

# Kepenų transplantacijos raida pasaulyje ir Lietuvoje

## Development of liver transplantation in the world and in Lithuania

Marius Paškoniš<sup>1</sup>, Jonas Jurgaitis<sup>1</sup>, Vitalijus Sokolovas<sup>1</sup>, Tatjana Rainienė<sup>2</sup>,  
Balys Dainys<sup>1</sup>, Kęstutis Strupas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Gastroenterologijos, urologijos ir abdominalinės chirurgijos klinika, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius*

<sup>2</sup> *Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės diagnostikos centro Klinikinės imunologijos laboratorija, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius*

*El. paštas: mpaskonis@yahoo.com*

<sup>1</sup> *Vilnius University Hospital Santariškių Klinikos, Department of Gastroenterology, Urology and Abdominal Surgery, Santariškių 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania*

<sup>2</sup> *Vilnius University Hospital Santariškių Klinikos, Centre of Laboratory Diagnostics, Laboratory of Clinical Immunology, Santariškių 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania*

*E-mail: mpaskonis@yahoo.com*

---

1955–1967 metais klinikinės kepenų transplantacijos pagrindai buvo kuriami tik keliose Europos, Didžiosios Britanijos bei Jungtinių Amerikos Valstijų klinikose ir eksperimentinėse laboratorijose. 1967 metais Kolorado universitete *Thomas Starzl* atliko pirmą sėkmingą kepenų transplantaciją žmogui. 1968 metais *Roy Calne* Kembridžo universitete atliko pirmą sėkmingą kepenų transplantaciją Europoje. Tačiau tuo metu penkerius metus išgyvendavo tik apie 20% recipientų. Padėtis pasikeitė, kai 1979 metais klinikinėje organų transplantacijoje pradėtas vartoti ciklosporinas A. Recipientų penkerių metų išgyvenamumas vartojant šį imunosupresantą pasiekė 70%. Gerėjant kepenų transplantacijų rezultatams ėmė stigti donorinių organų. Atliekant sumažinto dydžio donorinių kepenų transplantaciją, vienu donorinių kepenų transplantaciją dviem recipientams, kepenų transplantaciją iš gyvo donoro, buvo stengiamasi sumažinti donorinių organų trūkumą. Šiuo metu vis daugiau dėmesio skiriama ksenotransplantacijai. Ksenotransplantacija – pažeistų žmogaus organų pakeitimas gyvūnais audiniais ar organais.

Lietuvoje sėkmingos kepenų persodinimo operacijos žengia tik pirmus žingsnius. 1962 metais Vilniuje buvo įkurta Vilniaus universiteto širdies ir kraujagyslių chirurgijos laboratorija, kurioje aktyviai vyko eksperimentinė širdies, inkstų ir kepenų transplantacija. Buvo sukurtas ir kliniškai pritaikytas originalus tuo laikotarpiu ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo gydymo metodas. Ruošiantis klinicinei kepenų transplantacijai atliktos 68 ortotopinės kepenų transplantacijos su gyvūnais. 1969 metais širdies ir kraujagyslių chirurgijos laboratorijoje sukuriama imunologijos sektorius. Lietuvoje pirmosios kepenų transplantacijos žmogui atliktos 2000 metais Vilniaus universiteto ligoninėje Santariškių

klินิกose ir Kauno medicinos universiteto klินิกose. Nors šios operacijos buvo nesėkmingos, ir toliau aktyviai tobulintasi šioje chirurgijos srityje. 2002 metais Kauno medicinos universiteto klินิกose prof. J. Pundziaus, o 2005 metais Vilniaus universiteto ligoninėje Santariškių klินิกose prof. K. Strupo vadovaujamos specialistų brigados atliko pirmąsias sėkmingas ortotopines kepenų transplantacijas Lietuvoje.

**Pagrindiniai žodžiai:** ortotopinė kepenų transplantacija, heterotopinė kepenų transplantacija, transplantacinė imunologija, ksenotransplantacija, kepenų transplantacijos istorija

In 1955–1967, the basics of clinical liver transplantation were generated only in several experimental laboratories in Europe, Great Britain and United States. In 1967, the first successful human liver transplantation was performed by Thomas Starzl at University of Colorado. A year later, Roy Calne from University of Cambridge performed the first successful liver transplantation in Europe. The five-year survival rate was only 20% at that time. The situation changed in 1979 when the immunosuppressive agent cyclosporine A was introduced into clinical practice. The five-year survival rate reached 70%. The improved results of liver transplantation created a new problem – shortage of available organs. Reduced size liver transplantation, split liver transplantation, living donor liver transplantation were the methods to reduce organ shortage. Nowadays much attention is paid to xenotransplantation. Xenotransplantation is the transplantation of tissues or organs from one species to another.

Liver transplantation in Lithuania makes only its first steps. In 1962, Laboratory of Heart and Vascular Surgery of Vilnius University was introduced, in which experimental works in the field of heart, kidney and liver transplantation were performed. At that time, the original method of treatment of acute liver insufficiency was introduced and clinically adapted. 68 experimental liver transplantations on laboratory animals were performed. In 1969, in the Laboratory of Heart and Vascular Surgery, the sector of immunology was established. The first attempts to perform human liver transplantation in Lithuania were made in 2000 at Vilnius University Hospital Santariškių Klinikos and Kaunas Medical University Hospital. These operations were unsuccessful. Nevertheless the transplant teams continued to improve knowledge in this field of surgery. In 2002, the first successful human liver transplantations was performed at Kaunas Medical University Hospital under the guidance of Prof. J. Pundzius, and in 2005 at Vilnius University Hospital Santariškių Klinikos under the guidance of Prof. K. Strupas.

**Keywords:** orthotopic liver transplantation, heterotopic liver transplantation, transplant immunology, xenotransplantation, history of liver transplantation

## Kepenų transplantacija pasaulyje

Prieš 40 metų, prasidedant kepenų transplantacijos erai, kepenų recipientų išgyvenamumas buvo minimalus, todėl buvo atliktos tik kelios kepenų persodinimo operacijos. Bėgant metams tobulėjanti chirurginė technika ir technologijos, intensyvi terapija po operacijos, donorinių organų konservavimo tirpalų kokybė, pacientų atrankos kriterijai, organų atmetimo reakcijos gydymas lėmė ilgesnį recipientų išgyvenamumą ir geresnę jų gyvenimo kokybę po kepenų persodinimo. Jungtinio organų paieškos tinklo (UNOS) duomenimis, 2005 metais JAV buvo atliktos 5437 kepenų persodinimo operacijos ir net 17 745 pacientai buvo laukiančiųjų kepenų transplantacijos sąrašė. Kepenų

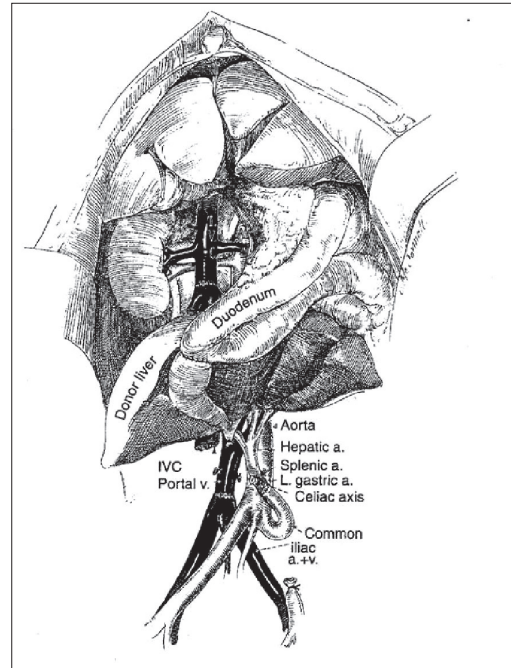
transplantacijos pradininkai turbūt net negalėjo įsivaizduoti šiuolaikinės situacijos, kai kepenų recipientų skaičius daug kartų viršys donorų skaičių ir vidutinis penkerių metų išgyvenamumas po šių operacijų sieks daugiau nei 70%. Tačiau tai, kas pasiekta šioje srityje šiandien, – dešimtmečius trukusio kruopštaus ir pasiaukojamo šios srities pradininkų darbo rezultatas.

