

© С.В.Лашутин, 2004
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:92

С.В. Лашутин

МИРОВАЯ ИСТОРИЯ ГЕМОДИАЛИЗА

S.V. Lashutin

WORLD HISTORY OF HEMODIALYSIS

Клиника терапии и профзаболеваний им. Е.М. Тареева, Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Ключевые слова: почечная недостаточность, гемодиализ, история.

Key words: renal failure, hemodialysis, history.

История гемодиализа прошла долгий и трудный путь. Основные ее вехи мы постарались кратко суммировать в таблице.

В 1828 г. немецкий химик Вёлер (Wohler), учившийся у известного шведского химика Берцелиуса, синтезировал мочевины и описал ее молекулярную структуру [26], опровергнув господствующие в то время в философии взгляды о божественной природе органических веществ. Считалось, что только Бог мог создавать органические вещества, которые лежат в основе жизни. Вёлер получил органическое вещество – мочевины из двух неорганических веществ: аммония и углекислого газа.

В 1854 г. шотландский профессор химии Томас Грэхэм опубликовал свой труд «Осмотическая сила» [1], где впервые описал применение полупроницаемой мембраны из обработанного пергамента для разделения коллоидных и кристаллоидных растворов. Томас Грэхэм спроектировал диализатор в форме «обруча», экспериментально доказав законы диффузии и осмоса, ставшие классическими и заложившие основы современного диализа. Процесс диффузии кристаллоидов через пергаментную бумагу был назван *диализом* [2].

Кроме того, он описал взаимосвязь скорости диффузии растворенного вещества с размером его молекулы, показав, что чем больше молекула, тем медленнее скорость диффузии. Грэхэм предсказал, что некоторые из полученных им данных, особенно имеющие отношение к осмосу, найдут применение в медицине.

Следующим важнейшим этапом в истории развития гемодиализа является создание первого устройства для удаления растворенных в крови животных веществ через полупроницаемую мембрану в фармакологической лаборатории Медицинской школы Джона Хопкинса в Балтиморе спустя почти 50 лет.

Джон Джекоб Абель и его коллеги Раунтри (Rowntree) и Тёнер (Turner) [3] проводили экспериментальные исследования на нефрэктомизированных собаках при помощи своего аппарата «vividiffusion», который они называли *искусственной почкой*. Они показали, что с его помощью у животных могли быть удалены существенные количества небелкового азота. Однако площадь диализирующей поверхности (0,32 м²) в их аппарате была небольшой и недостаточной для применения у человека.

Абель использовал в качестве противосвертывающего средства гирудин, который он получал по собственной методике разрушением головок пиявок.

Первый клинический гемодиализ больному уремией выполнил врач из Германии Джордж Хаас [5] в октябре 1924 г. В качестве антикоагулянта он использовал очищенную форму гирудина, антигенные свойства которого не позволили проводить процедуры более 30–60 минут.

В 1925 г. Хаас после многих неудач смог проинформировать свою первую партию гепарина, внимание к которому привлекла работа американских профессоров Ховелла и Холта (1918)* [27]. В экспериментах на животных Хаас выявил высокую эффективность гепарина и в 1927 г. впервые использовал его в лечении больного гемодиализом.

Таким образом, Хаас впервые сложил все части вместе. Он разработал диализатор с большой поверхностью мембраны (1,5–2,1 м²), нашел рабочую мембрану с адекватным распределением крови, стал применять насос по крови и очищенную форму гепарина.

* Первооткрывателем гепарина является молодой американский студент – медик из Бостона Джей Маклин, работавший в физиологической лаборатории госпиталя Джона Хопкинса в Балтиморе, который экстрагировал гепарин из печени собак и первым описал его антикоагулянтные свойства [4].

