

# Поражение периферической нервной системы у больных с хронической почечной недостаточностью

К.С. Липатов, К.М. Беляков, В.Н. Крупин, А.Н. Белова

Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород

## Peripheral nervous system impairment in patients with chronic renal failure

K.S. Lipatov, K.M. Belyakov, V.N. Krupin, A.N. Belova

*Ключевые слова:* хроническая почечная недостаточность, уремическая полиневропатия, гемодиализ, трансплантация, электронейромиография.

Целью работы стало исследование характера, степени и обратимости повреждения волокон периферических нервов у больных с хронической почечной недостаточностью в зависимости от ее стадии и метода коррекции. Обследовано 63 больных с ХПН: 21 – с «додиализной» стадией ХПН, 28 – на программном гемодиализе и 14 пациентов с трансплантатом почки. Контрольная группа – 30 здоровых добровольцев. Обследование включало неврологический осмотр и электронейромиографию малоберцового, большеберцового и икроножного нервов с обеих сторон. Выявлено, что электромиографические признаки полиневропатии могут обнаруживаться в тех случаях, когда клинические проявления заболевания еще отсутствуют. В первую очередь страдают сенсорные и вегетативные волокна, в большей степени поражается аксон. При регулярном лечении уремии отмечается снижение тяжести полиневропатии, что, вероятно, связано с элиминацией уремических токсинов. У пациентов с трансплантированной почкой регресс патологических изменений выражен в наибольшей степени.

We aimed to study the type, the intensity and the reversibility of the peripheral nerves impairment in patients with chronic renal failure depending on its stage and the method of RRT. 63 patients with chronic renal failure were examined (21 predialytic patients, 28 patients treated by hemodialysis and 14 patients after kidney transplantation). 30 healthy volunteers made up the control group. Investigation included neurologist examination, electromyographic study of peroneus, tibialis and suralis nerves. We found out that electromyographic signs of neuropathy can be seen in the cases when the clinical manifestation of disease is not yet discovered. Sensor and autonomic nerve fibres were the first to suffer, the axonopathy dominated. The treatment of chronic renal failure reduces the polyneuropathy signs. This can be explained by uremic toxin elimination. The patients with kidney transplantation demonstrated the most significant regress of pathological changes.

Поражение периферической нервной системы относят к частым осложнениям хронической почечной недостаточности (ХПН) [3, 7]. Развитие полиневропатий впервые было замечено врачами еще в конце XIX века, более детально эта проблема стала изучаться с 60-х годов XX века параллельно с появлением и совершенствованием диализа [11]. Полиневропатия является осложнением, значимо ухудшающим качество жизни больного с ХПН и влияющим на длительность его жизни [4].

Патогенез полиневропатий при почечной недостаточности не вполне ясен. В настоящее время доминирует теория так называемых «средних молекул». Согласно этой теории патологическое воздействие обусловлено аккумуляцией в организме нейроток-

сичных молекул с весом 300–2000 Да. Возможность частично (при диализе) или полностью (при наличии трансплантата почки) удалить эти молекулы из крови объясняет терапевтическое действие различных методов заместительной почечной терапии на проявления полиневропатии [7, 10]. Но в то же время и сам диализ может сопровождаться развитием полиневропатии [16]. В целом приходится констатировать, что вопросы распространенности и характера поражения периферической нервной системы при хронической почечной недостаточности изучены недостаточно.

Целью нашей работы стало исследование характера, степени и обратимости повреждения волокон периферических нервов у больных с уремией.

### Материал и методы

**Адрес для переписки:** 603136, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190. ГУЗ Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, отделение диализа. Липатову К.С.

**Телефон:** 8-(8312)-10-05-59; 8-(8312)-38-91-85

**E-mail:** kir\_lipatov@rambler.ru

Исследование проводилось на базе отделения диализа и гравитационной хирургии крови Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко. Обследовано 63 пациента, страдающих хронической почечной недостаточностью (33 мужчины и 30 женщин), в возрасте от 19 до 71 года ( $47,1 \pm 0,9$  года). По выраженности почечной недостаточности и методу коррекции этого состояния больные были разделены на 3 группы:

– 1-я группа – 22 пациента на додиализной (ДД) стадии хронической почечной недостаточности с длительностью уремии от 1 до 4 лет ( $2,29 \pm 0,2$  года);

– 2-я группа – 28 пациентов, находящихся на программном гемодиализе (ГД), длительность которого составляла от 1 до 15 лет ( $4,62 \pm 0,43$  года);

– 3-я группа – 13 пациентов с трансплантатом почки (ТП), давность трансплантации от 1 года до 15 лет ( $6,6 \pm 1,1$  года).

