

Eksperimentinės inkstų transplantacijos Lietuvoje apžvalga

A retrospect of experimental renal transplantations in Lithuania

Balys Dainys, Tatjana Rainienė

Vilniaus universiteto Nefrologijos ir urologijos centras

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santariškių klinikos, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius

El. paštas: balys.dainys@mf.vu.lt

Vilnius University, Center of Nephrology and Urology, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania

E-mail: balys.dainys@mf.vu.lt

Pirmasis eksperimentinę inksto transplantaciją Lietuvoje atliko V. Kuzma. 1925 m. nuvykęs tobulintis į Vieną, į A. Eiselsbergo kliniką, transplantacijos eksperimentus darė kartu su dr. E. Goldu. Grįžęs į Kauną, 1927–1929 metais tęsė eksperimentines inkstų autotransplantacijas, alotransplantacijas ir ksenotransplantacijas. Jis sukūrė originalų inkstų alotransplantacijos ir ksenotransplantacijos modelį parabiozės sąlygomis, kai sudaroma donoro ir recipiento kryžminė kraujotaka.

Inkstų transplantacijos eksperimentai Lietuvoje buvo vėl pradėti 1964 metais Vilniaus universiteto Širdies ir kraujagyslių chirurgijos laboratorijoje. Šie eksperimentiniai tyrimai turėjo svarbią reikšmę pradedant Vilniuje klinikinę inkstų transplantaciją 1970 metais.

Reikšminiai žodžiai: eksperimentinė inksto transplantacija, autotransplantacija, alotransplantacija, ksenotransplantacija, transplantologijos istorija

V. Kuzma was a surgeon who performed the first experimental renal transplantation in Lithuania. He gained his first experience in experimental organ and tissue transplantation in Vienna, where he cooperated with Dr. Gold, member of A. Eiselsberg's team. In Kaunas, V. Kuzma proceeded his experiments on kidney autotransplantations, allotransplantations and xenotransplantations. He performed renal allotransplantations and xenotransplantations in parabiosis conditions when cross blood circulation between the donor and the recipient was created. V. Kuzma carried out the above-mentioned experiments in Kaunas University in 1927–1929. Experiments on renal transplantations were started again in 1964 at Laboratory of Cardiovascular Surgery of Vilnius University. This experience was valuable for clinical renal transplantation started in Vilnius in 1970.

Key words: experimental renal transplantation, autotransplantation, allotransplantation, xenotransplantation, history of transplantology

