

ФЕНОМЕН ДЕМИХОВА

Часть I. Трансплантология в первой половине XX в.

Алексис Каррель и трансплантация органов в эксперименте

С.П. Глянцев

НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва

Phenomenon of Demikhov. Part I. Transplantation in the 1st half of the XX-th century.

Alexis Carrel and experimental organ transplantation

S.P. Gliantzev

В 20–30-е годы прошлого века самым востребованным разделом естествознания была биология. Фундаментальные открытия в области физиологии и медицины, включая казавшиеся вполне разрешимыми проблемы борьбы с инфекционными заболеваниями, омоложения стариков и оживления человека с остановившимся сердцем, создали биологии ореол науки, которая может все. В том числе, с помощью пересадок органов и тканей создать новые виды организмов или, по крайней мере, избавить человека от многих болезней и тем самым существенно продлить его жизнь. Как же начиналась трансплантология, перевернувшая представление человека о возможностях пластической хирургии?¹

В известном смысле можно сказать, что трансплантология «существовала» уже во времена Спасителя. В «Книге пророка Иезекииля» говорится о возможности замены больного «каменного» сердца новым «плотяным» (Иез. 36; 26). Легендарными врачами в Средние века были Святые Косма и Дамиан. Существуют многочисленные живописные полотна, прославляющие их мастерство пересадки конечности.

Трансплантология берет свое начало от опытов швейцарского натуралиста и философа, пионера экспериментальной зоологии А. Trembley, который в 1744 г. опубликовал результаты опытов по пересадкам частей тела у гидр². Терминологию и первую классификацию видов транс-

¹ Далее речь пойдет только о пересадках органов и частей тела. История пересадки тканей не входила нашу задачу и будет затрагиваться только в контексте пересадки органов.

² Trembley A. Mémoires pour servir à l'histoire d'un genre de polypes d'eau douce. – Geneva, 1744.



Рис. 1. Алексис Каррель (1873 – 1944)

плантации органов и тканей разработал в 1896 г. французский биолог, профессор Сорбонны А.М. Giard. Он предложил различать ауто-, гомо- и гетеро- (ксено-) трансплантацию. Тогда же появились термины «организм-хозяин», «трансплантат», «имплантат», «эксплантат», «культуры клеток», «парабиоз», «симбиоз» и другие, дошедшие до наших дней.

Расцвет этого направления биологии пришелся на конец XIX – начало XX в. К пионерам трансплантологии отнесем немецких биологов и хирургов Anastasi, Born, Braus, H. Driesch, Friesenthal, Herbst, O. Hertwig, Jost, Korschelt, Kurz, Nuttal, Oppel, W. Roux, Schöne, Steinach, Schaxel, Uhlenhaut, швейцарца Т. Kocher, американцев R. Harrison, L. Morgan, L. Loeb, E. Wilson и многих других³, творивших историю трансплантологии по обе стороны Атлантического океана.

Однако самым известным в истории трансплан-

³ Исаев В.М. Пересадки и сращивания. – М.-Л.: Госиздат, 1926.

тологии, признанным пионером этого направления медицины, заложившим основы трансплантологии как раздела биологии и хирургии, стал выдающийся французский хирург и ученый, руководитель отдела экспериментальной хирургии Рокфеллеровского института медицинских исследований в Нью-Йорке Alexis Carrel (Алексис Каррель) (1873–1944), известный также своим изобретением кругового сосудистого шва (рис. 1).

Существует много легенд появления у него этой идеи, однако сам А. Каррель писал, что круговым швом сосудов он заинтересовался в 1901–1902 гг., когда в Лионском университете под руководством профессора J.-L. Testut стал разрабатывать на трупах человека операции пересадок щитовидной железы – при микседеме и почки – при болезни Брайта.

