

## ОПТИМИЗАЦИЯ ГЕМОДИАЛИЗНОЙ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УРЕМИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

А.Н. Федосеев<sup>1</sup>, В.В. Шестаков<sup>2</sup>, И.Н.Ваулин<sup>3</sup>, А.С. Ваулина<sup>1</sup>, В.В. Смирнов<sup>1</sup>, Т.Н. Крутова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, г. Москва, кафедра внутренних болезней ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России

<sup>2</sup>ГОУ ВПО Пермская Государственная Медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера, кафедра неврологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов

<sup>3</sup>ГБУЗ ГKB № 12 Департамента здравоохранения г. Москвы

Изучалось воздействие изменения гемодиализной программы на электронейромиографические показатели у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом. Проведённое исследование позволило определить, что усиление диализной программы с увеличением показателя КТ/V до 1,4 способствует регрессу неврологических проявлений уремиической полинейропатии и улучшению нейрофизиологических показателей функционирования периферических нервов у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Достоверно улучшались показатели функциональной активности, как осевых цилиндров периферических нервов, так и миелиновой оболочки. Изменение диализной программы позволяет достичь улучшения функциональной активности периферических нервов уже к концу первого месяца, максимального терапевтического эффекта – к 6-му месяцу лечения и получить стойкую компенсацию сенсорного и моторного дефицита уремиической полинейропатии. Таким образом, для коррекции уремиической полинейропатии целесообразно усиление диализной программы с увеличением показателя КТ/V до 1,4.

*Ключевые слова:* уремическая полинейропатия, электронейромиография, программный гемодиализ.

### THE OPTIMIZATION OF DIALYSIS PROGRAM FOR UREMIC POLYNEUROPATHY TREATMENT

Fedoseev A.N., Shestakov V.V., Vaulin I.N., Vaulina A.S., Smirnov V.V., Krutova T.N.

The impact of changes dialysis program on ENMG rates in patients with a terminal stage of chronic renal insufficiency receiving regular dialysis treatment was studied. The study made it possible to determine that the strengthening of the dialysis program with the increase in KT/V to 1.4 promotes regression of neurological manifestations of uremic polyneuropathy and improvement of neurophysiological indices of functioning of the peripheral nerves in patients with a terminal stage of chronic renal insufficiency. Significantly improved indicators of functional activity as axial cylinders of the peripheral nerves and the myelin sheath. Optimisation of dialysis program allows to improve the functional activity of peripheral nerves already by the end of the first month, the maximum therapeutic effect at 6-month treatment and to obtain the steadfast compensation sensory and motor deficit of uremic polyneuropathy. Thus, for the correction of uremic polyneuropathy it is expedient to strengthen the dialysis program with the increase in KT/V to 1.4.

*Key words:* uremic polyneuropathy, electroneuromyography, program hemodialysis.

При снижении фильтрационной функции почек периферическая нервная система подвергается воздействию множества неблагоприятных иммунных, гемодинамических и метаболических факторов, приводя к развитию уремической полинейропатии. Изменения в периферических нервах больных уремией имеют характер первичной дегенерации аксона с вторичной сегментарной демиелинизацией, так как имеется уменьшение содержания стеариновой кислоты и повышение холестерина в периферических нервах [1, 2]. Развитие полинейропатии у больных коррелирует с прогрессирующим падением функции почек и развитием нефросклероза. Особенно быстро диффузное поражение периферических нервных волокон прогрессирует у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих лечение методом программного гемодиализа. Основными факторами возникновения и развития уремической полинейропатии являются «уремические токсины»: мочевины, креатинин, гуанидины, фенолы, гиппураты, бензоаты, аммоний, бромиды, оксалаты, мочевая кислота; среднемолекулярные вещества: полипептиды,  $\beta$ 2-микроглобулин, индолы, «средние молекулы»: алкалоиды, циклический АМФ, аминокислоты, миоинозитол, глюкоронаты, гликоли, лизоцим, метилгуанидин; гормоны: паратгормон, натрийуретический фактор, глюкагон, гормон роста, гастрин, пролактин [3, 4]. Именно адекватная элиминация данных веществ в ходе проведения заместительной почечной терапии способствует более быстрой компенсации патологического процесса в нервных проводниках [1, 5].