Minėdami pirmosios klinikinės inksto transplantacijos 35-metį, privalome prisiminti prieš tai atliktus eksperimentinius šios srities darbus. Nemažai šioje srityje yra nuveikęs akademikas V. Kuzma, kurį praktinis darbas vertė domėtis urologija. Likimas taip pat buvo palankus, nukreipdamas jauną gabų chirurgą į organų ir audinių transplantacijos darbus garsėjančią Vieną. 1925 metais V. Kuzma nuvyko tobulintis į profesoriaus A. Eiselsbergo vadovaujamą kliniką. A. Eiselsbergas (1860–1939 m.) – T. Bilroto mokinys – tuo metu buvo vienas didžiausių virškinimo trakto chirurgijos autoritetų. Šalia to, jis daug dėmesio skyrė plastinei chirurgijai, endokrininių liaukų, ypač skydliaukės ir prieskydinių liaukų transplantacijai. Vadovaujamas A. Eiselsbergo, kartu su klinikos asistentu E. Goldu V. Kuzma darė audinių regeneracijos ir laisvos transplantacijos eksperimentus. Pats A. Eiselsbergas ilgą laiką vadovavo Vienos gydytojų draugijai ir visokeriopa skatino, rėmė transplantologijos tyrimus. Todėl, matyt, visai neatsitiktinai pirmasis medicinos istorijoje pranešimas apie sėkmingą eksperimentinį inksto persodinimą sujungiant kraujagysles ir buvo padarytas Vienos gydytojų draugijos 1902 m. kovo 7 d. posėdyje, kuriam pirmininkavo A. Eiselsbergas. Pranešimą apie pirmą medicinos istorijoje sėkmingą eksperimentinę inksto autotransplantaciją padarė tuo metu mažai kam žinomas vengrų kilmės minėtos klinikos chirurgas E. Ulmanas (1861–1937). Pranešimas buvo papildytas šuns su persodintu inkstu, kuris gerai skyrė šlapimą, demonstracija. Pranešimo ir demonstracijos medžiaga netrukus buvo paskelbta savaitraštyje „Wiener klinische Wochenschrift“, kur labai smulkiai aprašytos inksto transplantacijos techninės detalės [8]. Kadangi to paties šuns inkstas buvo „perkeltas“ į kaklą, todėl operacija buvo pradėta mobilizuojant miego arteriją ir jungo veną. Po to buvo eksplantuotas kairysis inkstas, stengiantis paimti kuo ilgesnę inksto veną ir arteriją. Inksto arterija ir vena buvo sujungtos „galas į galą“ su proksimaliniais kaklo kraujagyslių segmentais. Šlapimtakis buvo išsiūtas į odą. E. Ulmano pranešimas, demonstracija ir straipsnis „Eksperimentinis inksto persodinimas“ Vienos medicinos savaitraštyje sukėlė didelį Austrijos ir kitų Europos šalių gydytojų susidomėjimą. Po šio straipsnio

to meto medicinos literatūroje pranešimai apie įvairių organų persodinimus tapo gana dažni.

Teisybės dėlei reikia pripažinti, kad E. Ulmanas nebuvo pirmasis Vienos chirurgas, mėginęs atlikti inksto transplantaciją. A. Eksneris pirmasis, kuris darė inkstų transplantacijas triušiams ir šunims, tačiau nesėkmingai. Reikia manyti, kad ir E. Ulmanui tokių eksperimentų pradžia buvo sunki. Minėtame straipsnyje E. Ulmanas rašė, kad dar 1901 metais jis mėgino persodinti žarnyną kiaulėms, tačiau nesėkmingai. Kiaulių kraujagyslės yra gležnos, tai, jo nuomone, ir galėjo būti nesėkmių priežastis. Tolesniems eksperimentams buvo pasirinkti šunys. Tačiau E. Ulmanui teko nusivilti dėl blogo eksperimento modelio – inksto autotransplantatas buvo įsodinamas į kirkšnį. Ši vieta heterotopiniam inksto persodinimui nelabai tinka, nes lengvai persilenkia kraujagyslės ir jų anastomozės, todėl kraujagyslės užsikemša. Reikia dar priminti, kad E. Ulmanas kraujagyslių nesiuvo, o sujungimui naudojo vadinamąsias Paierio kaniules. Mintis heterotopiškai persodinti inkstą šuniui į kaklą kilo ne pačiam E. Ulmanui, o chirurgo A. Eksnerio tėvui, garsiam Vienos fiziologui G. Eksneriui. Tai sėkmingai įgyvendino E. Ulmanas [5, 7].

To meto Vienos gydytojai buvo tiesiog pamišę dėl transplantacijos. Tuo pat metu, kaip ir A. Eksneris, vidaus ligų gydytojas A. Dekastelo darė inkstų transplantacijas triušiams. Kraujagysles jis jungdavo savo paties pasidarytomis kaniulėmis, tačiau dėl kraujagyslių gležnumo rezultatai buvo blogi. 1899 metų pabaigoje A. Dekastelo operavo šunį, kuriam vietoje pašalinto kairiojo inksto persodino kito šuns inkstą, t. y. atliko ortotopinę inksto alotransplantaciją. Savo išrasta kaniule sujungė ne tik kraujagysles, bet ir šlapimtakį. Per 40 valandų po operacijos recipientas išskyrė 1200 ml šlapimo. Paskui šuo staiga nugaišo nuo kraujavimo, atsijungus veninei kaniulei. A. Dekastelo dvejų metų senumo savo duomenis paskelbė kitame po E. Ulmano straipsnio „Wiener klinische Wochenschrift“ numeryje [2].

