

© Д.Паскалев, М.Лазарова, 2008
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:92 Гантер

Д. Паскалев¹, М. Лазарова¹

ГЕОРГ ГАНТЕР – ОСНОВОПОЛОЖНИК ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА

D. Paskalev, M. Lazarova

GEORG GANTER A FATHER OF PERITONEAL DIALYSIS

¹ Клиника нефрологии и диализа университетской больницы «Св. Марина» Медицинского университета им. проф. П. Стоянова, Варна, Болгария

РЕФЕРАТ

В 1861 году Томас Грэхэм впервые ввел термин «диализ», описывающий процесс разделения веществ в растворе посредством полупроницаемой мембраны. Между 1912-1914 годами Дж.Абель, Л.Роунтри и Б.Тернер в Балтиморе (США) создали первую модель аппарата «искусственная почка», состоящую из нескольких, сделанных вручную из коллодия, трубок, служивших полупроницаемой мембраной. В этой экспериментальной модели кровь животного циркулировала по экстракорпоральной системе под действием изгоняющей силы сердца. В Германии как Г.Нехелес (Гамбург), так и Г.Хаас (Гиссен) построили аппараты для гемодиализа с целью удаления из крови уремиических токсинов. Аппарат Нехелеса состоял из трубчатой системы, сделанной из брюшины овцы. Хаас сконструировал свой диализатор из коллоидных трубок. Все вышеперечисленные авторы использовали гирудин в качестве антикоагулянта. Георг Гантер (Вюрцбург) представил альтернативную модель, в которой предложил использовать брюшину как обширную по площади эндогенную мембрану. Между 1922–23 гг. он создал серию экспериментов на животных моделях с лигированными мочеточниками, в которых показал, что однократные или повторяющиеся инстилляцией физиологического раствора NaCl в брюшную полость снижают как симптомы уремии, так и уровень продуктов азотистого обмена в крови. Новый метод был использован у двух пациентов, в обоих случаях в варианте единичной инстилляцией диализного раствора: у женщины с острой уремией вследствие билатеральной окклюзии мочеточников раком матки и у пациента в диабетической коме. В 1923 году Г.Гантер опубликовал свой классический труд «Ueber die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blute durch Dialyse» («Об удалении токсинов из крови методом диализа»).

Ключевые слова: перитонеальный диализ, гемодиализ, Георг Гантер.

ABSTRACT

In 1861, Thomas Graham introduced the term «dialysis» to describe the separation of substances across semi-permeable membranes. Between 1912-14, J. Abel, L. Rowntree and B. Turner in Baltimore (USA) created the first «artificial kidney» consisting of several handmade tubes of collodion which served as semi-permeable membrane. The blood of the experimental animal circulated through the extracorporeal system using the force of the heart. In Germany, both H. Necheles (Hamburg) and G. Haas (Giessen) built haemodialysis devices with the purpose to remove the uremic toxins from the blood. The apparatus of Necheles consisted of a tube system made of sheep peritoneum. Haas constructed his dialyzer from collodion tubes. All of above mentioned authors used hirudin as an anticoagulant. Georg Ganter (Wurzburg) proposed an alternative mode suggesting the use of peritoneum as an especially large endogeneous membrane. Between 1922-23, he performed serial experiments on ureter-ligated guinea-pigs and rabbits. Ganter was able to demonstrate that the single or repeated instillation of physiological NaCl solution in the abdominal cavity improved both the uremic symptoms and the blood urea nitrogen level. In two patients the new method was implemented only in the form of a single fluid instillation: in a female patient with acute uremia as a consequence of bilateral ureter occlusion due to uterus carcinoma, and in a patient with a diabetic coma. In 1923, G. Ganter published his classical paper «Ueber die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blute durch Dialyse» («About the removal of toxins from the blood through dialysis»).

Key words: peritoneal dialysis, hemodialysis, Georg Ganter.

Георг Гантер – основоположник перитонеального диализа. В 2008 году исполняется 85 лет с момента публикации классической работы «Об удалении токсинов из крови методом диализа», автор которой – немецкий врач и ученый Георг Гантер [1] (рис. 1). В своей работе Гантер изложил основы современного перитонеального диализа. На настоящий момент история диализа насчитывает более 60 лет.