Желание продлить жизнь больным зобом заменой пораженной щитовидной железы на здоровый орган и привело его к разработке сосудистого шва. Технически простой шов Carrel указал физиологам и хирургам путь к пересадке (подсадке) органов на сосудистой ножке с обеспечением притока крови и отведением продуктов обмена. Отметим, что в начале XX в. это условие считалось важнейшим для вовлечения пересаженного органа в обмен веществ организма-хозяина и его последующего приживления.

Первым на этот путь вступил сам автор в 1902 г., выполнив пересадку аутопочки на шею собаки. В том же году в журнале «*Lion médical*», в статье под названием «*La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères*», А. Каррель предложил применять изобретенный им шов для создания сосудистых анастомозов при трансплантации органов. Дальнейшие исследования, увенчавшиеся мировым признанием, ученый провел в США, куда он приехал в 1904 г.

В 1904 – 1906 гг. в физиологической лаборатории Чикагского университета совместно с С. Guthrie⁴ А. Каррель провел эксперименты по восстановлению кровотока после иссечения фрагментов сонных и бедренных артерий участками яремных и бедренных аутовен, пересадкам гомопочек, а также реплантации щитовидной железы и конечностей у собак⁵. В 1905 г. с помо-

⁴ Впоследствии – профессор и руководитель отдела физиологии Вашингтонского университета.

⁵ В 1906 г. А. Carrel и С. Guthrie «репланттировали» конечности трем собакам, которые прожили 2, 10 и 14 суток (Лапчинский А.Г., 1978). См. также Carrel A. Anastomosis and transplantation of blood-vessels // Amer. Med. – 1905. – Vol. 10. – P. 284; Carrel A., Guthrie C. Extirpation and replantation of the thyroid gland with reversal of the circulation // Science.



Рис. 2. Каррель в черной операционной

щью своего метода пересадил гомопочку щенка на шейные сосуды собаки. Почка функционировала несколько часов. Тогда же пересадил, а точнее – подсадил сердце небольшой собаки на сосуды шеи более крупной, описав технику этих операций в статье под названием «*The transplantation of veins and organs*» (1905)⁶. В 1906 г. при помощи той же техники он подсадил гомокомплекс «сердце – легкие» на шею животного⁷.

Важно подчеркнуть, что поначалу А. Каррель был убежден, что успех гомотрансплантации целиком зависит от восстановления кровообращения в трансплантате. В то же время, зная, что сыворотка крови животных одного вида токсически действует на клетки другого, что теоретически делает невозможной пересадку между видами, он предложил нивелировать эту реакцию применением специальных «антицитолитических» сывороток.

Перейдя в 1906 г. в Рокфеллеровский институт медицинских исследований в Нью-Йорке, он понял, что с хирургической точки зрения совершенствовать больше нечего. Тогда он продолжил исследования в области трансплантации органов с иной целью: его заинтересовали различия в длительности выживания пересаженных ауто- и гомоорганов.

В 1906 – 1908 гг. в своей знаменитой «черной операционной» (рис. 2) он провел серию реплантаций конечностей⁸ и разработал способ ортопедической

⁶ 1905. – Vol. 22. – P. 535.

⁷ Carrel A., Guthrie C. Transplantation of veins and organs // Amer. Med. – 1905. – Vol. 10. – P. 1101 – 1102.

⁸ Впоследствии, не зная об опытах А. Carrel, Н.П. Синицын (1948) считал аналогичную технику своим изобретением («клиническая пересадка» по Н.П. Синицыну), а Б.В. Огнев (1949) – своим.

⁹ Carrel A., Guthrie C. Complete amputation of thigh, with re-plantation // American Journal of Medical Science. – 1906. – Vol. 131. – P. 297.

пересадки почки, применив технику реплантации почечной артерии в аорту «на площадке», получившую его имя (Carrel's patch), а затем выполнил ортотопическую аутотрансплантацию почки на фрагментах брюшной аорты и полой вены. С аутопочкаами и реплантованными конечностями животные жили месяцами и годами. Не то – с гомоорганами. Гомопочки в ортотопической позиции, пересаженные единым блоком, функционировали до 6 – 7 суток с последующим развитием нефрита и гибелью животных⁹. Гомоконечности «жили» и того меньше. Спустя 8 – 9 суток развивался отек тканей с последующим некрозом кожи при сохранении пульса на периферических артериях (что очень важно!).