История гемодиализа

1854	Томас Грэхэм (Thomas Graham)	Определение законов диффузии и осмоса [1], термин «диализ» [2]
1913	Джон Джекоб Абель (John Jacob Abel)	Первый экспериментальный гемодиализ (на собаках) [3], термин «искусственная почка»
1916	Джей Маклин (Jay McLean)	Открытие гепарина [4]
1924	Джордж Хаас (George Haas)	Первый клинический гемодиализ (больной с уремией) [5]
1943	Вильям Кольф (Willem Kolff)	Первый аппарат «Искусственная почка», пригодный для клинического применения [6,7]
1945		Первый больной, спасенный благодаря гемодиализу [8]
1946	Нильс Олваль (Nils Alwall)	Первое руководство по гемодиализу [9]
1946		Первый диализатор с контролируемой ультрафильтрацией [10,11]
1960	Фредерик Киил (Frederik Kiil)	Первый эффективный и надежный диализатор [12]
1960	Белдинг Скрибнер (Belding Scribner)	Тефлоновый а/в шунт Скрибнера–Квинтона [13]
1964	Альберт Бэбб (Albert Babb)	Начало хронического гемодиализа [14]
1964	Чарльз Мион (Charles Mion)	Центральная распределительная система [15], диализный концентрат [16]
1964		Ацетатный гемодиализ [17]
1966	Джеймс Чимино (James Cimino)	EDTA – Европейская Ассоциация диализа и трансплантации [18]
1966	Ричард Стюарт (Richard Stewart)	Артериовенозная фистула [19,20]
1967	США	Капиллярный диализатор [21]
1973		Закон по финансированию диализной программы через систему социального обеспечения [22]
1982		Вакцина против гепатита В
1985	Джозеф Эшбах (Joseph W Eschbach)	Начало применения ЭПО [23]
1985	Франк Готч (Frank Gotch) и Джон Сарджент (John Sargent)	Оценка адекватности диализа (Kt/V) [24]
1997	США	Практические рекомендации NKF-DOQI [25]

К сожалению, эти ранние технические успехи в лечении больных с почечной недостаточностью оставались незамеченными, пока более поздняя работа Вильяма Кольфа снова не доказала, что диализ был жизнесохраняющей формой лечения больных, страдающих от почечной недостаточности. К этому времени произошли и другие перемены, способствовавшие дальнейшему развитию гемодиализа: промышленное производство гепарина (1933 г.) и эффективных целлофановых мембран (1935 г.).

В 1937 г. Вильям Толхаймер из Нью-Йорка опубликовал результаты своих экспериментов у нефрэктомизированных собак [28]. Толхаймер заинтересовался проблемой искусственной почки, будучи студентом Абеля в Университете Джона Хопкинса. Он модернизировал устройство Абеля, заменив коллодиевую мембрану доступной и эффективной целлофановой мембраной. В качестве антикоагулянта использовался гепарин. Недостатком была малая площадь поверхности мембраны.

Молодой врач Вильям Кольф, работавший в Гронингенском университете (Голландия), начал экспериментировать с первыми собственными конструкциями аппарата «Искусственная почка» еще до начала Второй мировой войны. Им двигало глубокое потрясение от смерти 22-летнего сына фермера с уремией, которого он лечил в начале своей медицинской практики.

К 1943 г. Кольф совместно с Берком [6] создал аппарат с большой поверхностью мембраны, пригодный для клинического применения. Аппарат представлял собой цилиндрический барабан, на

который наматывали целлофановую трубку длиной 30–40 м. Нижняя часть вращающегося в горизонтальной плоскости барабана погружалась в стационарный резервуар, содержащий 70 л (позднее 100 л) диализующего раствора.

С 17 марта 1943 г. по 27 июля 1944 г. на его аппарате лечилось 15 больных, и только один выжил. Это был мужчина, леченный сульфаниламидами от долевой пневмонии. Анурия на фоне лечения сульфаниламидами была в то время частым осложнением. Больному проведена одна процедура гемодиализа со снижением мочевины крови от 220 до 102 мг%. На следующий день мочеточники больного были разблокированы от сульфаниламидных кристаллов, и у больного восстановился диурез. Сам Кольф считал, что применение искусственной почки не было определяющим фактором в выздоровлении этого больного.