В целях определения диапазонов нормы для изучаемых нейрофизиологических показателей была обследована группа из 30 здоровых добровольцев, не имевших острых либо хронических соматических и неврологических заболеваний, в возрасте от 30 до 75 лет (средний возраст  $49,1 \pm 1,2$  года).

Всем больным и группе здоровых лиц проведены клиничко-неврологический осмотр и электронейромиографические исследования (ЭНМГ). При клиническом исследовании особое внимание уделялось сбору анамнеза (наличие жалоб и время их появления), а также выявлению изменений в неврологическом статусе.

Электронейромиографические показатели регистрировались на аппарате «MBN-нейромиограф». Применялся стимуляционный метод с использованием стандартного набора биполярных электродов диаметром 5 мм. Исследования проводились в стабильных микроклиматических условиях, в экранированном кабинете. Оценивались скорость распространения возбуждения (СРВ) по двигательным волокнам (ДВ) и амплитуда М-ответа (срединные и малоберцовые нервы), скорость распространения возбуждения по сенсорным волокнам (СВ) и амплитуда потенциала действия (ПД) (срединные и икроножные нервы), терминальная латентность (ТЛ) и амплитуда вызванного кожного симпатического потенциала (ВКСП) (симпатическая порция срединных и большеберцовых нервов).

Степень коррекции уремической интоксикации оценивали по клиренсу креатинина. У больных с консервативно курабельной стадией ХПН и у пациентов с трансплантированной почкой клиренс креатинина рассчитывался по формуле MDRD [17]. Для определения клиренса креатинина у больных, находящихся на программном гемодиализе, мы использовали показатель эквивалентного ренального клиренса мочевины [17]. Отдельно у больных второй группы рассчитывался эквивилиброванный Kt/V (eKt/V) как мера адекватности гемодиализного лечения.

Статистическая обработка производилась на компьютере с применением программы «Statistica 6.0». Средние значения представлены как  $M \pm m$ . Сравнение значений в группах осуществлялось с применением критерия Стьюдента при нормальном распределении и критерия Вилкокса при отличном от нормального

распределении. Корреляция рассчитывалась с применением корреляционного коэффициента Спирмена. Результаты с уровнем значимости  $p < 0,05$  считались достоверными.

## Результаты

При расспросе жалобы, характерные для полиневропатии (жжение и покалывание в стопах, неприятные стягивающие ощущения в ногах, синдром «беспокойных ног», кожный зуд, слабость, мышечная утомляемость), выявлены у 57% обследованных пациентов с ХПН. Преобладала симптоматика поражения сенсорных волокон. Из анамнеза стало известно, что сначала страдали дистальные отделы ног (стопы), затем, в среднем через 1–2 года после дебюта заболевания, в процесс вовлекались кисти рук. Объективные признаки полиневропатии в виде гиперпатии, снижения болевой и тактильной чувствительности в дистальных отделах ног, снижения ахилловых рефлексов обнаруживались у 30% обследованных. Случаев очевидных двигательных нарушений (парезы, параличи) не наблюдалось. Выпадение ахилловых рефлексов отмечено в 2 случаях.

Результаты проведенного электронейромиографического обследования представлены в табл. 1.

Амплитуда М-ответа двигательных нервных волокон ( $p < 0,01$ ) и амплитуда потенциала действия чувствительных нервных волокон ( $p < 0,001$ ), которые являются специфическими нейрофизиологическими маркерами уремической полинейропатии [14] и характеризуют преимущественно аксональную дегенерацию, были достоверно ниже у пациентов с ХПН по сравнению с контрольной группой.

Исследование СРВ нервного возбуждения по ДВ (оценка степени миелинизации нервных волокон) показало статистически значимую разницу ( $p < 0,001$ ) между показателями пациентов с ХПН и здоровых лиц. СРВ по сенсорным нервным волокнам также была ниже у пациентов с ХПН по сравнению с контрольной группой, и результаты были достоверными ( $p < 0,001$ ).

