

© С.А.Савостьяник, Р.Э.Якубцевич, В.В.Спас, О.Е.Кузнецов, А.В.Максименко, 2009
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.15]-08:541.39

*С.А. Савостьяник¹, Р.Э. Якубцевич², В.В. Спас², О.Е. Кузнецов¹,
А.В. Максименко¹*

КОРРИГИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ АУТОГЕМОМАГНИТОТЕРАПИИ ПРИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

*S.A. Savostiyanick, R.E. Yakubtsevich, V.V. Spas, O.E. Kuznetsov,
A.V. Maksimenko*

HEMATOLOGICAL DISORDERS ARE UNDER THE CORRECTIVE INFLUENCE OF EXTRACORPORAL AUTOHEMOMAGNETIC THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ON PERMANENT HEMODIALYSIS

¹ Гродненская областная клиническая больница, ² Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить динамику числа тромбоцитов, показателей эритропоэза и обмена железа у больных с хронической болезнью почек (ХБП) на программном гемодиализе при использовании экстракорпоральной аутогемоманитотерапии (ЭАГМТ). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 104 пациента (51 - контрольной и 53 - экспериментальной групп) с ХБП V стадии. Дозы назначенных ранее препаратов железа и эритропоэтина не менялись в течение исследования и за 2 месяца до его начала. В лечение больных экспериментальной группы включался курс ЭАГМТ из 6 процедур. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** После проведенного курса ЭАГМТ у диализных больных отмечалось достоверное повышение уровней гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, альбумина, а также тромбоцитов при наличии тромбоцитопении. При этом достоверно снижалась концентрация ферритина. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Угроза осложнений гематологических нарушений при ХБП V ст. подчеркивает необходимость своевременного выявления и адекватной их коррекции. В дополнение к традиционному лечению анемии, тромбоцитопении у диализных больных может быть использована ЭАГМТ.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, экстракорпоральная аутогемоманитотерапия, анемия, тромбоцитопения.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study the dynamics of thrombocytes, indices of the erythropoiesis and metabolism of the ferrum in patients with chronic kidney disease (CKD) at the stage of program haemodialysis, including the same indices after course of extracorporeal autohemomagnetic therapy (EAHMT). **PATIENTS AND METHODS.** The work included 104 patients (control-51, experiment-53) with ESRD. All doses of the ferrum-containing drugs and erythropoietin were not variable 2 month before and during of the research. Course of EAHMT (6 procedures) was used during of a permanent haemodialysis. **RESULTS.** Significant elevation of erythrocytes, hemoglobin, albumin and thrombocytes levels (in the presence of the thrombocytopenia), and also ferritin plasma level was decreased after the course of EAHMT. **CONCLUSION.** Risk of the complications from hematological disorders stresses the necessity of timely detection and adequate correction of them. EAHMT can be included in traditional treatment of anemia, thrombocytopenia in patients on permanent haemodialysis.

Key words: chronic kidney disease, haemodialysis, extracorporeal autohemomagnetic therapy, anaemia, thrombocytopenia.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития нефрологии достигнуты впечатляющие успехи в продлении жизни больных с хронической болезнью почек (ХБП) за счет широкого внедрения в клиническую практику методов почечно-заместительной терапии (ПЗТ). В прошлое ушло представление об однозначно неблагоприятном прогнозе для жизни,

неизбежном характере инвалидизации при ХБП V ст., в т.ч. за счет осложнений, связанных с диализотерапией. Пришло понимание того, что в ходе проведения программного гемодиализа (ПГД) важно не только продлить жизнь больному, но и обеспечить ее высокое качество, которое возможно лишь при минимальном риске осложнений, сопряженных с ПЗТ.

Большое значение для прогноза исхода лечения методом ПГД имеет выявление, оптимальная

Савостьяник С.А. 231701, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Осенняя, 58.

коррекция, а также профилактика гематологических нарушений у больных с ХБП V ст. Наиболее частыми проявлениями этих нарушений являются полифакторная анемия и расстройства гемостаза, в т.ч. связанные с дефицитом и нарушением функциональной активности тромбоцитов у длительно диализирующихся больных [1].