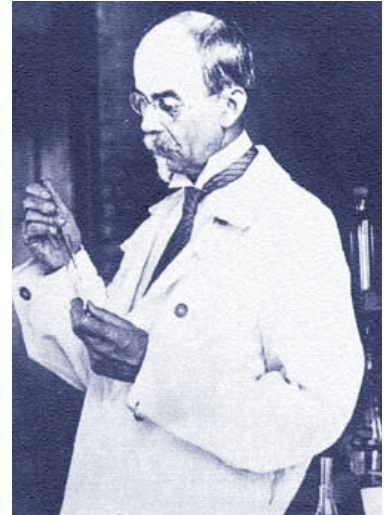
Поэтому первой больной, которая выжила благодаря лечению искусственной почкой, считается пациент №17 – 67-летняя женщина, поступившая 3 сентября 1945 г. с ОПН, также, вероятно, вызванной сульфаниламидами, назначенными ей по поводу холецистита. Состояние ее прогрессивно ухудшалось. Уровень мочевины крови увеличился от 200 до 400 мг%. Гемодиализ продолжался 11 часов. Кольфу удалось вывести больную из уремической комы. Функция почек восстановилась, и больная осталась в живых. 11 сентября 1945 г. Кольф смог продемонстрировать, что его устройство эффективно для лечения больных с ОПН. Это было критической вехой в развитии гемодиализа, потому что впервые был осознан ее спасительный потенциал.



Немецкий химик Вёлер



Томас Грэхэм (1805–1869)



Джон Джекоб Абель (1857–1938)

В 1946 г. Кольф издал свой классический труд «Новые пути лечения уремии» [9], ставший первым в мире руководством по лечению больных гемодиализом.

В то же время (1945) группа исследователей в Швеции, возглавляемая Нильсом Олвалем, начала гемодиализ на почке вертикального барабанного типа [10,11]. Некоторые уникальные технические концепции устройства Олваля позволили преодолеть многие из проблем системы Кольфа. Устройство Олваля позволяло выполнять ультрафильтрацию как за счет положительного давления со стороны крови, так и отрицательного давления со стороны диализата. Клинический диализ в Швеции был начат в 1946 г. [29].

С 1948 г. Олваль начал эксперименты на кроликах по разработке «приживаемых» катетеров [30]. Он первым описал технику артериовенозного шунтирования, но выбор материалов (стеклянные канюли) не обеспечивал длительного функционирования сосудистого доступа.

Работы Кольфа и Олваля стимулировали появление диализных бригад, а также разработку и промышленное производство аппаратов «искусственная почка» (АИП) во всем мире.

Во время войны в Корее в 1952 г. широко использовались АИП Кольфа–Бригэма (Kolff–Brigham). Военный врач, полковник Поль Тешан (Paul Teschan) столкнулся с проблемой гиперкалиемии у тяжелораненых солдат, которым проводились массивные заместительные переливания крови. Применение гемодиализа оказалось успешным, множество врачей узнали об искусственной почке и были обучены работе на ней.

Слабым местом оставалось устройство диализатора (большой объем заполнения, трудности сборки, постоянные просачивания крови во время процедуры). Эти проблемы были решены в норвежской университетской клинике в Осло (1960) доктором Фредериком Киилом [12], который модернизировал диализатор Скеггса–Леонардса. Его



Джордж Хаас (1886–1971)



Вильям Кольф



Нильс Олваль (1904–1986)



Белдинг Скрибнер

устройство обеспечивало большую рабочую поверхность, уменьшился объем заполнения кровью. В результате замены целлюлозно-ацетатной мембраны на купрофановую возросла эффективность диализатора. Он стал легким в обращении, не требовал насоса по крови.

