

© Д.Н.Паскалев, 2002
УДК 616.61-008.64-085.38:92

Д.Н.Паскалев

В НАЧАЛЕ ТЕРНИСТОГО ПУТИ: ИСТОРИЯ ПЕРВОГО ГЕМОДИАЛИЗА У ЧЕЛОВЕКА (1924)

D.N.Paskalev

THE WAY OF THE CROSS: HISTORY OF THE FIRST HUMAN HEMODIALYSIS (1924)

Клиника гемодиализа больницы "Святая Марина" медицинского университета им. проф. П. Стоянова, г. Варна, Болгария

Ключевые слова: история, гемодиализ, искусственная почка, Георг Хаас.

Key words: history, hemodialysis, artificial kidney, Georg Haas.

*Трудно определить границы
невозможного: то, что вчера казалось
мечтой, сегодня обретает черты надежды,
становясь реальностью завтра.*

Роберт Годдард

В 1747 году французский врач и философ La Metrie (1709 – 1751) опубликовал свой трактат, озаглавленный «L'homme machine». В своей замечательной работе он указывал, что человеческий организм представляет собой «очень сложную машину» и сравнивал органы человека с хорошо известными механическими устройствами [1]. Более чем два века спустя, замещение функций каких-либо человеческих органов с помощью так называемых «искусственных органов» стало одним из символов современной медицины высоких технологий. В настоящее время жизнь около 1 миллиона пациентов с почечной недостаточностью поддерживается с помощью хронического гемодиализа [4]. Первый сеанс гемодиализа у человека провел Georg Haas в октябре 1924 года в немецком городе Гессен [5,8,18,21].

Профессор G. Haas родился 4 апреля 1886 года в старом баварском городе Нюрнберге, в Германии. Он изучал медицину с 1904 по 1909 годы в университетах Мюнхена и Фрейбурга, а диплом доктора защищал в институте, где работал известный в то время патофизиолог Ludwig Aschoff (1866 – 1942). В 1911 году G. Haas приезжает в Страсбург, Эльзас, для дальнейшего постдипломного курса обучения в лаборато-

рии, руководимой Franz Hofmeister, ведущем в то время специалисте в области биохимии и физиологии. Там он приступил к изучению метаболизма аминокислот *in vivo* и начал эксперименты по удалению ряда промежуточных продуктов из крови животных с помощью диализа [5,18,21].

Термин «диализ» впервые применил в 1854 году шотландский химик Thomas Graham (1805 – 1869), который использовал его в научной литературе для описания феномена движения различных типов частиц через полупроницаемую мембрану под действием осмотического давления [5,8,20].

Уже через год, в 1855 году, немецкий ученый Adolph Fick (1829 – 1901) сформулировал фундаментальные законы диффузии. Он рассматривал диффузию как пассивный транспорт частиц через полупроницаемую мембрану вследствие разницы их концентраций по разные стороны мембраны [6]. В 1860 году W.Schumacher в Бонне, Германия, применил термин «мембранная диффузия», описывая транспорт частиц через мембраны, полученные из морских водорослей (*Caulerpa prolifera*) и коллодия. Он выполнил большую часть своих экспериментов, используя трубки из коллодия длиной 80 мм и внутренним диаметром 17 – 18 мм [20].

В своих экспериментах, проводимых в Страсбурге, G. Haas пропускал кровь животных через внутривенные тростниковые мембраны, приготовленные по методу, описанному R. Philippson, который также работал в лаборатории F. Hofmeister в 1902 году. Разработанный таким образом «тростниковый диализатор»

имел форму цилиндра длиной 15 см, объемом 8-10 мл и толщиной стенки мембраны 0,08 мм.

Philippson показал, что тростниковые мембраны проницаемы для различных кристаллоидов, но все белки, а также гликоген, трипсин и гирудин были не способны проходить через мембрану [15]. Однако, как можно было заключить, мембраны, полученные из тростниковых стеблей, не подходили для разделения больших количеств частиц из-за их небольшого размера и высокой механической чувствительности.

Разразившаяся вскоре Первая мировая война вынудила Г. Наас перебраться в город Гессен, где он прожил до своей кончины в 1971 году.

