

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

*Игорь Владимирович Дамулин, Ольга Николаевна Воскресенская**Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, 119021, г. Москва,
ул. Россолимо, д.11, стр. 1, e-mail: damulin@mmascience.ru*

Реферат. В обзорной статье рассматриваются клинические особенности неврологических расстройств у пациентов с хронической болезнью почек. Подчеркивается, что на начальных этапах изменения со стороны центральной нервной системы проявляются нарушениями внимания, памяти, психо-моторных функций. Однако по мере прогрессирования основного заболевания все более ярким клинически становится лобный дефект. Отмечается значительная распространенность полиневропатических расстройств у данной категории больных. Полиневропатия при хронической болезни почек сходна по своим проявлениям с другими смешанными сенсо-моторными аксональными полиневропатиями токсико-метаболического генеза и характеризуется незаметным началом и медленным прогрессированием. Даны рекомендации по обследованию и ведению больных.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, когнитивные нарушения, полиневропатия, диагностика, лечение.

NEUROLOGICAL FEATURES
IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Igor V. Damulin, Olga N. Voskresenskaya

The first I.M. Sechenov state medical university, department
of nervous diseases and neurosurgery,
119021, Moscow, Rossolimo street, 11, building 1,
e-mail: damulin@mmascience.ru

The present review is concerned with the clinical features of neurological disorders in patients with chronic kidney disease. It is emphasized that initial stages there can be seen changes of the central nervous system manifested as disturbances of attention, memory and psychomotor functions. However, with the progression of the underlying disease more clinically apparent becomes frontal defect. Also has been noted significant prevalence of the polyneuropathic disorders in this group of patients. Signs of polyneuropathy in patients with chronic kidney disease are similar with other mixed sensorimotor axonal polyneuropathy of toxic-metabolic origin and are characterized by insidious onset and slow progression. There were offered recommendations for examination and management of these patients.

Key words: chronic kidney disease, cognitive disorders, polyneuropathy, diagnosis, treatment.

В практической деятельности нередко встречаются заболевания, первично не связанные с поражением нервной системы, однако проявляющиеся неврологическими расстройствами. В значительном проценте случаев при

этой патологии можно добиться существенного улучшения в состоянии больных при своевременной диагностике и адекватной терапии основного заболевания. Однако следует подчеркнуть, что наличие потенциально курабельного соматического заболевания, лежащего в основе неврологических нарушений, само по себе не означает обратимость имеющихся нарушений – в значительной степени эта обратимость зависит от своевременной и правильной диагностики основного заболевания.

Поражение нервной системы при заболеваниях почек известно еще со времен Гиппократов, хотя наиболее активно изучение этой проблемы началось с начала прошлого века, что было связано с внедрением в клиническую практику гемодиализа. Причины почечной недостаточности весьма многообразны – это и гломерулонефрит, и пиелонефрит, и интерстициальные нефропатии, а также поражение артерий [7]. При почечной недостаточности отмечается поражение многих органов и систем организма (костная система, сердечно-сосудистая система и др.), а также центральной и периферической нервной систем.

Клинические особенности

Сами по себе неврологические нарушения, связанные с хронической болезнью почек (ХБП), по своим проявлениям сходны с расстройствами, возникающими при иных дисметаболических расстройствах [1]. Также как и у других больных с соматически обусловленными церебральными нарушениями, неврологические расстройства у этой категории пациентов, помимо нарушений сознания на выраженной стадии почечной недостаточности, заключаются в появлении различного рода неврологических расстройств, особенно в когнитивной сфере (мышление, память, речь, психо-моторные функции и др.). Особенностью

почечной недостаточности является относительно медленное нарастание клинических неврологических нарушений – несмотря на довольно значительные изменения лабораторных показателей [1]. Таким образом, получается, что возникновение неврологических расстройств в большей мере определяется не степенью нарушений биохимических показателей, отражающих функцию почек, а скоростью нарастания этих биохимических расстройств [10].