Анемия у больных, находящихся на ПГД, обусловлена дефицитом эритропоэтина и железа, наличием синдрома воспаления, неадекватного диализа, гиперпаратиреозидизма, дефицитом фолатов и т.д. [2]. Наиболее значимыми последствиями анемии являются осложнения со стороны сердца: возрастает сердечный выброс, развивается гипертрофия левого желудочка и, в последующем, его дилатация со снижением фракции выброса и развитием застойной сердечной недостаточности [3, 4, 6, 10]. Эритропоэтин (ЭПО) – главный регулятор эритропоэза и неотъемлемая составляющая в коррекции анемии диализных больных. Однако, форсированная терапия ЭПО-препаратами вызывает достаточно быстрое повышение гематокрита, что проявляется гипертензией, повышением вязкости крови, агрегации и адгезии тромбоцитов, снижением содержания протеинов С и S. Указанные изменения могут явиться причиной микротромбозов, снижением адекватности ПГД. Выявлена профилактическая эффективность при гипертензии нестероидных противовоспалительных препаратов, назначаемых совместно с ЭПО, которые блокируют накопление кальция в тромбоцитах и их агрегацию [7].

У диализных больных, с одной стороны, постоянно присутствует риск тромбоэмболических и ишемических осложнений, обусловленных дегенеративно-воспалительным процессом в сосудистой стенке из-за постоянной гемодинамической и биохимической альтерации эндотелия и активации в ответ на повреждение сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза: инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоз легочных капилляров; дисфункции нативных артерио-венозных фистул, артерио-венозных трубчатых протезов, центральных венозных катетеров по причине их тромбоза. С другой стороны, задолго до внедрения диализа была замечена склонность больных с уремией к кровотечениям. Адекватный ПГД отчасти устраняет расстройства гемостаза, но экхимозы, острые кровотечения, длительные кровотечения из сосудистого доступа еще встречаются. Увеличивается риск кровоточивости при обычной гепаринизации у больных с гастроинтестинальными проблемами, недавними хирургическими вмешательствами, диабетической ретинопатией и т.п. Ассоциированная

с постоянным введением гепарина тромбоцитопения в сочетании с уремической дисфункцией тромбоцитов (тромбастения) и поражением эндотелия определяет расстройства гемостаза у пациентов, длительно получающих ПГД [1].

Являясь электромагнитной системой, кровь чутко реагирует на воздействие электромагнитных полей. Возможно, эффективной контрмерой для предупреждения и восстановления нарушенных механизмов гемостаза может стать упорядоченное, регулируемое, системное электромагнитное воздействие на организм. Влияние ЭАГМТ на тканевом уровне отчетливее всего прослеживается на примере кроветворной ткани. Ранее показан гемопоэтический эффект аутогемомангнитотерапии в отношении как эритропоэза, так и лимфопоэза [5, 8, 9]. Интерес к исследованию влияния ЭАГМТ на уровень тромбоцитов в крови диализных пациентов, как одного из показателей гемостазиограммы, а также на некоторые показатели, характеризующие анемию, побудил нас к данному анализу.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 104 пациента (из них 52 – женщины, 52 – мужчины) с терминальной ХБП, получающих ПГД (12-13,5 час./ нед.) в отделении гемодиализа с экстракорпоральными методами детоксикации УОЗ «Гродненская областная клиническая больница». С целью объективизации исследования наблюдаемые пациенты были объединены в две основные группы. Первая группа (n=38) включала больных, которые в рамках проводимой традиционным способом диализотерапии параллельно получали курс ЭАГМТ в количестве 6 процедур. Вторую (контрольную) группу (n=51) составили диализные пациенты, получавшие ЭАГМТ в виде плацебо-процедур. Распределение больных по группам проводилось согласно компьютерной программы-генератора случайных чисел. Характеристика больных, вошедших в исследование, представлена в табл. 1.

Пациенты обеих групп находились на ПГД, в рамках которого получали трижды в неделю бикарбонатный ГД по артерио-венозному варианту (через нативную артерио-венозную фистулу) на аппаратах «Fresenius 4008B» (Германия) с использованием полисульфоновых мембран («Frebog», Беларусь-Германия). При этом скорость кровотока (260-300 мл/мин.) и диализирующего раствора (500 мл/мин.), продолжительность сеанса (240-270 мин.), тип и площадь диализирующих мембран, а также антикоагулянтная поддержка (гепарин – 5-7,5 тысяч ЕД) оставались неизменными. Дозы железосодержащих, ЭПО-, витаминных препара-

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп обследуемых больных

Показатель	Эксперимент	Контроль
Число случаев	n = 53	n = 51
Пол	Мужчин – 25, женщин – 28	Мужчин – 27, женщин – 24
Средний возраст больных	49,2 года	47,9 года
Стаж диализотерапии	58,3±5,2 месяца	55,8±5,7 месяца
Основное заболевание	Гломерулярные болезни почек – 40 Тубулоинтерстициальный нефрит – 4 Сахарный диабет – 8 ВАМП – 1	Гломерулярные болезни почек – 39 Тубулоинтерстициальный нефрит – 3 Сахарный диабет – 6 Поликистоз, ВАМП – 3

тов не изменялись в течение данной работы и, как минимум, за два месяца до начала исследования. Все пациенты лечились амбулаторно, отмечали удовлетворительное состояние и не имели декомпенсированных диализных и уремических осложнений. Адекватность ГД определялась показателем Kt/V, который составлял 1,0-1,8 у всех больных.

