

Неврологические расстройства при хронической болезни почек

В.Н. Синохин¹, Э.З. Рабинович^{1,2}, М.А. Соколов², А.В. Сивков¹

¹ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

² Фармацевтическая компания «ФармСинтез»

Сведения об авторах:

Синохин В.Н. – д.м.н., профессор, вед. научный сотрудник научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Siniukhin V.N. – Dr. Sc., professor, leader researcher scientific-lab. department of the experimental urology department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation

Рабинович Э.З. – руководитель отдела исследований и стандартизации департамента инновационных препаратов компании «Фарм Синтез»

Rabinovich E.Z. – Head of the Research and Standardization Department of the Department of Innovative Preparations "Farm Synthesis" company

Соколов М.А. – руководитель департамента инновационных препаратов компании «Фарм Синтез»

Sokolov M.A. – Head of the Department of Innovative Preparations "Farm Synthesis" company

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, e-mail – uroinfo@yandex.ru

Sivkov A.V. – PhD, assistant director of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. e-mail – uroinfo@yandex.ru

В настоящее время диагностика и лечение хронической болезни почек (ХБП) является большой проблемой современной медицины. Частота ХБП составляет порядка 15% в общей заболеваемости в развитых странах [1]. ХБП считается патологическим состоянием, сопровождающимся в течение трех и более месяцев уменьшением функции почек. В зависимости от снижения скорости клубочковой фильтрации она делится на 5 стадий и включает терминальную стадию ХПН [2].

Этиология ХБП может быть связана как с первичным поражением почек, так и с другими заболеваниями, например сахарным диабетом, который сейчас считается одной из основных причин ХБП. Вне зависимости от причины ХБП сопровождается целым рядом неврологических осложнений, которые касаются всех уровней нервной системы, включая центральную нервную систему (ЦНС) (инсульт, когнитивные расстройства, энцефалопатия, деменция) и периферическую нервную систему (ПНС) (автономные и периферические neuropatii). Наличие неврологических осложнений отражается как на тяжести тече-

ния, так и смертности больных при ХБП. Считается, что эти осложнения возникают по многим причинам. Установлено, что при 3-5 стадии ХБП ухудшение когнитивной функции наступает параллельно с уменьшением скорости клубочковой фильтрации и не зависит от сосудистого фактора риска. Стремительное ухудшение когнитивной функции наблюдается при снижении скорости фильтрации ≤ 30 мл/мин/1,73м². Так известно, что при ХБП изменения сосудов головного мозга встречаются в 10 раз чаще, чем у больных без почечной патологии. Считают, что патофизиологические механизмы, которые лежат в основе неврологических расстройств при ХБП, включают морфологические изменения сосудистой стенки, нарушения процессов регуляции функции сосудов и изменения двусторонних гуморальных путей взаимодействия между почками и мозгом. Все это приводит к наступлению дегенеративных изменений не только в почках, но и в мозге [3].

ХБП довольно часто начинается с острого заболевания почек, сопровождающегося острой почечной недостаточностью (ОПН). Это состояние характеризуется внезапным нарушением функции почек, когда в

течение 48 часов наблюдается увеличение концентрации креатинина более чем на 50% и наступает олигурия. ОПН может вызывать поражение мозговых структур, так как сопровождается секрецией больших концентраций цитокинов, экстравазацией лейкоцитов, оксидативным стрессом и нарушением функции натриевых, калиевых и водных каналов. Известно, что эпизод ОПН может стать начальным пусковым механизмом поражения не только почек, но и мозга [3].

Безусловно, ведение больных с неврологическими осложнениями при ХБП требует понимания как физиологических, так и патофизиологических механизмов возникших расстройств. Учитывая тот факт, что осложнения со стороны нервной системы имеют особое клиническое значение при терминальной стадии ХПН, их лечение и профилактику следует проводить на более ранних стадиях ХБП.

В настоящем обзоре мы постарались оценить все факторы риска развития неврологических расстройств при ХБП, рассмотреть патофизиологические пути их развития и проанализировать механизмы, способствующие их возникновению.

У больных ХБП наблюдаются различные сбои в системе регуляции работы не только почек, но и различных органов, что в конечном счете приводит к нарушениям функции центральной и периферической нервной системы. Нельзя отрицать многофакторный характер поражения ЦНС при ХБП. Существуют две гипотезы, объясняющие поражение нервной системы при ХБП: сосудистая и нейродегенеративная.

СОСУДИСТАЯ ГИПОТЕЗА

Головной мозг и почки являются органами с высокой степенью перфузионного кровотока и низким сосудистым сопротивлением, что позволяет протекать через эти органы большим объемам крови. В таком случае любые обменные нарушения могут приводить к изменению стенки сосудов и нарушению их функции из-за постоянного контакта с большими концентрациями в крови различных соединений. У больных, страдающих ХБП, встречаются такие традиционные факторы риска поражения ЦНС, как гипертония, диабет, гиперхолестеринемия, преклонный возраст. Хотя эти факторы и считаются основной причиной поражения сосудов, при ХБП их действие усиливается и ускоряется такими нетрадиционными факторами, характерными для почечной недостаточности, как метаболические расстройства, воспаление, состояние гиперкоагуляции и оксидативный стресс. Все это приводит к усилению эндотелиальной дисфункции и ускоряет процессы атеросклеротического изменения сосудов. Так, снижение выведения фосфатов при ХБП вызывает увеличение их концентрации в сыроворотке крови и приводит к образованию фосфатов кальция и повышению концентрации паратормона, что вызывает ускорение процесса кальцификации сосудистой стенки [4-6]. Весомым подтвержде-

нием сосудистой этиологии поражения ЦНС при ХБП является тот факт, что у больных с различными стадиями ХБП более часто встречаются инсульты, микрокровоизлияния, атрофические изменения в мозгу, болезнь белого вещества головного мозга, когнитивные расстройства, по сравнению с больными без поражения почек. Более того, при ХБП наблюдается низкая клеточная концентрация тиамина и фолиевой кислоты и нарушенный метаболизм оксида азота, что повышает вероятность наступления инсульта и разрушения белого вещества головного мозга [7-10].

Поражение сосудистого русла при ХБП называют болезнью малых сосудов (БМС). БМС – это патологический процесс, который в связи с большой схожестью сосудистой системы почек и ЦНС одновременно поражает артериолы, венулы и капилляры как почек, так и головного мозга. Это приводит к возникновению в этих органах тромбозов и геморрагий [7-10].