На начальных этапах при энцефалопатии, обусловленной ХБП, у больных может выявляться повышенная утомляемость, замедленность психических процессов, дневная сонливость и нарушения ночного сна, а также другие, весьма неспецифические признаки (в частности, тремор), в ряде случаев сопровождаемые тошнотой и рвотой. Для этого состояния характерно флюктуирующее течение, когда состояние больных меняется не только в течение дней, но даже часов [3, 10]. На ранних стадиях у больных выявляются общая слабость, нарушения внимания, апатия, снижается либидо. По мере прогрессирования ХБП все более выраженными становятся нарушения поведения, нарастают мнестические расстройства, инвертируется сон. Причем церебральная симптоматика носит более тяжелый характер и развивается довольно быстро у пациентов с остро возникшей почечной недостаточностью. Это подтверждается и экспериментальными данными [2]. При ХБП неврологические нарушения довольно долго (месяцы и даже годы) могут быть компенсированы и ничем не проявляться клинически. В тоже время даже при быстро нарастающей почечной недостаточности неврологические нарушения могут регрессировать, и довольно быстро, после купирования основного заболевания, в частности, проведения гемодиализа или успешной пересадки почки.

Однако по мере прогрессирования основного патологического процесса у больных может выявляться выраженная лобная симптоматика в виде нарушений абстрактного мышления, паратоний, аксиальных рефлексов [1]. Следует подчеркнуть, что центральная неврологическая симптоматика не носит специфичный для первичного поражения почек характер и представляется клинически довольно однообразной. Дальнейшее прогрессирование ХБП может сопровождаться возникновением судорожных припадков (чаще генерализованных клонико-тонических), мультифокальных миоклоний, астериксиса, менингизма

(примерно в трети случаев), возбуждения, галлюцинаций (обычно зрительных), делирия, которые сменяются коматозным состоянием и летальным исходом [1, 10]. Примерно у половины больных с менингеальным синдромом в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) выявляется плеоцитоз, у 60% – повышение белка [10]. Миоклонии при уремии по своим проявлениям напоминают postanоксические миоклонии [1]. Нередко выявляются дыхательные нарушения [7]. Редким осложнением является развитие так называемой задней обратной лейкоэнцефалопатии, когда патологические изменения захватывают преимущественно белое вещество затылочных и теменных отделов больших полушарий головного мозга [1, 11].

Для уремической комы характерно повышение мышечного тонуса, гиперрефлексия, клонусы и положительные патологические пирамидные рефлексы. Пирамидная симптоматика может носить асимметричный характер, при этом почти у 20-45% больных развивается гемипарез. Любопытно заметить, что прогрессирование заболевания может сопровождаться изменением сторонности пирамидных нарушений [1, 3], а после успешно проведенного гемодиализа пирамидная симптоматика нередко регрессирует [10].

Поражение периферических нервов при заболеваниях почек впервые было описано еще в середине XIX века, однако интерес к полиневропатии при ХБП (так называемой «уремической полиневропатии» – термин не совсем точный, однако исторически устоявшийся) возник с начала 60-х годов прошлого века, когда дистальные сенсо-моторные нарушения стали рассматриваться не как проявления врожденной патологии или связанные с диализом нарушения, а как вторичные, связанные с заболеванием почек, расстройства [3, 5, 12]. Признаки поражения периферических нервов, как клинически явные, так и субклинические, выявляемые лишь при электрофизиологическом или микроскопическом исследовании, отмечаются почти у 70% пациентов с ХБП, и, как ни странно, реже у детей [1, 3], хотя последнее положение поддерживают не все авторы [12]. Однако в зависимости от использованных в том или ином исследовании критериев и методов диагностики эта частота варьирует от 10 до 83% [8] и даже до 100% [5]. Во всяком случае, на конечной стадии ХБП поражение периферических нервов, клинически явное или диагностируемое при помощи электрофизиологических методов исследования, отмечается у 50% больных [1]. У мужчин уреми-

ческая полиневропатия встречается чаще [1, 3, 5]. И в то же время, большинство неврологов сообщают, что в своей практической деятельности они редко сталкиваются с этой патологией [12]. Какая-либо связь между тяжестью полиневропатии – и возрастом, этническими особенностями или характером заболевания почек – отсутствует [12].