ЭАГМТ проводилась аппаратом «HemoSPOK» (ООО «Магномед», Беларусь-Германия) в течение 30 минут путем воздействия импульсного магнитного поля (60-200 Гц), модулированного частотой 10 Гц, при индукции 140±10 мТл на кровь во второй половине сеанса ГД. Кровь обрабатывали во время ее протекания по участку венозной магистрали, помещенной в зазор излучателя. Курс магнитотерапии составлял 6 процедур в дни планового ГД.

Число эритроцитов и тромбоцитов, концентрацию гемоглобина в крови, MCV (средний объем эритроцита), MCH (содержание гемоглобина в эритроците), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) исследовали на анализаторе ABX «Micros» фирмы «Roche» (Франция). Уровень сывороточного железа определяли биохимическим методом на аппарате «Architect® c8000 System»

(США) реактивами фирмы «Human» (Германия). Трансферрин исследовали реактивами фирмы «Abbot Laboratories» (США) на аппарате «Architect® c8000 System» (США) методом иммунотурбидиметрии. Уровень ферритина определяли методом иммуноферментного поляризационного анализа на аппарате «Abbot AxSYM® system» (США) реактивами фирмы «Abbot Laboratories» (США). Исследуемые параметры изучали в два этапа: до и после курса ЭАГМТ.

Статистическую обработку результатов осуществляли методами параметрической статистики с использованием пакета программ «Statistika 6.0 Windows» (Stat Soft inc., USA). Характер распределения оценивали по тестам на нормальность Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и Лилефорса. Результаты считали достоверными по t-критерию Стьюдента менее 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне проведенной традиционным образом коррекции анемии у диализных больных (дозы ЭПО, препаратов железа не изменялись) после включения в комплексную терапию 6 процедур ЭАГМТ отмечались следующие изменения параметров, характеризующих эритропоэз, обмен же-

Таблица 2

Влияние ЭАГМТ на показатели эритропоэза, обмена железа и факторы, связанные с ними, у больных на ПГД ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Эксперимент, n= 53		Контроль, n= 51	
	До ЭАГМТ	После ЭАГМТ	Исходное значение	Через 2 недели
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,93±0,09	4,14±0,09*	4,276±0,09	4,277±0,09
Гемоглобин, г/л	123,62±3,22	129,83±2,37*	133,19±2,65	131,46±3,42
Гематокрит	0,327±0,007	0,341±0,007*	0,344±0,006	0,344±0,006
MCV, фл	82,18±0,70	83,23±0,85	81,12±0,94	81,54±1,04
MCH, пг	31,25±0,42	31,82±0,58	31,22±0,50	31,77±0,72
MCHC, г/л	382,00±3,53	379,33±4,66	389,92±1,97	378,17±2,91*
Сывороточное железо, мкмоль/л	18,59±0,77	18,61±1,14	20,65±0,98	20,56±1,73
Трансферрин, г/л	1,99±0,13	2,01±0,17	1,78±0,08	-
Ферритин, мкг/л	1019,6±261,0	525,6±226,8*	-	-
СРБ, мг/л	9,07±1,69	7,95±1,71	6,38±2,35	9,33±2,75
Альбумин, г/л	41,07±0,8	43,07±1,1*	41,08±1,0	40,7±0,7
Kt/V	1,17±0,04	1,23±0,06	1,33±0,04	1,31±0,05

* – достоверность различий в сравнении с исходным этапом исследования; $p < 0,05$.

Таблица 3

**Влияние ЭАГМТ на динамику количества тромбоцитов у больных с ХБП V ст.
в зависимости от стажа ПГД и исходного количества тромбоцитов ($\bar{X} \pm m$)**

Количество тромбоцитов	Группы больных	Стаж ПГД, месяцы	Этапы исследования	Результаты исследования
>140×10 ⁹ /л	Эксперимент, n=36	39,5±5,5	До ЭАГМТ	209,1±7,4
	Контроль, n=36	34,8±3,7	После ЭАГМТ Исходно Через 2 нед.	198,1±7,3 197,5±6,0 205,0±10,0
<140×10 ⁹ /л	Эксперимент, n=17	59,9±8,9	До ЭАГМТ	92,4±8,6
	Контроль, n=15	64,1±12,3	После ЭАГМТ Исходно Через 2 нед.	156,6±15,7* 121,0±4,6 125,3±6,9

* – достоверность различий в сравнении с исходным этапом исследования; $p < 0,05$.

