

УДК 616.61-036.12-78 : 615.849.11]-036.8

## АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ В КОМПЛЕКСЕ С МАГНИТНОЙ ОБРАБОТКОЙ КРОВИ

С.А. Савостьяник<sup>1</sup>; В.В. Спас<sup>2</sup>, д.м.н., профессор;Р.Э. Якубцевич<sup>2</sup>, к.м.н., доцент

1 - УЗ «Гродненская областная клиническая больница»

2 - УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В результате проведенного в течение 59 месяцев открытого рандомизированного исследования (68 пациентов основной и 62 больных контрольной групп) установлено снижение частоты и тяжести осложнений у гемодиализных больных, статистически значимое снижение летальности (13,2/100 пациенто-лет – в контрольной и 6,4/100 пациенто-лет – в основной группах) и повышение выживаемости (на момент окончания исследования  $0,58 \pm 0,09$  (58%) – в контрольной и  $0,72 \pm 0,08$  (72%) – в основной группах,  $p=0,011$ ) пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек при включении в комплекс терапии периодических курсов (по 6 процедур) экстракорпоральной магнитной обработки крови.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, гемодиализ, магнитная обработка крови, выживаемость, летальность.

A 59-month open randomised study (main group - 68 patients, controls 62 patients) showed decrease in frequency and severity of complications in haemodialysis patients, statistically significant decrease in lethality (controls - 13.2/patient-years, main group - 6.4/100 patient-years) as well as increase in survival of patients with end stage of chronic kidney disease (by the end of the study: controls -  $0.58 \pm 0.09$  (58%), main group -  $0.72 \pm 0.08$  (72%),  $p=0.011$ ) in complex therapy by periodic courses (6 procedures) of extracorporeal autohemomagnetic therapy.

**Key words:** chronic kidney disease, haemodialysis, autohemomagnetic therapy, survival, mortality.

Количество больных, нуждающихся в почечно-заместительной терапии (ПЗТ), неуклонно растет во всех странах мира: жизнь более 1,6 миллиона человек зависит от доступного и качественного проведения ПЗТ. Около 2/3 таких пациентов получают терапию в виде программного гемодиализа (ПГД), как самостоятельного пожизненного метода лечения, так и для временного поддержания гомеостаза в течение претрансплантационного периода. Ежегодно в мире на ПЗТ расходуется около 110 млрд \$ [4]. Рост частоты терминальной стадии хронической болезни почек (тХБП, ХБП V ст.) превратился в серьезную социально-экономическую и медицинскую проблему. Так, в течение 2010 года в РБ пролечено ПГД 2370 пациентов с тХБП, средний возраст которых составил 54 года (Калачик О.В., 2011). При этом ожидаемый годовой прирост больных с ХБП V ст. в РБ – около 15-18% [2]. В прошлое ушло представление об однозначно неблагоприятном прогнозе для жизни, неизбежном характере инвалидизации при ХБП V ст. Пришло понимание того, что в ходе проведения ПГД важно не только продлить жизнь больному, но и обеспечить ее высокое качество, которое возможно лишь при минимальном риске осложнений, сопряженных с ПЗТ. Несмотря на прогресс в техническом обеспечении, возможность использовать в лечении препараты эритропозтина (ЭПО), железа, комплексы витаминов и др., летальность больных, находящихся на ПГД, значительно выше показателей в общей популяции [1, 8, 9]. Показатели годичной летальности пациентов на ПГД составляют 6,6-21,7% в разных странах мира [7, 9]. По данным регистров различных стран, ведущей причиной смерти больных на ПГД являются сердечно-сосудистые заболевания, на долю которых приходится 36-48% всех смертей. Различия в уровнях летальности от сердечно-сосудистой патологии в общей популяции и у больных на ПГД достигают более чем стократных значений в молодом возрасте, с увеличением возраста этот разрыв по-

степенно уменьшается до пятикратного [11]. Столь высокие значения летальности от сердечно-сосудистой патологии у больных на ПГД не могут быть объяснены факторами риска, характерными для больных общей популяции [8]. Среди факторов риска, ведущих к развитию осложнений и высокой летальности у гемодиализных пациентов, отклонения, ассоциированные с уремическим эндотоксикозом: артериальная гипертензия, анемия, интоксикация продуктами почечной экскреции, метаболический ацидоз и т.п. Кроме того, сам метод ПГД, помимо своей неоспоримой значимости в лечении пациентов с тХБП, сопряжен с некоторыми негативными явлениями, связанными с недостаточной биосовместимостью материала экстракорпорального контура и дополнительной гемодинамической нагрузкой, что провоцирует патофизиологические сдвиги, характерные для реакции стресса [5].