Lazarova M. tel: +359 52 306177; mobile: +359 889 643155
E-mail: millena07@abv.bg

Предшественники и современники. Анри Жоакен Рене Дютроше (1776–1847), французский врач, был первым, кто стал последовательно изучать транспорт воды через биологические мембраны. Он впервые ввел термин «осмос» для описания движения воды через полупроницаемую мембрану по градиенту концентрации, а также измерял давление жидкости, назвав его «осмотическим». Кроме того, Дютроше предположил также, что моча продуцируется почками посредством химической фильтрации [2] за 14 лет до публикации

Aus der Medizinischen Klinik Würzburg.
(Vorstand: Prof. Morawitz.)

**Ueber die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blute
durch Dialyse.**

Von Prof. G. Ganter.

Рис. 1. Классическая статья Г. Гантера.

классической работы по описанию гломерулярной фильтрации великим немецким физиологом Карлом Фридрихом Людвигом (1816–1895) [3]. Шотландский химик Томас Грэхэм (1805–1869) продолжил опыты Дютроше с осмотическим давлением. Он был первым, кто описал движение (диффузию) различных сольвентов через полупроницаемую мембрану – жиронепроницаемую бумагу и др. и в 1854 году назвал этот феномен «диализ» (от греческого «dialysis» – разделение). Диализируя мочу человека, он установил, что компоненты мочи перемещаются через мембрану и предложил использовать этот метод в медицине [2, 4]. На протяжении 1912–1914 гг. в медицинской литературе стали появляться интересные сообщения американских ученых Джона Абея, Леонарда Роунтри и Бенджамина Тернера, работавших в лаборатории фармакологии Университета Джона Хопкинса в Балтиморе. Авторы сообщали: «...мы разработали метод, который позволяет подвергнуть кровь живого животного диализу вне организма, и вернуть обратно в циркуляцию, без контакта с воздухом, инфекцией или какой-либо другой альтерацией, представляющей опасность для жизни» [5]. Абель и группа назвали этот метод «вивидиффузией», а аппарат, сконструированный ими для очищения крови, «искусственной почкой». Созданная американскими учеными «Искусственная почка» состояла из трех параллельных трубок, сделанных вручную из коллодия – вещества, синтезированного в 1833 году французским химиком Н. Vranconnot. Трубки 20–50 см длиной и 6–8 мм в диаметре были заключены в стеклянный цилиндр, заполненный физиологическим раствором. Кровь лабораторного животного под действием артериального давления проходила по трубкам и подвергалась диализу через их полупроницаемые стенки. В качестве антикоагулянта был использован гирудин, приготовленный из головок пиявок [5].

Почти в то же самое время (1914–1916 гг.) в Гиссене (Германия) Георг Хаас (1886–1971) проводил эксперименты по гемодиализу на собаках, используя аналогичный аппарат. К сожалению, эти эксперименты были остановлены по причине использования плохо очищенного и токсичного гирудина, вызывавшего фатальные кровоизлияния во

внутренние органы животных. Позже Хаас сформулировал требования к мембране для гемодиализа: «мембрана должна быть как можно более проницаемой для диализных субстанций, и скорость пассажа этих субстанций должна быть как можно более высокой для наибольшего их количества, учитывая лимитированное для живых существ диализное время» [6].

Будучи осведомленным о работах Хааса, а также Абея и его группы, Георг Гантер представил совершенно иной подход. Он предложил выполнять диализ не экстракорпорально посредством «искусственной почки», а с использованием брюшной полости в качестве полупроницаемой мембраны. В своей статье он писал: «Я использую брюшину, и, соответственно, плевру пациента в качестве диализной мембраны». Кроме того, он обращал внимание на большую площадь поверхности перитонеальной мембраны, и возможности избежать тех трудностей, которые возникают при проведении экстракорпорального гемодиализа [1].

Брюшина как естественный «диализатор». Историческая справка. Задолго до того, как брюшина была предложена в качестве диализатора, она служила предметом интереса для врачей в отношении своих функций, а также возможности эвакуации асцита у пациентов с патологией печени и другими заболеваниями. В середине XVIII века Кристофер Уоррик из Труро (Корнуэлл, Англия) эвакуировал асцит с помощью троакара с последующей инстилляцией кагора и «Бристольской воды» в соотношении 2:1. Во время этой процедуры у пациента возник коллапс, но асцит больше не рецидивировал [2]. Стивен Гейлс (1677–1761), известный благодаря своим исследованиям кровяного давления, предложил проводить эту манипуляцию с помощью двух троакаров: один для эвакуации асцитической жидкости и другой для инстиллюции жидкости в брюшную полость для предупреждения развития осложнений в виде синкопе [2].

