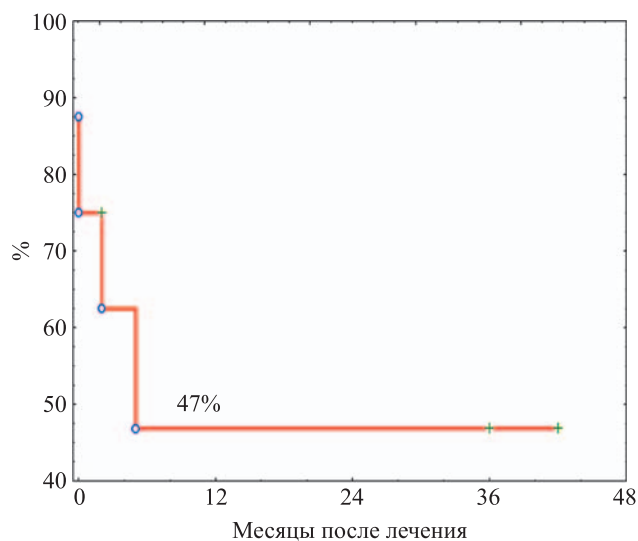


Рис. 8. Выживаемость трансплантатов после окончания лечения острого антитело-опосредованного отторжения

инфекционного процесса, скорее, стоит прекратить терапию, чем подвергать пациента риску развития серьезных осложнений, связанных с усиленной иммуносупрессией.

Приведенное ниже клиническое наблюдение отражает все трудности диагностики и лечения острого антитело-опосредованного отторжения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Людмила Ц., 38 лет, с диагнозом «хронический гломерулонефрит, терминальная стадия почечной недостаточности», лечение программным гемодиализом с 2008 года, в течение 2,5 года находилась в листе ожидания нашего Центра на трансплантацию почки. 2 апреля 2014 года в связи с наличием донорского органа была вызвана в клинику и в тот же день прооперирована. На протяжении всего времени ожидания ежемесячно ей определяли уровень предсуществующих антител (рис. 9), который колебался от 0 до 50%, при последнем определении уровень антител – 30%.

В связи с этим риск иммунологических осложнений представлялся нам как существенный, и было решено в качестве индукции иммуносупрессии использовать кроличий анти тимоцитарный глобулин (тимоглобулин). Донор почки соответствовал стандартным критериям. Проведенное HLA-типирование донора и реципиента установило 3 несовпадающих антигена. Перекрестная проба отрицательная. Пересадка почки прошла по стандартному плану без осложнений и особенностей. Срок холодовой ишемии составил 19 часов 40 минут. Диурез за первые 12 часов составил 1400 мл. С первого дня назначена двухкомпонентная иммуносупрессивная терапия: такролимус 8 мг в сутки (0,16 мг/кг) и метилпреднизолон 16 мг в сутки. От назначения микофенолатов было решено временно воздержаться, так как в течение первых четырех дней после операции пациентке вводился тимоглобулин в дозе 50 мг в день (0,1 мг/кг). С пятого дня, после окончания индукции к поддерж-

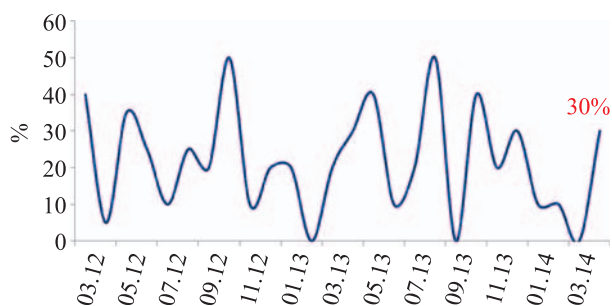


Рис. 9. Больная Ц. Динамика уровня предсуществующих антител в течение периода ожидания