леза и факторов, связанных с ними: достоверное повышение уровней эритроцитов, гемоглобина, гематокрита после курса ЭАГМТ (см. табл. 2.). На этом фоне достоверно снижалась концентрация сывороточного ферритина, а уровень альбумина возрастал. При этом наблюдалась тенденция к снижению С-реактивного белка (СРБ) и к повышению содержания трансферрина в сыворотке крови. Данные изменения могут характеризовать некоторый регресс признаков синдрома «хронического воспаления». Индекс Kt/V также имел тенденцию к повышению после магнитотерапии.

Интересными, на наш взгляд, получились результаты анализа динамики числа тромбоцитов после курса магнитной обработки крови у диализных пациентов в зависимости от стажа ПГД. Больные экспериментальной и контрольной групп были подразделены в зависимости от исходного количества тромбоцитов (см. табл. 3). При исходно нормальном содержании тромбоцитов омагничивание крови приводит к некоторому уменьшению их количества. В то же время у более длительно диализирующихся пациентов, для которых наиболее характерно состояние тромбоцитопении, достоверно повышался уровень тромбоцитов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы все более признается, что для терминальной стадии ХБП характерно состояние «хронического воспаления» [11]. Высокий уровень С-реактивного белка, низкий уровень сывороточных альбумина, железа и трансферрина, высокий сывороточный ферритин, а также анемия, относительно резистентная к ЭПО-терапии, являются наиболее показательными признаками подобного состояния. Такое воспаление нередко ассоциируется с атеросклерозом или с сердечной недостаточностью. На сосуществование белково-энергетической недостаточности, воспаления и атеросклероза («МВА-синдром»- malnutrition, воспаление, атеросклероз) в настоящее время обращается специальное внимание [12]. Воспаление является следующей после

дефицита железа наиболее частой причиной малоэффективности ЭПО-терапии, что заставляет значительно повышать дозы дорогостоящего препарата [14]. Кроме того, лечение большими дозами внутривенного железа в таких случаях ошибочно. Перегрузка железом может быть токсичной для сердца, печени и других органов, особенно у пожилых, астенизированных, при инфекционных осложнениях и поражениях сердца. Целесообразно также прекращать внутривенное введение железа во время интеркуррентных инфекций или при лихорадке неясного генеза, чтобы не снижать противомикробную защиту [13]. Перечисленные и некоторые другие ограничения к традиционной коррекции анемии при ХБП (непереносимость препаратов железа, высокая стоимость ЭПО-терапии, склонность к тромбозам и др.) требуют более точного лабораторного диагноза анемии и заставляют искать новые, безопасные и доступные методы ее лечения. Несомненно, это будет способствовать переходу от эмпирического назначения ЭПО-препаратов к строго обоснованному, рациональному лечению, воздействующему одновременно на разные патогенетические звенья. В комбинации с другими методами экстракорпоральной детоксикации, снижающими концентрацию ингибиторов эритропоэза, улучшающими гемореологические характеристики и т.п. традиционная коррекция анемии у больных на ПГД может дать лучшие результаты.

Данную работу мы проводили с учетом ранее доказанных лечебных эффектов экстракорпоральной магнитной обработки крови. ЭАГМТ вызывает улучшение макро- и микрореологии крови за счет снижения вязкости плазмы, угнетения сладжирования эритроцитов и повышения их деформируемости. При применении ЭАГМТ в практической медицине показаны долговременные положительные изменения в плане противотромботической профилактики: переменное магнитное поле всегда вызывает уменьшение адгезивных свойств тромбоцитов, внутрисосудистого пристеночного тромбообразования, усиление фибринолитического потенциала

[15, 16, 17]. Выраженное антитромботическое действие ЭАГМТ может стать действенной мерой профилактики тромботических осложнений у пациентов группы риска, в том числе у диализных больных. Доказанное улучшение кислородтранспортной функции крови [9,18], иммуномодулирующее действие [9,19, 20] импульсного магнитного поля специальной формы и частоты при его адресном воздействии на кровь также предопределили возможность параллельного проведения двух процедур: ПГД и ЭАГМТ.