Позже, в 1862 г., известный немецкий патолог Фридрих фон Реклингхаузен (1833–1910) (рис. 2) изучил и детально описал анатомию, гистологию, специфические физиологические характеристики брюшины, обращая дополнительное внимание на лимфатический дренаж [7]. Реклингхаузен родился 2 декабря 1833 г. в Гютерсло, Вестфален. Он начал изучать медицину в Бонне с 1852 по 1855 гг., затем в Вюрцбурге и Берлине, где в 1855 году, в возрасте 22 лет, он становится дипломированным врачом. Затем в течение трех семестров он изучает патологическую анатомию под руководством Рудольфа Вирхова. Его исключительные способ-

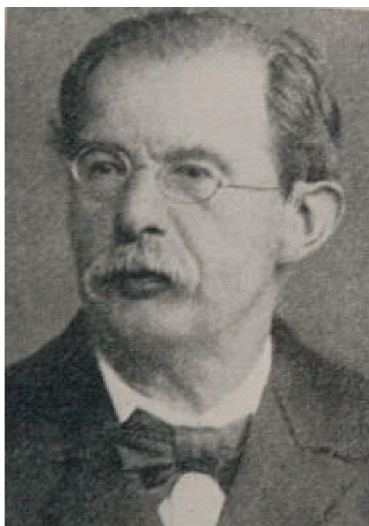


Рис. 2. Friedrich Von Recklinghausen (1833–1910).

ности вскоре были замечены, и с 1858 по 1864 гг. он становится ассистентом в Институте патологической анатомии в Берлине, а затем в 1865 году получает должность профессора ординатуры. Реклингаузен одним из первых дал описание гемохроматоза и ввел этот термин в медицинскую литературу. Также немецкий патолог известен благодаря описаниям еще двух заболеваний, каждое из которых названо болезнью Реклингаузена: множественный нейрофиброматоз (1882), характеризующийся наличием множественных опухолей кожи, ассоциированных с участками пигментации, и паратиреоидная остеодистрофия (1891) – дегенерация костной ткани, вызванная опухолью паращитовидных желез.

Позже, в 1876–1877 гг., Георг Вегнер, работавший в хирургической клинике в Берлине, поставил эксперимент на собаках. Он установил, что после инфузии в брюшную полость гипертонического раствора NaCl, глюкозы и глицерина, объем жидкости увеличивается приблизительно на 8% от веса животного. В конце XIX века известные английские физиологи Эрнест Старлинг (1866–1927) и Альфред Табби, работавшие в тот период в известной больнице Гая в Лондоне, изучали процессы диффузии через плевру и брюшину собак после инъекции в полость растворов различных концентраций. Они установили, что растворы с концентрацией выше, чем в крови, вытягивают жидкость в анатомическую полость, тогда как при введении изотонических растворов объем жидкости не менялся. Авторы упоминали также, что крупные молекулы некоторых веществ, таких как индигокармин и метиленовый синий, также перемещались через перитонеальную мембрану. Почти одновременно с этим русский ученый В.Н.Орлов, работавший в Санкт-Петербурге, ученик известного немецкого анатома Мартина Хайденхайма (1864–1949), де-

лает важный вывод о том, что транспорт воды и солей через перитонеальную мембрану есть активный биологический процесс [2].

Использование перитонеальной поверхности для различных клинических нужд активно начало применяться во время Первой мировой войны. Американские педиатры Кеннет Блэкфан и Кеннет Мэксей, работавшие в клинике Джона Хопкинса, выполняли инфузии водно-солевых растворов в брюшную полость для лечения острой дегидратации у детей [2]. Позже этот метод был внедрен в практику в Германии. В короткой публикации «Ueber intraperitoneale Infusionen» «Об интраперитонеальных инфузиях», Г.Веверинк из педиатрической клиники Дюссельдорфа сообщил о проведении перитонеального диализа в 72 случаях тяжелой интоксикации, атрофии и дизентерии. Он заключил, что даже несмотря на тяжелое состояние пациента, опасность перитонита очень низка, если соблюдаются правила асептики [8]. Гантер был осведомлен о публикациях своего соотечественника, и это вдохновило его на собственные опыты.