**Целью исследования** было определить характер поражения периферической нервной системы у больных с терминальной ХПН и выработать оптимальный режим диализной программы у больных, находящихся на гемодиализе для коррекции уремической полинейропатии.

#### Материалы и методы

Обследовано 40 больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Критериями исключения явились: сахарный диабет, амилоидоз, вторичная нефропатия вследствие систематического заболевания соединительной ткани, васкулита, онкопроцесс, острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев до включения в исследование, синдром зависимости от алко-

голя, иная экзогенная интоксикация. В группу обследованных пациентов входили пациенты получающие лечение программным гемодиализом, средний возраст которых составил  $57,8 \pm 12$  лет. I группа – больные, получавшие лечение хроническим гемодиализом, по измененной схеме, по 5 часов 3 раза в неделю. КТ/V составил в среднем 1,4 (20 больных); II группа – больные, получавшие лечение хроническим гемодиализом по стандартной схеме, 4 часа 3 раза в неделю, КТ/V 1,2 (20 больных). Достоверных различий по половому и возрастному составу в исследуемых группах больных и между группами не было ( $p > 0,05$ ). Динамическое наблюдение за больными вели в течение полугода.

Всем обследуемым проводили стимуляционную электронейромиографию (ЭНМГ) на 4-канальном электромиографе KEUROPOINT-4 фирмы Medtronic (США-Дания). При обследовании оценивали скорость распространения возбуждения, амплитуду и латентность М-ответа, минимальную латентность Р-волны при стимуляции n. Fibularis, n. Tibialis, n. Suralis [6]. ЭНМГ исследования проводили в междиализные дни у больных, получающих лечение ХГД. У всех пациентов ежемесячно рассчитывали диализный индекс по креатинину, расчетный индекс адекватности по мочевины (КТ/V) по формуле:

$$K \times T / V, \\ \text{где } V = \text{Вес тела (кг)} \times 0,58$$

Статистическую обработку полученных данных производили с использованием пакета компьютерных программ "STATISTICA 6" для Windows, с использованием параметрических и непараметрических методов.

#### Результаты исследования

Выявлено значительное снижение амплитуды моторного ответа (М-ответ) по сравнению с данным показателем у здоровых лиц, составляющим  $13,6 \pm 2,7$  (M  $\pm$   $\sigma$ ) Мв [6]. Таблица 1.

При исследовании проводимости нервов нижних конечностей выявлено значительное снижение скорости распространения возбуждения на проксимальном участке большеберцового и малоберцового нервов по сравнению с нормальными величинами (табл. 1).

Отмечено нарушение функции миелиновой оболочки на всём протяжении волокон большеберцового и малоберцового нервов, как в

проксимальных, так и в дистальных участках, что свидетельствуют и об активном процессе

демиелинизации в исследуемых нервах у больных с терминальной ХПН (табл.1).

Таблица 1

**Показатели ЭНМГ нервов нижних конечностей у больных с терминальной ХПН (Ме (Q 25; Q75)).**

Показатель	Дистальная латентность (мсек)	СРВ (м/с)	М ответ (Мв)
Большеберцовый нерв	4,5 (4,05; 5,8)	37 (33; 42)	4,3 (3; 5)
Малоберцовый нерв	3,3 (3; 4,2)	40 (36; 46)	2,7 (2; 3)
Икроножный нерв	_____	36 (29; 38)	12 (7; 16,3)

При ЭНМГ-исследовании икроножных нервов было выявлено умеренное снижение скорости распространения возбуждения (СРВ) у больных на фоне диализной терапии по сравнению с нормальными показателями СРВ у здоровых людей ( $51 \pm 5$  м/с). Так было выявлено снижение СРВ в 1-й группе до  $34,05 \pm 9$  м/с ( $M \pm \sigma$ ), в группе контроля  $33,4 \pm 7,98$  м/с ( $p=0,37$ ). Несмотря на умеренное снижение СРВ по сравнению с нормальными показателями, у подавляющего большинства обследованных больных (95% наблюдений) были выявлены клинические признаки расстройств чувствительной сферы в виде парестезий, изменения поверхностных видов чувствительности [7, 8].