Белдинг Скрибнер, посетив Европу, натолкнулся на один из диализаторов Киила и купил его за 1000 \$. Возвратившись в Сиэтл с устройством, ему удалось за 6 месяцев воспроизвести первый диализатор Киила, который не пропускал и не шунтировал кровь из одной дорожки крови в другую. Важнейшим усовершенствованием было дальнейшее уменьшение объема заполнения кровью за счет сокращения количества секций диализатора до двух (в оригинальной модели было 4 секции) и некоторого изменения геометрии потока диализирующего раствора.

Началом хронического гемодиализа считают 1960 г. Это стало возможным благодаря тому, что Белдингу Скрибнеру и Вейну Квинтону удалось решить проблему долговременного сосудистого доступа. 10 апреля 1960 г. на чикагской встрече ASAO Квинтон (Quinton), Диллард (Dillard) и Скрибнер [13] впервые сообщили об устройстве, позволившем проводить повторные процедуры гемодиализа больным с ХПН. Две канюли из тонкостенных тефлоновых трубок имплантировались в лучевую артерию и подкожную вену (v. Cephalica) в нижней части предплечья. Наружные концы шунта соединялись изогнутой тефлоновой байпасной трубкой.

Клайд Шилдс (Clyde Shields), 39-летний машинист, поступил в центр острого гемодиализа Вашингтонского университета с прогрессирующей почечной недостаточностью. 9 марта 1960 г. ему был установлен артериовенозный шунт, и он стал первым больным, которого лечили хроническим

гемодиализом. Вторым больным был Харви Гендри (Harvey Gentry), 23-летний продавец обуви. Артериовенозный шунт ему имплантировали 23 марта 1960 г. Результаты лечения обоих больных оказались успешными. Они были полностью реабилитированными хроническими диализными больными.

Клайд Шилдс прожил более 11 лет на интермиттирующем гемодиализе и умер в 1971 г. в возрасте 50 лет от инфаркта миокарда. Харви Гендри в 1968 г. была произведена пересадка почки от матери и он умер, играя в гольф, от инфаркта миокарда в 1987 г., спустя 27 лет от начала лечения [31].

Рост популяции хронических диализных больных стимулировал поиск и разработку более простых и дешевых АИП и вспомогательного оборудования. В 1964 г. в Вашингтонском университете в Сиэтле были решены еще две крупные проблемы, что способствовало последующему быстрому распространению хронического гемодиализа во всем мире.

Биоинженер Бэбб с коллегами [15,16] разработал концепцию пропорционального смешивания концентрированных диализных растворов с водой. Была создана система централизованного приготовления диализирующего раствора из концентрата. Эта система была рассчитана на 10 диализных мест. Она имела 3 пропорциональных насоса, в том числе и для бикарбонатного концентрата, необходимость в котором отпала после разработок Миона и соавторов [17]. Система обеспечивала смешивание концентрата с водой в соотношении 1:34. Применявшаяся ранее скорость подачи диализирующего раствора (2 л/мин) была уменьшена до 500 мл/мин.

Тем не менее оставались проблемы, связанные с преципитацией карбоната кальция и магния. Мион и соавторы [17] предложили заменить бикарбонатный диализирующий раствор ацетатным для решения этой проблемы. Это предложение базировалось на открытии 1949 г., сделанном Mudge, Manning и Gilman [32], что ацетат натрия может быть источником оснований. Ацетат стал стандартом и продолжал использоваться до середины – конца 70-х годов.

В те же годы Бэббом и соавторами была сконструирована мини-система для домашнего диализа. Эта система использовала пропорциональное разведение концентрата для индивидуальных машин, что позднее стало прототипом прикроватных диализных систем, используемых сейчас во всем мире. Интересно, что эти аппараты позднее вернулись в больницы, так как обеспечивали мониторинг диализных параметров и позволяли подбирать

состав диализата для потребностей отдельных больных – преимущество, недоступное для центральных систем.

