



НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ТЯЖЕЛОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Абаева А.Б.

Республиканская детская клиническая больница «Аксай»
Минздрава Республики Казахстан, г. Алматы

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) сопровождается разнообразными симптомами со стороны центрального и периферического отделов нервной системы, которые наблюдаются иногда задолго до первых клинических проявлений почечной патологии, а в дальнейшем их выраженность нередко обуславливает течение и исход заболевания. Этим в известной степени объясняется тот факт, что первые описания уремических психозов появились еще в XV веке, а на основании многочисленных, преимущественно клиничко-морфологических исследований более позднего периода изменения со стороны центральной нервной системы рассматриваются как один из определяющих патогенетических факторов тяжелой почечной недостаточности [1].

Возможность детального исследования нарушения функций центральной нервной системы у больных с ХПН появилась в связи с успешным применением активных методов лечения почечной недостаточности, в частности, гемосорбции и программного гемодиализа (ПГ). Однако увеличение продолжительности жизни больных с терминальной почечной недостаточностью поставило новые проблемы. Проведенные наблюдения показали, что даже самые совершенные системы искусственного очищения крови не в состоянии заменить многообразные функции почки. Полного удаления токсических продуктов, образующихся в организме больного, не происходит, через диализную мембрану удаляются аминокислоты и витамины, имеются невосполнимые кровопотери. Все это не может не отразиться на состоянии нервной системы. Поэтому у больных, находящихся на лечении регулярным гемодиализом, имеются некоторые особенности наблюдаемых неврологических нарушений, что необходимо учитывать при решении вопросов диагностики, при выборе лечебных и профилактических мероприятий. Оценка состояния центральной и периферической нервной системы имеет важное значение в проблеме физической и социальной реабилитации больного с хронической почечной недостаточностью [2].

Сведения о частоте ХПН весьма разноречивы, что объясняется различными возможностями популяционного анализа этой проблемы. По данным European Renal Association (ERA-EDTA) Registry [3], в ПГ нуждаются 300 человек с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) на 1 млн. населения. Ежегодный прирост числа больных, нуждающихся в лечении ПГ, составляет 150-200 на 1 млн. жителей, а с учетом уже получающих данное лечение - от 460 до 900 на 1 млн. жителей/

В настоящее время коррекция ТПН осуществля-

ется за счет ПГ, перитонеального диализа и трансплантации почки. По данным ERA-EDTA, в 2001 году ПГ получали около 80 % больных, перитонеальный диализ - 15-18 % и 1-2 % в качестве первичного метода коррекции ТПН выполнялась пересадка почки [3, 5].

По данным авторов, частота неврологических проявлений у пациентов на ПГ составляет от 40 до 90 % [6]. Летальность от неврологических осложнений составляет 7-25 %, а среди больных с развившимся инсультом — 80-90 % [3].

Неврологические расстройства могут проявляться как энцефалопатия, периферическая полинейропатия, дисфункции вегетативной нервной системы, нарушения сна и, реже - периферическая мононейропатия. Степень тяжести неврологических расстройств тесно коррелирует с уровнем почечной функции [7].

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) — одно из самых частых осложнений ХПН при ПГ. Важнейшим патогенетическим механизмом развития ДЭ является артериальная гипертензия (АГ), которая, по данным различных авторов, встречается у 80-100 % пациентов [8,9]. Гиперволемическая гипертензия, развивающаяся вследствие задержки натрия и воды, встречается в 95 % случаев почечной гипертензии. В 5 % случаев при ХПН наблюдается более тяжелая артериальная гипертензия, не уменьшающаяся после нормализации объема циркулирующей крови и натриевого баланса, - так называемая ренинзависимая гипертензия. Этот вид гипертензии часто приобретает черты злокачественности, сопровождаясь тяжелым поражением коронарных и церебральных сосудов [10, 11].