Полиневропатия при ХБП сходна по своим проявлениям с другими смешанными сенсомоторными аксональными полиневропатиями токсико-метаболического генеза и характеризуется незаметным началом и медленным прогрессированием [1, 5, 8]. Чувствительные (в первую очередь) и двигательные нарушения при этом симметричны и вначале возникают в дистальных отделах нижних конечностей с последующим их проксимальным распространением [1, 3, 5, 8]. Повреждаются как сенсорные, так и двигательные волокна. Для остро возникшей почечной недостаточности полиневропатические расстройства не характерны.

На начальных этапах повреждаются миелинизированные толстые сенсорные волокна, что приводит к возникновению у больных неприятных ощущений в виде онемения и покалывания в дистальных отделах ног [1, 3, 8]. У некоторых пациентов могут возникать жгучие ощущения в стопах, что свидетельствует о повреждении тонких сенсорных волокон, однако это является скорее не правилом, а исключением [5]. Связывают возникновение этих ощущений не с ХБП, а с дефицитом витаминов группы В, возникающим при диализе [12]. Примерно у 2/3 больных с ХБП отмечаются болезненные мышечные сведения (крампи) и синдром беспокойных ног, однако до настоящего времени нет ясности в генезе этих нарушений – являются ли они проявлением полиневропатии или отражают те неспецифические изменения в тканях, которые обусловлены ХБП [5]. В любом случае эти ощущения крайне неприятны для больных и иногда могут отмечаться не только в ногах, но и в руках [1]. Наиболее подвержены возникновению синдрома беспокойных ног тревожные пациенты с низким уровнем гемоглобина и высоким уровнем фосфатов в сыворотке крови [1]. Нарастание выраженности сенсорных расстройств обычно отмечается в ночные часы. Прогрессирование периферических неврологических нарушений происходит обычно на протяжении нескольких месяцев, хотя возможны и более неблагоприятные варианты заболевания,

довольно быстро приводящие к инвалидизации больных [1]. Вслед за чувствительными нарушениями могут развиваться нарушения двигательные – в виде мышечной слабости и атрофии мышц (обычно в дебюте отмечается слабость тыльного сгибания стоп) [3, 5]. В последующем также вовлекаются и верхние конечности.

У большинства больных полиневропатия носит субклинический характер, а ее клинические проявления возникают по мере нарастания ХБП – при падении клиренса креатинина ниже 5–12 мл/мин или клубочковой фильтрации ниже 20 мл/мин. Однако в литературе приводятся и иные цифры – патология периферических нервов, выявляемая электрофизиологическими методами исследования, отмечается при снижении клубочковой фильтрации ниже 12 мл/мин, а клинические проявления полиневропатии – при 6 мл/мин и ниже [1]. Уровень креатинина в сыворотке крови у этой категории больных превышает 5–6 мг/дл [5]. Симптоматика по своей выраженности весьма переменчива – у одних больных имеются лишь легкие сенсорные нарушения в стопах, у других – выраженные нарушения чувствительности, мышечная слабость и выпадение рефлексов, причем как на нижних, так и на верхних конечностях. Следует заметить, что на конечной стадии ХБП у большинства больных также имеется сахарный диабет, таким образом, патогенетически полиневропатия может в этих случаях носить сочетанный характер [12]. Для этой категории больных характерно превалирование в клинической картине выраженных двигательных нарушений, возникающих в течение нескольких недель или месяцев [1].

Крайне редким вариантом является изолированная полиневропатия («чисто сенсорная» либо «чисто моторная» полиневропатия) [3]. Также редко возникает вегетативная симптоматика в виде нарушений потоотделения, постуральной гипотензии (приводящей к головокружениям и падениям), импотенции и гастроинтестинальным расстройствам [1]. В большинстве (но не во всех) случаях дизавтономия коррелирует с наличием и тяжестью уремической полиневропатии [1], однако эту точку зрения поддерживают не все авторы [5]. Так, в некоторых публикациях подчеркивается то, что вегетативные расстройства у значительной части больных имеются, но носят субклинический характер [5].