Впервые нами отмечен достоверный рост числа тромбоцитов у длительно диализирующихся пациентов с тромбоцитопенией после включения в комплексное лечение ЭАГМТ. Достоверное повышение уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита после курса магнитотерапии, возможно, связано с улучшением кислородтранспортной функции крови, что стимулирует работу внепочечного синтеза ЭПО (печень продуцирует до 10-15% общей продукции ЭПО), с потенцированием детоксикационного эффекта ПГД, устранением микротромбозов, с нивелированием синдрома «хронического воспаления», который у гемодиализных пациентов может быть связан с основным заболеванием, присоединением инфекционных осложнений и бинесовместимостью материала экстракорпорального диализного контура.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Периодическое проведение курса ЭАГМТ может стать лечебной и профилактической мерой у длительно диализирующихся больных (в т.ч. с гепаринидуцированной тромбоцитопенией) в отношении снижения риска кровотечений любой локализации. С другой стороны, благодаря антиагрегантному эффекту переменного магнитного поля малой интенсивности (препятствует сладжированию эритроцитов), выраженному антитромботическому действию, а также полученной тенденции к снижению тромбоцитемии при ее нормальном или повышенном исходном уровне, ЭАГМТ может войти в перечень мероприятий профилактики развития тромботических осложнений у пациентов группы риска.

В отношении коррекции анемии ЭАГМТ не заменяет, а эффективно дополняет традиционное ее лечение при ХБП. Включение гемоманнитотерапии в комплексное лечение больных на ПГД позволяет быстрее достигать целевых уровней гемоглобина, гематокрита, а также эффективно и

длительно поддерживать их при использовании меньших доз ЭПО.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Даугирдас ДТ, Блейк Д, Инг ТС. *Руководство по диализу*. Центр диализа, М., 2003: 528-546
2. Блэйк ПГ. Современные представления об анемии при почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2000; 2 (4): 247-251
3. Eckardt KU. Cardiovascular consequences of renal anemia and erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1317-1323
4. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53-61
5. Остапенко ВА, Плетнев СВ. Биологическое действие магнитных полей. *Эфферентная терапия* 2004; 10 (4): 21-24
6. Keith D, Nichols G, Gullion C et al. Mortality of chronic kidney disease in large HMO population. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 620
7. Кузмич ЕА, Змачинский ВА. Эритропоэтин и его клиническое применение. *Здравоохранение* 2009; 3: 33-39
8. Максименко АВ, Якубевич РЭ, Спас ВВ и др. Возможности магнитной обработки крови в коррекции эритропоеза и обмена железа при хронической болезни почек на додиализном этапе. *Эфферентная терапия* 2009; 14 (1-2): 31-34
9. Спас ВВ, Якубевич РЭ. Респираторный дистресс-синдром взрослых. Мн.: Ипати, 2007: 187-228
10. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000; 58:1325-1335
11. Perez R, Spanner E, Heidenheim A et al. C-Reactive protein (CRP) levels and their predictors in an advanced chronic renal failure population. (Abstract) *J Am Soc Nephrol* 2000; 1: A0403
12. Stenveinkel P, Heimbürger O, Lindholm B et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 5: 953-960
13. Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 319-333
14. Gunnell J. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 63-72
15. Остапенко ВА, Плетнев СВ. Биологическое действие магнитных полей. *Эфферентная терапия* 2004; 10; 4: 21-24
16. Улащик ВС. Тромбозы и физические факторы. *Здравоохранение* 2001; 5: 35-39
17. Ciejka E. The effects of low magnetic field on select parameters of blood coagulation. *Pol Merkuriz Lek* 2005; 110; 19: 148-151
18. Скорик ВИ, Жерновой АИ, Шаршина ЛМ. Эффект удлинения сроков переносимости смертельной гипоксии при экстракорпоральном воздействии магнитного поля на кровь. *Бюл эксперим биол и мед* 1993; 116; 1: 17-20
19. Болотова НВ, Гринкевич АВ, Грищенко ТП и соавт. Адаптивные возможности динамической магнитотерапии в лечении и профилактике ЛОР-заболеваний у часто болеющих детей. *Вестник оториноларингологии* 2007; 2: 22-27
20. Mevissen M, Haussler M, Szamel M et al. Complex effects of long term 50Hz magnetic field exposure in vivo on immune functions in female sprague-dawley rats depend on duration of exposure. *Bioelectromagnetics* 1998; 19; 4: 259-270

Поступила в редакцию 13.04.2009 г.
Принята в печать 06.05.2009 г.