Это разительное, бросающееся в глаза отличие результатов ауто- и гомопластических пересадок и обнаруженные признаки асептического воспаления тканей гомоконечностей в условиях нормального кровообращения привели Карреля к идеи биологической индивидуальности организмов, которая присуща не только гетеро-, как он считал ранее, но и гомологичным тканям и органам.

Работы получили столь большую известность, что в 1912 г. «в знак признания работ по сосудистому шву и трансплантации сосудов и органов» А. Каррель был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине.

В Нобелевской лекции, озаглавленной «Suture of Blood-Vessels and Transplantation of Organs», лауреат утверждал, что, хотя с хирургической точки зрения проблема трансплантации сосудов и органов решена, этого недостаточно для внедрения подобных операций в хирургическую практику. Поэтому ее дальнейшее развитие во многом будет зависеть от фундаментальных знаний биологических законов взаимодействия живых тканей, что в будущем, возможно, приведет к успешным пересадкам органов и тканей у человека¹⁰. Что это за «биологические законы», А. Каррел не знал. Но в те годы и об инфекционном иммунитете знали немного.

Интересно, что так думал не только А. Каррель. В 1909 – 1914 гг. пионер пластической хирургии, немецкий хирург Е. Lexer экспериментальным путем подтвердил мнение Карреля о наличии биологической несовместимости органов и тканей, взятых от организма другого вида. На работы Е. Lexer впоследствии ссылались многие экспериментальные трансплантологи,

ибо после установления этого факта, как писал А.Г. Лапчинский (1978), «наступил период охлаждения к пересадкам органов».

Вместе с тем, на примере Карреля мы имеем возможность лишний раз убедиться в значимости «Его Величества Случая». Так, специализировавшийся у А. Карреля В.Н. Шамов описал три наблюдения «полного» приживления гомотрансплантатов, свидетелем которых он был. В одном случае мягкие ткани половины собачьей морды, получавшие кровь от внутренней сонной артерии, прижились первичным натяжением, а животное погибло через 3 недели от сепсиса. В двух других пересаженные гомоконечности через 3 недели после пересадок «имели настолько нормальный вид, что трудно поверить, что они не являлись действительной собственностью данных животных», погибших, впрочем, от бронхопневмонии.

Справедливости ради, подчеркнем, что из богатейшего опыта А. Карреля таких случаев было всего три. Но и они привели великого экспериментатора к мысли о том, что, с одной стороны, занятый борьбой с общей инфекцией организм ослабляет или вовсе прекращает борьбу с чужеродной тканью. А с другой, что «животный организм защищается против чужих тканей при помощи той же самой реакции, которая служит ему и для борьбы с инфекцией»¹¹. Иначе говоря, обычного воспаления.

Другим достижением Карреля довоенного времени было создание так называемого «висцерального организма», состоящего из всех брюшных и грудных внутренностей, кровообращение в которых осуществлялось за счет сердца, а дыхание, питание и выведение продуктов обмена поддерживалось искусственно. Такой, помещенный в стерильные условия стеклянного термостата «организм» жил до 13 часов¹².

Этот успех позволил Каррелю впервые обосновать проблему донорства органов, жизнь которых до пересадки поддерживается искусственно. Но задача поддержания жизни изолированных органов оказалась слишком сложной, пока в ноябре 1930 г. учений не встретил знаменитого летчика Ч. Lindbergh¹³, изобретшего очень простой, полностью стеклянный, способный стерилизоваться текучим паром прибор – «помпу», с помощью которой можно было не только перфузиро-

⁹ В 1949 г. В.П. Демихов добился выживания пересаженной гомопочки в течение 3,5 месяцев.