Sėkmė E. Ulmaną įkvėpė toliau eksperimentuoti. Netrukus jis atliko inksto alotransplantaciją šuns šuniui, tačiau tokie inkstai nefunkcionavo, todėl pirmosios sėkmingos inksto alotransplantacijos autoriumi reikėtų laikyti A. Dekastelo. Tačiau E. Ulmanui pri-

klauso ne tik inksto autotransplantacijos, bet ir ksenotransplantacijos prioritetai. 1902 m. birželio 27 d. vykusiame gydytojų draugijos posėdyje jis demonstravo ožką su jai į kaklą persodintu šuns inkstu. Kad ir keista, transplantatas gerai skyrė šlapimą. Oficialus šio posėdžio protokolas buvo paskelbtas jau minėtame savaitraštyje. Šio eksperimento rezultatai nustebino ne tik patį autorių, bet ir profesijos kolegas, kurie net suabejojo eksperimento patikimumu. Nepavyko literatūroje rasti duomenų, kiek laiko funkcionavo tas inksto ksenotransplantatas. Skelbtame pranešime radome tik užuominą, kad ksenogeninio inksto transplantacija demonstruotam gyvuliui buvo „atlikta neseniai“ [9].

Sėkmės pagautas, E. Ulmanas tais pačiais metais atliko ir pirmą istorijoje klinikinę inksto ksenotransplantaciją. Ligonei, sergančiai ūminiu inksto funkcijos nepakankamumu, jis persodino kiaulės inkstą, kurio kraujagysles sujungė su ligonės žasto kraujagyslėmis. Tačiau šis klinikinis eksperimentas nepavyko, transplantatas nefunkcionavo, autoriaus nuomone, dėl techninių nesklaidumų sujungiant kraujagysles [10]. Tai gi Vienos medicinos visuomenė, ypač A. Eiselsbergo klinika, kur atvyko tobulintis V. Kuzma, „sirgo transplantacija“. Čia dirbdamas V. Kuzma rinko literatūrą ir medžiagą savo būsimai daktaro disertacijai apie inksto ir šlapimo takų atkūrimą. Imlus naujovėms, jis negalėjo išvengti transplantacijos. Tikėtina, kad skyriui apie inksto transplantaciją V. Kuzmai pasiūlė pats A. Eiselsbergas – didelis inksto transplantacijos eksperimentų entuziastas.

Savo transplantologinių tyrimų rezultatus V. Kuzma išsamiai aprašė monografijoje „Inksto ir šlapimo takų atstatymo klausimu“ [3]. Šia tema apgynė daktaro disertaciją. Įvairių organų transplantacijų eksperimentus V. Kuzma darė dvejus metus – 1927–1929 metais. Pradėjo nuo laisvos inksto segmento autotransplantacijos, alotransplantacijos ir ksenotransplantacijos. Eksperimentai buvo atliekami su šunimis ir katėmis. Transplantatais buvo inksto gabalėliai per visą inksto storį: nuo kapsulės iki taurelės. Tokie gabalėliai buvo įsodinami į gyvulio pilvo sienos raumenis arba į inksto pjūvį. Dviem atvejais buvo atlikta laisvų žmogaus inksto gabalėlių ksenotransplantacija katėms. Vienu iš šių atvejų kartu buvo transplantuotas ir laisvas žmogaus blužnies gabalėlis į katės pilvo

raumenis. Žmogaus inksto ir blužnies gabalėliai buvo paimti iš ligonių, kuriems šie organai buvo pašalinti dėl traumų. Transplantuojant kartu buvo suformuojama ir šlapimo pūslės fistulė, pro kurią buvo stebimas šlapimo išsiskyrimas ir imami jo mėginiai tyrimams. Praėjus 7–8 dienoms po operacijos, buvo tiriama laisvo inksto transplantato ekskrecinė funkcija. Tuo tikslui operacinėje žaizdoje atidengiamas transplantatas, o į veną išvirkščijama indigokarmino tirpalo. Žuvus eksperimentiniam gyvuliukui, buvo atliekami mikroskopiniai transplantatų tyrimai.