1955–1967 m. klinikinės kepenų transplantacijos pagrindai buvo kuriami tik keliose Europos, Didžiosios Britanijos bei Jungtinių Amerikos Valstijų klินิกose ir eksperimentinėse laboratorijose. Pirmoji publikacija apie eksperimentinę kepenų transplantaciją pasirodė 1955 metais „Transplantation Bulletin“ (dabartiniame „Transplantation“) žurnale. *Stuart Welch*

iš Albany medicinos koledžo (JAV) aprašė heterotopinę\* kepenų transplantaciją šuniui [1]. Šios operacijos metu kepenų transplantatas buvo įsodintas į dešinią pašonkaulinį tarpą nepašalinus recipiento kepenų. Kepenų kraujotakai atkurti *Welch* naudojo donorinių kepenų arterijos anastomozę su recipiento bendrąja klubine arterija bei donoro kepenų vartų venos anastomozę su recipiento apatine tuščiąja vena. Tulžies pūslės dugnas buvo sujungtas su dvylikapiršte žarna (1 pav.).

Tačiau šis eksperimentas buvo nesėkmingas, nes po 3–4 dienų išsivystė transplantuotų kepenų atrofija, kuri tuo metu buvo aiškinama kaip transplantato atmetimo reakcija. Mokslininkams prireikė dar 20 metų, kol buvo įrodyta, jog kepenys, kurios gauna mitybą tik iš sisteminės kraujotakos ir netenka mitybos iš žarnyno kraujotakos, atrofuoja, nes trūksta hepatotrofinių faktorių, kurių pagrindinis yra insulinas [2].

1956 m. *Jack Cannon* iš Los Andželo medicinos mokyklos prie tuomet įkurto Kalifornijos universiteto trumpoje publikacijoje apie šio universiteto Chirurgijos klinikoje atliekamas transplantacijas paminėjo pirmą eksperimentinę ortotopinę\*\* kepenų transplantaciją. Nors šioje publikacijoje nebuvo nurodytas eksperimentinis gyvūnas (manoma, kad tai buvo šuo), tačiau paminėta, kad operacija baigta sėkmingai, tačiau gyvūnas neišgyveno [3]. 1960 m. *M. Woodruff* išleistame veikalė apie organų ir audinių transplantaciją iki 1959 metų „Transplantation of Tissues and Organs“ šios dvi publikacijos buvo pagrindas aprašant kepenų transplantacijos galimybes [4]. Tačiau kol *M. Woodruff* surinkta medžiaga buvo ruošiamas skelbti, nuo 1958 iki 1960 metų kepenų transplantacijos eksperimentai su šunimis vyko labai aktyviai. Šiuos tyrimus lygia greta vykdė *Thomas Starzl* Čikagoje (JAV) Northwestern universitete ir *Francis Moore* Bostono (JAV) *Peter Bent Brigham* ligoninėje [5, 6]. Per šį laikotarpį net 80 eksperimentinių ortotopinių kepenų transplantacijų buvo atlikta Čikagoje ir 31 Bostone. Visiems gyvūnams, kurie išgyveno keturias ir daugiau dienų po

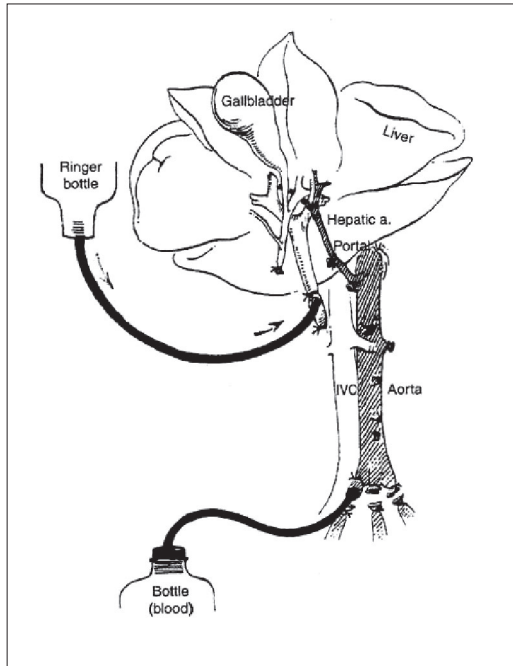


1 pav. S. *Welch* atlikta kepenų heterotopinės transplantacijos šuniui schema [1]

operacijos, kepenų histologiniu tyrimu buvo rasti organo atmetimo požymiai. Nors tyrėjams tuo metu dar nepavyko įveikti organizmo imunologinio barjero, buvo įdiegtos naujovės siekiant išvengti transplantato išeminio pažeidimo bei žarnyno ir sisteminės kraujotakos sutrikimų; tai pailgino eksperimentinių gyvūnų perioperacinį išgyvenamumą. Išeminiam transplantato pažeidimui mažinti F. Moore įmerkdamo kepenis į ledinį fiziologinį tirpalą, o *T. Starzl* naudojo šaltą Ringerio laktato tirpalą, kurį įleisdavo pro vartų veną (2 pav.) [5, 7]. Šis atradimas vėliau paskatino šiuolaikinių organų konservavimo tirpalų (*Collins*, HTK, UW) atsiradimą. Atlikdami žarnyno ir apatinės tuščiosios venos dekompresiją abu tyrėjai naudojo panašias išorines polietilenes venines jungtis, kurios šiek tiek skyrėsi savo modifikacijomis [5]. Šios laboratorijos nebendradarbiavo iki 1960 metų. Būtent 1960 metais įvyko Amerikos chirurgų asociacijos susitikimas, per kurį pasidalyta eksperimentinių kepenų

\* Heterotopinė kepenų transplantacija. Šios operacijos metu recipiento kepenys nešalinamos, o donoro kepenys persodinamos ektopinėje vietoje.

\*\* Ortotopinė kepenų transplantacija. Šios operacijos metu recipiento kepenys pašalinamos, o donoro kepenys persodinamos į buvusią recipiento kepenų vietą.