Заметную роль в развитии диализа играли ASAIO – Американское Общество искусственных внутренних органов (первая конференция в июне 1955 г.) [33] и EDTA – Европейская Ассоциация диализа и трансплантации (сентябрь 1964 г.) [18]. Эти организации позволяли специалистам встречаться, представлять и обсуждать результаты своих исследований и клинических экспериментов.

Одна из наиболее важных прогрессивных разработок в развитии хронического диализа была сделана доктором Джеком Чимино совместно с Майком Бресчия (Mike Brescia), Кеном Эппелом (Ken Appel) [19,20]. В 1964 г. он выполнил первый диализ, используя артериализированную вену. Появилась и стала широко использоваться артерио-венозная фистула, которая помогла расширить интерес к хроническому диализу.

В 1956 г. молодой врач из Мичиганского университета Ричард Стюарт [21] увлекся разработкой половолоконных (так называемых «капиллярных») диализаторов. Потребовалось 11 лет, пока первые диализаторы стали доступны для тестирования.

Важной вехой в ускорении дальнейшего развития гемодиализа стало принятие в 1973 г. в США закона по финансированию диализной программы через систему Социального обеспечения [22]. С появлением адекватного финансирования центры начали расширяться и открываться повсюду в Соединенных Штатах. Кроме того, другие страны начали принимать подобные программы.

В середине 60-х был открыт австралийский антиген, а в 1977 г. Мартин Фэверо (Martin Favero), руководитель Центра контроля и предупреждения заболеваний в США, с соавторами опубликовал набор рекомендаций по предупреждению гепатита В на гемодиализе. Суть рекомендаций: тестирование всех больных на поверхностный антиген В и в случае его обнаружения проведение таким больным процедур гемодиализа на отдельных машинах и с отдельным персоналом, а также тщательная очистка и дезинфекция поверхностей оборудования. Результаты были ошеломляющими, охват гепатитом В среди больных и персонала снизился десятикратно. Это было обусловлено как выполнением рекомендаций, так и доступностью с 1982 г. вакцины против гепатита В. Нефрологические медсестры более, чем какая-либо другая группа в диализном сообществе, были «командос» инфекционного контроля [34].

В середине 70-х использование диализаторов с большой поверхностью увеличило ацетатную на-

грузку на больных. Это привело к увеличению гемодинамических осложнений во время гемодиализа и последующему возврату бикарбонатного диализа с отдельными пропорциональными насосами.

Основная литература по истории гемодиализа

• А.Я. Пытель, С.Д. Голигорский, М.Д. Джавад-Заде и Н.А. Лопаткин. Искусственная почка и ее клиническое применение (под редакцией и с предисловием проф. А. Я. Пытеля). М., Медгиз, 1961, 292 стр.

• W Drukker. Haemodialysis: a historical review. In: Maher JF, ed. *Replacement of renal function by dialysis: a textbook of dialysis*, third edition – updated and enlarged, 1989; 20-86.

• PT McBride. The development of hemodialysis and peritoneal dialysis. In: Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE, eds. *Clinical dialysis*. – 3rd ed., 1995; 1-25.

• CM Kjellstrand. Early History of Dialysis: Men and Ideas. Part One and part Two. May 13, 1997. <http://www.hdcn.com>