Поражение белого вещества головного при ХБП характеризуется накоплением в нем дегенеративных клеток, наличие которых является прогностическим фактором наступления инсульта, деменции и смерти [11]. В исследовании на больных с ХБП было показано, что поражение белого вещества головного мозга отмечено у 33% пациентов, а у лиц с нормальной почечной функцией эта величина составила 6% [12]. Авторы показали, что сосудистая нефропатия являлась независимым прогностическим фактором риска наступления поражения белого вещества мозга. В результате обследования больных с ХБП (при условии исключения лиц с сахарным диабетом и гипертонией) была выявлена четкая взаимосвязь между поражением белого вещества головного мозга, альбуминурией и скоростью гломерулярной фильтрации [13-14]. В этом нет ничего удивительного, так как поражение белого вещества

мозга зависит как от степени ишемизации его структуры, так и от выраженности сосудистой патологии, которые независимо друг от друга связаны при ХБП с сосудистой нефропатией. К другим факторам риска возникновения поражения белого вещества головного мозга относятся гипертоническая болезнь, диабет, анемия и сердечно-сосудистые заболевания [10,15,16].

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНАЯ ГИПОТЕЗА

Уже давно было установлено, что прямо или опосредованно при ХБП уремические токсины оказывают поражающее действие на ЦНС [5]. Показана их роль в системном воспалении, эндотелиальной дисфункции и патогенезе атеросклероза при ХБП. Было высказано предположение, что мочевиная кислота, индоксил сульфат, паракрезол-сульфат, интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α оказывают прямое воздействие на ЦНС [5]. Совсем недавно было установлено, что высокие концентрации цистатина-С, независимо от возраста, расы, образования и сопутствующих заболеваний, сопровождаются снижением когнитивной функции [5,6]. Считают, что нейротоксичное действие цистатина-С связано с формированием под его воздействием амилоидных бляшек в ЦНС [6].

К основным неврологическим осложнениям ХБП относятся *инсульт, когнитивные расстройства, уремическая энцефалопатия, периферическая нейропатия, дисфункция автономной нервной системы*.

ИНСУЛЬТ

Ишемический инсульт довольно часто встречается у больных с ХБП. Диагноз, как правило, основывается на данных постоянного клинического наблюдения у невролога больных с ХБП с целью выявления и оценки динамики воздействия

постоянного травмирования ЦНС продуктами уремической интоксикации. Используются стандартные методы осмотра пациента и современные методики визуализации поражения ЦНС. У больных, находящихся на диализе, частота возникновения инсульта составляет 17%, у больных ХБП без диализа – 10%, у лиц без почечной патологии – 4% [17,18]. Смертность после инсульта больных на диализе в 3-5 раз превышает этот показатель у пациентов без почечной патологии [17,18]. Проведенный метаанализ продемонстрировал обратно пропорциональную зависимость между скоростью гломерулярной фильтрации и риском наступления инсульта, который увеличивался на 7% при каждом уменьшении этого показателя на 10 мл/мин [19]. Безусловно, больные с ХБП, которым не проводится гемодиализ, также имеют высокий риск инсульта. Считают, что у них такие факторы риска, как гипертоническая болезнь, гиперхолестеринемия, фибрилляция предсердий, нарушения свертываемости крови, анемия, расстройства минерального обмена наслаиваются на имеющееся субклиническое поражение сосудов головного мозга [20]. Кроме того, у этой группы больных на фоне болезни церебральных сосудов довольно часто определяются участки мелких повреждений ЦНС. Интересно отметить, что у 50% больных ХБП 4 стадии, согласно данным магнитно резонансной томографии, наблюдаются «молчащие» инфаркты головного мозга [19]. Наличие этих инфарктов тесно взаимосвязано с уменьшением скорости гломерулярной фильтрации [21,22]. У людей старше 65 лет концентрация цистатина С в крови, который является точным маркером почечной функции, имеет еще более тесную взаимосвязь с асимптоматическими инфарктами головного мозга, чем содержание креатинина или скорость гломерулярной фильтрации [20]. Показано, что течение таких инфарктов независимо связано с вы-

раженностью протеинурии [21]. Следует подчеркнуть, что данные инфаркты являются независимым прогностическим фактором прогрессирования заболевания почек при ХБП, что говорит о бифункциональной природе этой патологии [22].

Лечение острого поражения ЦНС у больных с ХБП, которые не находятся на гемодиализе, и у больных без почечной патологии одинаково и включает стандартные схемы [23]. Однако у больных с ХБП, находящихся на гемодиализе, в связи с более высокой степенью эндотелиальной дисфункции и изменениями тромбоцитов имеется высокий риск возникновения кровоизлияния при применении активаторов плазминогена [23]. В этом случае методы механической тромбэктомии являются альтернативой тромболитису [23].

Как известно, первым фактором риска возникновения инсульта у больных с ХБП является гипертония. Снижение артериального давления у больных, имеющих скорость гломерулярной фильтрации менее 60 мл/мин, снижает риск возникновения инсульта. Однако во время диализа у больных наблюдаются эпизоды резкого подъема и падения артериального давления. Для таких случаев до сих пор не удалось определить оптимальные цифры артериального давления [17].

Снижение концентрации липидов при ХБП гиполипидемическими средствами в значительной степени уменьшает вероятность наступления ишемического инсульта [17]. Это утверждение не касается предтерминальной стадии почечной недостаточности, при которой до сих пор не удалось доказать эффективность такой терапии [17]. Однако, учитывая тот факт, что лечение этими препаратами в достаточной степени безопасно, их следует назначать всем больным с ХБП в качестве превентивной меры.

Фибрилляция предсердий встречается у 20% больных ХБП, не находящихся на гемодиализе, и может быть причиной тромбоэмболиче-

ского инсульта. До сих пор не удалось определиться с эффективностью профилактики тромбообразования при фибрилляции предсердий у больных с ХБП. Есть данные, что варфарин уменьшает вероятность наступления инсульта при 3 стадии ХБП. Однако это не касается диализных больных, у которых не удалось показать влияния антикоагулянтной терапии на уменьшение степени риска наступления инсульта [23].