вающей иммуносупрессивной терапии был добавлен микофенолат в полной дозе – 2 г в сутки. В течение первой послеоперационной недели суточный диурез не превышал 50 мл. При ежедневном УЗИ сосудистые анастомозы проходимы, индекс резистивности на сегментарных и дуговых артериях трансплантата 0,9–1,0. Пациентке были продолжены плановые сеансы гемодиализа. Как при пальпации, так и при УЗИ отмечалось существенное увеличение объема пересаженной почки. На 7-й послеоперационный день была выполнена пункционная биопсия трансплантата: при световой микроскопии морфологическая картина соответствовала тяжелому острому гуморальному отторжению, при иммуногистохимическом исследовании отмечалась распространенная фиксация компонента C4d в стенках перитубулярных капилляров. В этот же день были получены результаты исследования анти-HLA антител методом Luminex (один образец сыворотки был взят непосредственно перед трансплантацией, второй – в день биопсии). В обоих образцах были идентифицированы донор-специфические антитела к каждому из не совместимых с донором HLA антигену, средняя интенсивность флуоресценции (MFI) для ДСА составляла 10 000–12 500. Таким образом, был установлен диагноз острого антитело-опосредованного отторжения и принято решение о начале лечения (рис. 10).

Вечером этого же дня начата трехдневная пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500 мг в день, внутривенно. На следующее утро проведен сеанс плазмафереза с объемом замещения 2700 мл, после которого внутривенно введено 5 г (100 мг/кг) сывороточного иммуноглобулина (гаммунекс). В течение следующей недели проведено еще 2 сеанса ПФ, три раза введен иммуноглобулин в дозе 5 г, однако восстановления диуреза не происходило. В течение этого времени постепенно усугублялась анемия (концентрация гемоглобина снижалась до 50 г/л), что потребовало трансфузии 2 доз эритроцитарной массы. При повторной пункционной биопсии морфологическая картина оставалась прежней. Не наблюдая эффекта от проводимого лечения, учитывая нарастающую анемию, слабость пациентки, резко увеличенный в объеме трансплантат «каменной» консистенции, который, по нашему мнению, представлял угрозу разрыва капсулы и паренхимы, на 16-й послеоперационный день было принято решение остановить лечение отторжения, выполнить ревизию послеоперационной раны и удалить трансплантат. Однако, выполнив доступ к трансплантату, мы обнаружили, что почка имеет нормальный розовый цвет и выглядит жизнеспособной. От удаления трансплантата мы воздержались

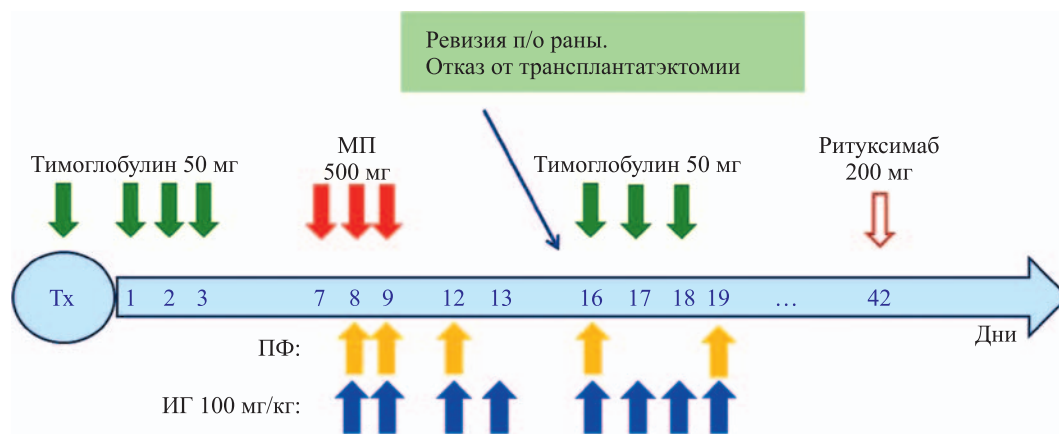


Рис. 10. Больная Ц. Схема лечения острого гуморального отторжения. МП – метилпреднизолон; ПФ – плазмаферез; ИГ – сывороточный иммуноглобулин