В 1916 году он получает академическую степень за свою научную работу: «Уровень индикана в крови человека в норме и при патологических состояниях». В своей статье, среди прочего, он указывает на роль индикана как полезного маркера для оценки тяжести поражения почек [21]. С 1921 по 1950 г профессор Г. Наас исполнял обязанности медицинского директора клиники «Medizinische Poliklinik» медицинского университета в Гессене [18,21].

В годы войны Г. Наас столкнулся, по его собственным словам, с многочисленными случаями так называемых «окопных нефритов», клинических состояний, часто прогрессирующих до фатальной уремии [9,11]. Любопытно, что в те же военные годы другой немецкий врач-нефролог Franz Volhard (1872 – 1950) публикует свою знаменитую работу «Лечение голодом и жаждой», в которой обосновывает свой взгляд на ведение больных в острую фазу заболевания. На самом деле жизнь огромного количества солдат была спасена благодаря этому простому способу лечения [17].

Г. Наас решает идти другим путем. В то время гипотеза о том, что уремия обусловлена накоплением ряда токсических веществ, существовала уже около 100 лет. Описывая изменения, наблюдаемые в органах почечных больных при посмертных вскрытиях, Richard Bright (1789 – 1858) отмечал в 1836 году: «Необычное состояние, при котором кровь больного «истощается» вследствие потери жизненно важных питательных веществ, само по себе может рассматриваться как важный причинный фактор, предрасполагающий к болезни. Химический состав крови меняется таким образом, что кроме мочевины, всегда определяемой в больших количествах, в крови, вследствие выпадения защитной функции почек накапливается ряд не-

известных, как правило, неопределяемых химическими способами веществ, ответственных за уремическое состояние» [3]. Длительное время единственными способами лечения уремии оставались повторные кровопускания, усиление потоотделения и ограничение белка в диете.

Г. Наас подчеркивал, что все эти действия не оказывали значимого эффекта [10, 11], а в некоторых случаях кровопускание противопоказано, так как усугубляет анемию и подавляет эритропоэз [11]. Он возвращается к старой идее очищения крови посредством диализа, методу, который он изучал в Страсбурге: «Исходя из представления, что уремия связана с накоплением веществ в норме, удаляемых с мочой, я предположил, что данные вещества можно удалить из крови посредством диализа; в связи с этим я пересмотрел мои предыдущие эксперименты по диализу, касающиеся метаболических исследований...» [11]. Г. Наас также отмечал преимущества предлагаемого им метода лечения диализом: «При использовании этого метода красные кровяные клетки, которые крайне важны для обеспечения респираторной функции, а также все белки крови сохраняются, а уремические токсины, содержащиеся в организме в повышенных количествах удаляются» [11].

Не имея доступа к последним научным публикациям из-за коммуникационных проблем, вызванных войной, Г. Наас не знал о работах таких ученых, как John Abel, Leonard Rowntree и В. Turner из фармакологической лаборатории университета Джона Хопкинса, Балтимор, США. Американцы были первыми учеными, реально применившими принцип диализа для удаления определенных веществ из крови живых животных: «...существуют многочисленные токсические состояния, при которых выделительные органы, в первую очередь почки, оказываются неспособными выводить из организма на должном уровне как собственные, так и поступившие извне вещества, присутствие которых в чрезмерных количествах несовместимо с жизнью. С целью обеспечения заместительной терапии таких угрожающих жизни состояний ... мы разработали метод, при котором кровь живых животных подвергается диализу экстракорпорально, а затем возвращается в естественное кровеносное русло без контакта с воздухом, что исключает инфицирование или возможность появления каких-либо изменений, угрожающих жизни больного» [2].

Ж. Abel с коллегами назвали метод «виводифузия», и описали его следующим образом:

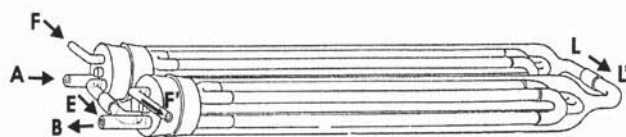


Рис. 1. «Искусственная почка» Джона Абеля (J.J. Abel и соавт. [2]). А – вход для крови, В – выход для крови, F – вход для диализирующего раствора, F' – выход для диализирующего раствора, Е – резиновый коннектор для трубок с кровью, LL' – резиновый коннектор для трубок с диализатом.