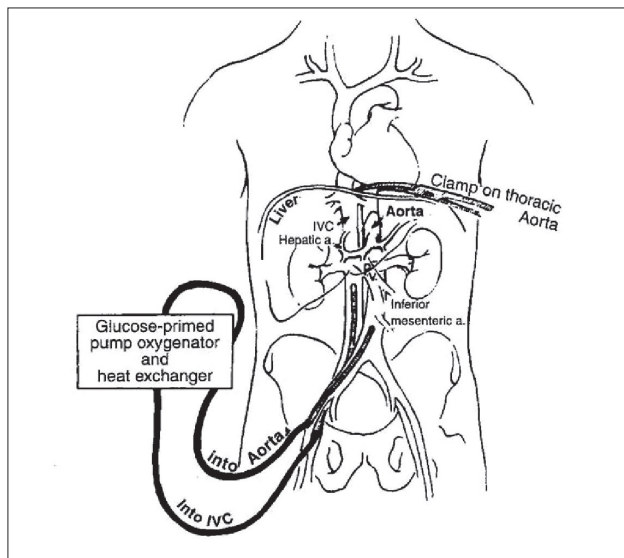


2 pav. T. Starzl pasiūlyta šuns donorinių kepenų perfuzija pro vartų veną šaltu Ringerio tirpalu [5, 7]

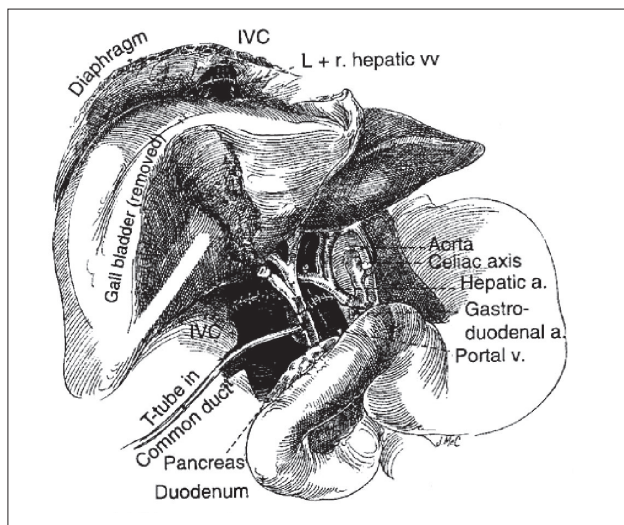
transplantacijos darbų patirtimi ir suformuotos bendros išvados: 1) žarnyno kraujotaka yra būtina vartų venos revaskuliarizacijai; 2) siekiant išvengti išeminio organo pažeidimo, būtina transplantatą šaldyti leidžiant šaltus kristaloidinius tirpalus pro vartų veną; 3) nehepatinės fazės metu būtina atlikti apatinės tuščiosios venos kraujotakos baseino dekompresiją į viršutinės tuščiosios venos baseiną išorinėmis veninėmis jungtimis [8]. Šiais principais vadovaujama ir šiuolaikiniuose kepenų transplantacijos centruose.

Nors chirurginė technika ir tobulėjo, to neužteko, kad būtų pradėta kepenų transplantacija žmonėms. Pagrindinis uždavinys buvo nugalėti organizmo imuninį barjerą, todėl greta chirurginių eksperimentų labai intensyviai ieškota organizmo imunosupresijos galimybių. 1961 metais T. Starzl persikėlė į Denverį ir Kolorado universiteto Chirurgijos klinikoje tęsė Čikagoje pradėtus darbus. Pagrindinis šio universiteto prioritetas buvo įdiegti kepenų transplantacijos programą ir persodinti kepenis žmogui. Entuziazmą palaikė ir pirmieji laimėjimai, susiję su žmogaus inkstų transplantacijomis, kurias 1959–1962 metais Bostone sėkmingai atliko Joseph Murray ir lygia greta Je-

an Hamburger ir Rene Kuss Paryžiuje [9–11]. Visi šeši tuo metu operuoti pacientai prieš operaciją buvo apšvitinti 4,5 Gy subletalomis dozėmis. Rezultatai buvo laikomi gerais, nes visi 6 pacientai išgyveno ilgiau nei vienerius metus, tačiau ir toliau buvo aktyviai ieškoma medikamentinės imunosupresijos formų. 1960 metais Kolorado universiteto urologas Willard Goodwin inkstų recipientų imunosupresijai pavartojo mielotoksines ciklofosfamido ir metotrekساتo dozes. Vienas pacientas gyveno 143 dienas. Taikant šią imunosupresiją ir išryškėjus organo atmetimo požymiams, gydymą papildydavo prednizolonu. Šis svarbus veiksnys nebuvo paskelbtas iki 1963 metų. Tačiau medikamentinės imunosupresijos pradžia siejama su 1960 metais 6-merkaptopurino (*Purinethol*), vėliau 6-merkaptopurino imidazolo derivato azatiopirino atradimu. 1960 metų pabaigoje R. Calne Londone ir C. Zukoski Ričmonde paskelbė apie eksperimentines inkstų transplantacijas su šunimis, kai imunosupresijai buvo vartojami 6-merkaptopurinas ir azatiopirinas, dėl to gyvūnai išgyveno iki 100 dienų [12, 13]. 1962 metais J. Murray paskelbė apie žmogaus inkstų transplantatą, kuris, skiriant imunosupresinei terapijai azatiopirino, jau funkcionavo 120 dienų [14]. Iš viso šis transplantuotas inkstas funkcionavo 17 mėnesių ir tai buvo pirmas žmogui transplantuotas organas, kuris funkcionavo ilgiau nei vienerius metus taikant medikamentinę imunosupresiją ir nenaudojant drastiško viso kūno apšvitinimo. 1962 metais greta azatiopirino pradėtas vartoti prednizolonas, nes buvo pastebėta, kad organų atmetimo reakcija, kuri pasireiškėdavo anksčiau ar vėliau vartojant tik azatiopirną, buvo veiksmingai slopinama prednizolonu. Ši dvejoja imunosupresinė terapija buvo taikoma organų transplantacijoje tolesnius dvidešimt metų. Tuo metu sparčiai daugėjo inkstų transplantacijų, kūrėsi nauji inkstų transplantacijos centrai tiek JAV, tiek Europoje, tačiau vėlyvieji transplantacijų rezultatai dar buvo nepakankami. Vis dėlto 1963 metų kovo 1 dieną Thomas Starzl Kolorado universiteto Sveikatos mokslų centre ryžosi atlikti pirmąjį kepenų persodinimą žmogui. Kepenų recipientas buvo trejų metų vaikas, sergantis tulžies latakų atrezija ir terminaliniu kepenų funkcijos nepakankamumu. Pirmasis bandymas buvo nesėkmingas, recipientas mirė operacinėje dėl profu-



**3 pav.** Donorinio organo paruošimas iš donoro su neplakančia širdimi ekstrakorporinės perfuzijos būdu, perfuzuojant atšaldytus kristaloidų tirpalus pro kaniuliuotas šlaunies arteriją ir veną [15]



**4 pav.** *T. Starzl* atliktos pirmos kepenų transplantacijos žmogui schema [7]

zinio kraujavimo [15]. Tais pačiais metais *T. Starzl* atliko dar keturias kepenų persodinimo operacijas suaugusiems pacientams dėl pirminių kepenų navikų. Geras donorinio organo iš donoro su neplakančia širdimi paruošimas buvo pasiektas ekstrakorporinės perfuzijos būdu, perleidžiant atšaldytus kristaloidų tirpalus pro kaniuliuotas šlaunies arteriją ir veną, prieš