Длительное повышение артериального давления у больных на ПГ приводит к тотальному поражению сосудов головного мозга. По мере прогрессирования заболевания стенки артерий пропитываются белковыми фракциями, развивается некроз, что приводит к склерозированию церебральных сосудов, и, как следствие, развиваются острые и хронические нарушения мозгового кровообращения [12, 13].

Гиперхолестеринемия, которая определяется у 90 % больных на ПГ, является важным этиологическим фактором развития и прогрессирования хронической ишемии головного мозга [14].

При ХПН присутствуют практически все основные факторы риска развития атеросклероза: наличие длительно протекающей (нередко злокачественной) АГ, дислиппротеидемия, гиперпаратиреозидизм, гиперинсулинемия и нарушение толерантности к глюкозе [15,16]. При ХПН уже при



повышении креатинина крови до 3 мг% снижается клиренс мевалоната — основного предшественника синтеза холестерина, снижается скорость удаления из плазмы триглицеридов, одновременно за счет ингибиции активности липопротеиновой липазы снижается их расщепление, стимулируется синтез ЛПНП [17,18].

Анемия наблюдается у 80 % больных с компенсированной ХПН, у 100 % - с ТПН и является серьезным фактором, влияющим на развитие хронической ишемии головного мозга. По данным В.М. Ермоленко [19], у больных с почечной недостаточностью значительно сокращается среднее время жизни эритроцитов с 6 месяцев до 2-3 недель [20, 21]. Проведение ПГ способствует дальнейшему прогрессированию анемии. Наиболее существенным фактором в развитии анемии у больных с ХПН в настоящее время большинством авторов признается дефицит эритропоэтина. В условиях уремии развивается тромбоцитопения, которая приводит к увеличению времени кровотечения с высокой вероятностью развития спонтанных кровоизлияний (внутричерепных, субарахноидальных, субдуральных). Нарушения процессов свертывания крови, фибринолизис и изменения сосудистой стенки приводят к частому развитию повышенной кровоточивости в виде развития геморрагических диатезов, спонтанных носовых и желудочно-кишечных кровотечений, геморрагических инсультов [19, 6].

Повышение концентрации магния может сопровождаться дыхательной недостаточностью и миопатиями. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у больных с уремией приводит к развитию внекостной или метастатической кальцификации. Обычными местами метастатической кальцификации являются кровеносные сосуды среднего калибра, в частности артерии головного мозга [14].

Уремическая энцефалопатия (УЭ) у больных на ПГ развивается, как правило, в результате неадекватного диализа. Роль уремических токсинов в повреждении нервной системы остается предметом дискуссий. Выявлено патологическое влияние на ЦНС паратгормона, гуанидинантарной кислоты и эндогенных соединений гуанидина, глицина, производных фенилаланина, свободного триптофана, повышение уровня креатинина [22, 23].

В результате вышеописанных влияний на рецепторы центральной нервной системы отмечается увеличение содержания внутриклеточного кальция в головном мозге, что ведет к активации протеаз и других кальцийзависимых ферментов. Вследствие эксайтотоксичности происходит утрата митохондриальных и нуклеарных функций [24].

Клиническая картина ранней уремической энцефалопатии включает в себя астенический синдром, снижение памяти и концентрации внимания. При более выраженной уремии могут развиваться делирий, зрительные галлюцинации, дезориентация, судороги и кома [7]. Появляются такие моторные феномены, как постуральный и кинетический тремор, астериксис, мультифокальный миоклонус. Эти симптомы могут существенно регрессировать через несколько недель адекватной гемодиализной терапии.

ЭЭГ при уремической энцефалопатии характеризуется генерализованным замедлением корковой ритмики, билатеральными спайк – волновыми комплексами. У 14 % пациентов вышеуказанные изменения на ЭЭГ отмечаются даже в отсутствие клинических проявлений судорожной активности [7]. КТ и МРТ выявляют признаки церебральной атрофии [7, 25].