Перспективным является поиск дополнительных возможностей, позволяющих повысить эффективность ПГД, снизить дозировки дорогостоящих ЭПО-, фосфорсвязывающих, нормализующих нутритивный статус препаратов, и, следовательно, уменьшить инвалидизацию и социальную дезадаптацию диализных больных. Магнитная обработка крови (МОК) не применялась ранее для лечения больных с тХБП. Убедительный положительный эффект МОК достигнут при ишемической болезни сердца и мозга, сосудистых поражениях конечностей (в том числе при сахарном диабете), ревматоидном артрите, острых отравлениях, РДСВ у септических больных, тяжелых ЧМТ, при противотромботической профилактике у беременных и т.д. вследствие нормализующего влияния переменного магнитного поля на деформируемость эритроцитов, реологические свойства крови, процессы естественной детоксикации, гемодинамику, кислородный статус крови [12]. Указанные эффекты, многократно подтвержденные в эксперименте *in vitro* и *in vivo*, позволили

предположить позитивное влияние переменного магнитного поля на показатели гомеостаза и конечные результаты лечения у пациентов на ПГД.

### Материалы и методы

В проспективное открытое рандомизированное исследование (в течение 59 месяцев) были включены 130 пациентов (из них 68 – женщины, 62 – мужчины), получающих ПГД (12-13,5 час/нед) в отделении гемодиализа с экстракорпоральными методами детоксикации УЗ «Гродненская областная клиническая больница». Исходными заболеваниями были: гломерулярные болезни почек, тубулоинтерстициальный нефрит, сахарный диабет, поликистоз почек, врожденные аномалии мочевыводящих путей. Распределение больных по группам проводилось согласно компьютерной программе-генератору случайных чисел. Основная группа (n=68) включала больных, которые, наряду с диализотерапией, параллельно получали курсы МОК (по 6 процедур в течение курса) с периодичностью 1 курс в полугодие. Контрольную группу (n=62) составили гемодиализные пациенты, не получавшие МОК. Средний возраст больных основной группы был 50,6±13,4 года, контрольной – 52,8±12,2 года; стаж диализотерапии составлял, соответственно: 45,0 (16,5-79,0) и 33,0 (14,0-73,0) месяца. Пациенты обеих групп получали трижды в неделю бикарбонатный ГД по артерио-венозному варианту на аппаратах «Fresenius 4008В» (Германия) с использованием полисульфоновых мембран («Fresenius», Беларусь-Германия). Скорость кровотока (260-300 мл/мин) и диализирующего раствора (500 мл/мин), продолжительность сеанса ПГД (240-270 мин), тип и площадь диализирующих мембран, антикоагулянтная поддержка оставались неизменными в течение периода наблюдения. Пациенты лечились амбулаторно, не имели декомпенсированных диализных и уремических осложнений. Обеспеченная доза диализа на старте исследования определялась показателем Kt/V. Исходные значения последнего у больных основной (1,22±0,24) и контрольной (1,23±0,27) групп значимо не отличались (p=0,834).

Для проведения процедуры МОК кровь из порта возвратной кровопроводящей диализной магистрали самостоятельно забирали посредством инфузионно-трансфузионной системы во флакон с 100 мл физиологического раствора. Объем облучаемой переменным магнитным полем крови составлял 6,0±0,2 мл/кг массы тела больного. Кровь обрабатывали в момент ее инфузии в порт приносящей магистрали контура во второй половине планового сеанса ПГД. В это время в течение 30 минут на индуктор аппарата INemoSPOKI (ОДО «Магномед», РБ) подавался пульсирующий ток с частотой 10 Гц. Каждый импульс характеризовался изменением тока по частоте от 60 до 200 Гц. Магнитная индукция, создаваемая аппаратом между полюсами индуктора, составляла 140±10 мТл.

Для оценки долговременного прогноза больных использовался индекс коморбидности Charlson, который показал наилучшую прогностическую ценность при анализе выживаемости больных на ПГД [1, 6, 7, 10]. Упомянутый индекс представляет собой балльную систему оценки возраста, наличия определенных сопутствующих заболеваний и применяется для прогнозирования исхода больных с длительными сроками наблюдения.

Цензурированные данные описаны функцией выживания, оцененными с помощью метода Каплана-Мейера [1, 3]. При расчете выживаемости конечной точкой наблюдения была смерть. Пациенты цензурировались при переходе на другой вид диализа, трансплантации донорской почки, выбытии из-под наблюдения в другой

диализный центр и по окончании исследования. Статистическую обработку полученного материала, а также его графическое представление проводили с помощью программы STATISTICA for Windows (версия 6.0). Принятый уровень значимости p – 5%. Показатель летальности рассчитывался как в процентном отношении, так и способом определения количества умерших больных в пересчете на суммарный срок наблюдения [1].

