

616.089.843[611.419]

SOUČASNÝ STAV NAŠICH PŘÍPRAV NA KLINICKÉ VYUŽITÍ TRANSPLANTACE KOSTNÍ DŘENĚ

Pplk. MUDr. Milan BLÁHA, plk. doc. MUDr. Jaroslav VAŇÁSEK, CSc.,
doc. MUDr. Rudolf KLEN, DrSc., plk. doc. MUDr. Jaroslav MAZÁK, CSc.,
mjr. MUDr. Václav SVOBODA, mjr. MUDr. Pavel PETÝREK, CSc.

(náčelník: plk. doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.)
VLVDÚ v Hradci Králové

Úvod

Problém náhrady poškozených lidských orgánů zdravými je velmi starý a z terapeutického hlediska lákavý. Pokusy o převod krevetvorných buněk byly učiněny již v minulém století, ale o prvních úspěších v pokuse na zvířeti lze mluvit až od čtyřicátých let tohoto století a v klinice od padesátých let. O otázku transplantace kostní dřeně (dále TKD) se od začátku zajímala i vojenská medicína. Brzy bylo zjištěno, že je to jediná metoda, jak lze zachránit letálně ozářeného člověka před jistou smrtí. Potvrzením předpokladu bylo i úspěšné léčení

6 ozářených fyziků ve Vince (Jugoslávie) v r. 1958. Léčebné použití lidské kostní dřeně bylo velmi záhy zkoušeno i československými lékaři (první byli v r. 1961 Arient, Potměšil, Skala a Dufek v Ústřední vojenské nemocnici v Praze).

S rozvojem poznatků o TKD došlo k nové vlně oživení zájmu o tuto otázku v posledních 5 letech. V r. 1967 se tímto problémem začala zabývat i skupina pracovníků na hradecké lékařské fakultě, kteří téhož roku provedli několik klinických experimentů při léčbě zhoubných tumorů (Fiala a Kašpar — 1968). Od r. 1968 se problematikou zabývá naše skupina, vedená doc. Vaňáskem.

Metodika práce

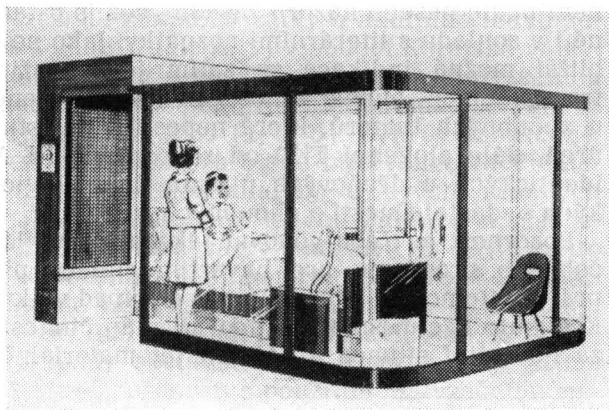
Protože pracovní tým je nucen řešit poměrně rozsáhlou a odlišnou problematiku, byly vytvořeny tři skupiny:

1. klinický tým,
2. tým pracovníků tkáňové ústředny,
3. tým pracovníků katedry radiobiologie.

Ad 1. **Klinický tým** řešil dosud několik problémů, které je nutno zvládnout pro léčbu kostní dřeně.

a) Zajištění sterilního prostředí pro nemocné

V roce 1972 získávala skupina klinické zkušenosti při léčbě nemocných některými hematologickými chorobami na tzv. pokoji s baktericidním režimem. O této práci bylo referováno vloni na XIX. konferenci vojenských internistů. Zkušenosti s léčbou byly pozitivní. Skupina bude pokračovat v klinické práci nyní na sterilním pokoji „Life island Mark 12“ firmy Matthews z USA (viz obr. 1).