Течение полиневропатических расстройств в большинстве случаев стабильное, без прогрес-

сирования симптоматики на протяжении месяцев – несмотря на нарастающую ХБП, хотя в единичных случаях может отмечаться быстро прогрессирующее острое или подострое нарастание двигательных и дыхательных расстройств, что напоминает течение синдрома Гийена–Барре или хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии [5, 12]. При этом уровень белка в цереброспинальной жидкости может быть повышен [5, 12]. Возникновение подобных случаев может быть связано с началом проведения интенсивного гемодиализа [12].

Еще одним проявлением поражения периферической нервной системы при ХБП являются туннельные мононевропатии (наиболее часто – карпальный синдром) [12]. При исследовании в этих случаях находят отложение амилоида в окружающей соединительной ткани и сухожилиях [5, 12]. Кроме того, к возникновению туннельных невропатий предрасполагает существование субклинического поражения периферических нервов, связанное с ХБП [3]. Симптоматика туннельных невропатий может нарастать после проведения гемодиализа [12].

При неврологическом осмотре у подавляющего числа больных (более 90%) с полиневропатией на фоне ХБП выявляется снижение глубокой чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей и отсутствие глубоких рефлексов (чаще ахилловых и коленных) [3, 5]. Примерно у 40% пациентов выявляется нарушение температурной чувствительности в ногах (что в основном связано со снижением порога восприятия повышенной температуры). Слабость в мышцах и их похудание отмечается примерно в 15% случаев [12]. При возникновении туннельных невропатий в месте компрессии выявляется положительный симптом Тинеля, а при автономной невропатии – чаще всего ортостатическая гипотензия. Краниальные нервы в патологический процесс вовлекаются крайне редко, наиболее часто – вестибулокохлеарный нерв [3]. Таким образом, у некоторых больных может выявляться снижение слуха и непостоянный нистагм, а в ряде случаев – легкий миоз, глазодвигательные нарушения и асимметрия лица. Также может возникать оптическая невропатия [1].

Дифференциальный диагноз уремической полиневропатии проводится с целым рядом системных заболеваний, сопровождающихся развитием дистальной симметричной сенсорной полиневропатии. Особое внимание

следует уделять заболеваниям, которые могут приводить как к ХБП, так и к полиневропатии – сахарному диабету, миеломной болезни, первичному амилоидозу и васкулитам (при узелковом периартрите и системной красной волчанке). Для полиневропатий при этих состояниях все же более характерно острое начало с развитием асимметричной симптоматики, а также выраженные боли. Среди параклинических признаков, которые могут позволить заподозрить васкулит, следует упомянуть воспалительные изменения крови [6]. Сами по себе изменения крови не помогают в нозологической диагностике васкулитов, но отсутствие этих изменений снижает вероятность подобной диагностики. У больных, особенно с системными заболеваниями, часто выявляется повышение СОЭ и положительный С-реактивный белок [6].

Важно заметить, что у пациентов с ХБП причиной полиневропатии могут быть ятрогенные факторы, например, колхицин, что также следует учитывать при проведении дифференциального диагноза. Кроме того, причиной развития ХБП в сочетании с полиневропатией может быть алкоголизм.

Параклиническая диагностика

Уровень азотемии с выраженностью неврологических нарушений при ХБП коррелирует в небольшой степени. Поэтому результаты лабораторного исследования важны для диагностики почечной недостаточности, но не позволяют исключить иные причины неврологических расстройств. Также в плазме крови оценивается уровень креатинина, который повышается на конечной стадии ХБП. Может отмечаться низкий уровень кальция, высокий – фосфатов и калия, снижение гемоглобина, метаболический ацидоз. С помощью ультразвуковых методов или КТ/МРТ можно оценить размер почек; их уменьшение (обычно менее 8 см) подтверждает основной диагноз. При исследовании ЦСЖ пациентов с уреемией и менингеальным синдромом могут выявляться признаки асептического менингита (до 250 лимфоцитов или полиморфонуклеарных лейкоцитов в 1 мм³, повышение белка до 1 г/л) [1, 3].