Первым, кто стал изучать перитонеальную мембрану в качестве диализатора, был американский ученый Трейси Джексон Путнам (1894–1975), работавший в университете Джона Хопкинса. В декабре 1922 г. он опубликовал свою рукопись, названную «Брюшина как диализатор» [9]. Ставя свои эксперименты, главным образом на кошках, он сделал вывод, что «циркулирующая кровь может быть многократно диализована в обмен на индифферентную жидкость животного, используя живую брюшину животного как мембрану-диализатор».

Автор сообщил также, что в диализированной жидкости были найдены следы белков и различного рода кристаллоиды, представленные в крови, так же как вещества-индикаторы, введенные дополнительно, обнаруживались в кровотоке. Согласно Путнаму, «скорость диффузии различных молекул через брюшину имеет обратно пропорциональную зависимость с их размером». Автор показал, что коллоиды практически не перемещаются из кровотока в жидкость, введенную в брюшную полость. Коллоиды в введенном растворе, напротив, могут абсорбироваться из полости брюшины, хотя не так быстро, как кристаллоиды [9].

В 1923 г. Генрих Нехелес, работавший в Институте Физиологии в Гамбурге, выполнил гемодиализ на собаках с двусторонней нефрэктомией. Он использовал «искусственную почку», сконструированную из последовательности трубок, сделанных из брюшины, подготовленную по специальной технологии. Трубки были помещены в тубус с

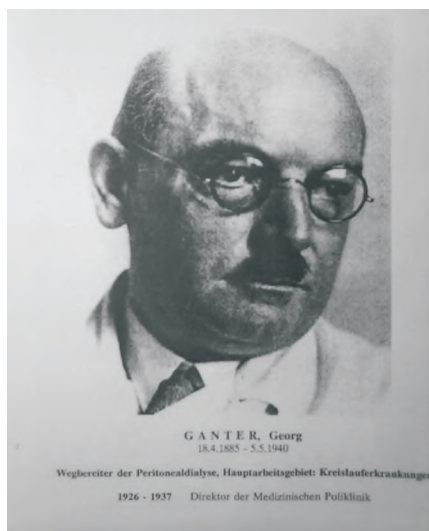


Рис. 3. Ganter, Georg (18.4.1885-05.05.1940)

физиологическим раствором. Кровь животного поступала по трубкам, и процесс диализа осуществлялся через их полупроницаемые мембраны. Нехелес использовал гирудин как антикоагулянт, как и его предшественники [10]. Г. Гантер был хорошо осведомлен об испытаниях Нехелеса, и упоминал их в своих публикациях.

Георг Гантер – от случайного наблюдения к классическому эксперименту. Георг Гантер (рис. 3) родился 18 апреля 1885 г. в Унтершонмэттенваге (Хессен). Он получил высшее образование в Аарау (Швейцария), после чего уехал изучать медицину в Фрайбурге и Мюнхене (1906–1910). В 1910 г. он успешно выдержал заключительные государственные сертификационные экзамены, и в 1912 г. был уже «доктором философии и медицины» в Мюнхене. В течение 1907–1908 и 1910–1911 гг. он был ассистентом на кафедре физиологии, а в 1912–1914 – работал доктором и ассистентом в клинике внутренних болезней во Фрайбурге. После окончания Первой мировой войны он был демобилизован и начал работать у известного терапевта профессора Пола Моравица в Грейфсвалде (1918–1921) [11]. По имеющимся данным, именно здесь, в 1918 году, он впервые сделал попытку уменьшить симптомы уремии у пациента с хроническим нефритом, который имел плевральные выпоты. Гантер эвакуировал приблизительно 750 мл плевральной жидкости через прокол и немедленно ввел через иглу то же самое количество физиологического раствора. Вскоре после этого наблюдался короткий клинический эффект – исчезли головная боль и рвота, значительно уменьшилось ортопноэ. Пациент был выписан, и через несколько дней умер от уремии, но клиницист Гантер подчеркнул: «Несмотря на неблагоприятный исход, определенно создается впечатление, что манипуляция существенно улучшила состояние