При исследовании большеберцового нерва спустя месяц после увеличения показателя КТ/V до 1,4 отмечено достоверное ( $p<0,001$ ) уменьшение дистальной латентности (ДЛ) на 17,4%. Максимальный эффект от оптимизации диализной программы был достигнут через 6 месяцев, при этом показатель ДЛ уменьшился на 36% ( $p<0,01$ ) от исходного (Рис. 1). Также через месяц произошло достоверное ( $p<0,001$ ) увеличение показателя СРВ на 16,8 %, максимальное увеличение показателя СРВ отмечалось через 6 месяцев на 37,4 % ( $p<0,05$ ) от исходного (Рис. 2). Показатель М-ответа через месяц достоверно ( $p<0,001$ ) увеличился на 26,9 %, достигая максимальной своей величины через 6 месяцев, увеличившись на 73,2% (Рис. 3).

При исследовании малоберцового нерва спустя месяц после увеличения показателя КТ/V до 1,4 также отмечено достоверное ( $p<0,001$ ) уменьшение ДЛ на 16,03 %, макси-

мальный эффект от оптимизации диализной программы был достигнут через 6 месяцев, при этом показатель ДЛ уменьшился на 35,5% ( $p<0,001$ ) от исходного (Рис. 1). Через месяц произошло достоверное ( $p<0,001$ ) увеличение показателя СРВ на 11,6 %, максимальное увеличение показателя СРВ отмечалось через 6 месяцев – на 29,1 % ( $p<0,001$ ) от исходного (Рис. 2).

Показатель М-ответа через месяц достоверно ( $p<0,001$ ) увеличился на 35,5 %, достигая максимальной своей величины через 6 месяцев, увеличившись на 68,7% (Рис. 3).

При исследовании икроножного нерва спустя месяц после увеличения показателя КТ/V до 1,4 отмечено достоверное ( $p<0,001$ ) увеличение показателя СРВ на 38,2 %, достигая максимального увеличения через 6 месяцев на 65,8% от исходного ( $p<0,001$ ). Показатель М-ответа через месяц достоверно ( $p<0,0001$ ) увеличился в 1,5 раза (53,5%), достигая своего

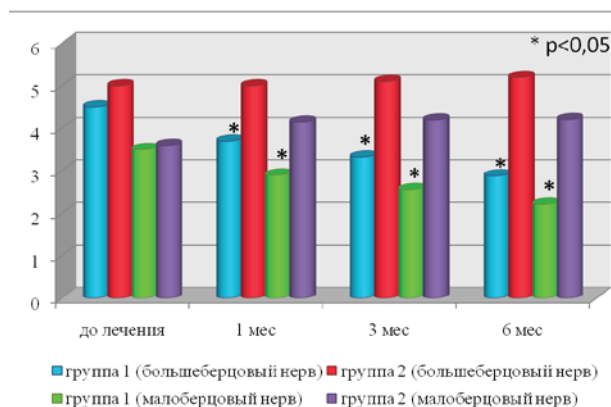


Рис. 1. Дистальная латентность большеберцового и малоберцового нервов на фоне увеличения КТ/V до 1.4 (мсек).