Гипергомоцистеинемия часто встречается при ХБП. Удалось установить наличие связи гипергомоцистеинемии с вероятностью наступления инсульта. Однако клинические наблюдения говорят о том, что витаминотерапия фолиевой кислотой с целью снижения концентрации этого вещества не уменьшает риск инсульта [23].

Лечение анемии при терминальной ХПН препаратами эритропоэтина увеличивает риск инсульта. Установлено, что при коррекции анемии уровень гемоглобина следует удерживать в диапазоне 110-120 г/л. При его более высоких показателях может наступить ухудшение состояния больного, повышается риск возникновения инсульта и смерти [17].

Гемодиализ вызывает выраженные изменения показателей гемодинамики, что приводит к уменьшению перфузионного кровотока в органах и головном мозге. В этом случае с целью улучшения гемодинамической стабильности больного используют методы охлаждения диализата, гемодиализацию и более низкую скорость ультрафильтрации [23].

У больных, находящихся на перитонеальном диализе, по сравнению с пациентами без почечной патологии наблюдается более высокая вероятность наступления геморрагического и ишемического инсульта [24]. Однако у этих больных наблюдается меньшее количество геморрагических инсультов, чем при гемодиализе. Считают, что это связано с тем, что при перитоне-

альном диализе не применяют антикоагулянты [25]. Установлено, что перитонеальный диализ эффективно удаляет глутамин, который при инсульте выделяется в экстрацеллюлярное пространство и вызывает смерть нервных клеток. Установлено, что его удаление уменьшает размер инфаркта и сокращает время восстановления нервных клеток [25].

КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Делирий, энцефалопатия и деменция встречаются у 16-38% больных с ХБП [26]. Когнитивные тесты выявляют среднетяжелые и тяжелые когнитивные расстройства у 70% больных с ХБП, которые заключаются в ухудшении памяти и «исполнительной функции» пациентов [26]. Считают, что последнее нарушение связано с изменением процесса проведения нервных импульсов по фронто-субкортикальным проводящим путям [27]. При ХБП встречаются нарушения памяти, напоминающие таковые при болезни Альцгеймера. Однако в данном случае они указывают на сочетание нейродегенеративной и сосудистой деменции [28]. Даже при отсутствии неврологических расстройств психометрические тесты позволяют выявить когнитивные нарушения у больных ХБП [29]. «Mini Mental Status Examination» (MMSE) является стандартным психометрическим скрининговым методом выявления нарушений когнитивной функции с чувствительностью и специфичностью более 80%. Этот тест имеет один недостаток: он не позволяет оценить «исполнительную функцию» больного. Шкала «Monreal Cognitive Assesment» (МОСА) также обладает большой чувствительностью и специфичностью и предназначена для оценки как этой важной функции, так и внимания, скорости принятия решений, ориентировки в пространстве, вербальной памяти и речи. Эти два теста широко используются для оценки когнитивных на-

рушений при ХБП [30,31].

До сих пор не удалось до конца понять патофизиологические механизмы возникновения когнитивных нарушений при ХБП. Установлено, что гомоцистеинемия и процесс возрастной нейродегенерации играют большую роль в возникновении когнитивных нарушений. Долгое время считали, что поражение сосудов является определяющим фактором возникновения этих расстройств. Однако было показано, что этот процесс не касается всех участков ЦНС, а связан исключительно с субкортикальным лакунарным поражением головного мозга [32]. Хотя принято считать, что болезнь белого вещества головного мозга также приводит к возникновению когнитивных расстройств, в одном исследовании удалось продемонстрировать, что сама по себе ХБП, даже без поправки на наличие болезни малых сосудов и поражения белого вещества, является независимым фактором риска возникновения деменции и когнитивных расстройств [28].

К основным факторам риска возникновения когнитивных расстройств относится возраст, женский пол, принадлежность к негроидной расе, диабет, гипертоническая болезнь, низкий образовательный статус. Дополнительными факторами риска считают гипергомоцистеинемия, гиперпаратиреоз, оксидативный стресс, низкие показатели гломерулярной фильтрации, альбуминурию, недостаточное питание, хроническое воспаление [33].

Гипергомоцистеинемия (повышение концентрации гомоцистеина в крови более 15 мкмоль/л) часто встречается при ХБП. Высокий уровень гомоцистеина приводит к процессу прямого образования тромбов на эндотелии и стимулирует эндотелиальный воспалительный процесс, что увеличивает риск возникновения когнитивных нарушений. Гомоцистеин оказывает прямой нейротоксический эффект пу-

тем активации рецептора к N-метил-D-аспартату (NMDA) или путем образования из него токсичной гомоцистеиновой кислоты [34].

Уремическая интоксикация вызывает возникновение оксидативного стресса путем суперактивации NDMA рецепторов и активации синтеза оксида азота, что приводит к образованию пероксинитрила и нитрованию белка. Эти патологические процессы также могут вызвать когнитивные нарушения, так как приводят к выраженным метаболическим и структурным изменениям в головном мозге [35].

Взаимосвязь между когнитивными нарушениями и оксидативным стрессом была продемонстрирована на мышах на модели ХБП. Проспективную память животных оценивали по тесту «восьми рукавого радиального лабиринта» (radial arm water maze test). ХБП у мышей вызывали путем удаления одной почки и коагуляции корковых структур у другой. Мыши с ХБП, по сравнению с контролем, давали при тестировании большее количество ошибок. Применение антиоксиданта (темпол) улучшало показатели теста у мышей с ХБП. При гистологическом исследовании головного мозга у мышей с ХБП по сравнению с контролем и мышами, которым давали антиоксидант, было выявлено увеличение количества нейронов гиппокампа, находящихся в состоянии апоптоза и некроза [35].