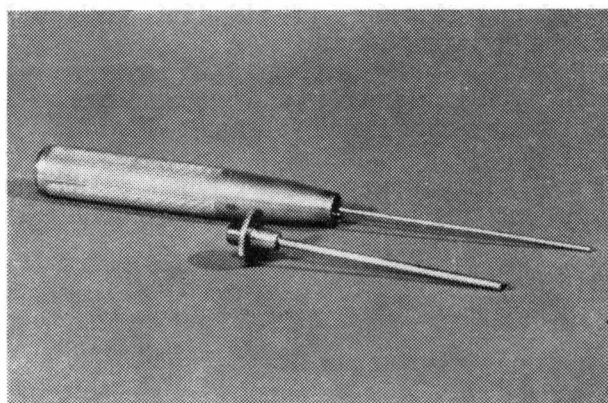


Obr. 1. Sterilní pokoj „LIFE ISLAND Mark 12“

Tento box může zajistit prakticky sterilní prostředí pro jednoho nemocného za sice náročných, ale přijatelných technických i finančních podmínek. Vzdušné „HEPA“ filtry zachytí 99,97 % částic větších než 0,3 μ m, což při laminárním průtoku vzduchu boxem znamená, že vzduch uvnitř je téměř prostý bakterií i virů. Je zajištěna rovněž výroba sterilní vody a sterilní způsob ošetrovatelské techniky. Dosavadní, i když nevelké zkušenosti s léčbou za těchto podmínek jsou nadějně.

b) Odběr kostní dřeně od živých dárců

Z několika popsaných technik odběru kostní dřeně od živých dárců hodláme zvolit odběr pomocí trepanu, který jsme vyvinuli ve spolupráci s doc. Fialou. Jde o modifikovaný nástroj podle Santose (viz obr. 2). Odběr bude prováděn v celkové anestézii za obvyklých podmínek na operačním sále ortopedické kliniky. Je možno provést asi 50 kožních vpichů a z každého kolem 3 punkcí, a to v oblasti trnů a hřebů kyčelních kostí, z trnu sedací kosti a ze



Obr. 2. Trepan pro odběr kostní dřeně

stehna. Při výtěžnosti asi 1–3 ccm z každé punkce je tak získán relativně uspokojivý počet dřeňových jaderných buněk pro transplantaci.

c) Ostatní předpoklady pro provádění intenzivní léčby před transplantací a po transplantaci.

Při přípravě léčebného programu pro pacienty, kterým byla transplantována kostní dřeň, se dá téměř beze zbytku využít klinických zkušeností, které skupina získává při tzv. „maximal therapy“ zhoubných hemoblastóz. Kromě běžných klinických opatření při léčbě cytostatiky chceme zdůraznit dobré zkušenosti s léčbou krvácivého syndromu vedle nespecifických hemostyptik a destičkových náplavů také antifibrinolytiky typu PAMBA. Při terapii generalizovaných infekcí jsme získali dobré zkušenosti s intenzivní léčbou některými novějšími antibiotiky (Cephalexin = CEPOREX Glaxo, Colistin, Resistomycin, Spiramycin = ROVAMYCIN, Gentamycin = GARAMYCIN fy Shering USA, Vibramycin).

Dosud jsme nemohli zajistit provádění leukocytárních převodů. Přesto, že nejde o zásadní věc, budeme v budoucnu usilovat ještě o získání separátoru krevních tělísek fy IBM.

Ad 2. Tým pracovníků tkáňové ústředny

a) Konzervace buněk kostní dřeně za teploty -196°C .

Pracovní skupina zvládla techniku konzervace kostní dřeně za přidavku kryoprotektivního agens — 10% roztoku dimetylsulfoxidu. Materiál je mrazen speciální technikou tak, aby bylo dosaženo potřebného režimu chlazení a bylo zabráněno ničení buněk tvořením velkých krystalů ledu při eutektickém bodu.

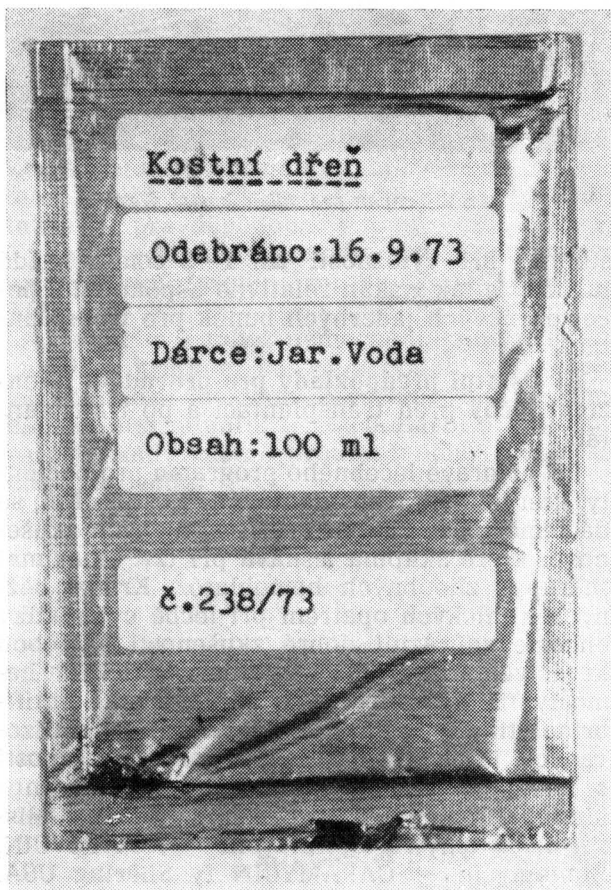
b) Metodika získávání kostní dřeně z mrtvol