### Результаты исследования

Индекс коморбидности Charlson на момент начала исследования не имел статистически значимых отличий в основной (4,40±1,78 балла) и контрольной (4,40±1,43 балла) группах (p=0,983). При завершении наблюдения в течение 59 месяцев индекс Charlson имел лишь тенденцию к повышению до 4,47±1,87 балла у пациентов основной группы (p=0,058). У больных группы контроля увеличение данного индекса до 4,79±1,72 балла было высоко статистически значимым (p<0,01). Повышение анализируемого показателя объяснялось появлением осложнений сопутствующих хронических заболеваний, прогрессированием последних или приобретением новой сопутствующей патологии. Так, за время наблюдения зарегистрировано 31 случай стационарного лечения гемодиализных больных группы с использованием МОК (397 койко-дней), а пациенты контрольной группы лечились стационарно 57 раз (698 койко-дней).

По литературным данным, на осложнения, ассоциированные с артериовенозной фистулой (АВФ), приходится 25 % всех дней госпитализации и 50 % стоимости пребывания больных в стационаре. Расходы на лечение этих осложнений достигают 17 % от общей стоимости пребывания больных на ПГД [1, 4, 9]. Прекращение функционирования АВФ в 80 % обусловлено ее необратимым тромбозом и в 15-20 % – инфицированием и другими причинами. У больных контрольной группы за время наблюдения зафиксировано 18 случаев тромбоза нативной АВФ (сосудистого протеза) (190 койко-дней стационарного лечения). В то время как пациенты с периодическим применением МОК лечились по поводу этого осложнения 10 раз (123 койко-дня). Кроме того, у больных группы контроля присутствовали тромбогенные осложнения другой локализации: тромбозы центральной вены сетчатки и мезентериальных сосудов, ишемический инсульт. Выраженное снижение частоты тромбогенных осложнений в основной группе подтверждает позитивное влияние МОК, связанное с нивелированием причин данной группы осложнений: активации системы гемостаза в сочетании с агрегацией кровяных клеток при повторяющихся стресс-реакциях нейроэндокринной системы в ходе процедур ПГД, нарушений гемодинамики и реологических свойств крови, изменений ее вязкости, воспалительных и дистрофических изменений стенок кровеносных сосудов.

В то же время отмечалась более частая встречаемость кровотечений различной локализации у больных контрольной группы (по 3 случая желудочно-кишечных и маточных кровотечений, 1 – геморроидальное, 1 – геморрагический инсульт) в сравнении с основной (1 случай желудочно-кишечного кровотечения), что может быть связано с нормализующим влиянием МОК на уровень до-, интра- и постдиализного АД, на число тромбоцитов при исходной гепарининдуцированной тромбоцитопении и длительно диализирующихся больных, нивелированием стрессорного влияния самой процедуры ПГД.

Основными причинами смерти больных, находящихся на ПГД, являются, как упоминалось, сердечная недо-

статочность, инфаркт миокарда, аритмии, вызывающие внезапную смерть, сосудистые поражения ЦНС [1, 2, 4, 9]. Эта же патология являлась наиболее частой причиной госпитализации больных: так, стационарное лечение сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов контрольной группы составило 14 случаев (171 койко-день), в группе с применением МОК – 9 (117 койко-дней). Более оптимальная коррекция анемического синдрома, стабилизация АД, устранение склонности к гиперкоагуляции, нивелирование системного влияния хронического воспаления и стресс-реакции нейроэндокринной системы, улучшение показателей адекватности ПГД и липидного обмена совместно могли обеспечить более редкое стационарное лечение сердечно-сосудистых осложнений.

К числу наиболее важных показателей, характеризующих клиническую значимость эффекта комплексного лечения МОК и ПГД больных с ХБП V стадии, относились летальность и выживаемость. За время наблюдения умерли 23 больных из 130 (9 – из группы МОК, 14 – из группы контроля). Таким образом, летальность в процентах составила: в группе МОК – 13,2% (9/68), в группе контроля – 22,6% (14/62). Однако реальную картину летальности у больных на ПЗТ более точно отражает показатель, рассчитываемый способом определения количества умерших больных в пересчете на суммарный срок их наблюдения, т.е. количество умерших пациентов на 100 пациенто-лет наблюдения [1]. Суммарный срок наблюдения больных основной группы составил 1678 месяцев (139,8 года), больных группы контроля – 1270 месяцев (106,4 года). Таким образом, летальность в пересчете на 100 пациенто-лет среди больных группы с применением МОК составила 6,4/100 пациенто-лет, а в контрольной группе – 13,2/100 пациенто-лет.