Установлена четкая взаимосвязь между когнитивными нарушениями и скоростью гломерулярной фильтрации [32]. Она была выявлена как при незначительном уменьшении фильтрационных характеристик, так и при средней степени ХБП [33]. Показано, что у пожилых больных, вне зависимости от наличия болезни малых сосудов, альбуминурия ассоциируется с когнитивной дисфункцией [33]. По-видимому, это связано с тем, что альбуминурия лучше характеризует наличие ХБП и в общем виде отражает дисфункцию эндотелия сосудов [36]. ■

В последнее время при нарушении когнитивной функции при ХБП большое внимание уделяется изучению роли трансмембранного белка *Klotho*. Этот белок экспрессируется во многих тканях, но особенно в больших количествах в почках и головном мозге. Он существует в растворимом виде и в форме, связанной с мембранами клеток. Растворимая разновидность этого вещества секретируется прямо с мембраны или образуется геном *Klotho* путем альтернативного сплайсинга. В почках форма, связанная с мембраной, образует связь с фактором роста фибробластов 23 (FGF-23) и участвует в регуляции кальций-фосфатного гомеостаза. При ХБП наблюдается уменьшение экспрессии *Klotho*. Это связано с уменьшением почечной массы, гиперфосфатемией, дефицитом витамина D, активацией ренин-альдостероновой системы, дислипидемией, увеличением содержания таких субстанций, как фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ , индоксил сульфат. Считают, что при ХБП наблюдается не только почечный, но и системный дефицит белка *Klotho*. Установлено, что растворимая форма этого белка несет эндокринную функцию и тормозит процесс старения, блокируя сигналы факторов роста и оксидативный стресс [37]. В экспериментах на мышах и при обследовании людей было показано, что при повышении содержания белка *Klotho* наблюдается улучшение показателей когнитивных тестов. В опытах на мышах установлено, что этот эффект реализуется через α -глутаматный рецептор [38].

Когнитивные расстройства при терминальной стадии почечной недостаточности зависят от указанных ранее различных факторов риска – это основные (возраст, пол, негроидная раса, диабет, гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, низкий образовательный уровень) и дополнительные (гиперпаратиреозидизм, повышение концентрации FGF-23, снижение содержа-

ния витамина D, анемия, недостаточное питание, воспаление и оксидативный стресс) [39,40]. Кроме того установлено, что есть факторы, специфичные только для диализа: адекватность, модальность, гемодинамическая нестабильность и осмотические сдвиги [41].

При дефиците витамина D у больных, находящихся на гемодиализе, наблюдается ухудшение когнитивной показателей по тесту выявления нарушений «исполнительной функции» при отрицательных показателях по тестам определения ухудшения памяти [40].

FGF-23 является фосфатурическим гормоном и его высокие концентрации определяются в костях и головном мозге при ХБП. У больных, находящихся на гемодиализе, высокий уровень этого вещества ассоциируется с ухудшением когнитивных показателей особенно при суммарной оценке памяти [39].

Когнитивные расстройства встречаются у 30-60% больных, находящихся на гемодиализе, и у 2/3, больных – на перитонеальном диализе [42]. Этот показатель в три раза выше, чем у пациентов без ХБП [42]. Риск наступления деменции также ниже при перитонеальном диализе [42]. Механизмы нарушения когнитивной функции при гемодиализе и перитонеальном диализе носят одноплановый характер за исключением того, что при перитонеальном диализе не бывает состояний гемодинамической нестабильности и резких изменений мозгового кровотока, которые часто встречаются при гемодиализе. Скорее всего, с этим связан более высокий показатель нарушения когнитивной функции при гемодиализе [42].

Было показано, что после окончания сеанса гемодиализа наблюдается улучшение когнитивных показателей. Считают, что это связано с уменьшением концентрации уремических токсинов [3]. Оказалось, что переход со стандартной схемы гемодиализа (3 раза в неделю) на ежедневный ночной диализ уже через 6

месяцев привел к улучшению 10 показателей когнитивной функции [43]. Кроме того известно, что стандартный гемодиализ сопровождается состояниями гемодинамической нестабильности, перемещением жидкости, изменением объема циркулирующей крови, ишемией и отеком головного мозга, что вызывает ухудшение когнитивных показателей. Показано, что прямой контроль за объемом удаленной жидкости у больного приводил к улучшению когнитивных тестов [44]. Высказано предположение, что улучшение ментальности при ежедневном ночном диализе связано с тем, что при нем за короткий промежуток времени не удаляют таких больших объемов жидкости, как при стандартном гемодиализе, что не вызывает резких изменений церебрального кровотока [3].

Диализная деменция была впервые описана в 1960 году и считалась фатальным состоянием. Впоследствии было установлено, что это связано с наличием алюминия в системах очистки диализной воды от фосфора. У больных с диализной деменцией концентрация алюминия в коре головного мозга в 11 раз превышала нормальные показатели, тогда как у больных без деменции она была повышена только в 3 раза [45]. При современных методах очистки диализной воды диализная деменция является редким осложнением гемодиализа и встречается у 0,6-1% больных, находящихся на гемодиализе и практически не наблюдается при перитонеальном диализе и после трансплантации почек [3].

Дисэквilibриум синдром является одной из причин нарушения когнитивной функции у больных на гемодиализе. Он наступает сразу после диализа и сам проходит через несколько часов после него, сопровождаясь головной болью, заторможенностью и тошнотой. Увеличение частоты диализных сессий уменьшает вероятность возникновения этого состояния. Введение манитола с целью снижения внутричерепного

давления снимает симптоматику этого синдрома у 80-90% больных [3,47]. Существует две гипотезы возникновения этого состояния. Сторонники первой предполагают, что быстрое выведение мочевины в процессе гемодиализа приводит к перемещению воды в головной мозг. Сторонники второй утверждают, что в этой ситуации происходит идиогенное повышение осмолярности в головном мозге за счет ускорения процессов клеточного метаболизма и чрезмерной выработки таких соединений, как таурин, глицин, сорбитол, инозитол, что приводит к возникновению отека клеток при развитии осмотического градиента во время гемодиализа. В этом случае перемещение воды и мочевины через плазматическую мембрану облегчается активацией переносчиков мочевины и повышенной экспрессией в мозге аквапориновых каналов, которые включают каналы AQP1, AQP4, AQP9 и UT-V1. Увеличение экспрессии этих каналов облегчает осмотическое поступление в мозг воды, а уменьшение экспрессии UT-V1 приводит к уменьшению скорости выведения мочевины [47].

Острое расстройство когнитивной функции такое, как делирий, также встречается во время проведения гемодиализа и может быть связано с перепадами артериального давления, возникновением гипоперфузионного синдрома, метаболических расстройств и гипонатриемии [48]. Установлено, что оптимум показателей когнитивной функции наблюдается через 24 часа после диализа, затем наблюдается её ухудшение к началу следующей диализной сессии. Развитие гемодиализной технологии привело к широкому использованию сукцинат содержащих диализирующих растворов, которые улучшают когнитивную функцию у больных на гемодиализе [48].