V. Kuzma atliko labai sudėtingus net ir mūsų dienomis autotransplantacijos ir alotransplantacijos eksperimentus, susiūdamas kraujagysles. Autotransplantaciją paprastai darydavo šunims. Operacijos technika buvo tokia: užmigdžius gyvulį eteriu, išpreparuojamas inkstas. Atskirais spaustukais užspaudus inksto arteriją ir veną, kraujagyslės nukerpamos. Užrišus proksimalinius kraujagyslių galus, inkstas, neperkirpus šlapimtakio, perkeliamas į tos pusės kirkšni. Pro atskirą pjūvį, ištiesinus šlapimtaki, inksto transplantato kraujagyslių galai sujungiami su šlaunies kraujagyslių šonais. Kad būtų patogiau stebėti autotransplantato funkciją, kai kuriems gyvuliams iš karto buvo suformuojama šlapimo pūslės fistulė. Taip persodinti inksto autotransplantatai funkcionuodavo apie mėnesį.

Inksto alotransplantacija buvo atliekama pagal originalią metodiką, t. y. vadinamosios parabiozės sąlygomis. Atliekant šias operacijas kačių arba šunų pora (donoras ir recipientas) buvo sujungiami (susiuvami šonais) nuo apatinių šonkaulių iki užpakalinių galūnių vidurio: vieno gyvulio pilvo sienos pjūvio kraštas pasluoksniui susiuvamas su kito gyvulio pilvo sienos pjūvio atitinkamu kraštu. Po to buvo sudaroma kryžminė kraujotaka – vieno gyvulio klubinė arterija ir vena sujungiami su kito gyvulio tos pačios arterijos ir venos priešingais galais. Paskui su aortos ir apatinės tuščiosios venos lopais paimti abiejų gyvulių inkstai buvo transplantuojami į pašalinto kito gyvulio priešingos pusės inksto vietą. Atlikus kraujagyslių anastomozę, šlapimtakai kiek žemiau geldelių buvo perkerpami ir susiuvami su atitinkamos pusės recipiento šlapimtakio bige.

Analogiškomis parabiozės sąlygomis buvo atliekami ir inkstų ksenotransplantacijos eksperimentai, sukeičiant katės ir šuns, katės ir triušio inkstus.

Be minėtų eksperimentų, V. Kuzma atliko žarnų alotransplantacijos eksperimentus, susiūdama pasaito kraujagysles, taip pat skrandžio, tulžies pūslės autotransplantacijas, alotransplantacijas ir ksenotransplantacijas.

Transplantacijos pradininkų E. Ulmano, vėliau A. Karelio eksperimentiniai darbai parodė, kad organų autotransplantatai funkcionuoja gerai, o alotransplantatuose ir ksenotransplantatuose atsiranda didelių pokyčių, dėl kurių persodinto inksto funkcija sutrinka ir jis žūva.