Также выделяют особую форму неврологических осложнений, обозначенную как синдром дисбаланса при диализе (СДД), или дисэквилибриум синдром. Он возникает в конце сеанса диализа или через 8-24 часа после процедуры гемодиализа [6]. Во время процедуры диализа концентрация осмотически активных веществ в тканях снижается медленнее, чем в крови. В результате возникает временный осмотический градиент, при-водящий к перемещению воды из плазмы крови в ткани с развитием отека мозга [19, 4]. К числу осмотически активных веществ относили натрий, «идиогенные осмолы», органические кислоты и т.д. Однако многочисленные исследования, в том числе и проведенные в последнее время, позволяют считать мочевины главным осмотически активным веществом.

Основными проявлениями синдрома СДД, обычно развивающегося или во время процедуры гемодиализа, или вскоре после ее окончания, являются преходящие тошнота, рвота, мышечные подергивания, в более тяжелых случаях наблюдают дезориентацию, судороги, делирий, повышение внутриглазного давления. Преобладание церебральных проявлений СДД обусловлено ограниченностью пространства, в котором находится головной мозг, что делает его особенно уязвимым даже в случае незначительного отека. Важной характеристикой СДД является наличие четкой временной связи между развитием пароксизмальных церебральных нарушений и процедурой диализа. При адекватном проведении диализной терапии СДД, как правило, не развивается [19, 24].

Определенное место среди различных форм поражения ЦНС у больных на ПГ занимает диализная (алюминиевая) деменция (ДД). Она обусловлена нейротоксическим действием алюминия, накапливающегося в мозговой ткани /42/. Аккумуляция алюминия в организме вызвана некачественной очисткой воды для ГД. Поэтому данная патология встречается на программном ГД чаще, чем на хроническом перитонеальном диализе. Другие авторы основной причиной развития алюминиевой интоксикации считают употребление лекарственных препаратов с высоким содержанием алюминия (фосфорсвязывающие гели, антациды, препараты для парентерального питания). Продолжительность жизни после появления первых клинических признаков деменции обычно не превышает 4-6 недель. По другим данным, смерть от диализной деменции наступает в срок от нескольких недель до нескольких месяцев от момента начала развития симптомов, в среднем через 6,3 месяца. Лечение диализной деменции, включающее интенсивный гемодиализ и десфераль, как правило, малоэффективно, поэтому своевременная диагностика данной патологии и ее



ранняя коррекция являются важной составляющей и приоритетным направлением в комплексном лечении нефрологических больных, находящихся на заместительной терапии.

Вегетативные нарушения являются также одним из характерных проявлений поражения нервной системы у пациентов с хронической уремией. Вегетативную лабильность В.М. Ермоленко [19] отмечал как один из ранних признаков вовлечения в болезнь ЦНС. Поражение вегетативной нервной системы проявляется синдромом вегетососудистой дистонии [19]. Отклонения в функционировании вегетативной нервной системы включают в себя нарушения сердечного ритма, колебания артериального давления в ходе дыхательного цикла, при изменении положения и пробе Вальсальвы [7].

Уремическая полиневропатия (ПНП) является одним из наиболее частых неврологических осложнений со стороны периферической нервной системы. Несмотря на адекватный диализ, у больных имеется высокий риск развития ПНП. Этиопатогенез ПНП остается до сих пор в значительной степени неясным. Ряд исследователей зарегистрировали накопление при уремии различных токсических веществ, с действием которых связывали развитие ПНП, в том числе миоинозитола, метилгуанидина и фенольных производных — полиаминов [19, 6, 27]. Были выявлены нарушения работы ряда ферментов, в частности, транскетолазы, Na-K-АТФазы. В дальнейших исследованиях связь между вышеназванными токсинами, а также длительностью гемодиализа с развитием уремической ПНП подверглась сомнению [28, 29].

Обсуждалась также роль нарушений витаминного обмена. Предполагали, что во время ПГ происходит значительная потеря водорастворимых витаминов, что способствует развитию ПНП, однако в последующем и это предположение не подтвердилось [30]. В некоторых работах была продемонстрирована связь между повышением уровня паратгормона крови и развитием ПНП при уремии [31, 27]. Не получено отчетливых данных между степенью выраженности полинейропатии у пациентов, находящихся на гемо- и перитонеальном диализе и пациентов не получающих диализную терапию [32].