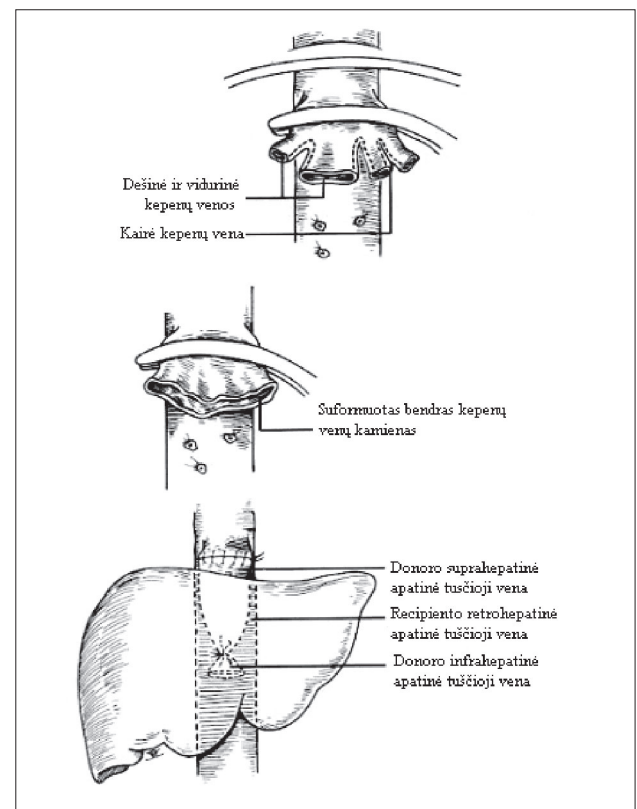
tai užspaudus aortą ties diafragma (3 pav.) [15]. Operuojant recipientą nehepatinėje fazėje buvo naudojami pasyvūs veniniai nuosruvai iš apatinės tuščiosios venos ir blužnies venos į išorines jungo venas. Viršutinės ir apatinės tuščiosios venos anastomozės, kepenų arterijos bei tulžies lakato rekonstrukcija buvo atlikta tokiu pat būdu, kaip ir atliekant šiuolaikinę standartinę ortotopinę kepenų persodinimo operaciją (4 pav.) [7]. Visiems recipientams buvo taikomas imunosupresinis gydymas azatioprinu, o įtarus organo atmetimo reakciją, skiriama prednizolono. Operacijos buvo sėkmingos, tačiau pacientų išgyvenamumas siekė 7–23 dienas. Visiems pacientams autopsijos metu atliktame kepenų histologiniame tyrime organo atmetimo reakcijos požymių nerasta. Pagrindinė mirties priežastis buvo plaučių arterijos tromboembolija, kurią sukėlė trombų formavimasis ir migravimas silikoliniais veninės dekompresijos vamzdeliais operacijos metu. Po šių penkių nesėkmingų bandymų Kolorado universitete, dar po vieną kepenų persodinimą žmogui tais pačiais metais atliko Bostono ir Paryžiaus chirurgai, tačiau rezultatai buvo prasti. Po šių nesėkmių kepenų persodinimo operacijos buvo nutrauktos. „Moratoriumas“ truko iki 1967 metų. Tačiau ir jo metu toliau aktyviai vyko eksperimentinė kepenų transplantacijos veikla, atsirado imunosupresinio gydymo naujovių. 1963 metais buvo atrastas antilimfocitinis globulinas, gautas iš arklio serumo, prieš tai imunizuoto žmogaus arba šuns limfoidinėmis ląstelėmis [16]. 1966 metais po daugelio eksperimentinių darbų specifinis antilimfocitinis globulinas buvo patvirtintas klinikiniam vartojimui kaip imunosupresinis preparatas kartu su azatioprinu ir prednizolonu. 1967 metais Kolorado universitete kepenų transplantacijos programa vėl buvo atnaujinta. *T. Starzl* pavyko atlikti sėkmingą kepenų persodinimą 18 mėnesių mergaitei, kuriai buvo diagnozuotas piktybinis kepenų navikas. Recipientei buvo naudojama triguba imunosupresinė terapija azatioprinu, prednizolonu ir antilimfocitiniu globulinu. Ji išgyveno ilgiau nei 1 metus ir mirė išplitus navikiniam procesui. 1968 metais kepenų transplantacijos programa buvo atnaujinta ir Europoje. *Roy Calne* Kembridžo universitete (Anglija) atliko pirmą sėkmingą kepenų transplantaciją Europoje [17]. 1969 metais pasirodė pirmasis kepenų transplantacijos vado-

vėlis, kuriame buvo aprašyti 33 pasaulyje atlikti kepenų persodinimo atvejai [18]. 1970 metais *Rudolph Pichlmayr* atliko sėkmingą kepenų persodinimą Vokietijoje, tais pačiais metais *Henri Bismuth* sėkmingai persodino kepenis Prancūzijoje. Tačiau nepaisant didelių pastangų recipientų išgyvenamumas nebuvo toks geras, kokio tikėtasi. Penkerius metus išgyvendavo tik apie 20% recipientų. Ši situacija nesikeitė beveik 20 metų po pirmos sėkmingos kepenų transplantacijos – iki 1980 metų. Šie metai buvo laikomi visų organų transplantacijos atgimimu dėl didžiulių imunosupresinio gydymo laimėjimų. 1973 metais buvo atrastas naujas imunosupresinis vaistas ciklosporinas A. 1979 metais po daugelio bandymų su gyvūnais *R. Calne* Anglijoje panaudojo ciklosporiną klinikinėje organų transplantacijoje 34 recipientams, iš kurių du buvo kepenų recipientai [19]. 1980 metais *T. Starzl* pavartojo ciklosporiną A kartu su prednizolonu 12 kepenų recipientų, iš kurių 11 gyveno ilgiau nei vienus metus, o 7 – ilgiau nei 12 metų [20]. Vidutinis recipientų 5 metų išgyvenamumas vartojant šį imunosupresantą pakilo iki 60–70%. 1983 metais JAV federalinė vaistų administracija (FDA) oficialiai patvirtino ciklosporiną klinikiniam vartojimui. 1983 metais JAV Nacionalinio sveikatos instituto (*National Institutes of Health*) surengtoje konferencijoje išnagrinėjus keturių skirtingų šalių pristatytus 296 ortotopinės kepenų transplantacijos atvejus, ortotopinę kepenų transplantaciją oficialiai pripažino kaip gydymo būdą sergant galutinės stadijos kepenų funkcijos nepakankamumu [7]. Tai buvo svarbus sprendimas, nes iki šio laikotarpio daugelis sveikatos draudimo kompanijų ir netgi daugelis sveikatos priežiūros specialistų laikė kepenų transplantaciją labai rizikinga ir eksperimentine. 1983 metais Pitsburge (JAV) sukurtas dirbtinis veninės kraujo apytakos aparatas, kuriu naudojantis nebereikėjo recipiento heparinizuoti [21]. Kiek vėliau sukurti greitos infuzijos bei autologinio kraujo retransfuzijos aparatai, toliau tobulėjo chirurginė technika, komplikacijų gydymas, donorinių organų eksplantacijos technika ir donorinio organo išlaikymo galimybės, praplėstos kepenų persodinimo indikacijos. 1984 metais buvo standartizuota donorinių organų išėmimo iš donoro ir jų išlaikymo technika [22]. 1988 metais Viskonsino universitete