¹⁰ http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1912/carrel-lecture.html

¹¹ Шамов В.Н. The Rockefeller Institute for Medical Research. – Boston, 1914. – С. 60.

¹² Шамов В.Н. Указ. соч. – С. 79.

¹³ Ч. Lindbergh прославился тем, что в 1929 г. первым пересек Атлантический океан на одномоторном самолете по маршруту Нью-Йорк – Париж.



Рис. 3. Ч. Линдберг (слева) и А. Кэррель (1934)

вать изолированные органы питательными растворами, но и оксигенировать перфузат.

В 1938 г. описание «помпы», концепция и результаты опытов, в которых присоединенные к прибору при помощи трубок органы жили от нескольких суток до нескольких недель, были опубликованы в книге А. Кэрреля и Ч. Линдберга (Ch. Lindberg) «The Culture of Organs» (рис. 3).

Таким образом, к концу 1930-х гг. А. Кэррель стал тем непрекаемым авторитетом (второй и последний в истории хирург – Нобелевский лауреат!), на которого ссылались всякий раз, когда речь заходила о возможностях пересадки органов и несовместимости гомо- и гетеротрансплантатов.

В этой связи подчеркнем следующее. Ранние опыты Кэрреля, проведенные им с целью физиологического эксперимента, убеждали его в том, что «в случаях как ауто-, так и гомотрансплантации только хорошая циркуляция крови по анастомозам обеспечит успех операции, поэтому выживание пересаженных органов целиком зависит от их кровообращения»¹⁴.

Иначе говоря, поначалу он напрямую связывал успех трансплантации органов с хирургической техникой. Но, занимаясь *реплантациями и гомотрансплантациями* конечностей, он наблюдал реакцию отторжения (отек, воспаление и некроз по линии шва) собачьих лап при сохраненном кровообращении на периферии. Именно эта хорошо видимая реакция, наблюдавшаяся всякий раз при гомопересадках, отсутствующая при реплантациях и подтвержденная пересадками ауто- и гомопочек и привела

¹⁴Carrel A. The transplantation of organs. A preliminary communication // JAMA. – Vol. 45. – P. 1645.

его к идеи биологической непереносимости гомоорганов.

Таким образом, грамотно сформулированная цель – сравнить результаты ауто- и гомотрансплантаций при отработанной до совершенства технике пересадок, позволила прийти к правильному выводу о превалировании в новой науке – трансплантологии биологических законов над хирургическими.

Но отметим и другое. Все-таки, длительное выживание или приживление пересаженных органов ученого интересовало мало. Пересаживая почки на шею с целью физиологического эксперимента, он не очень-то представлял себе клиническое применение технически более простой ортопедической пересадки органа¹⁵. Что уж говорить о сердце, для пересадки которого надо было наложить не два, как у почки, а несколько сосудистых анастомозов, на создание которых его швом требовалось продолжительное время. Начинавшаяся фибрillация сводила «на нет» все его усилия.

Поэтому за 15 лет проведения пересадок он провел всего лишь несколько пересадок сердца на сосуды шеи. При этом продолжительность функции пересаженного органа составляла всего несколько часов. Поэтому никаких выводов в отношении перспектив своих экспериментов по *пересадке сердца* он не сделал. Даже в Нобелевской лекции, подробно остановившись на пересадках сосудов, почек и селезенки, о пересадке сердца он сказал вскользь, двумя словами.

Таким образом, несмотря на мнение А. Кэрреля, Е. Лексера и других хирургов о возможности подсадки почек и реплантации конечностей в клинике, вопрос о возможности *пересадки сердца* вплоть до 1940-х гг. был открыт. Почка – парный орган. В случае неудачи реплантации можно ходить на одной ноге. С сердцем все было гораздо сложнее.

(Продолжение следует)

¹⁵Первая подсадка почки человеку была сделана только в 1933 г. (Ю.Ю. Вороной, СССР).