При ХБП нейровизуализационное исследование головного мозга (КТ или МРТ) большого диагностического значения не имеет, однако позволяет исключить иную патологию (субду-

ральную гематому, гидроцефалию). Однако в литературе имеется описание кальцификации краниальных артерий, включая а.оphthalmica, у 54-летнего больного с сахарным диабетом и хронической болезнью почек, которые визуализировались при КТ головного мозга [4]. При ХБП может визуализироваться диффузная церебральная атрофия, а также участки повышенной интенсивности сигнала в T2-режиме и сниженной интенсивности – в T1-режиме МРТ в области базальных ганглиев, в перивентрикулярном белом веществе и внутренней капсуле, а в тяжелых случаях – инфаркты, чаще геморрагические [1]. Эти изменения носят непостоянный характер и могут регрессировать после гемодиализа. Как отмечалось выше, большого диагностического значения они не имеют, а патогенетическое значение подобных изменений требует изучения. Изменения на ЭЭГ у данной категории больных заключаются в усилении медленноволновой активности.

При поражении периферической нервной системы диагностика заключается в установлении полиневропатии и ее связи с ХБП. Наличие полиневропатии слабо коррелирует с уровнем креатинина и мочевины в сыворотке крови [3]. Сама по себе диагностика полиневропатии основывается на оценке жалоб больного, анамнеза заболевания и клинического неврологического осмотра. Повреждение периферических нервов подтверждается результатами электромиографии (ЭМГ), особенно проксимальных отделов периферических нервов [3]. Изменения ЭМГ отражают потерю аксонов сенсорных и моторных волокон. Наиболее ранние проявления заключаются в удлинении латенции Н- и F-волн и уменьшении потенциала действия. Даже при отсутствии у больных субъективной и объективной неврологической симптоматики при ЭМГ может выявляться замедление распространения возбуждения в дистальных и проксимальных отделах периферических нервов, а также небольшое увеличение дистальной латенции. Кроме того, нередко выявляются признаки денервационного процесса. Строгой зависимости между выраженностью клинических нарушений и ЭМГ-данными нет. При игольчатой ЭМГ фибрилляции или положительные острые волны не выявляются. Сложности трактовки данных ЭМГ возникают при сочетании ХБП с сахарным диабетом [12].

При биопсии мышц выявляются признаки деиннервации и реиннервации. По данным

люмбальной пункции примерно у половины больных с поражением периферической нервной системы выявляется небольшое увеличение уровня белка. В случае атипичных проявлений уремической полиневропатии (острое начало, асимметричность клинических проявлений, доминирование в клинической картине выраженных болевых ощущений) может понадобиться проведение биопсии п.suralis и мышечной ткани для исключения васкулита или амилоидной полиневропатии. У больных с уремической полиневропатией также могут выявляться признаки вегетативной недостаточности, в частности, удлинение интервала R-R.

Терапевтические возможности

Для лечения пациентов с ХБП, имеющих выраженные нарушения со стороны нервной системы, используется гемодиализ или пересадка донорской почки. Для лечения когнитивных нарушений при почечной энцефалопатии, помимо гемодиализа, используется эритропоэтин [9]. При этом также необходима коррекция сосудистых факторов риска [9].

При уремической полиневропатии на фоне диализа или пересадки почки может быть стабилизация процесса или даже медленное уменьшение выраженности клинических нарушений – несмотря на сохранившиеся изменения, которые выявляются при ЭМГ [3]. Для купирования болевых ощущений у этой категории больных используются трициклические антидепрессанты или антиконвульсанты (карбамазепин, клоназепам). При легкой полиневропатии восстановление может быть полным, однако при выраженных полиневропатических расстройствах симптоматика может не только не уменьшаться, но даже нарастать – несмотря на проведение диализа. В этих случаях иногда помогает изменение режима диализа (частота процедур и пр.). В тяжелых случаях процесс восстановления может занимать годы – несмотря на проводимое лечение. При этом, как правило, сохраняется резидуальная симптоматика [3, 5]. В литературе подчеркивается, что индивидуальный прогноз у данной категории больных крайне сложен [1].