Амплитуда ВКСП у пациентов с уреемией оказалась достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже, чем у группы здоровых

Таблица 1

Показатели электронейромиограмм у пациентов с ХПН в сравнении с группой здоровых лиц

	Норма (n = 30)	Уремия (n = 63)	p
Амплитуда М-ответа	$5,1 \pm 2,2$	$3,82 \pm 0,28$	$<0,01$
Скорость распространения волны по двигательным волокнам	$51,49 \pm 2,40$	$43,07 \pm 1,71$	$<0,001$
Амплитуда потенциала действия	$0,0068 \pm 0,0017$	$0,0034 \pm 0,0002$	$<0,001$
Скорость распространения волны по чувствительным волокнам	$53,2 \pm 3,2$	$42,23 \pm 2,03$	$<0,001$
Амплитуда вызванного кожного симпатического потенциала	$255 \pm 81$	$78,55 \pm 7,15$	$<0,001$
Терминальная латентность вызванного кожного симпатического потенциала	$1,58 \pm 0,16$	$1,43 \pm 0,08$	$>0,1$

добровольцев, а терминальная латентность ВКСП достоверно не отличалась от группы контроля ( $p > 0,1$ ).

Для выяснения того, насколько различается степень повреждения нервной системы в зависимости от стадии почечной недостаточности и метода заместительной почечной терапии, нами проведен сопоставительный анализ нейрофизиологических показателей в 1, 2 и 3-й группах.

При анализе амплитуды М-ответа в указанных трех группах показатели составили соответственно  $4,69 \pm 0,67$ ;  $3,46 \pm 0,40$ ;  $3,95 \pm 0,47$ , но различия между группами не были статистически значимыми (рис. а).

Скорость распространения волны по двигательным волокнам не различалась у больных на «додиализной» стадии и у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, в то же время этот показатель отчетливо увеличивался у больных с трансплантированной почкой, хотя достоверными были лишь различия между 2-й и 3-й группами (рис. б).

Амплитуда потенциала действия сенсорных волокон не изменялась у гемодиализных больных по сравнению с додиализными и у больных с трансплантатом почки по сравнению с больными 1-й и 2-й групп (рис. в).

Характер изменений скорости распространения волны по сенсорным волокнам был аналогичен изменениям, имевшим место в двигательных волокнах. Различия между больными с ХПН, не получающими заместительную почечную терапию и находящимися на

гемодиализе, не были достоверными, а отличия группы трансплантированных пациентов от показателей 1-й и 2-й групп не вызывали сомнения (рис. г).

Амплитуда ВКСП несколько увеличивалась при лечении уремии методом программного гемодиализа и была достоверно ниже у больных с трансплантированной почкой (рис. д).

Различия в терминальной латентности ВКСП у больных 1, 2 и 3-й групп практически не определялись (рис. е). Таким образом, между названными группами больных имелись определенные различия по степени выраженности нейрофизиологических нарушений. Наименьшие отклонения от нормы регистрировались в группе больных с трансплантированной почкой.

Чтобы оценить глубину взаимосвязи между выраженностью ХПН и проявлениями поражения периферической нервной системы, мы провели корреляционный анализ клиренса креатинина и электронейромиографических показателей (табл. 2). Наиболее тесная положительная корреляция обнаружена между клиренсом креатинина и показателями миелинизации (скорость проведения нервного импульса по сенсорным и двигательным волокнам).

У больных, находившихся на программном гемодиализе, эти же электронейромиографические показатели продемонстрировали высокую положительную корреляцию с  $eKt/V$  ( $r_{sp} = 0,40$  и  $0,44$  соответственно для скорости проведения возбуждения по сенсорным