Práci na této metodice věnovali pracovníci tkáňové ústředny hlavní úsilí. Zprvu byla zkoušena metodika Rayova, která byla později modifikována Vaňáskem a Klenem.

Kadaverózní kostní dřeň je možno získat ve větším množství a lze ji pak skladovat po dlouhou dobu při vytypované transplantací antigenitě v HL-A systému. V zahraničí existuje mezi-

národní spolupráce při hledání antigenně vhodného transplantátu.

Pro uchování kostní dřeně bylo navrženo několik typů kontejnerů, sami máme dobré zkušenosti se sáčky z umělých hmot vlastního vývoje, jak je popsal Severa a spol. 1973 (viz obr. 3). Dosažená výtěžnost buněk z obratlů jedné mrtvoly je dostatečná k provedení TKD.



Obr. 3. Sáček na kostní dřeň

Ad 3. **Pracovníci katedry radiobiologie** se při řešení otázek léčebného využití TKD zabývají dvěma hlavními problémy:

a) **stanovením viability** buněk kostní dřeně a z nich zvláště kmenových buněk krvetvorby metodami in vivo (technika slezinných kolonií u myší) a metodami in vitro (technika kolonií na agaru a barvicími metodami pomocí např. trypanové modři).

b) **stanovením a eliminací imunokompetentních buněk** v transplantátu; stanovením jejich počtu in vivo pomocí lokální reakce štěpu proti hostiteli u myší, in vitro pomocí fytohemaglutininového testu nebo smíšené lymfocytární

kultury. Pokusy o eliminaci imunokompetentních buněk z transplantátu jsou zaměřeny především na separaci jednotlivých typů buněk pomocí fyzikálních metod — centrifugace a sedimentace v gradientu hovězího sérumalbuminu a využitím jejich funkčních vlastností.

Závěr

TKD je perspektivní, i když dosud ne běžně klinicky používaná léčebná metoda. Dnes nejúspěšněji je používána při léčbě některých imunologických nedostatečností, kde je to často jediná možná léčba, vedoucí k záchraně života nemocného. Dále platí i starší ověřená indikace při léčbě dřeňového syndromu akutní nemoci z ozáření. Z tohoto důvodu má velký význam pro vojenskou medicínu a je jí věnována na celém světě pozornost. Proto i my pokládáme za vhodné nadále pokračovat v řešení této problematiky.

Klinický tým vytvořil v podstatě předpoklady pro okamžité použití kostní dřeně. Chybějící možnost separace leukocytů z periferní krve není podle našeho názoru zásadní, což je ostatně i v souladu s literárními poznatky. Jako nejbližší možná indikace se zatím jeví použití transplantace buněk autologní kostní dřeně u zhoubných tumorů, které nepostihují kostní dřeň, dále alogenní TKD od sourozenců HL-A identických u dřeňových útluhů, imunologických nedostatečností a zhoubných tumorů.

Pozornost je třeba věnovat také přípravě léčebného programu pro havarijní situace při práci v atomovém průmyslu a pro případ války. K tomuto účelu jsme vypracovali plán činnosti za havarijní situace a zajistili jej materiálně.

Literatura u autora

Souhrn

Transplantace kostní dřeně je experimentální léčebná metoda, významná pro vojenskou medicínu. Problém je řešen týmem pracovníků, rozdělených do tří skupin:

1. Klinická skupina
2. Skupina pracovníků tkáňové ústředny
3. Skupina pracovníků katedry radiobiologie

Jsou popsány úkoly řešené jednotlivými skupinami, a také výsledky, které byly dosud dosaženy.

Vzhledem k reálné možnosti brzkého léčebného použití lidské kostní dřeně jsou uvedeny i zamýšlené indikace transplantace kostní dřeně.