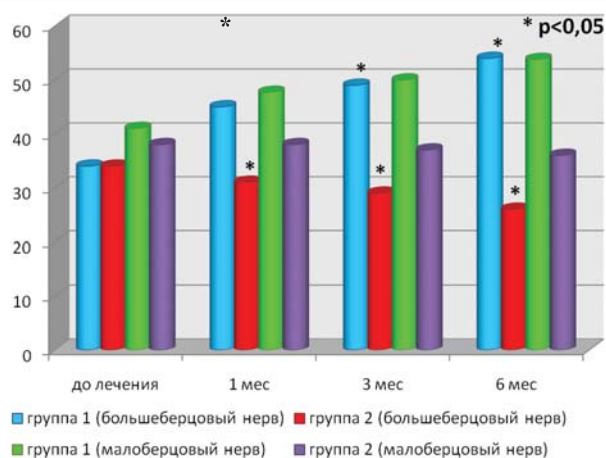


Рис. 2. CPV большеберцового и малоберцового нервов на фоне увеличения КТ/V до 1,4 (м/с).

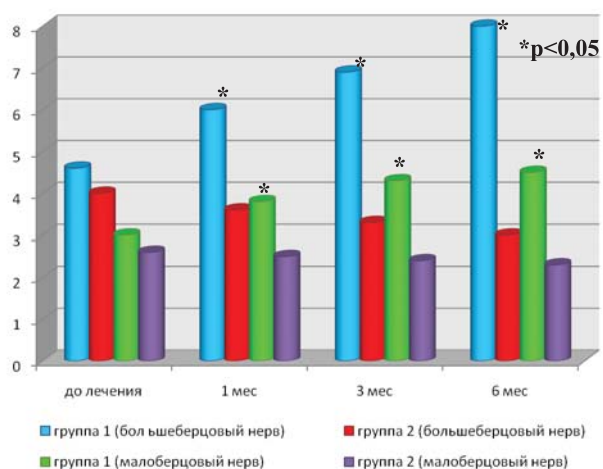


Рис. 3. М-ответ большеберцового и малоберцового нервов на фоне увеличения КТ/V до 1,4 (Мв).

максимума через 6 месяцев, увеличившись в 2 раза от исходного. Ни у одного из наблюдаемых пациентов не было отмечено осложнений от повышения показателя КТ/V до 1,4.

В контрольной группе на протяжении всего периода наблюдения достоверных изменений нейрофизиологических показателей отмечено не было.

### Обсуждение

Проведя ЭНМГ-исследование нервов нижних конечностей у пациентов с терминальной почечной недостаточностью мы получили закономерный паттерн полинейропатии в условиях уремической интоксикации. Выявлено преимущественное страдание нервов нижних конечностей с аксональным типом поражения в дистальных отделах и демиелинизирующим

– на всем протяжении исследуемого волокна. Оказались пораженными как сенсорные, так и двигательные нервы. Причем отклонения в скоростных показателях моторных нервов были гораздо больше нормальных величин. В то же время моторный дефект у обследованных пациентов был выражен в меньшей степени, нежели чувствительные расстройства. Данный факт может быть объяснен достаточно быстрой компенсаторной реиннервацией в условиях адекватного диализа с показателем КТ/V равным 1,2 [9, 10, 11].

Всё вышесказанное позволяет утверждать, что в условиях уремии страдают и аксон, и миелин, входящий в состав оболочки аксона. Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что распределение поражения моторных и сенсорных волокон аксонального характера не совпадало с типом распределения демиелинизирующего поражения.

В связи с этим можно утверждать, что демиелинизирующий характер поражения периферических нервов нижних конечностей не совпадает с аксональным и, следовательно, не зависит от него.

В нашем исследовании на фоне оптимизации диализной программы уже через месяц было отмечено улучшение нейрофизиологических показателей функционирования периферической нервной системы.

Наиболее значимые положительные изменения в динамике отмечены в показателях ДЛ и CPV большеберцового нерва и CPV икроножного нерва, что характеризует снижение темпов развития процесса демиелинизации. Также было отмечено значительное увеличение амплитуды М-ответа всех исследуемых нервов нижних конечностей, что свидетельствует об улучшении функционального состояния аксонов и замедлении денервационного процесса.