пациента» [1]. Это клиническое наблюдение привело его к последовательности экспериментов на кроликах и морских свинках. Они были сделаны в Вюрцбурге, где он работал, под руководством профессора Моравица. Методика работы Гантера заключалась в следующем: выполнялось двустороннее лигирование мочеточников, тем самым достигалось состояние уремии, в котором животные становились апатичны, неподвижно лежали в клетках, отказывались от еды, характер дыхания был глубоким и затрудненным. После этого выполнялась внутрибрюшинная инъекция физиологического раствора. Первоначально использовалась обычная игла, позже ее заменили дренажной трубкой. Гантер заметил, что вскоре после вливания отмечается улучшение состояния, дыхание становилось более физиологичным, животные могли вставать и принимать пищу.

Часы спустя уремические симптомы появлялись снова, но если брюшная полость освобождалась и наполнялась новым физиологическим раствором, вновь наступало временное улучшение. Кроме этого, Гантер также регистрировал, что после вливания физиологического раствора, количество остаточного азота крови уменьшалось или по крайней мере уменьшались темпы прироста азотемии [1].

В своей публикации Гантер описал первое применение нового метода у двух пациентов. В первом клиническом случае, похожем на экспериментальную модель с лигированными мочеточниками, – это была женщина с острой уреемией, обусловленной окклюзией мочеточников раком матки. Гантер осуществил инфузию 1,5 л физиологического раствора в брюшную полость. Автор «был впечатлен» что, несмотря на плохой прогноз *quo ad vitam*, выполненная процедура так или иначе отсрочила летальный исход. Во втором случае – это был пациент в диабетической коме. После вливания 3 л физиологического раствора состояние значительно улучшилось, пациент вновь стал контактен [1]. Несмотря на небольшой опыт, Гантер был убежден, что перитонеальный метод легче и доступнее, чем экстракорпоральный гемодиализ Нехелеса и Хааса [1]. Позже Хейссер и Вердер – клинические хирурги из Базеля продолжили его эксперименты на животных и сформулировали показания для перитонеального диализа в клинической практике. Согласно авторам, показаниями для перитонеального диализа являлись: тяжелая анурия, обширные ожоги с экстраренальной азотемией, отравления и ряд других. Авторы также подчеркивали преимущество метода в отсутствии необходимости использования антикоагулянта.

Хейссер и Вердер указали на приоритет Гантера, что сделало его пионером в области перитонеального диализа [12].

Работа при нацистском режиме. В 1926 г. Георг Гантер был избран на дополнительную должность профессора внутренних болезней и директора многопрофильной клиники в Ростоке. Среди других претендентов были такие известные личности, как Frey, Burger, Nonnebruch и Veil. Тогда выборный комитет оценил Гантера как «экстраординарного человека, который полностью удовлетворяет всем требованиям к ученому будущего».

Гантер плодотворно работал и оставил значительный след в различных разделах медицины внутренних болезней. Он написал 51 научную статью по проблемам ангиологии, гастроэнтерологии и кардиологии. В октябре 1934 г. он был избран на постоянную должность профессора кафедры внутренних болезней в Ростоке [11,13]. Научная работа Гантера осложнилась с приходом нацистов к власти в 1933. Формально он имел арийское происхождение, кроме того в 1934 г. он подписал декларацию лояльности к режиму. Гантер держался в стороне от национал-социалистов, и даже в клинике, когда он госпитализировал двух пациентов с еврейским происхождением, он декларировал, что «будет лечить каждого еврея так же, как и любого другого человека» [11,14]. Реакция на демонстрацию гуманизма последовала незамедлительно – и в прессе развернулась жестокая кампания, его на-

зывали «ein Unmensch» (недочеловек). Точка зрения ректора была такова, что «должен быть удален от университета, потому что он – внутренний противник национал-социализма» [11] (копия оригинала напечатанный заказ удаления Гантера, рис. 4). Георг Гантер был удален из Университета 31 мая 1937 г., и ему запретили заниматься частной практикой [11,13]. Великий ученый и гуманный доктор, положивший основу перитонеального диализа, умер от сердечного приступа 5 мая 1940 г. [11,13]. Существует также версия, что Гантер покончил жизнь самоубийством, чтобы избежать отправки в концентрационный лагерь [14]. Независимо от причины его смерти, Германия потеряла великого врача и ученого-новатора. Только несколько лет спустя (1945) Джекоб Файн, Говард Франк и Арнольд Селигман обратились к «некоторым прежним немецким публикациям» и начали использовать перитонеальный диализ в клинической практике как метод лечения острой почечной недостаточности [2,11].