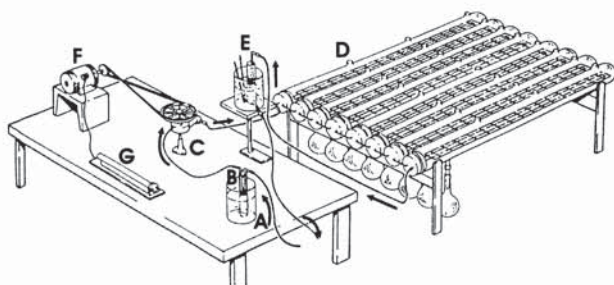


Рис. 2. «Kabinensystem» Георга Хааса (G. Haas [12]). А – магистраль для артериальной крови, В – контейнер для артериальной крови, С – трансфузионный насос по крови, D – батарея стеклянных цилиндров, содержащих U-образные коллоидные трубки, Е – контейнер для венозной крови, F – электромотор.

«Принцип метода заключается в подключении артерии животного посредством канюли к аппарату, состоящему из набора коллоидных трубок, погруженных в солевой раствор или сыворотку крови, и обеспечении возврата крови в организм с помощью другой канюли, соединенной с веной... Кровь, покидая артерию, течет внутри четко замкнутой системы и возвращается в организм в течение нескольких минут без контакта с воздушной средой, что исключает риск инфицирования. По мере движения крови по трубкам вещества, способные к диффузии, покидают кровь достаточно быстро через стенки трубок». В качестве антикоагулянта использовался гирудин. [2].

Вновь созданное устройство для очищения крови получило название «искусственная почка» [2]. Это было, по нашим данным, первое использование термина «искусственная почка», который не менялся все последующие годы вплоть до наших дней (рис. 1). J. Abel, L. Rowntree и V. Turner впервые продемонстрировали свой новый метод «выводиффузия» 10 ноября 1912 года в Балтиморе. В дальнейшем американцы представили свое изобретение в Лондоне и на конгрессе физиологов в Гронингене (Нидерланды) в 1913 году [2].

Работая большей частью на собаках, J. Abel с коллегами ни разу не применяли свою «искусственную почку» на человеке, несмотря на надежду использовать свой метод при

отравлениях и других состояниях, приводящих к острой почечной недостаточности.

В связи с началом Первой мировой войны резко снизился импорт пиявок как источника гирудина из Европы (Франция и Венгрия) и американские ученые вынуждены были прервать свои многообещающие исследования по методам очищения крови. Более чем 15 лет спустя J. Abel так комментировал эти события в письме к своему бывшему соратнику L. Rowntree: «...Я не переставая думал о том, как это несправедливо, что наша работа была прервана из-за прекращения поставок пиявок вследствие разразившейся Первой мировой войны...Я всегда был склонен считать, что данный метод (т.е. диализ) мог бы быть полезен в случаях острых отравлений ртутью. Если бы кровь могла бы очищаться каждый день или, по крайней мере, через день, то, возможно, удалось бы выводить больных из ступорозного и бессознательного состояний» [5].

Честь проведения первого сеанса диализа у человека принадлежит Georg Haas, который вернулся в 1919 году к гражданской медицинской деятельности в Гессене. Как отмечал он сам, ему удалось ознакомиться с работами трио из Балтимора (1924), а также с работами австрийского химика Fritz Pregl (1869 – 1930), лауреата Нобелевской премии за 1923 год, разработавшего метод по приготовлению мембран из коллодия [16]. Экспериментируя длительное время с различными типами мембран, G. Haas в итоге пришел к следующему заключению: «Я испытал различные типы диализаторов из разных материалов, мембраны животного и растительного происхождения, а также бумажные диализаторы. Наилучшие результаты были получены при использовании диализаторов из коллодия, что было связано с их структурой, диализными эффектами, безопасностью стерилизации и, что важно, возможностью получения диализаторов любой формы» [11]. По химической структуре коллодий (целлоидин) представляет собой тринитрат целлюлозы, эфир целлюлозы и азотной кислоты. Н. Brancnot, французский химик, впервые получил это вещество в 1833 году. Как упоминалось выше, W. Schumacher работал в основном с трубками из коллодия. Кроме того, И.И. Мечников, основоположник научных представлений о клеточном иммунитете, также использовал мембраны из коллодия в своих экспериментах по фагоцитозу в институте Пастера [20]. Таким образом коллодий доказал свою эффективность при исследованиях процессов