Для лечения синдрома беспокойных ног, помимо коррекции анемии и гиперфосфатемии, используется клоназепам, агонисты дофамина, препараты леводопы или кодеин, которые назначаются перед сном [1]. Проведение гемодиализа

может осложниться эпизодами артериальной гипотензии – вне зависимости от наличия или отсутствия дисавтономии, что требует соответствующей коррекции (чаще всего в этих случаях используется мидодрин) [1].

Таким образом, ХБП нередко приводит к неврологическим нарушениям, как центральным, так и периферическим. При этом неврологические расстройства, неспецифичные по своему характеру, могут отмечаться еще на начальных этапах заболевания. Знание особенностей их возникновения помогает в своевременной диагностике основного заболевания, позволяет вовремя проводить адекватную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aminoff M. Neurological dysfunction and kidney disease. In: Aminoff M.G. (ed.). *Neurology and General Medicine*. 4th ed. Chapter 18. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2008. P. 327–346.
2. Banchaabouchi M.A.I., D’Hooge R., Marescau B., De Deyn P.P. Behavioural deficits during the acute phase of mild renal failure in mice // *Metabolic Brain Disease*. 1999. Vol. 14 (3). P. 173–187. <http://dx.doi.org/10.1023/a:1020662725476>.
3. Burn D.J., Bates D. Neurology and the kidney // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1998. Vol. 65. P. 810–821. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.65.6.810>.
4. Goldenberg-Cohen N., Naftaliev E., Millmond S.H., Segev Y., Reider-Groswasser I.I. Ophthalmic artery calcification in a patient with renal failure // *Neuroradiology*. 2001. Vol. 43. P. 1005–1006. <http://dx.doi.org/10.1007/s002340100585>.
5. Herskovitz S., Scelsa S.N., Schaumburg H.H. *Peripheral neuropathies in clinical practice*. Oxford: Oxford University Press, 2010. 382 p.
6. Joseph F.G., Scolding N.J. Cerebral vasculitis: a practical approach // *Practical Neurology*. 2002. Vol. 2. P. 80–93. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1474-7766.2002.00403.x>.
7. Kunze K. Metabolic encephalopathies // *Journal of Neurology*. 2002. Vol. 249. P. 1150–1159. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-002-0869-z>.
8. Mauermann M.L., Burns T.M. Peripheral nerve disorders in systemic disease. In: *Neurological Disorders due to Systemic Disease*. Ed. by Steven L. Lewis. Chapter 11. Oxford: Blackwell Publishing Ltd., 2013. P.192-213. <http://dx.doi.org/10.1002/9781118414019.ch11>.
9. Molano J.R., Kelley B.J. Dementia and systemic disorders. In: *Neurological Disorders due to Systemic Disease*. Ed. by S.L. Lewis. Chapter 4. Oxford: Wiley-Blackwell, 2013. P. 51–76. <http://dx.doi.org/10.1002/9781118414019.ch4>.
10. Raskin N.H. Renal disease. In: *Merritt’s Neurology*. Tenth edition. Ed. by L.P.Rowland. Section XXII. Chapter 151. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. P. 886–889.
11. Soylu A., Kavukcu S., Turkmen M., Akbas Y. Posterior leukoencephalopathy syndrome in poststreptococcal acute glomerulonephritis // *Pediatric Nephrology*. 2001. Vol. 16. P. 601–603. <http://dx.doi.org/10.1007/s004670100601>.
12. Zochodne D.W. Neuropathies associated with renal failure, hepatic disorders, chronic respiratory disease, and critical illness. Chapter 87. In: *Peripheral Neuropathy*. Ed. by P.J. Dyck. 4th ed. Vol.1. Philadelphia: Elsevier, 2005. P. 2017–2037. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-7216-9491-7.50090-9>.

Поступила 10.10.16.