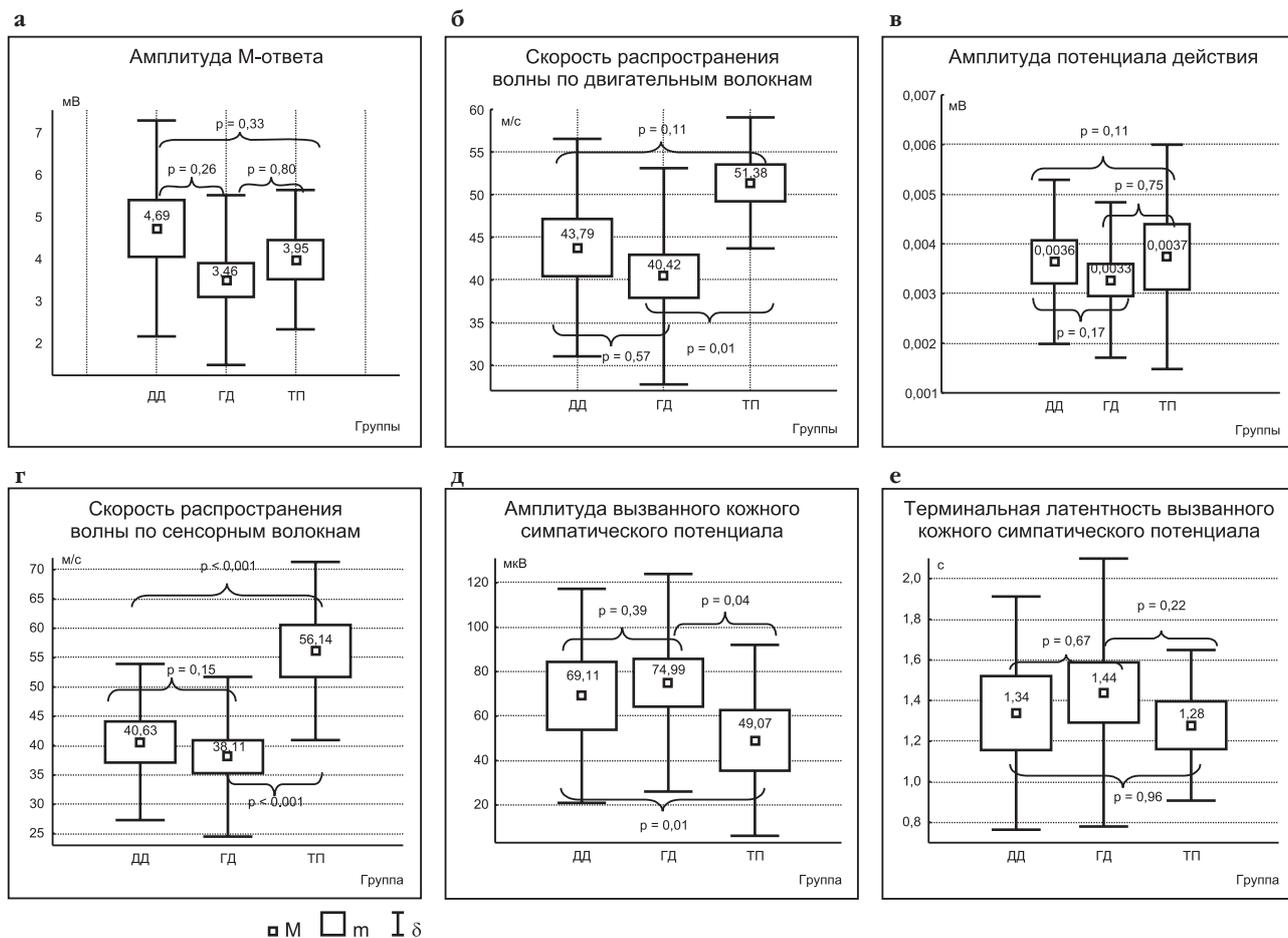


Рис. Электронейромиографические показатели в группах больных, различающихся по стадии и методу лечения ХПН: ДД – додиализная стадия; ГД – пациенты на ГД; ТП – пациенты после трансплантации почки

Таблица 2

**Корреляция между электронейромиографическими параметрами и клиренсом креатинина у больных с ХПН (n = 63)**

		Амплитуда М-ответа	Скорость распространения волны по двигательным волокнам	Амплитуда потенциала действия	Скорость распространения волны по сенсорным волокнам	Амплитуда вызванного кожного симпатического потенциала	Терминальная латентность вызванного кожного симпатического потенциала
Клиренс креатинина	r	0,21	0,48	0,04	0,59	0,05	0,07
	p	0,11	<0,001	0,79	<0,001	0,72	0,63

и двигательным волокнам). В то же время корреляционная взаимосвязь между названными показателями и длительностью гемодиализа оказалась отрицательной ( $r_{sp} = -0,25$  и  $-0,29$ ). То есть чем дольше продолжался гемодиализ, тем выраженнее становилась демиелинизация периферических нервных волокон.

У пациентов с трансплантированной почкой, у которых имела место длительная иммуносупрессия, нами были исследованы корреляционные взаимоотношения между показателями ЭНМГ и дозами/видом и длительностью применения иммуносупрессоров (циклоsporин А, мофетила микофенолат, преднизолон). Корреляция между нейрофизиологическими характеристиками и интенсивностью, длительностью иммуносупрессивной терапии оказалась отрицательной, но уровня статистической значимости не достигла.