Перевод с английского Е.А. Никитина.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ganter G. Ueber die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blute durch Dialyse. *Munch Med Wochenschr* 1923; 50:1478-1480
2. Cameron JS. *History of the treatment of renal failure by dialysis*. University press, Oxford, 2002; 44-60, 95-109
3. Ludwig C. *Beirage zur Lehre vom Mechanismus der Harnsecretion*. Marburg, Elwert, 1843; 1-42
4. Vienken J, Dimantoglon M, Henne W, Nederlof B. Artificial dialysis membranes: From concept to large-scale production. *Am J Nephrol* 1999; 19:355-362
5. Abel J, Rowntree L, Turner B. On the removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals. *J PharmacolExp Ther* 1914; 5: 275-316
6. Paskalev D. Georg Haas and the first haemodialysis on a human being. *Social Medicine* 1999; 7(4): 39-41
7. Von Recklinghausen F. Zur Fettresorption. *Virchows Arch Path Anat* 1863; 26: 172-208
8. Weverinck H. Uber intraperitoneale Infusionem. *Deutsche Med Wochenschr* 1922; 47:1577-1578
9. Putnam TJ. The living peritoneum as a dialyzing membrane. *Am J Physiol* 1922; 63: 548-565
10. Necheles H. Uber dialysieren des stromenden Blutes am Labenden. *Klein Wochenschr* 1923; 27 (2):1257
11. Jung N. Georg Ganter (1885-1940)-ein Pionier der Peritonealdialyse. *Dt Gesundh Wesen* 1983; 38(42):1662-1664
12. Heusser H, Werder H. Untersuchungen uber Peritonealdialyse. *Beitr zur klin Chirurgie* 1927; 1(141): 38-49
13. Teschner M et al. Georg Ganter-a pioneer of peritoneal dialysis and his tragic academic demise at the hand of the Nazi regime. *L Nephrol* 2004; 3(17): 457-460
14. Klinkmann H. Historical overview of renal failure therapy-A homage to Nils Alwall. In: *Terminal renal failure: Therapeutic problems, possibilities, and potentials*. Klinkmann H, Smeby LC, eds, Karger, Basel etc., 1990;1-23

Поступила в редакцию 09.01.2008 г.
Принята в печать 17.04.2008 г.

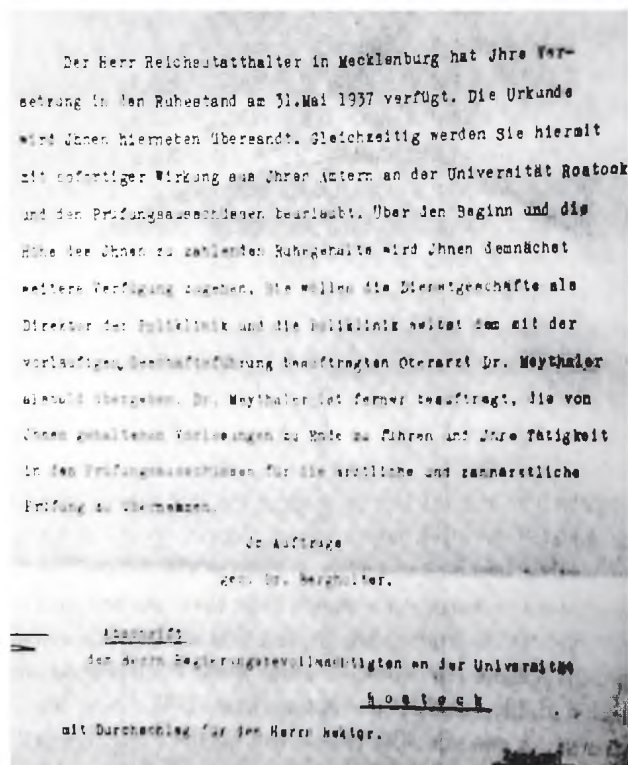


Рис. 4. Копия распоряжения об удалении Г. Гантера из университета.