Клинические проявления уремической полинейропатии обычно отсутствуют, пока скорость клубочковой фильтрации не падает ниже 12 – 20 мл/мин или уремия не персистирует в течение более 6 месяцев

[7]. Уремическая полинейропатия развивается чаще у мужчин, степень выраженности ПНП не зависит от формы почечной патологии, раньше вовлекаются длинные аксоны нижних конечностей.

Среди пациентов на диализе объективные признаки полинейропатии представлены у 50 – 100 % больных и ее распространенность растет с увеличением срока диализа. Лечение диализом уменьшает степень выраженности полинейропатии, хотя скорость проведения по нерву остается сниженной у 60 – 80% пациентов. Выраженность полинейропатии нормализуется после трансплантации в сроки от 6 – 12 месяцев.

Психические расстройства у больных почечными заболеваниями составляют обширную группу, включающую в себя синдромы выключения и помрачения сознания, эндоформные психозы, аффективные, обсессивно – фобические, психопатологические и дефицитарные расстройства. Следует особо отметить, что депрессия и тревожность, поддерживаемые зависимостью от машинного лечения, снижением качества жизни и т.д., нередко сохраняются у больных получающих программный гемодиализ, и провоцируют суицидальные попытки, частота которых у этой категории больных в 15 раз выше, чем в популяции.

Вышеперечисленные изменения психической сферы больных с ХПН являются основанием для внедрения в комплекс лечения различных психотерапевтических методик, коррекции копинг – стратегий, расширения арсенала методов психологической защиты, снижения актуальности или нейтрализации внутри личностных конфликтов [34].

При длительном применении гемодиализа (до 2 лет) может наблюдаться отсутствие регресса или даже нарастание нервно – психических нарушений [43], что является показанием для ускоренной подготовки больного к первой или повторной пересадке почки, которая в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения неврологических нарушений у больных с ХПН, что подтверждается многочисленными литературными данными и исследованиями. Этим определяется необходимость непрерывного совершенствования системы донорства органов и трансплантологии.

Таким образом, дальнейшие исследования по своевременной диагностике и ранней коррекции неврологической патологии у больных с ХПН являются важной составляющей и приоритетным направлением современной клинической медицины.

Литература:

1. Корчемный В.А. Неврологические признаки хронической почечной недостаточности. *Врачебное дело*, 1974; 8: 86.
2. Руденко Т.В. Неврологические проявления хронической почечной недостаточности. *Здравоохранение Казахстана*, 1985; 3: 52 – 53.
3. European Renal Association (ERA-EDTA) Registry. *Nephron*. 2007; 54.
4. Стецюк ЕЛ. Современный гемодиализ. — М.: МИД, 1998.
5. Foley R.N., Parfrey PS., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; V. 32, Suppl. 3: 112-SU9.