мембранной диффузии *in vitro* и в иммунологии. G. Haas сумел разработать диализатор с площадью мембраны 1512 – 2160 см². U-образная трубка из коллодия (общей длиной 120 см и объемом крови 110-120 мл) погружалась в ванну с диализатом (раствор Рингера или физиологический раствор), выполненную в виде стеклянного цилиндра [10,11]. G. Haas соорудил батарею из нескольких стеклянных контейнеров (рис. 2) с парными коллодиевыми диализирующими трубками и назвал свое устройство «Kabinensystem» [12,18,21].

Необходимо было решить проблему свертывания крови («Blutgerinsystem»). G. Haas протестировал многочисленные антикоагулянты, такие как пептоны, меланиновая кислота, неорганические соли, цитрат и другие, но все они обладали значительными токсическими эффектами и поэтому не использовались в дальнейших исследованиях. Вследствие многократных геморрагических летальных осложнений из-за использования неочищенного гирудина G. Haas был вынужден прекратить свои эксперименты на собаках (у кроликов подобные осложнения не выявлялись!). Только с момента появления на рынке очищенного гирудина G. Haas смог продолжить свою работу [9-11]. Большое влияние на него оказали работы Heinrich Necheles из Гамбурга и Georg Ganter (1885 – 1940) из Вюрцбурга. H. Necheles (1923) разработал полупроницаемые конические трубки, сделанные из брюшины животных, и провел диализ у собак с билатеральной нефрэктомией [5,18]. В 1923 году G. Ganter, еще один из зачинателей диализа, опубликовал свою классическую работу «Ueber die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blute durch Dialyse» («Удаление токсических веществ из крови с помощью диализа»), в которой описывал опыт использования брюшины в качестве диализной мембраны у морских свинок [7].

После проведения серии экспериментов на собаках G. Haas решает опробовать метод диализа у больных с терминальной уремией. Первый сеанс гемодиализа у человека фактически был проведен в октябре 1924 года [5,8,18,21]. В январе 1925 года в статье «Klinische Wochenschrift» G. Haas привел краткое описание первого в истории медицины сеанса диализа у человека [9]. Поскольку, как отмечалось в статье, первый сеанс диализа проводился с целью доказать надежность и безопасность метода, то продолжительность процедуры составила только около 15 минут. В качестве антикоагулянта использовался очищенный гирудин. С

помощью хирурга von der Hutten под местной анестезией были установлены две сосудистые канюли в *a. radialis* и *v. cubitalis sin.* Процедура прошла без осложнений. С помощью определения концентрации индикана в крови и в диализате G. Haas рассчитал объем очищенной крови, составивший 150 мл. Воодушевленный, он так заканчивал свою статью: «Таким образом, мы теперь с большой степенью уверенности можем сказать, что процедура очищения крови с помощью диализа достаточно безопасна для больного» [9].

В феврале 1925 года G. Haas проводит второй сеанс диализа у молодого пациента с терминальной почечной недостаточностью. Процедура продолжалась уже около 30 минут, в качестве антикоагулянта снова использовался гирудин [5,8,18]. В 1926 году G. Haas проводит еще четыре процедуры гемодиализа у разных пациентов. Вследствие токсических эффектов не свободного от примесей гирудина продолжительность процедуры приходилось ограничивать 30-60 минутами [5,8,18]. Во время проведения последних сеансов диализа G. Haas установил кровяной трансфузионный насос между артерией и диализатором для преодоления сопротивления тока крови по вене. Таким образом, G. Haas впервые применил прототип современного кровяного насоса [18,21].