При сравнении когнитивных показателей перед гемодиализом и через 24 часа после него оказалось,

что через 24 после гемодиализа наблюдается улучшение внимания, вербальной и визуальной памяти и скорости психомоторной реакции. В другом исследовании было продемонстрировано ухудшение суммарных показателей когнитивной функции во время гемодиализа и их частичное возвращение к исходному уровню через час после диализной сессии [49].

УРЕМИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Уремическая энцефалопатия является органическим синдромом поражения головного мозга и развивается при нелеченной ХБП. Это заболевание считают разновидностью когнитивных расстройств. Типичными ее проявлениями является синдром хронической усталости, судороги и кома [29]. Патопатология этого заболевания носит многофакторный характер и связана с накоплением в организме больного нейротоксичных метаболитов, нарушением функции гематоэнцефалического барьера и расстройством механизмов транспорта воды в клетки. Наличие гормональных расстройств, включающих повышение концентрации паратиреоидного гормона и нарушения баланса медиаторов, ответственных за процессы возбуждения и торможения, также имеют отношение к патогенезу этого заболевания [50]. В исследовании на животных на модели уремиической энцефалопатии показано наличие воспалительного процесса в головном мозге, сопровождающегося увеличением проницаемости сосудистой стенки [51].

Уменьшение концентрации медиаторов в коре головного мозга больных с уремией может вызывать такие симптомы энцефалопатии, как анорексия и нарушения ментального статуса. У больных с уремией было выявлено нарушение профиля аминокислот со снижением концентрации в спинномозговой жидкости нейтральных аминокислот

и аминокислот с разветвленными боковыми цепями. Наличие этого феномена облегчает проникновение больших количеств триптофана через гематоэнцефалический барьер, что приводит к ускорению скорости синтеза нейромедиатора серотонина и повышению его концентрации в ЦНС [52].

В опытах на мышах на модели уремии было показано, что увеличение концентрации цитозольного кальция в синапсосомах связано с увеличением концентрации паратиреоидного гормона. В результате синапсосомы начинают неадекватно реагировать на процесс деполяризации, что приводит к нарушению процесса выделения медиаторов и их метаболизма. Все это может привести к возникновению моторной дисфункции и изменению поведения больного. В экспериментах на животных на модели уремии также было показано уменьшение содержания в мозгу γ -аминомасляной кислоты и нарушение процессов выделения, обратного захвата и разрушения норадреналина и ацетилхолина. Оказалось, что это частично связано с гиперпаратиреозом, так как паратиреоидэктомия предотвращает данный процесс [53].

Гипертензивная энцефалопатия у больных с ХБП – это сочетание высокого давления и энцефалопатических симптомов, которые проходят при снижении давления. Резкий подъем артериального давления у больного при терминальной ХПН может привести к возникновению синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии (PRES), который сопровождается помутнением сознания, головной болью, судорогами. У этих больных на МРТ обнаруживают изменения в белом веществе задних отделов головного мозга. Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин и такролимус), которые применяют у больных с трансплантированной почкой, также могут вызвать этот синдром [54].

К особому виду энцефалопатии относится энцефалопатия

реакции отторжения, ее вызывает выброс цитокинов. Купирование этой реакции приводит к исчезновению энцефалопатических симптомов [29].

Было установлено, что трансплантация почек быстро приводит к улучшению когнитивных показателей у больных с терминальной ХПН, которое удерживалось в течение двух лет (период наблюдения). Улучшение памяти наблюдается через год после пересадки почки, а тесты на абстрактное мышление, внимание, визуальное планирование, скорость психомоторных реакций и моторику приходили в норму сразу после трансплантации и оставались стабильными в течение всего периода наблюдения. Применение иммунодепрессантов вызывало ухудшение памяти сразу после пересадки и замедляло процесс его улучшения после трансплантации. Показано, что степень улучшения когнитивных показателей после трансплантации почки зависит от возраста, длительности периода нахождения на диализе и функции трансплантата больного с пересаженной почкой [54,55].

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Периферическая нейропатия при ХБП, также известная под названием уремической нейропатии, встречается у 90% больных с ХБП. Больные обычно жалуются на боль, потерю чувствительности и слабость. Принято считать, что эта патология проявляется при снижении гломерулярной фильтрации до 12 мл/мин. Последние исследования показали ее наличие у 70% больных с предтерминальной ХПН. В общем виде уремия приводит к замедлению проведения нервных импульсов по сенсорным и моторным нервам. Считают, что это происходит под воздействием неизвестного уремического токсина. На наличие нейротоксического эффекта был исследован целый ряд соединений:

мочевина, креатинин, гуанидин, метилгуанидин, гуанидинолимонная кислота, мочева кислота, оксалиновая кислота, фенолы, ароматические кислоты, индикан, амины, миоинозитол, «средние молекулы» аминокислот, медиаторы, паратгормон, β_2 -микроглобулин. Ни одно из этих веществ не было причиной нейротоксичности. Последние исследования показали, что гиперкалиемия играет основную роль в патогенезе нейропатии и вызывает дозозависимое нарушение функции проведения по нервным волокнам, которая проходит при снижении уровня калия до нормальных показателей. При постановке диагноза нейропатии следует проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями соединительной ткани, демиелинизирующей и диабетической нейропатией. Применение грамотной диализной стратегии и гемодиализа, диета с низким содержанием калия приводит к улучшению состояния больного. Несомненно, что трансплантация почки является самым эффективным методом лечения нейропатии при терминальной ХПН [56]. Однако применение ингибиторов кальциневрина блокирует этот процесс [57]. При лечении болевого синдрома у больных нейропатией, несмотря на наличие побочных эффектов (гипотензия, задержка мочи, отрицательный инотропный эффект), нашли применение антиконвульсанты и трициклические антидепрессанты [58].