Šį reiškinį ėmėsi nagrinėti įvairių medicinos ir biologijos sričių specialistai. Dabar šį fenomeną mes vadiname imunologinės kilmės transplantato atmetimu, tačiau kol prieita prie tikslaus reiškinio aiškinimo, buvo sukurta nemažai nepasitvirtusių teorijų. Vienas pirmųjų (1906 m.) svetimumo persodinto organo žuvimo mechanizmą bandė aiškinti P. Erlichas. Remdamasis pelių vėžio ląstelių kultūros augimo ir žiurkių skiepijimo jomis rezultatais, jis padarė išvadą, kad persodintos ląstelės savo trofikai negali naudoti kitos rūšies organizmo medžiagų. Savo atsargų ląstelėms pakanka tik 8 dienas, todėl pelių vėžio ląstelės, įskiepytos žiurkėms, tik tiek ir išlieka gyvos. Kad nežūtų, jas reikia vėl sugrąžinti į donorinę audinių kultūrą „pasimaitinti“. Ši P. Erlichio teorija gyvavo neilgai. V. Kuzma savo monografijoje šią teoriją trumpai aptarė kaip nepagrįstą.

E. Ulmanas, A. Karelis ir kiti eksperimentatoriai, mikroskopiškai tyrinėdami inksto alotransplantatus ir ksenotransplantatus, pastebėjo, kad jų destrukcijos procesas turi bendrų bruožų ir aktyvų vaidmenį jame atlieka mononuklearai – limfoidinės kilmės recipiento kraujo ląstelės. Be to, nustatyta, kad alotransplantatai recipiento organizme sukelia antikūnų produkciją. Vėlesniuose savo darbuose P. Erlichas taip pat pripažino, kad svetimumo organo žūtis priežastis gali būti ypatinga imunologinė reakcija. Imunologinės atmetimo teorijos pagrindus savo darbais padėjo E. Šionė. 1912 m. jis apibendrino iki tol skelbtus eksperimentinius ir klinikinius odos autotransplantacijos, alotransplantacijos ir retransplantacijos rezultatus, palygino juos su savo tyrimais ir padarė išvadą, kad alotransplantatai ir ksenotransplantatai visada neprigyja ir žūva. E. Šionė pirmasis pavartojo terminą „transplantacinis imunitetas“ ir nustatė, kad atmetimo reakcijos intensyvumo laipsnis yra atvirkščiai pro-

porcingas donoro ir recipiento giminystės laipsniui [1, 4, 6]. V. Kuzma, aiškindamas inkstų alotransplantatų ir ksenotransplantatų funkcijos sutrikimo ir jų žuvimo priežastis, tvirtai laikėsi imunologinės atmetimo teorijos pozicijų. Turėdamas galvoje, kad, jo žodžiais tariant, „transplantuojami inkstai yra svetimumo rūšies baltymo patiekalas, prieš kurį priėmėjo organizmo retikuloendotelinė sistema visada gamina antikūnus, kenksmingai veikiančius homotransplantatą“, jis mėgino recipiento limfoidinės sistemos chirurgine redukcija (blužnies, užkrūčio liaukos, limfmazgių pašalinimu) sukelti dirbtinės imunologinės tolerancijos efektą, t. y. pratęsti persodinto organo funkciją. V. Kuzma net atliko keletą eksperimentų, pradžioje iš to paties donoro persodindamas blužnį, o tik paskui – inkstą. Suprantama, kad tokiais „mechaniniais“ būdais persodinto inksto funkcijos prailginti neįmanoma.

V. Kuzma atliko seriją eksperimentų, tirdamas vegetacinės nervų sistemos įtaką alotransplantatų prigijimui. Tuo tikslu buvo chirurgiškai paveikiama simpatinė ir parasimpatinė nervų sistema, atliekant periarterinę arba juosmeninę simpatektomiją, paravertebralinę blokadą ir vagotomiją. Suprantama, šios priemonės inksto alotransplantato funkcijos nei pagerino, nei pratęsė.