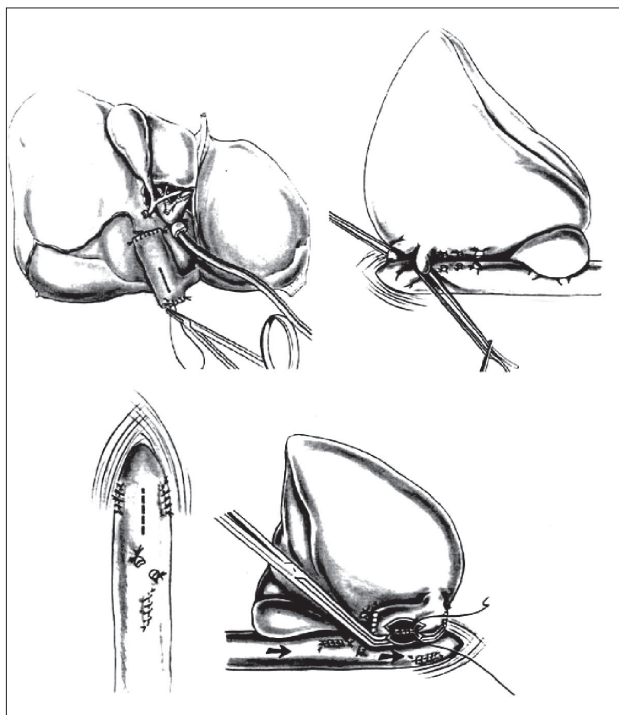
sukurtas organų konservavimo tirpalas UW, kuris labai pailgino donorinio organo išlaikymą iki transplantacijos. 1989 metais *A. Tzakis* atliko ortotopinę kepenų persodinimo operaciją „piggy-back“ būdu. Šios operacijos metu recipientui atliekant hepatektomiją apatinė tuščioji vena nerezekuojama ir net neperspauždiama, todėl nehepatinės kepenų persodinimo fazės metu išsaugoma apatinės tuščiosios venos kraujotaka. Donoro apatinė tuščioji vena sujungiama su recipiento kepenų venomis (5 pav.) [23].

1992 metais *J. Belghiti* pasiūlė šios technikos modifikaciją – donoro apatinė tuščioji vena buvo sujungta su recipiento apatine tuščiąja vena šonas į šoną (6 pav.) [24].

Taikant šias metodikas nebereikėjo dirbtinės veninės kraujo apytakos, sutrumpėjo operacijos laikas, tapo lengviau išlaikyti hemodinamikos stabilumą operuojant. Visi šie veiksniai skatino naujų transplantacijos centrų atsiradimą ir didino kepenų transplantacijų skaičių. 1982 metais buvo atlikta iki 100 kepenų



5 pav. „Piggy-back“ modifikacija [23]



6 pav. *Belghiti* modifikacija [24]

transplantacijų visame pasaulyje, o jau iki 1988 metų JAV buvo atlikta apie 2000, o kitose šalyse – dar 1000 kepenų transplantacijų. Taip sparčiai augant kepenų transplantacijų skaičiui, iškilo problema, kuri išlieka aktuali ir iki šių dienų, – tai donorinių organų trūkumas. 1987 metais JAV Jungtinis organų paieškos tinklas (UNOS) nustatė taškų sistemą, paremtą donorinio organo gavimo skubotumu, organo dydžio kriterijais, bei nustatė donorinio organo pristatymo tvarką. Kadangi laukiančiųjų kepenų transplantacijos skaičius gerokai viršijo donorinių organų skaičių, buvo toliau ieškoma būdų, kaip padidinti donorinių organų skaičių. 1984 metais *H. Bismuth* atliko sumažinto dydžio donorinių kepenų transplantaciją. 1988 metais *R. Pichlmayr* Vokietijoje atliko pirmą sėkmingą vienų donorinių kepenų transplantaciją dviem recipientams. Jis operacijos metu padalijo kepenis į dvi dalis. Kairioji kepenų skiltis buvo persodinta vaikui, o dešinioji – suaugusiam recipientui [25]. 1989 metais *H. Bismuth* Prancūzijoje atliko pirmą sėkmingą vienų donorinių kepenų transplantaciją dviem suaugusiems recipientams [26]. Nors pirmieji vėlyvi išgyvenamumo rezultatai po tokių operacijų nebuvo labai

geri, tobulėjant chirurginei technikai bei įgyjant daugiau patirties, šiuo metu jie nenusileidžia viso donorinio organo transplantacijos rezultatams. 1990 metais *R. Strong* Australijoje sėkmingai atliko kepenų transplantaciją iš gyvo donoro [27]. Mamos kairioji kepenų skiltis buvo persodinta jos vaikui. Po metų apie tokią operaciją pranešė JAV ir Japonijos transplantacijos centrai. 1994 metais *Yamaoka* Japonijoje atliko pirmą sėkmingą kepenų transplantaciją iš gyvo donoro, panaudodamas dešinę kepenų skiltį [28]. Šiuo metu JAV, Europoje ir Azijoje yra apie 60 kepenų transplantacijos centrų, atliekančių kepenų persodinimą iš gyvo donoro. Juose jau atlikta apie 2500 tokių operacijų. Vidutinis vienerių ir penkerių metų išgyvenamumas po šių operacijų atitinkamai siekia 90% ir 85% [29–31].

Nors šie nauji kepenų transplantacijos būdai ir suteikia papildomų galimybių pacientams, sergantiems terminaliniu kepenų funkcijos nepakankamumu, greičiau sulaukti tinkamo persodinti organo, visgi laukiančiųjų kepenų transplantacijos pacientų skaičius visame pasaulyje ir toliau kelis kartus viršija transplantacijų skaičių. Todėl šiame amžiuje organų transplantacijos moksle vis daugiau dėmesio skiriama ksenotransplantacijai. Ksenotransplantacija – pažeistų žmogaus organų pakeitimas gyvūnų audiniais ar organais. Pirmas kepenų ksenotransplantacijas 1966–1973 metais JAV atliko *Thomas Starzl*. Pacientams buvo persodintos šimpanzės kepenys, tačiau ilgiausiai jos funkcionavo 14 dienų. Nuo 1966 metų iki šių dienų pasaulyje atlikta 12 kepenų ksenotransplantacijų, kuriose 7 kartus panaudotos šimpanzės kepenys, 4 kartus babuino ir 1 kartą kiaulės kepenys. Penkis kratus buvo atlikta heterotopinė ir 7 kartus ortotopinė kepenų ksenotransplantacija. Ilgiausias išgyvenamumas po ksenotransplantacijos siekė 90 dienų [7]. Tačiau ilgainiui ksenotransplantacijai naudoti primatų kepenis buvo atsisakyta, nes trūksta primatų, kurių organų dydis būtų tinkamas ksenotransplantacijai suaugusiems recipientams, bei yra didelė rizika platinti naujas virusines ligas, kurios būtų mirtinos žmogui. Be to, primatams sunku pritaikyti genetinės modifikacijos metodus. Dėl šių priežasčių daugelis tyrėjų savo eksperimentams pasirinko žemesnius žinduolius, kurių pagrindinis yra

kiaulė, nes kiaulės organų dydis atitinka suaugusio žmogaus recipientui reikiamo organo dydį, taip pat kiaules leidžiama laisvai naudoti laboratoriniams bandymams ir jų skaičius nėra ribotas.

Naudojant šiuos žinduolius yra palyginti nedidelė zoonozinių ligų perdavimo tikimybė, be to, kiaules galima genetiškai modifikuoti [32–34].

Persodinus gyvūno kepenis žmogui labai greitai pasireiškia hiperaktyvi atmetimo reakcija, nes gyvūnų ląstelės savo paviršiuje turi alfa 1,3-galaktozės (alfa Gal) antikūnų, kurių nėra žmogaus ląstelių paviršiuje. Gyvūno ląsteles labai greitai atakuoja žmogaus kraujyje cirkuliuojantys antikūnai. Naujausias genų inžinerijos laimėjimas – sugebėta klonuotoms kiaulėms blokuoti alfa 1,3-galaktoziltransferazės geną, kuris buvo atsakingas už fermento, reikalingo alfa Gal sintezei, gamybą. Tokiu būdu išvengia hiperaktyvios ksenogeninių kepenų atmetimo reakcijos [35]. Tačiau net ir įveikus šį imuninį barjerą nuogaustaujama, jog ksenogeninių kepenų sekretuojami baltymai gali neadekvačiai pakeisti žmogaus fiziologinės grandinės komponentus, o tai sutrikdytų žmogaus organizmo normalius fiziologinius procesus [36, 37].