ДИСФУНКЦИЯ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

При ХБП наблюдается дисфункция автономной нервной системы, при которой наблюдается повышенная активность симпатической и снижение активности парасимпатической нервной системы, что сопровождается возникновением вегетативных расстройств, нарушением сердечного ритма, гипер-

тензией и ортостатической гипотонией, нарушением моторики желудочно-кишечного тракта, диспепсией и импотенцией. Это наблюдается у 50% больных, находящихся на гемодиализе [59]. Повышенная активность симпатической нервной системы потенцируется плохой хемосенсорной функцией больной почки и приводит к повышению концентрации в крови ангиотензина II и других метаболических факторов, ремоделированию функции сердечно-сосудистой системы. В последних исследованиях было показано, что дисфункция автономной нервной системы наблюдается уже на ранних стадиях ХБП и соответствует тяжести этого заболевания [56,58]. Особый интерес представляют последние клинические исследования, которые показали, что симпатическая активация, приводящая к нарушению автономной регуляции работы сердечно-сосудистой системы, не зависит от накопления уремических токсинов. Трансплантация почек приводит к улучшению функции симпатической и парасимпатической нервной системы. Терапия нарушений функции сердечно-сосудистой системы при автономной нейропатии проводится назначением комбинаций гипотензивных препаратов, блокаторов ангиотензиновых рецепторов (за исключением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента), альфа и бета-блокаторов [56,59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, неврологические осложнения часто встречаются при ХБП. Как правило, они протекают с вовлечением целого ряда патофизиологических механизмов, которые включают сопутствующие заболевания, взаимодействие между различными регуляторными системами на фоне воспалительного процесса и влияние на организм больного непосредственно гемодиализа. В их основе лежит идентичное анатомическое строение сосудов

почек и мозга, схожесть системы их регуляции, взаимное влияние на их функцию двунаправленных гуморальных и негуморальных механизмов регуляции физиологических процессов, которые в конечном итоге отражаются на функции, как почек, так и мозга. Оказалось, что скорость гломерулярной фильтрации и протенурия тесно связаны с развитием сосудистых заболеваний головного мозга. Повышение первого показателя и уменьшение второго приводит к снижению вероятности возникновения инсульта, «молчащих» инфарктов головного мозга, поражения белого вещества головного мозга. Выявлен целый ряд новых факторов риска возникновения когнитивных расстройств, таких как изменение содержания 25-ОН, витамин D, FGF-23, трансмембранного белка Klotho, а также гипергомоцистенемия, оксидатив-

ный стресс и других, требующих дальнейшего изучения.

Установлено, что полинейропатия встречается практически у всех больных с ХБП. До сих пор не удалось выявить взаимосвязь этого патологического состояния с каким-либо соединением, накапливающимся при ХБП. Последние исследования показали, что гиперкалиемия играет важную роль в патогенезе нейропатии и вызывает дозозависимое нарушение функции проведения по нервным волокнам, которое проходит при снижении уровня калия до нормальных показателей.

Показано, что при ХБП наблюдается дисфункция автономной нервной системы, характеризующаяся повышением активности симпатической и снижением активности парасимпатической нервных систем, что сопровождается вегетативными расстройствами, наруше-

нием сердечного ритма, гипертензией и ортостатической гипотонией, расстройством моторики желудочно-кишечного тракта и диспепсией, импотенцией. Считается, что симпатическая активация при ХБП не связана с каким-либо токсическим соединением.

В заключение можно сказать, что взаимодействие между почками и мозгом является комплексным физиологическим процессом, который может нарушаться при целом ряде патологических состояний и заболеваний. Знание механизмов их возникновения позволит проводить эффективную профилактику этих заболеваний.

Нет сомнений, что раннее и оптимальное лечение ХБП в конечном итоге приводит к уменьшению вероятности возникновения и выраженности как умеренных, так и тяжелых неврологических расстройств. ■

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, неврологические осложнения, инсульт, нейропатия, энцефалопатия, деменция, когнитивные расстройства.

Key words: chronic kidney disease, neurological complications, stroke, neuropathy, encephalopathy, dementia, cognitive disorders.

Резюме:

Хроническая болезнь почек (ХБП) сопровождается целым рядом неврологических осложнений, которые касаются всех уровней нервной системы, включая центральную (инсульт, когнитивные расстройства, энцефалопатия, деменция) и периферическую нервную систему (автономные и периферические нейропатии). Понимание патофизиологических механизмов этих расстройств может помочь их эффективному лечению. Существуют две гипотезы, объясняющие поражения нервной системы при ХБП: сосудистая и нейродегенеративная. Сторонники первой утверждают, что у больных, страдающих ХБП, встречаются не только такие традиционные факторы риска поражения нервной системы, как гипертензия, гиперхолестеринемия, преклонный возраст курение и диабет, но и характерные для почечной недостаточности факторы - метаболические расстройства, воспаление, состояние гиперкоагуляции и оксидативный стресс. Эти факторы приводят к усилению эндотелиальной дисфункции, ускоряют процессы изменения сосудов и вызывают расстройства нервной системы. Сторонники второй гипотезы считают, что накопление уремических токсинов, анемия, высокие концентрации паратормона являются определяющими в патогенезе сосудистых и неврологических нарушений при ХБП. Многочисленными клиническими и лабораторными исследова-

Summary:

Neurological disorders in patients with chronic kidney disease

V.N. Sinyukhin, E.Z. Rabinovich, M.A. Sokolov, A.V. Sivkov

Chronic kidney disease (CKD) is followed by a series of neurological complications, which affect all parts of the nervous system. Among the disorders of the central nervous system are stroke, cognitive disorders, encephalopathy and dementia. Peripheral nervous system is mostly affected by autonomous and peripheral neuropathies. Understanding of pathophysiological mechanisms of these disorders can help for their effective treatment. There are two hypotheses, vascular and neurodegenerative, which explain the diseases of the nervous system in patients with CKD. According to the vascular hypothesis, patients with CKD have not only conventional risk factors of nervous diseases, such as hypertonia, hypercholesterolemia, old age, smoking and diabetes, but also factors, which are typical for renal failure – metabolic disorders, inflammation, hypercoagulation and oxidative stress. These factors lead to the increase in endothelial dysfunction, accelerate processes of vascular deformation and cause nervous disorders. According to the other hypothesis, accumulation of uremic toxins, anemia, high levels of parathormone mostly determine the pathogenesis of vascular and nervous disorders