V. Kuzma bandė ir kitas poveikio recipiento organizmui priemones, siekdamas pagerinti svetimumo persodinto organo funkcionavimą, pavyzdžiui, donoro kraujo transfuzijas ir serumo injekcijas, donoro ir recipiento kryžminę kraujotaką (parabiozę). Pažymėtina, kad jis naudojo chemines priemones recipiento organizmui paveikti. Bandomiesiems gyvuliams persodinimo operacijos metu į veną švirkštė tripaflavino ar kolargolio tirpalo. Tai galima laikyti cheminės imunosupresijos prototipu. Gaila, kad šios medžiagos negalėjo sukelti imunosupresijos fenomeno, nes tuo metu tokių vaistų iš viso nebuvo.

Ne visi V. Kuzmos eksperimentai moksliniu požiūriu yra vienodai vertingi, metodiškai nuoseklūs ir pavykę. Tačiau anų laikų sąlygomis jie atitiko visus medicinos mokslo standartus. V. Kuzma nurodė, kad inkstų alotransplantatai geriau prigyja, kai donoras ir recipientas turi tą pačią kraujo grupę, kai agliutinacijos ir Vasermano reakcijos neigiamos. Faktiškai tą patį darome ir dabar, tik tos imuninės reakcijos yra ge-

rokai subtilesnės, suteikia daugiau informacijos apie donoro ir recipiento imuninę būklę.

Praeito amžiaus ketvirtajame dešimtmetyje ir pokariu organų transplantacijos eksperimentai Lietuvoje nebuvo atliekami. Pokariu į šalies sveikatos apsaugą atėjo nemažai demobilizuotų iš kariuomenės gydytojų, dažnai nebaigusių visų medicinos mokslų Rusijoje arba kitose respublikose. Dalis jų, kaip tada buvo populiariu Rusijoje, gydymo tikslais atlikdavo laisvą audinių persodinimą, dažniausiai naujagimio virkštelės segmentus į poodį, raumenis. Tokiu audinių terapijos būdu buvo gydomos įvairios ligos, panašiai kaip

dabar mėginama tai daryti Rusijoje su kamieninėmis ląstelėmis.

Inkstų transplantacijos eksperimentai Lietuvoje buvo atnaujinti 1964 metais, kai tuo laiku jaunas gydytojas E. Barkauskas ieškojo būdų, gerinančių šunims persodinto inksto funkciją. Vėliau panašius eksperimentus tęsė šių eilučių autorius. Eksperimentai buvo atliekami Vilniaus universiteto Probleminėje širdies ir kraujagyslių chirurgijos laboratorijoje, vadovaujamoje profesoriaus Algimanto Marcinkevičiaus.

Eksperimentiniai inkstų transplantacijos tyrimai turėjo svarbią reikšmę ruošiantis pirmajai klinikinei inksto transplantacijai 1970 metais.

LITERATŪRA

1. Carrel A. La technique operateire des anastomoses vasculaires at la transplantation des visceres. Lyon Med 1902; 98: 859–864.
2. Decastello A. Ueber experimentelle Nierentransplantation. Wien klin Wschr 1902; 15 (12): 317.
3. Kuzma V. Inksto ir šlapimo takų atstatymo klausimu. Kaunas, 1932.
4. Largiader E. Geschichte der Organtransplantation. In: Organtransplantation. Stuttgart, 1966; p. 1–9.
5. Lesky A. Die erste Nierentransplantation. Emerick Ullmann (1861–1937). Münch med Wschr 1974; 116 (21): 1081–1084.
6. Shackman R. The story of kidney transplantation. Brit Med J 1966; 1: 1379–1383.
7. Stich R. Transplantation von Organen mittels Gefäßnaht Arch klin chir 1907; 83: 494–503.
8. Ullmann E. Experimentelle Nierentransplantation. Vorläufige Mitheilung. Vien klin Wschr 1902; 15 (11): 281–282.
9. Ullmann E. Experimentelle Nierentransplantation. Vien klin Wschr 1902; 15 (27): 707–709.
10. Ullmann E. Tissue and organ transplantation. Ann Surg 1914; 60 (P2): 195–219.

Gauta: 2005 10 10

Priimta spaudai: 2005 10 25