Анализ точных интервалов времени до наступления определенного исхода в каждом наблюдении позволил изучить выживаемость больных в обеих группах [1, 3]: дана оценка вероятности того, что больной останется живым к концу наблюдения после начала исследования (рис. 1). Количество больных на старте наблюдения принималось за 100%. Каждая «ступень» на кривой выживаемости отражала смерть пациента, после чего процент выживших больных на графике уменьшался.

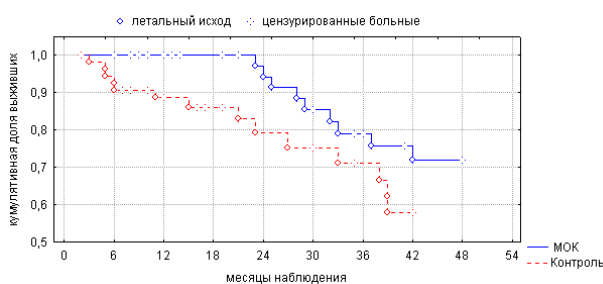


Рисунок 1 – Кривые выживаемости Каплана-Мейера в группах

Так, функция выживания в основной группе не уменьшалась на начальном участке времени по сравнению с контрольной группой: пациенты получавшие периодические курсы МОК, имели 100% выживаемость в течение первых 23 месяцев. Выживаемость зависела как от количества умерших пациентов в данный момент, так и от общего количества больных, находящихся в этот момент времени под наблюдением. Следовательно, выживаемость могла быть рассчитана на любой момент времени. Так однолетняя выживаемость в основной группе составила 1,0 (100%), в контрольной –  $0,89 \pm 0,04$  (89% от общего количества больных группы), двухлетняя выживаемость –  $0,94 \pm 0,04$  (94%) и  $0,79 \pm 0,07$  (79%), трёхлетняя

выживаемость –  $0,79 \pm 0,07$  (79%) и  $0,71 \pm 0,08$  (71%), соответственно. На момент завершения исследования выживаемость пациентов основной группы была  $0,72 \pm 0,08$  (72%), в группе контроля –  $0,58 \pm 0,09$  (58%). Различия показателя в группах были статистически значимыми (Gehan's Wilcoxon Test,  $p=0,011$ ). Динамика выживаемости также отражена на рисунке 2. При этом у 25% пациентов группы контроля летальный исход наступил через 27,39 месяца наблюдения, а в группе с применением МОК у четверти больных летальный исход зафиксирован только через 37,87 месяцев.

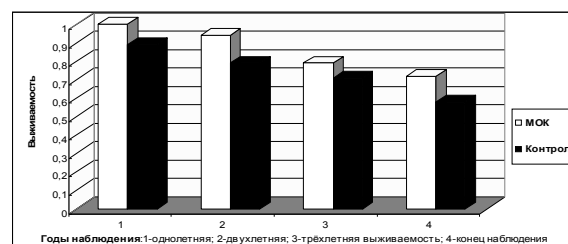


Рисунок 2 – Динамика выживаемости гемодиализных больных основной и контрольной групп

### Выводы

Включение в комплексное лечение гемодиализных больных периодических курсов МОК снижает частоту и тяжесть осложнений, требующих стационарного лечения, летальность, повышает выживаемость пациентов с ТХБП.

### Литература

1. Бикбов, Б.Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) / Б.Т.Бикбов, Н.А.Томила // Нефрология и диализ. – 2009. – Т.11, №3. – С. 144-233.
2. Пилотович, В.С. Хроническая болезнь почек. Методы заместительной почечной терапии / В.С.Пилотович, О.В.Калачик. – М.: Мед.лит., 2009. – 288 с.
3. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
4. Тареева, И.Е. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е.Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – С. 596-657.
5. Ямпольский, А.Ф. Концентрация кортизола и уровень артериального давления у больных с терминальной почечной недостаточностью на хроническом гемодиализе / А.Ф.Ямпольский, Л.Ф.Еремеева, Л.И.Шуляк // Нефрология. – 1999. – Т. 3, №3. – С. 53-56.
6. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients / S. Beddhu [et al.] // Am. J. Med. – 2000. – Vol. 108. – P. 609-613.
7. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson [et al.] // J Chron Dis. – 1987. – Vol. 40. – P. 373-383.
8. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic haemodialysis patients / A.K.Cheung [et al.] // Kidney Int. – 2000. – Vol. 58. – P. 353-362.
9. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry 2004 Annual Report. – Amsterdam, The Netherlands: Academic Medical Center, July 2006. – 117 p.
10. Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD / B.R. Hemmelgarn [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2003. – Vol. 42. – P. 125-132.
11. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? / A. Levey [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 1998. – Vol. 32. – P. 853-906.
12. Магнитные поля и современная медицина / С.А.Савостьянов [и др.] // Медицинские новости. – 2010. – №12. – С. 10-16.

Поступила 12.09.2011