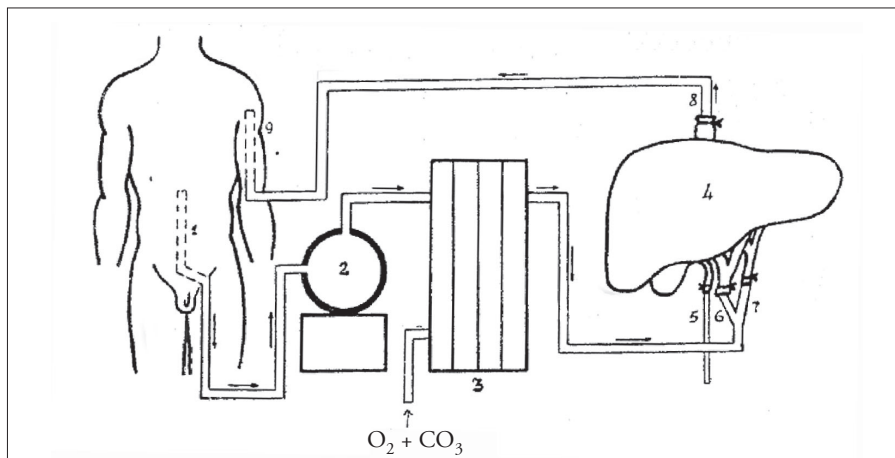
Žvelgiant į ateitį, kepenų ksenotransplantacija galėtų būti pagrindinis kritinės būklės pacientų, sergančių ūminiu kepenų nepakankamumu, gydymo būdas, nes ksenotransplantatas laikinai galėtų pavaduoti savas žmogaus kepenis tol, kol atsirastų tinkamas žmogaus donorinis organas arba kol atsitaisys savų kepenų funkcija. Kita indikacija būtų virusinio hepatito sukulto kepenų nepakankamumo gydymas, nes ksenotransplantatas yra atsparus hepatito viruso reinfekcijai [38]. Reikalingi tolesni tyrinėjimai, kol gyvūnų organai bus tinkami klinikiniam naudojimui.

## **Kepenų transplantacija Lietuvoje**

Nors sėkmingos kepenų persodinimo operacijos Lietuvoje žengia tik pirmuosius žingsnius, tačiau įvadas ir tyrinėjimai šioje srityje prasidėjo beveik tuo pačiu metu, kaip ir pasaulinėje kepenų transplantacijos istorijoje. Sunkus šiandien garbių profesorių ir mokslo daktarų, o tuo laiku tik jaunų, entuziazmo kupinų gydytojų darbas lėmė, kad ir Lietuvoje sėkmingai atliekamos kepenų persodinimo operacijos.

Pagrindiniai organų transplantacijos tyrinėjimai prasidėjo 1962 metais Vilniuje, kai buvo įkurta Vilniaus universiteto širdies ir kraujagyslių chirurgijos laboratorija. Vadovaujant prof. A. Marcinkevičiui aktyviai eksperimentuota širdies, inkstų ir kepenų transplantacijos srityse. Ruošiantis kepenų transplantacijai reikėjo žinoti ne tik recipiento medikamentinio gydymo iki transplantacijos galimybes, bet ir ieškota alternatyvių chirurginio gydymo metodų. Buvo sukurtas ir kliniškai pritaikytas originalus tuo laikotarpiu ūmaus kepenų funkcijos nepakankamumo gydymo metodas: ekstrakorporiniu būdu ksenogeninės (šuns arba kiaulės) kepenys buvo sujungiamos su ligonio apatinės ir viršutinės tuščiosios venos baseiniais naudojant kraujo siurbliū ir oksigenatoriū (7 pav.). Tokiu būdu ksenogeninės kepenys laikinai turėjo atlikti detoksikacinę funkciją, kol atsitaisys ligonio savų kepenų funkcija arba kol atsirastų donorinės kepenys, tinkamos persodinti. Šis būdas pirmą kartą Lietuvoje buvo pritaikytas 1970 metais Vilniaus miesto klinikinėje ligoninėje (dabar Vilniaus miesto universitetinėje ligoninėje) dviem vaikams, ištiktiems ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo. Aštuonerių ir septynerių metų vaikų kraujotaka ekstrakorporiniu būdu buvo sujungta su kiaulės ir šuns kepenimis. Nors šis metodas laikinai pagerino ligonių būklę, tačiau abu vaikai mirė [39]. Aktyvi eksperimentinė veikla šioje srityje vyko ir toliau. Čia, be prof. A. Marcinkevičiaus, aktyviai dalyvavo B. Dainys, D. Triponienė. Toliau buvo eksperimentuojama su gyvūnais, pastebėti ir pašalinti kai kurie ekstrakorporinės kepenų perfuzijos metodo trūkumai. Pastebėta, kad ksenogeninių kepenų laikino prijungimo operacijos metu sėkmė priklauso nuo kepenų perfuzijos adekvatumo. Juo sudėtingesnė kepenų jungimo schema, tuo sunkiau sudaryti panašias į natūralias kepenų perfuzijos sąlygas. Siurbliai ir oksigenatoriai smarkiai didino „nenaudingą tarpą“, kuriam užpildyti reikėjo daug kraujo. Siurbliai, ypač rotaciniai, traumavo forminius elementus, dėl to vystėsi hemolizė, ji suteikdavo papildomą krūvį pažeistiems ligonio inkstams ir kepenims. Todėl buvo patobulintas ekstrakorporinės kepenų perfuzijos metodas, tam nereikėjo naudoti nei siurblių, nei oksigenatorių. Ligoniu buvo suformuota išorinė arterioveninė jungtis, jungianti *a. profunda femoris* ir *v. saphena mag-*





**7 pav.** Ūmaus kepenų funkcijos nepakankamumo gydymo metodas ekstrakorporiniu būdu prijungiant ksenogenines kepenis: 1 – apatinės tuščiosios venos kateteris; 2 – kraujo siurblys; 3 – dializatorius, atliekantis ir oksigenatoriaus funkciją; 4 – ksenogeninės kepenys; 5 – tulžies latako kateteris; 6 – vartų venos kateteris; 7 – kepenų arterijos kateteris; 8 – apatinės tuščiosios venos suprahepatinės dalies kateteris; 9 – spindulinės venos kateteris

todėl šią jungtį kepenims prijungti buvo galima naudoti keletą kartų, be papildomos chirurginės intervencijos. Gilioji šlaunies arterija yra pakankamai plati ir į ją buvo galima įstatyti norimo skersmens kaniulę, kuri užtikrindavo reikiamą jungties našumą. Kaniulė vamzdelių kontūru buvo jungiama su ksenogeninių kepenų vartų vena ir kepenų arterija, detoksikuotas kraujas, pratekęs pro ksenogenines kepenis per *v. saphena magna*, kuri buvo sujungta su ksenogeninių kepenų viršutine tuščiąja vena, grįždavo į ligonio apatinės tuščiosios venos baseiną. Ksenogeninės kepenys buvo pakeliamos aukščiau ligoonio kūno, todėl nereikėjo grąžinamojo siurblio, nes kraujas buvo siurbiamas „sifono“ principu [40]. Iš viso 1962–1976 metais Vilniaus universiteto Širdies ir kraujagyslių chirurgijos laboratorijoje buvo atlikti 96 ekstrakorporinės kepenų perfuzijos eksperimentai, 14 ekstrakorporinių perfuzijų naudojant ksenogenines kepenis buvo pritaikyta klinikinėje praktikoje. Viena pacientė išgyveno, dviem pacientams buvo pasiektas ilgalaikis pagerėjimas, dar dviem pacientams ekstrakorporinė kepenų perfuzija buvo panaudota keletą kartų. Ruošiantis klinikinei kepenų transplantacijai buvo atlikti ortotopinės kepenų transplantacijos 68 eksperimentai su kiaulėmis ir šunimis, siekiant pagerinti chirurginę techniką, kraujagyslių siuvimo metodikas. Aktyvūs tyrimai buvo

atliekami donorinių kepenų perfuzijos ir išlaikymo iki transplantacijos srityje, įdiegtas donorinių kepenų perfuzijos pro vartų veną *in situ* metodas [41].