и незамедлительно после окончания операции возобновили лечение плазмаферезом, внутривенным иммуноглобулином и тимоглобулином. На фоне терапии стало отмечаться ежедневное, постепенное увеличение диуреза, на 27-й день стало возможным отказаться от продолжения сеансов гемодиализа, уровень азотистых шлаков нормализовался к 35-му дню после трансплантации. С целью профилактики повторного образования антител на 42-й день выполнена инфузия ритуксимаба в дозе 200 мг. На 45-й день пациентка выписана из клиники, уровень сывороточного креатинина составил 82 мкмоль/л. К настоящему времени срок наблюдения составляет 4 месяца, функция трансплантата стабильная, уровень креатинина 54 мкмоль/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение количества пересадок почки в России, а также создание новых центров трансплантации, безусловно, являются достижениями последних лет. Доступность современных диагностических технологий, препаратов для индукции иммуносупрессии и лечения гуморального отторжения позволяет преодолевать иммунологические барьеры при трансплантации почки, эффективно лечить даже тяжелые формы отторжения. Сегодня путь инновационных методик в клиническую практику занимает короткое время, и возникает естественное желание как можно быстрее внедрить их в свою ежедневную работу. Однако каждый метод, каждая схема лечения помимо достоинств всегда имеет и недостатки. Только разумное и критически осмысленное применение новых технологий позволяет добиваться желаемого эффекта, который должен оцениваться не количеством выполненных операций, а отдаленными результатами выживаемости пациентов и трансплантатов.

Представленные данные демонстрируют возможность успешной трансплантации почки пациентам высокого иммунологического риска, расширения программы родственной трансплантации за счет выполнения не совместимых по группе крови пересадок. При этом остается значительное количество нерешенных вопросов, которые требуют проведения дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Jordan SC, Pescovitz MD. Presensitization: the problem and its management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 May; 1 (3): 421–432.
2. Meier-Kriesche H, Port FK, Ojo AO, Leichtman AB, Rudich SM, Arndorfer JA et al. Deleterious effect of waiting time on renal transplant outcome. *Transplant Proc.* 2001 Feb-Mar; 33 (1–2): 1204–1206.
3. Weimert NA, Alloway RR. Renal transplantation in high-risk patients. *Drugs.* 2007; 67 (11): 1603–1627.
4. Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2013 году. VI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2014; XVI (2): 5–29. Gautier SV, Mojsyuk YaG, Khomyakov SM. Donorstvo i transplantatsiya organov v Rossiiskoi Federatsii v 2013 godu. VI soobshchenie registra Rossiiskogo transplantologicheskogo obshchestva. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2014; XVI (2): 5–29.
5. Mengel M, Husain S, Hidalgo L, Sis B. Phenotypes of antibody-mediated rejection in organ transplants. *Transpl Int.* 2012 Jun; 25 (6): 611–622.
6. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med.* 2011 Jul 28; 365 (4): 318–326.
7. Tyden G, Kumlien G, Fehrman I. Successful AB0-incompatible kidney transplantations without splenectomy

- using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation*. 2003 Aug 27; 76 (4): 730–731.
8. Сушков АИ, Шаршаткин АВ, Азаренкова ОВ, Ефимкин АС, Малахов АГ, Сайдулаев ДА и др. Преодоление барьера несовместимости по группе крови при трансплантации почки от родственного донора. *Нефрология и диализ*. 2013; 15 (4): 286–292. Sushkov AI, Sharshatkin AV, Azarenkova OV, Efimkin AS, Malakhov AG, Saïdulaev DA et al. Preodolenie bar'era nesov-
 - mestimosti po gruppe krovi pri transplantatsii pochki ot rodstvennogo donora. *Nefrologiya i dializ*. 2013; 15 (4): 286–292.
 9. Jordan SC, Reinsmoen N, Peng A, Lai CH, Cao K, Villicana R et al. Advances in diagnosing and managing antibody-mediated rejection. *Pediatr Nephrol*. 2010 Oct; 25 (10): 2035–4205; quiz 45–48.

Статья поступила в редакцию 2.07.2014 г.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Подписку на журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» можно оформить в ближайшем к вам почтовом отделении.

Подписной индекс нашего издания в каталоге «Газеты и журналы» – **80248**

Ф. СП-1

ВЕСТНИК
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ
ОРГАНОВ

80248
(индекс издания)

количество комплектов

на 2014 год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда _____
(почтовый индекс)

_____ (адрес)

Кому _____
(фамилия, инициалы)

Ф. СП-1

ВЕСТНИК
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ
ОРГАНОВ

80248
(индекс издания)

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА

на журнал

ПВ	место	ли-тер

количество комплектов

на 2014 год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда _____
(почтовый индекс)

_____ (адрес)

Кому _____
(фамилия, инициалы)