Отмеченное улучшение было связано с наиболее полным удалением из плазмы крови пациентов «уремических токсинов» в 1-ой группе. Данное положение свидетельствует о продолжающемся токсическом воздействии азотистых шлаков в отношении периферических нервов при значении КТ/V равном 1,2. К концу 6 месяца наблюдения в 1-й группе отмечались максимальные значения нейрофизиологических показателей функционирования нервов нижних конечностей, свидетельствующие об улучшении функции миелиновой оболочки и облегчении процесса проведения импульса по

нервному волокну на фоне уменьшения концентрации уремических токсинов в плазме крови вследствие оптимизации гемодиализной программы. Получены косвенные данные об улучшении нервно-мышечной передачи в виде увеличения амплитуды М-ответов.

Полученные данные свидетельствуют о неоспоримом преимуществе проведения программного гемодиализа с увеличением КТ/У до 1,4. Дальнейшее же повышение данного показателя нецелесообразно, кроме того, по данным отечественных авторов, превышение показателя КТ/У свыше 1,57 связано с высоким риском развития нарушения мозгового кровообращения. Проведение ЭНМГ-исследования позволяет наиболее полно оценить степень нарушения функции периферических нервов и контролировать динамику компенсации патологического процесса в процессе оптимизации.

### Литература

1. P.K Thomas, K. Hollinrake, R.G. Lascelles, et al. The polyneuropathy of chronic renal failure. Brain. 1974. Vol.94, №4. P.761-80.
2. Asbury A.K., Victor M., Adams R.D. Uremic polyneuropathy. Arch. Neurol. 1983. Vol.8. P. 413-21.
3. Воробьева О.В. Полинейропатии. Возможности альфа-липоевой кислоты в терапии полинейропатий, ассоциированных с соматическими заболеваниями. Consilium medicum. 2006. Т. 8, №2. С. 117-121.
4. Ogura T., Makinodan A., Kubo T., Hayashida T., Hirasawa Y. Electrophysiological course of uremic neuropathy in haemodialysis patients. Postgrad Med J. 2001. Vol.77, №909. P. 451-54.
5. Teschan P.E., Bourne J.R. Computer methods, uremic encephalopathy and adequacy of dialysis. Kidney Int. 1983. Vol.24. №4. P.496-506.
6. Kimura J. F-wave velocity in central segment of nerves – a study in normal subjects and in patients with Charcot-Marie-Tooth disease// Neurology. 1974. Vol. 24.-№4.-P.539-46.
7. Asbury A.K. Uremic neuropathy. Ed by P.J. Dyck. 2-nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1984.
8. Dyck P.J., Johnson W.J., Lambert E.H., Brien P.C. Segmental demyelination secondary to axonal degeneration in uremic neuropathy. Mayo Clin Proc. 1971. Vol.46, №6. P.400-431.
9. Н.А. Овсянникова, С.Н. Жулев, А.Л. Арьев, Н.М. Жулев, К.Я. Гуревич, В.Н. Команцев. Полинейропатия у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих заместительную терапию (Электронейромиографическое исследование)//Эфферентная терапия. 2005. Том 11. №2. С.72-79.
10. Потомская Л.З., Остроумова И.В. О полинейропатии у больных с уремией, находящихся на хроническом гемодиализе//Неврология и психиатрия 1999. №11. С. 1610-15.
11. Solders G. Persson A. Wilczek H. Autonomic system dysfunction and polyneuropathy in non-diabetic uremia. A one-year followup study after renal transplantation. Transplantation. 1986. Vol.41. P. 400-31.

### Информация об авторах:

Федосеев А.Н. – заведующий отделением гемодиализа ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, доктор медицинских наук.

Шестаков В.В. – профессор, заведующий кафедры неврологии ФПК и ППС ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера

Смирнов В.В. – профессор, заведующий кафедры внутренних болезней ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, доктор медицинских наук.

Крутова Т.Н. – зав. отделением функциональной диагностики ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, кандидат медицинских наук.

Ваулина А.С. – врач отделения гемодиализа ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, к.м.н. Тел.: 495) 344-36-14, e-mail: alishka0110@rambler.ru

Ваулин И.Н. – врач отделения неврологии ГБУЗ ГКБ № 12.