Tačiau ir pasaulyje, ir Lietuvoje organų transplantacijos būtų neįmanomos be imunologų pagalbos. 1969 metais Vilniaus universiteto širdies ir kraujagyslių chirurgijos laboratorijoje sukuriamas Imunologijos sektorius. Jam vadovavo Kęstutis Žemaitis. Laboratorijoje aktyviai dirbo Nijolė Šekštelienė, Žydrė Stanaitienė, Jadvyga Čepaitienė, Ona Cicėnienė. Pagrindiniai imunologijos sektoriaus tikslai buvo šie:

1. Recipiento-donoro poros parinkimas pagal audinių dermės antigenus (HLA) bei kryžminių mėginių.
2. Ankstyva organų atmetimo diagnostika.
3. Antilimfocitinio ir antitimocitinio gama globulino imuniniam atsakui slopinti (imunosupresijai) gaminimas.
4. HLA imuninių serumų paieška.

Nuo 1975 metais Vilniaus universiteto Širdies ir kraujagyslių chirurgijos laboratorijos Imunologijos sektoriui vadovauja dr. Nijolė Šekštelienė. 1976–1983 metais imunologinio sektoriaus serologai V. Lapšytė, O. Cicėnienė, Respublikinės kraujo perpylimo stoties gydytoja R. Bulovaitė, o nuo 1978 metų Transplantacijos centro gydytoja T. Rainienė, biologė L. Vedrickienė sudarė imunologinę grupę, kuri

įsikūrė Respublikinėje kraujo perpylimo stotyje. Buvo tiriama recipientų išankstinės presensitizacijos vertinimas, HLA tipavimas, donoro-recipientų poros parinkimas, kraujo parinkimas transfuzijoms pagal kryžminį mėginį ir HLA-A2 tapatumus, kraujo donorų tipavimas, kaulų čiulpų parinkimas. 1987 metais Vilniaus universitetinėje Santariškių ligoninėje (VUSL) buvo įsteigta Klinikinės imunologijos laboratorija, kuriai vadovavo R. Pikelytė. Ši laboratorija bendradarbiavo su Vilniaus universiteto Širdies ir kraujagyslių chirurgijos laboratorijos Imunologijos sektoriumi. Tais pačiais metais buvo įdiegtas imunofementinis antikūnų žmogaus, užsikrėtusio imunodeficitu virusu, kraujo serume nustatymo metodas. Įsteigus AIDS centrą, Širdies ir kraujagyslių chirurgijos laboratorijos Imunologijos sektorius ir VUSL Klinikinės imunologijos laboratorija dirba kartu kaip jungtinis klinikinės imunologijos padalinys, kuriam vadovauja med. dr. R. Malickaitė [42].

Nuo 1991 metų inkstų transplantacijos imunologijos laboratorija dirba kaip Vilniaus universiteto Antakalnio ligoninės laboratorijos sudedamoji dalis, o 1995–1999 metais – kaip atskira audinių tipavimo laboratorija. Jai vadovavo gydytoja T. Rainienė. Sudaromas inksto recipientų registras, įvertinama potencialių recipientų presensitizacija, atliekamas recipiento-donoro poros parinkimas, ląstelinio ir humoralinio imuniteto monitoringas. Tiriama ciklosporino koncentracija paciento kraujyje. Po restruktūrizacijos 1999 metais Imunologijos laboratorijos darbuotojai vėl grįžta į VUSL ir dirba Laboratorinės diagnostikos centre kaip Klinikinės imunologijos laboratorijos padalinys [43–45].

Lietuvoje pirmą kartą kepenų transplantaciją žmogui atliko prof. B. Dainys 2000 metų vasarį Vilniaus universiteto ligoninėje Santariškių klinikose. Ši operacija nebuvo sėkminga, ligonis mirė operacijos metu dėl profuzinio kraujavimo. Nuo 1995 metų organų transplantacijos programa pradėta diegti ir Kauno medicinos universiteto klinikose. Pirmą sėkmingą ortotopinę kepenų transplantaciją Lietuvoje 2000 metų birželį Kauno medicinos universiteto klinikose atliko prof. J. Pundziaus vadovaujama chirurgų brigada. Kepenys buvo persodintos pacientei, sergančiai pirmi-

ne biliarine kepenų ciroze. Operacija atlikta sėkmingai, tačiau tryliką pooperacinę parą išsivysčius vartų venos trombozei bei ūminei kepenų išemijai pacientė mirė [46]. 2001–2002 metais dar keletas kepenų persodinimo operacijų atlikta Vilniaus universiteto ligoninėje Santariškių klinikose, tačiau geresnių rezultatų nepasiekta. Pacientai išgyveno po keletą dienų ir mirė nuo pooperacinių komplikacijų, kurias visais šiais atvejais lėmė dauginis gretutinių organų ir sistemų (inkstų, širdies ir kraujagyslių) funkcijos nepakankamumas dėl ypač sunkaus terminalinio kepenų funkcijos nepakankamumo iki operacijos. Nepaisant šių nesėkmių, toliau aktyviai buvo tobulinami šioje chirurgijos srityje. Abiejų klinikų specialistai lankėsi ir stažavo garsiuose JAV ir Vokietijos organų transplantacijos centruose, buvo tobulinama reikiama organų persodinimo infrastruktūra, įsigyta papildomos įrangos ir instrumentų, suformuotos kepenų transplantacijoje dalyvaujančių specialistų (chirurgų, anesteziologų, intensyvosios terapijos gydytojų, imunologų, gastroenterologų ir hepatologų, psichologų) brigados, patobulinta pacientų atrankos kepenų transplantacijai sistema. Kartu su Nacionalinio organų transplantacijos biuro darbuotojais aktyviai dirbta propaguojant visuomenėje pomirtinę organų donorystę. Visos šios pastangos nenuėjo veltui: 2002 metais balandį Kauno medicinos universiteto klinikose prof. J. Pundziaus bei 2005 metų liepą Vilniaus universiteto ligoninėje Santariškių klinikose prof. K. Strupo vadovaujamos specialistų brigados atliko pirmas sėkmingas ortotopines kepenų transplantacijas Lietuvoje. Kepenų persodinimo operacijos abiejose klinikose vyko sklandžiai. Visos komandinio darbo grandys veikė nepriekaištingai. Chirurginės technikos nesklandumų nekilo, netekto kraujo kiekis buvo minimalus. Anestezijos efektyvumas bei intensyvosios terapijos gydytojų darbas nekėlė abejonių, tolesnę pooperacinę ligonių stebėseną puikiai vykdė gydytojai hepatologai ir imunologai. Taigi visas sėkmingas kepenų transplantacijos procesas leidžia teigti, kad Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų bei Kauno medicinos universiteto klinikų gydytojai yra pasirengę sėkmingai atlikti kepenų persodinimo operacijas.