### Обсуждение результатов

Клинические симптомы уремии полиневропатии могут значительно варьировать по характеру, степени выраженности и скорости прогрессирования [15]. По нашим данным классические жалобы, характерные для поражения периферических нервных стволов, выявлены у 57% пациентов. Характер жалоб соответствовал сенсорной невропатии. Об этом свидетельствуют и литературные данные, согласно которым наиболее ранними чувствительными симптомами являются жжение и покалывание в стопах, неприятные стягивающие ощущения в ногах, синдром «беспокойных ног», кожный зуд [6]. К числу первых жалоб, указывающих на поражение двигательных волокон, как описано в литературе, относится затруднение тыльного разгибания стоп [20]. Подобных симптомов нами не выявлялось.

При объективном обследовании самыми частыми признаками были снижение вибрационной чувствительности в стопах и нарушение тактильной чувствительности по типу «носков», «чулок» и «перчаток». По мере усугубления уремии интоксикации чувствительные и двигательные расстройства нарастают. Клинические проявления полиневропатии наиболее отчетливо были представлены у преддиализных пациентов со снижением клиренса креатинина менее 10 мл/мин. У больных, получавших заместительную почечную терапию, клинические проявления были менее выражены, полиневропатия регистрировалась лишь при проведении электронейромиографического исследования, т. е. носила субклинический характер. Это соответствует литературным данным [5].

С позиций нейрофизиологии полиневропатию, связанную с почечной недостаточностью, в литературе описывают по-разному: либо как аксональную [16], либо как смешанную аксонально-демиелинизирующую [13].

При этом одни авторы [9] демиелинизацию относят к вторичным изменениям, а другие [12] находят подтверждение обратному. Наши данные свидетельствуют о наличии у пациентов первых двух групп смешанного характера поражения, но с преимущественным поражением аксона. Для пациентов с трансплантированной почкой признаки демиелинизации были нехарактерны. Во всех трех группах сенсорные волокна страдали в большей степени в сравнении с двигательными.

Помимо двигательных и чувствительных волокон, при уремии поражается и вегетативная порция нервных стволов. Вегетативная полиневропатия чаще протекает субклинически, выявить ее можно лишь с помощью инструментальных методов. В нашей работе нарушение показателей, характеризующих функциональное состояние периферических вегетативных волокон, выявлено во всех трех группах. Обнаружено значительное снижение амплитуды вызванного кожного симпатического потенциала, в особенности в группе трансплантированных больных. Возможно, это связано с прямым токсическим действием иммуносупрессивных препаратов [19].

Тем не менее сопоставление групп по всем другим электронейромиографическим показателям функционирования периферической нервной системы демонстрирует отчетливую тенденцию к их улучшению у больных после трансплантации почки. Полученные данные вполне объяснимы, так как трансплантация почки наиболее полно защищает пациента от токсико-метаболических проявлений ХПН.

Обращает на себя внимание тот факт, что по данным ЭНМГ у преддиализных больных средние значения показателей нервной проводимости выглядят лучше, чем у больных, получающих гемодиализ. Это может объясняться наличием в данной группе пациентов с начальной стадией ХПН, на которой периферическая нервная система еще не страдает. Кроме того, необходимо учитывать указания на то, что сам по себе гемодиализ может приводить к усугублению проявлений полиневропатии [7]; вопрос этот, однако, требует более углубленного изучения.

Методы лечения полиневропатии у больных с ХПН не отличаются от методов, используемых в терапии других дисметаболических полиневропатий [1]. Нами не было обнаружено в доступной литературе специфических путей коррекции этого состояния. Отчасти это объясняется отсутствием целостного представления о патогенезе уремии полиневропатии [2, 10]. Проведенные нами корреляционные исследования прежде всего преследовали цель доказать наличие взаимосвязи между адекватностью лечения ХПН и степенью поражения нервных волокон. Эта гипотеза не подтверждалась целым рядом авторов [2, 14, 16].

Полученные нами данные свидетельствуют о положительной связи между показателями нервной проводимости и клиренсом креатинина, который в данном случае рассматривался как универсальный критерий функции почек или адекватности заместительной терапии. Во всех группах больных с ХПН достоверными и значимыми были корреляции клиренса креатинина и показателей миелинизации нервных волокон. В то же время в группе гемодиализных пациентов длительность лечения отрицательно коррелировала со скоростью проведения импульсов по нервным волокнам. Этот факт может отражать прогрессирование ХПН и, возможно, неблагоприятное воздействие гемодиализа на периферические нервные волокна.