В 1928 году G. Haas сообщает результаты трех сеансов очистки крови («Blutwaschungen») у двух пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Первому из них, мужчине весом 55 кг в очень тяжелом состоянии, несмотря на низкобелковую диету, диализ был проведен 13 января 1928 года. В качестве антикоагулянта впервые был использован только что появившийся гепарин. G. Haas провел так называемый фракционный диализ: у пациента забиралось 400 мл крови, проводилась гепаринизация (0,125 г гепарина в 20 мл физиологического раствора) и это количество крови циркулировало через диализатор в течение 30 минут. Для обеспечения экстракорпоральной циркуляции использовался кровяной трансфузионный насос. Искусственная почка представляла собой 3 стеклянных цилиндра, каждый из которых содержал U-образные коллодиевые трубки общей длиной 756 см и площадью поверхности 1512 см². Реинфузия крови происходила через кубитальную вену. Процедура повторялась 9 раз и общее количество удаленного остаточного азота составило 2,772 г [11].

G. Haas впервые обращает внимание на поразительный клинический эффект, продолжав-

шийся 6 дней после проведенного диализа: улучшилось самочувствие и настроение, исчезли рвота и головная боль, значительно улучшился аппетит [11]. Второму пациенту диализ был проведен 29 марта 1928 года и повторно 4 мая. Будучи проницательным клиницистом Г. Наас отметил снижение артериального давления и улучшение сердечного ритма в конце сеанса гемодиализа, а также временное уменьшение диуреза с 1000 – 1200 мл в сутки до сеанса гемодиализа до 500 мл в сутки после процедуры и предложил ряд объяснений наблюдаемых явлений [11].

Г. Наас также указал на уменьшение объема крови во время экстракорпоральной циркуляции и отметил потерю 100 мл воды с 400 – 500 мл крови за 30 минут гемодиализа. Данное явление объяснялось ультрафильтрацией за счет создания положительного давления в кровяной линии, а не осмотическими силами, поскольку в качестве диализирующего раствора использовался изотонический раствор Рингера. Далее Г. Наас рекомендует гемодиализ как метод лечения гипергидратированных пациентов с нефротическим синдромом [11]. В настоящее время гипергидратация, устойчивая к лечению обычными методами, является абсолютным показанием к незамедлительному проведению гемодиализа [14].

Обобщая те огромные трудности, с которыми ему пришлось столкнуться при проведении своих экспериментов, Г. Наас отмечал: «Я хотел бы сказать, что это был тернистый путь, поскольку, решив одну проблему, сразу сталкиваешься с новой...» [11]. Несмотря на трудности, автор заканчивал свою статью оптимистически: «Наш экспериментальный багаж невелик – только лишь три пробных сеанса гемодиализа, но это многообещающее начало, и, несмотря на ограниченное количество наблюдений, я уже с полной уверенностью могу сказать, что мы на верном пути и должны продолжить движение в выбранном направлении» [11].

К сожалению, новый метод лечения не нашел поддержки и понимания у виднейших немецких врачей, собравшихся на конгрессе в Висбадене: «удаление уремических токсинов не способно улучшить долгосрочный прогноз, так как не влияет на процессы сморщивания почек» [11]. Не найдя поддержки со стороны медицинского сообщества, Г. Наас был вынужден прервать свои многообещающие исследования в области диализа [8,18,20,21]. В одной из своих последних статей в 1952 году Г. Наас напоми-

нал медицинским кругам, что именно он, работая в Гессене, в Германии, впервые разработал и обосновал гемодиализ как новый терапевтический метод. Он также отмечал то огромное прогрессивное значение, которое имело внедрение в диализную практику новых диализных мембран, производимых из целлюлозы, и критически анализировал недостатки диализаторов из коллодия [13]. Как известно, William Thalhimer обнаружил, что так называемый целлофан, используемый при производстве колбас, может служить в качестве диализной мембраны. Его статья, опубликованная в 1938 году, содержала ссылки на работы Г. Наас [19].

В 1965 году, в Гессене, Georg Naas, был приглашен посетить только что оборудованный новый диализный центр в том же самом здании, где сорока годами ранее он выполнил первый в истории медицины сеанс гемодиализа у человека [21]. Его дело было продолжено...