## LITERATŪRA

1. Welsch CS. A note on transplantation of the whole liver in dogs. *Transplant Bull* 1955; 2: 54–55.
2. Starzl TE, Watanabe K, Porter KA, Putnam CW. Effects of insulin, glucagon, and insulin/glucagon infusions on liver morphology and cell division after complete portocaval shunt in dogs. *Lancet* 1976; 1: 821–825.
3. Cannon JA. Brief report. *Transplant Bull* 1956; 3: 7.
4. Woodruff MFA. *Transplantation of Tissues and Organs*. Springfield, Illinois: Charles C Thomas, 1960.
5. Starzl TE, Kaupp HA Jr, Brock DR. Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow. *Surg Gynecol Obstet* 1960; 111: 733–743.
6. Moore FD, Wheeler HB, Demissianos HV. Experimental whole organ transplantation of the liver and of the spleen. *Ann Surg* 1960; 152: 374–387.
7. Busuttil RW, Klintmalm GB. *Transplantation of the liver*. Elsevier Saunders 2<sup>nd</sup> edition, 2005; p. 7–8.
8. Starzl TE. Liver transplantation. *Gastroenterology* 1997; 112: 288–291.
9. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ. Study of transplantation immunity after total body irradiation: Clinical and experimental investigation. *Surgery* 1960; 48: 272–284.
10. Hamburger J, Vaysse J, Crosnier J. Renal homotransplantation in man after radiation of the recipient. *Am J Med* 1962; 32: 854–871.
11. Kuss R, Legrain M, Mathe G. Homologous human kidney transplantation: Experience with six patients. *Postgrad Med J* 1962; 38: 528–531.
12. Calne RY. Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs by purine analogues. *Transplant Bull* 1961; 28: 445–461.
13. Zukoski CF, Callaway JM. Tolerance to canine renal homograft induced by 6-methyl mercaptopurine. *Surg Forum* 1962; 13: 62–64.
14. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ. Kidney transplantation in modified recipients. *Ann Surg* 1962; 156: 337–355.
15. Starzl TE, Marchioro TL, Wadell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 385–395.
16. Iwasaki Y, Porter KA, Amend JR. The preparation and testing of horse antidog and antihuman antilymphoid plasma or serum and its protein fraction. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 124: 1–24.
17. Calne RY, Williams R. Liver transplantation in man. Observation on technique and organization in five cases. *Br Med J* 1968; 4: 535–540.
18. Starzl TE. *Experience in Hepatic Transplantation*. Philadelphia: WB Saunders, 1969, p. 1–553.
19. Calne RY, Rolles K, White DJ. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 patients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 1979; 2: 1033–1036.
20. Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA. Liver transplantation with use of cyclosporin A and prednisone. *N Engl J Med* 1981; 305: 266–269.
21. Denmark SW, Shaw BW Jr, Starzl TE. Veno-venous bypass without systemic anticoagulation in canine and human liver transplantation. *Surg Forum* 1983; 34: 380–382.
22. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW. A flexible procedure for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 165: 343–348.
23. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg* 1989; 210: 649–652.
24. Belghiti J, Panis Y, Sauvanet A, Gayet B, Fekete F. A new technique of side to side caval anastomosis during orthotopic hepatic transplantation without inferior vena cava occlusion. *Surgery* 1992; 175: 271–272.
25. Prichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G. Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (splitting-transplantation): Eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegmenttransplantation. *Langenbecks Arch Chir* 1988; 373: 127–130.
26. Bismuth H, Morino M, Castaing D. Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver. *B J Surg* 1989; 76: 722–724.
27. Strong RW, Lynch SV, Ong TH. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med* 1990; 322: 1505–1507.
28. Yamaoka Y, Washida M, Honda. Liver transplantation using a right lobe graft from a living related donor. *Transplantation* 1994; 57: 1127–1130.
29. Broelsch ChE, Frilling A, Nadalin S. Living organ donor transplantation – the German experience in comparison to others. *Chirurg* 2003; 74: 510–522.
30. Miller CM, Gondolesi GE, Florman S. One hundred and nine living donor liver transplants in adults and children: a single center experience. *Ann Surg* 2001; 234: 301–311.
31. Mehrabi A, Schemmer P, Schmidt J, Sauer P. Heidelberg's first experience in establishing a living-donation liver transplantation programme. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 Suppl 4: 1–5.
32. Allan JS. Xenotransplantation at a crossroads: Prevention versus progress. *Nat Med* 1996; 2: 18.
33. White D, Wallwork J. Xenografting. Probability, possibility, or pipe dream? *Lancet* 1993; 342: 879.
34. Platt JL, Logan JS. Use of transgenic animals in xenotransplantation. *Transplant Rev* 1996; 10: 69.
35. Phelps CJ, Koike C, Vaught TD. Production of a 1,3-galactosyltransferase-deficient pigs. *Science* 2003; 299: 411–414.

36. Kanazawa A, Platt JL. Prospects of xenotransplantation of the liver. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 511.
37. Platt JL. New directions for organ transplantation. *Nature* 1998; 392 (Supp): 11.
38. Starzl TE, Tzakis A, Fung JJ. Prospects of clinical xenotransplantation. *Transplant Proc* 1994; 26: 1082.
39. Marcinkevičius A, Dainys B, Misevičius I. Du mėginimai kovoti su ūminiu kepenų nepakankamumu, ekstrakorporiniu būdu prijungus ksenogenines kepenis. (Two attempts of treatment of acute hepatic insufficiency by extracorporeal xenogenic liver perfusion). *Sveikatos apsauga* 1971; 10: 31–34.
40. Triponienė D, Dainys B. Išorinė arterioveninė jungtis ekstrakorporiniam kepenų prijungimui. (External arteriovenous shunt for extracorporeal liver perfusion). *Sveikatos apsauga* 1974; 5: 47–49.
41. Марцинкявичюс А, Трипонене Д, Кудаба А, Дайнис Б, Гутаускас М. О перспективах пересадки печени в клинике. (Perspectives of liver transplantation in the clinic). In: Актуальные вопросы гастроэнтерологической и сердечно-сосудистой хирургии. Материалы 2-ой научно-практической конференции хирургов. Таллин, 1976; 2: 130–132.
42. Šekštelienė N, Stanaitienė Ž, Cicienienė O. Klinikinės imunologijos raida širdies chirurgijos klinikoje. (Development of clinical immunology in the heart surgery clinic). *Lietuvos chirurgija* 1996; 1–2: 107–110.
43. Rainienė T, Lapšytė V. HLA-A, B, DR matching and cadaver kidney graft survival: Single center study. *Acta Medica Lituanica* 1996; 1: 25–31.
44. Rainienė T, Lapšytė V. Living kidney allotransplantation in Lithuania. *Acta Medica Lituanica* 1999; 3: 45–49.
45. Rainienė T, Papinigienė L, Laurinavičius A. Nefrotoksinis ciklosporino A poveikis po inkstų persodinimo. (Nephrotoxic effect of cyclosporin A after kidney transplantation). *Medicina* 2003; 39 (1): 161–165.
46. Pundzius J, Barauskas G, Gelmanas A, Jievaltas M. Pirmoji sėkminga kepenų persodinimo operacija Lietuvoje. (The first successful operation of the liver transplantation in Lithuania). *Medicina* 2001; 37: 609–613.

*Gauta: 2006-11-15*

*Priimta spaudai: 2007-02-10*