В группе трансплантированных пациентов не удалось выявить достоверной связи между характером/длительностью иммуносупрессивной терапии и функциональным состоянием периферических нервов.

### Выводы

1. Поражение периферических нервов наблюдается у большей части пациентов с ХПН, причем электромиографические признаки полиневропатии могут иметься в тех случаях, когда клинические проявления заболевания еще отсутствуют.

2. В первую очередь страдают сенсорные и вегетативные волокна по смешанному типу.

3. При регулярном лечении уремии отмечается тенденция к снижению тяжести поражения периферических нервных волокон, что, вероятно, связано с элиминацией уремических токсинов.

4. У пациентов с трансплантированной почкой регресс патологических изменений наибольший, скорее всего из-за способности пересаженной почки наиболее полно выполнять функции собственных почек и метаболизировать токсические субстанции.

### Литература

1. Густов А.В., Мельникова Т.В., Ютанов С.И., Данильцева Т.М. Лекарственные препараты в неврологии. Н. Новгород: НГМА, 1999: 99.
2. Ермаленко В.М. Нефрология: Руководство для врачей под ред. И.Е. Тареевой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2000: 596–657.
3. Крупин В.Н., Белова А.Н. Нейроурология: Руководство для врачей. М.: Антидор, 2005: 429–434.
4. Apostolou T, Gokal R. Neuropathy and quality of life in diabetic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 2): 242–247.
5. Bazzi C, Pagani C. et al. Uremic polyneuropathy: a clinical and electrophysiological study in 135 short- and long-term hemodialyzed patients. *Clin Nephrol* 1991; 35: 176–181.
6. Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 810–821.

Psychiatry 1998; 65: 810–821.

7. Dupont P, Hunt I, Goldberg L, Warrens A. Colchicine myoneuropathy in a renal transplant patient. *Transpl Int* 2002; Jul; 15 (7): 374–376.

8. Dyck PJ, Johnson WJ, Lambert EH. et al. Segmental demyelination secondary to axonal degeneration in uremic neuropathy. *Mayo Clin Proc* 1971; 46: 400–431.

9. Funck-Brentano JL, Cueille GF, Man NK. A defence of the middle molecule hypothesis. *Kidney Int* 1978 (Suppl.): S31–35.

10. Guibeneuc P. Peripheral neuropathies of chronic renal insufficiency. *Review. Nephrologie* 1997; 18 (5): 165–173.

11. Jedras M, Zakrzewska-Pnievska B, Wardyn K, Switalski M. Uremic neuropathy-I. Is uremic neuropathy related to patient age, duration of nephropathy and dialysis treatment? *Pol Arch Med Wewn* 1998; Jun; 99 (6): 452–461.

12. Kanda T. Peripheral neuropathy in uremia. *Neurol Med* 1987; 26: 8–17.

13. Kempler P. Neuropathies. *Springer Sci Publ* 2002; 47.

14. Laaksonen S, Metsarinne K. et al. Neurophysiologic parameters and symptoms in chronic renal failure. *Muscle Nerve* 2002; 25 (6): 884–890.

15. Levey AS, Bosch JP. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–170.

16. Ogura T, Makinodan A. et al. Electrophysiological course of uremic neuropathy in haemodialysis patients. *Postgrad Med J* 2001; 77: 451–454.

17. Schaumburg HH, Berger AR, Thomas PK. Uremic neuropathy. Disorders of peripheral nerves. 2nd ed. Philadelphia: FA Davis, 1992: 156–163.

18. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clinical Neurology and Neurosurgery* December 2004; 107 (1): 1–16.

19. Torazza MC, Salomone M, Albanesi T. et al. Uremic pruritus. *Minerva Urol Nefrol* 1997; Sep; 49 (3): 125–132.

20. Jennekens FG. Peripheral neuropathy in renal and hepatic insufficiency. In: Matthews W.B. ed. *Handbook of clinical neurology. Neuropathies*. Amsterdam: Elsevier, 1987; 20: 355–364.

21. Patchell RA. Neurological complications of organ transplantation. *Ann Neurol* 1994; 36: 688–703.

22. Yasuda T, Sobue G. Pathophysiology and origin of a neuropathy. *Journal of Medical Technology* 1996; 40: 760–766.