6. Raskin NeilH. Neurological Aspects of Renal Failure // Neurology and general medicine. Ed. By M.J. Aminoff. 3rd ed. 2001; 231-246.
7. Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. J Neurol Neurosurg Psychiatry 65: 810 – 821. 1998.
8. Николаев АЮ. Особенности диализной гипертензии // Нефрология. 2000; 4 (1): 96-98.
9. Blanch G. Hypertension in chronic renal failure and end-stage renal disease patients treated with haemodialysis or peritoneal dialysis Nephrol. Dial. Transplant. 2000; 15: 105-10.
10. Шутов АМ., Кондратьева М.И., Сперанская СМ., Ивашкина Т.Н. Артериальная податливость у больных с хронической почечной недостаточностью и гипертонической болезнью с сохраненной функцией почек. Нефрология. 2002; 1: 35-39.
11. ZavyA.S., Beto J A., Corondo B.E. et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: Who: we know? What we do need to learn? Where do we go from here? Am. J. Kidney Dis. 1998; V.32: 853-906.
12. London G.M. Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population. N.D. T. 2001; V. 16, Suppl. 2: 3-6.
13. Rigalto C, Foley R.N., Parfrey PS. et al. Long-term evolution of uremic cardiomyopathy. Am. Soc. Nephrol. 1999; V. 10: A3766.
14. Blacher J., Guerin A.P., Pannier B. et al. Arterial calcifications, arterial stiffness and cardiovascular risk in endstage renal disease. Hypertension. 2001; Vol. 38: 938-942.
15. Danesh J., Lewington S. Plasma homocysteine and coronary heart disease: systematic review of published epidemiological studies. J. Cardiovasc. Risk. 1998; V. 5: 229-232.
16. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in endstage renal disease. J. Am. Soc. Nephrol. 1996; V. 7: 728-736.
17. London G., Marshais S., Guerin A.P. Blood pressure control in chronic hemodialysis patients. Replacement of renal function by dialysis. — Fourth edition eds. J.F. Winchester et al. —Kluwer Academic publ. 1996; 966-90.
18. Welch G.N., Joscizzo J. Homocysteine and atherothrombosis. New Engl. J. Med. 1998; V. 338: 1042-1050.
19. Ермоленко ВМ. Хроническая почечная недостаточность. Нефрология Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 1995.
20. Шостка Г.Д. Анемия и пути ее коррекции / Лечение ХПН. СПб., 1997; 242-274.
21. Danesh J., Lewington S. Plasma homocysteine and coronary heart disease: systematic review of published epidemiological studies. J. Cardiovasc. Risk. 1998; V. 5: 229-232.
22. E. Slatopolsky, K. Martin and K. Hruska. Parathyroid hormone metabolism and its potential as a uremic toxin. Am JP – Renal Physiology, Vol 329, Issue 1 1 - 12. 1980.
23. Gabriel Bucurescu. Uremic encephalopathy. <http://emedicine.medscape.com/article/1135651/2008>.
24. Savazzi GM., Cusmano F, Musini S. Cerebral Imaging Changes in Patients with Chronic Renal Failure Treated Conservatively or in Hemodialysis. Nephron. 2001; 89: 31-36.
25. Sterner NG, Nillson H, Rosen U et al. Relationships among glomerular filtration rate, albuminuria, and autonomic nerve function in insulin-dependent and non- insulin-dependent diabetes mellitus. J Diabetes Complications 11:188- 193, 1997.
26. United States Renal Data System: 1999 Annual Data Report. Am. J. Kidney Dis. 1999; 34 (Suppl. 1). — S1: 152.
27. Vita G., SavicaV, Milone S. et al. Uremic autonomic neuropathy: recovery following bicarbonate hemodialysis Clin. Nephrol. 1996; Vol. 45: 56-60.
28. Ibrahim Salwa et al. Is uremic neuropathy related to adequacy and duration of hemodialysis patients? A cross-sectional analysis of neurophysiologic parameters in long –term hemodialysis patients. Dialysis & transplantation, 2003, vol.32, #12: 754 – 786.
29. T Ogura et al. Electrophysiological course of uremic neuropathy in haemodialysis patients. Postgrad.Med.J. 2001; 77: 451 – 454.
30. Boston A.G., Shemin D., Lapane K.L. et al. High dose B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. Kidney Int. 1996; V. 49: 147-152.
31. JardineAG, EUiottH.L. ACE inhibition in chronic renal failure and in the treatment of diabetic nephropathy: focus on spirapril. Cardiovasc. Pharmacology. 1999; Vol. 34 (Suppl. 1): 31-34.
32. I Pietrzak et al. Uremic polyneuropathy in patients treated conservatively (nondialyzed) or treated with dialysis. Przegl Lek. 1996; vol.53: 544 – 548.
33. Aklouk Ismail et al. Uremic polyneuropathy. Acta Med Croatica. 2004; 58(1): 59 – 61.
34. Ванчакова Н.П. Психические и психосоматические расстройства у больных с разной степенью тяжести заболеваний почек и проблемами адаптации. Нефрология, 2002; 4: 25 – 33.