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Graham T. Osmotic force. *Philos Trans R Soc Lond* 1854; 144: 177-228
- Graham T. Liquid diffusion applied to analysis. *Phil Trans Roy Soc London* 1861: 151- 183
- Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. On the removal of diffusible substances from the circulating blood by means of dialysis. *Trans Assoc Am Physicians* 1913; 28: 51
- McLean J. The thromboplastic action of cephalin, 1916
- Haas G. Versuche der Blutauswaschung am Lebenden mit Hilfe der Dialyse. *Klin Wochenschr* 1925; 4: 13
- Kolff WJ, Berk HThJ. De kunstmatige nier: een dialysator met groot oppervlak. *Ned Tijdschr Geneesk* 1943; 87: 1684
- Kolff WJ, Berk HThJ, ter Welle M et al. De kunstmatige nier: een dialysator met groot oppervlak. *Geneesk Gids* 1943; 21: 409
- Kolff WJ. De Kunstmatige Nier, MD Thesis, University of Groningen, The Netherlands, Kampen, JH Kok NV, 1946
- Kolff W. *New ways of treating uremia*. J.A. Churchill, London, 1946
- Alwall N. On the artificial kidney. I. Apparatus for dialysis of blood in vivo. *Acta Med Scand* 1947; 128: 317
- Alwall N, Norviit L. On the artificial kidney. II. The effectivity of the apparatus. *Acta Med Scand [Suppl]* 1947; 196: 250
- Kiil F (Amundsen B). Development of a parallel flow artificial kidney in plastics. *Acta Chir Scand* 1960; [Suppl] 253: 142
- Quinton W, Dillard D, Scribner BH. Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1960; 6: 104
- Scribner BH, Buri R, Caner JEZ et al. The treatment of chronic uremia by means of intermittent dialysis: a preliminary report. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1960; 6: 114
- Grimsrud L, Cole JJ, Lehman GA et al. A central system for the continuous preparation and distribution of hemodialysis fluid. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1964; 10: 107
- Babb A, Grimsrud L, Bell R, Layno S. Engineering aspects of artificial kidney streams. In: *Chemical Engineering in Medicine and Biology*. NY: Plenum, New York, 1967; 389-331
- Mion CM, Hegstrom RM, Boen ST, Scribner BH. Substitution of sodium acetate for bicarbonate in the bath fluid

- for hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1964; 10: 110
18. Drukker W. The birth of the EDTA revisited. *Nieren und Hochdruckkrankheiten* 1986; 15: 309
 19. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 1966; 275:1089
 20. Cimino J, Brescia M, Alvrdy R. Simpler venipuncture for hemodialysis. *N Engl J Med* 1967;276: 609-609
 21. Stewart R, Cerny J, Henry M. The capillary «kidney» preliminary report. *Univ Michigan Med Center J* 1964; 30: 116-118
 22. PT McBride. The development of hemodialysis and peritoneal dialysis. In: Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE, eds. *Clinical dialysis*, 3rd ed. 1995: 1-25
 23. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *New Engl J Med* 1987; 316: 73-78
 24. Gotch F, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28:526
 25. New York, National Kidney Foundation, 1997. NKF DOQI Clinical Practice Guidelines, Executive Summaries
 26. Wohler F. Ueber kunstliche Bildung des Harnstoffs. *Annalen der Physik Series 2. (Poggendorff's Annalae)* 1828; 12: 253-256
 27. Howell WH, Holt LE. Two new factors in blood coagulation – heparin and pro-antithrombin. 1918
 28. Thalhimer W. Experimental exchange transfusion for reducing azotemia. Use of the artificial kidney for this purpose. *Proc Soc Exp Biol Med* 1937; 37: 641
 29. Alwall N. Therapeutic and diagnostic problems in severe renal failure. *Scandinavian University Books*, Stockholm, 1963; 2
 30. Alwall N. On the artificial kidney. *Acta Med Scand* 1949; 133: 397-398
 31. W Drukker. Haemodialysis: a historical review. In: Maher JF, ed. *Replacement of renal function by dialysis: a textbook of dialysis*. Third edition – updated and enlarged. 1989; 20-86
 32. Mudge GH, Manning JA, Gilman A. Sodium acetate as a source of fixed base. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 71: 136
 33. Salisbury PF. History of the American Society for Artificial Internal Organs. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1960; 6: 11
 34. Favero MS. Infection control. *Dial & Transplant* 1996; 25: 699-702

Поступила в редакцию 28.05.2004 г.