Выражаю глубокую признательность моим коллегам 2-же Л. Стефановой и 2-же И. Тачевой за их дружескую поддержку и ободрение во время моих погружений в историю.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ламетри Ж. Человек – машина. - София: Наука и искусство, 1981. - С. 44-742.
2. Abel J.J., Rowentree L.G., Turner B.B. On the removal of diffusible substances from the circulation blood of living animals by dialysis // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1914. - Vol. 5. - P. 275-316.
3. Bright R. Tabular view of the morbid appearance in 100 cases connected with albuminous urine // Guy's Hospital Reports. - 1836. - P. 380-400.
4. Brown G., Moller S. Globaler Überblick über die im Jahre 2000 mit Nierenersatztherapie behandelten Patienten // Aktuelle Nephrologie (Fresenius). - 2001. - Bd. 34, N3. - S. 19-24.
5. Drukker W. Haemodialysis: a historical review // Replacement of renal function by dialysis (2nd ed.) / Ed. W. Drukker, F. Parson, J. Maher. - Boston: Martinus Nijhoff Publishers, 1983. - P. 3-52.
6. Fick A. Über Diffusion // Ann. Phys. Chem. - 1855. - Bd. 94. - S. 59-86.
7. Ganter G. Ueber die Beseitigung diffunder Stoffe aus dem Blute durch Dialyse // Münchener Med. Wochenschr. - 1923. - Bd. 70, N 50. - S. 1478.
8. Gottschalk C.W., Fellner S.K. History of the science of dialysis // Am. J. Nephrol. - 1997. - Vol. 17, N 3-4. - P. 289-298.
9. Haas G. Versuche der Blutwäsche am Lebenden mit Hilfe der Dialyse // Klin. Wochenschr. - 1925. - Bd. 4, N 1. - S. 13-14.
10. Haas G. Über Versuche der Blutwäsche am Lebenden mit Hilfe der Dialyse // Arch. Experiment. Pathol. Pharmacol. - 1926. - Vol. 116. - P. 158-172.
11. Haas G. Über Blutwäsche // Klin. Wochenschr. - 1928. - Bd. 7, N 29. - S. 1356-1362.
12. Haas G. Die Methoden der Blutwäsche // Abderhalden's Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. - 1935. - Bd. 8. - S. 717-755.
13. Haas G. Über die künstliche Niere // Dtsch. Med. Wochenschr. - 1952. - Bd. 77, N 52. - S. 1640-1641.
14. Man N.K., Zingraff J., Jungers P. Long-term hemodialysis. - Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1995. - P. 7-8.
15. Philippson P. Über die Verwendbarkeit der

Schilfschlauche zur Dialyse // Beitr. Chem. Physiol. Pathol.- 1902.- Bd. 1.- S. 80-82.

16. Pregl F. Beitrage zur Methodik des Dialysierverfahrens von E. Abderhalden // Fermentforschung.- 1914.- Bd. 1.- S. 7-12.

17. Sarre H. Klinik und Therapie der akuten diffusen Glomerulo-nephritis // Nierenkrankheiten /Ed. H. Sarre.- Stutgard: Georg Thieme Verlag, 1976.-S. 268-288

18. Seyffart G. Die erste Haemodialyse am Menschen (Georg Haas, 1886-1971) // Aktuelle Nephrologie (Fresenius). - 1988.- Bd. 21.-S. 337-341.

19. Thalhimer W. Experimental exchange transfusions for

reducing azothemia. Use of artificial kidney for this purpose // Proc. Soc. Exp. Biol. Med.- 1938.- Vol. 37.- P. 641-643

20. Vienken J., Diamantoglou M., Henne W., Nederlof B. Artificial dialysis membranes: From concept to large scale production // Am. J. Nephrol.- 1999.- Vol. 19.- P. 355-362.

21. Wize mann V., Benedium J. Nephrology Dialysis Transplantation 70th Anniversary of Haemodialysis – The pioneering contribution of Georg Haas (1886-1971) // Nephrol. Dial. Transplant.- 1994.- Vol.-9, N12.- P. 1829-1831.

Поступила в редакцию 17.03.2002 г.