ниями показан многофакторный характер изменений в нервной системе при ХБП. Это позволяет утверждать, что кроме идентичного анатомического строения сосудов почек и головного мозга, имеется схожесть системы их регуляции, взаимное влияние на функцию друг друга, двунаправленное действие гуморальных и негуморальных путей регуляции физиологических процессов, которые в конечном итоге отражаются на работе этих органов. Нет сомнений, что лечение ХБП приводит к уменьшению вероятности возникновения и выраженности всех видов неврологических расстройств при ХБП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

in patients with CKD. Many clinical and laboratory studies have demonstrated that the changes in the nervous system in patients with CKD have multifactorial character. This allows us to claim that, apart from identical anatomical patterns of brain and kidney vessels, they also share similarity in their regulation, have mutual influence and bidirectional action of humoral and non-humoral ways of regulation of physiological processes, which ultimately affect the performance of brain and kidney. There is no doubt that treatment of patients with CKD leads to the decrease in the probability of emergence of all kinds of neurological disorders and will reduce their intensity.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011;80(12):1258-1270. DOI: 10.1038/ki.2011.368.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1-266.
- Lu R, Kiernan MC, Murray A, Rosner MH, Ronco C. Kidney-brain crosstalk in the acute and chronic setting. *Nat Rev Nephrol* 2015 ;11(12):707-719. DOI: 10.1038/nrneph.2015.131
- McQuillan R and Jassal SV. Neuropsychiatric complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:471-479. DOI: 10.1038/nrneph.2010.83.
- Watanabe K, Watanabe T, Nakayama M. Cerebrorenal interactions: impact of uremic toxins on cognitive function. *Neurotoxicology* 2014; 44: 184-193. DOI:10.1016/j.neuro.2014.06.014
- Yaffe K, Kurella-Tamura M, Ackerson L, Hoang TD, Anderson AH, Duckworth M, et al. Higher levels of cystatin C are associated with worse cognitive function in older adults with chronic kidney disease: the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(9):1623-1629. DOI: 10.1111/jgs.12986
- Chillon JM, Massy ZA, Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 1606-1614. DOI:10.1093/ndt/gfv315
- Bukhari FJ, Moradi H, Gollapudi P, Ju Kim H, Vaziri ND, Said HM. Effect of chronic kidney disease on the expression of thiamin and folic acid transporters. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2137-2144. DOI:10.1093/ndt/gfq675
- Wardlaw, J. M., Sandercock, P. A., Dennis, M. S., Starr, J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke* 2003; 34: 806-812.
- Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. The relationship between nontraditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3 to 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 212-223. DOI:10.1053/j.ajkd.2007.10.035
- Debette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali JJ, Kelly-Hayes M, et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: The Framingham Offspring Study. *Stroke* 2010; 41:600-606. DOI:10.1161/STROKEAHA.109.570044
- Martinez-Vea A, Salvadó E, Bardají A, Gutierrez C, Ramos A, García C, Compte T, et al. Silent cerebral white matter lesions and their relationship with vascular risk factors in middle-aged predialysis patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 241-225. DOI:10.1053/j.ajkd.2005.10.029
- Weiner DE, Bartolomei K, Scott T, Price LL, Griffith JL, Rosenberg I, et al. Albuminuria, cognitive functioning, and white matter hyperintensities in homebound elders. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 438-447. DOI:10.1053/j.ajkd.2008.08.022
- Wada M, Nagasawa H, Iseki C, Takahashi Y, Sato H, Arawaka S, et al. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease (CKD): results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly. *J Neurol Sci* 2008; 272:36-42. DOI:10.1016/j.jns.2008.04.029
- Pereira AA, Weiner DE, Scott T, Sarnak MJ. Cognitive function in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 448-462. DOI:10.1053/j.ajkd.2004.10.024
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 2064-2089. DOI:10.1161/STR.0b013e318296aeca
- Arnold J, Sims D and Ferro CJ. Modulation of stroke risk in chronic kidney disease. *Clin* 2016; 9:29-38. DOI:10.1093/ckj/sfv136
- Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1162-1169. DOI:10.1093/ndt/gfv009
- Kobayashi M, Hirawa N, Yatsu K, Kobayashi Y, Yamamoto Y, Saka S, et al. Relationship between silent brain infarction and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:201-207. DOI:10.1093/ndt/gfn419
- Seliger SL, Longstreth WT Jr, Katz R, Manolio T, Fried LF, Shlipak M, et al. Cystatin C and subclinical brain infarction. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3721-3727. DOI:10.1681/ASN.2005010006
- Kumai Y, Kamouchi M, Hata J, Ago T, Kitayama J, Nakane H, et al. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke. *Neurology* 2012; 78:1909-1915. DOI:10.1212/WNL.0b013e318259e110
- Kobayashi M, Hirawa N, Morita S, Yatsu K, Kobayashi Y, Yamamoto Y et al. Silent brain infarction and rapid decline of kidney function in patients with CKD: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2010;56: 468-476. DOI:10.1053/j.ajkd.2010.03.018
- Dad T, Weiner DE. Stroke and chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis, and management across kidney disease stages. *Semin Nephrol* 2015;35: 311-322. DOI:10.1016/j.semnephrol.2015.06.003
- Wang H H, Hung SY, Sung JM, Hung KY, Wang JD . Risk of stroke in long-term dialysis patients compared with the general population. *Am J Kidney Dis* 2014; 63:604-611. DOI:10.1053/j.ajkd.2013.10.013
- Davies S, Lally F, Satchithananda D, Kadam U, Roffe C. Extending the role of peritoneal dialysis: can we win hearts and minds? *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:1648-1654. DOI:10.1093/ndt/gfu001
- Kurella M, Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int* 2011;79:14-22 . DOI:10.1038/ki.2010.336
- Lee JJ, Chin HJ, Byun MS, Choe JY, Park JH, Lee SB, et al. Impaired frontal executive function and predialytic chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2011;59: 1628-1635 . DOI:10.1111/j.1532-5415.2011.03562.x

28. Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, Furukado S, Yagita Y, Sakaguchi M, et al. Chronic kidney disease is associated with dementia independent of cerebral small-vessel disease. *Neurology* 2014; 82:1051–1057. DOI:10.1212/WNL.0000000000000251
29. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;107: 1–16. DOI:10.1016/j.clineuro.2004.07.012
30. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198
31. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695–699. DOI:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
32. Koga H, Takashima Y, Murakawa R, Uchino A, Yuzuriha T, Yao H. Cognitive consequences of multiple lacunes and leukoaraiosis as vascular cognitive impairment in community-dwelling elderly individuals. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009;18: 32–37. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.07.010
33. Kurella Tamura M1, Xie D, Yaffe K, Cohen DL, Teal V, Kasner SE, et al. Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;2(2):248–56. DOI: 10.2215/CJN.026603106, 248–256 (2011)
34. Perna AF, Ingrosso D, Violetti E, Luciano MG, Sepe I, Lanza D, et al. Hyperhomocysteinaemia in uraemia—a red flag in a disrupted circuit. *Semin Dial* 2009;22(4):351–6. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2009.00579.x
35. Fujisaki K, Tsuruya K, Yamato M, Toyonaga J, Noguchi H, Nakano T, et al. Cerebral oxidative stress induces spatial working memory dysfunction in uraemic mice: neuroprotective effect of tempol. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(3):529–38. DOI: 10.1093/ndt/gft327.
36. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9731):2073–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
37. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Renal and extrarenal actions of Klotho. *Semin Nephrol* 2013;33(2):118–29. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.013
38. Dubal DB, Yokoyama JS, Zhu L, Broestl L, Worden K, Wang D, et al. Life extension factor klotho enhances cognition. *Cell Rep* 2014;7(4):1065–76. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.03.076
39. Drew DA, Tighiouart H, Scott TM, Lou KV, Fan L, Shaffi K, et al. FGF-23 and cognitive performance in haemodialysis patients. *Hemodial Int* 2014;18(1):78–86. DOI: 10.1111/hdi.12100
40. Shaffi K, Tighiouart H, Scott T, Lou K, Drew D, Weiner D, Sarnak M. Low 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive impairment in haemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(6):979–86. DOI: 10.2215/CJN.10651012
41. Kurella Tamura M, Unruh ML, Nissenson AR, Larive B, Eggers PW, Gassman J, et al. Effect of more frequent haemodialysis on cognitive function in the Frequent Haemodialysis Network trials. *Am J Kidney Dis* 2013;61(2):228–37. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.09.009.
42. Wolfgram DF, Szabo A, Murray AM, Whittle J. Risk of dementia in peritoneal dialysis patients compared with hemodialysis patients. *Perit Dial Int* 2015;35(2):189–98. DOI: 10.3747/pdi.2014.00213
43. Jassal SV, Devins GM, Chan CT, Bozanovic R, Rourke S. Improvements in cognition in patients converting from thrice weekly haemodialysis to nocturnal haemodialysis: a longitudinal pilot study. *Kidney Int* 2006;70(5):956–962.
44. Dogukan A, Guler M, Yavuzkir MF, Tekatas A, Poyrazoglu OK, Aygen B, et al. The effect of strict volume control on cognitive functions in chronic haemodialysis patients. *Ren Fail* 2009;31(8):641–6. DOI: 10.3109/08860220903134548.
45. Jack R, Rabin PL, McKinney T. D. Dialysis encephalopathy: a review. *Int J Psychiatry Med*. 1983-1984;13(4):309–26.
46. Chen CL, Lai PH, Chou KJ, Lee PT, Chung HM, Fang HC. A preliminary report of brain edema in patients with uremia at first hemodialysis: evaluation by diffusion-weighted MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28(1):68–71.
47. Trinh-Trang-Tan MM, Cartron JP, Bankir L. Molecular basis for the dialysis disequilibrium syndrome: altered aquaporin and urea transporter expression in the brain. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(9):1984–8
48. Смирнов А.В., Васильева И.А., Нестерова О.Б., Голубев Р.В., Васильев А.Н., Коростелева Н.Ю., и др. Качество жизни и когнитивные функции у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ с использованием сукцинатсодержащего диализирующего раствора. *Терапевтический архив* 2014;86(6):11–17
49. Murray AM, Pederson SL, Tupper DE, Hochhalter AK, Miller WA, Li Q, Zaun D. Acute variation in cognitive function in haemodialysis patients: a cohort study with repeated measures. *Am J Kidney Dis* 2007;50(2):270–8.
50. De Deyn PP, D'Hooge R, Van Bogaert PP, Marescau B. Endogenous guanidine compounds as uraemic neurotoxins. *Kidney Int Suppl*. 2001;78:S77–83.
51. Liu M, Liang Y, Chigurupati S, Lathia JD, Pletnikov M, Sun Z, et al. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(7):1360–70. DOI: 10.1681/ASN.2007080901
52. Aguilera A, Sánchez-Tomero JA, Selgas R. Brain activation in uraemic anorexia. *J Ren Nutr* 2007;17(1):57–61.
53. Smogorzewski MJ. Central nervous dysfunction in uraemia. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4Suppl1):S122–8.
54. Roth C, Ferbert A. The posterior reversible encephalopathy syndrome: what's certain, what's new? *Pract Neurol* 2011;11(3):136–44. doi: 10.1136/practneurol-2011-000010.
55. Radić J, Ljutić D, Radić M, Kovačić V, Dodig-Ćurković K, Šain M. Kidney transplantation improves cognitive and psychomotor functions in adult haemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2011;34(5):399–406. DOI: 10.1159/000330849.
56. Arnold R, Issar T, Krishnan AV, Pussell BA. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRCM Cardiovasc Dis* 2016;5:1–13. DOI: 10.1177/2048004016677687
57. Arnold R, Pussell BA, Pianta TJ, Lin CS, Kiernan MC, Krishnan AV. Association between calcineurin inhibitor treatment and peripheral nerve dysfunction in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2013; 13: 2426–2432.
58. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Arenare F, Volpe M, Furiani S, et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension* 2011;57(4):846–51. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164780
59. Salman IM. Cardiovascular autonomic dysfunction in chronic kidney disease: a comprehensive review. *Curr Hypertens Rep* 2015;17(8):59. DOI: 10.1007/s11906-015-0571-z

REFERENCES (48)

48. Smirnov A.V., Vasileva I.A., Nesterova O.B., Golubev R.V., Vasilev A.N., Korosteleva N.Yu., et al. Kachestvo zhizni i kognitivnyie funktsii u patsientov s terminalnoy stadiyey pochechnoy nedostatochnosti, poluchayuschih gemodializ s ispolzovaniem suksinatsozhaschego di-

aliziruyushego rastvora. [Quality of life and cognitive functions in patients with end-stage renal failure on hemodialysis using a succinate-containing dialyzing solution]. *Terapevticheskiy arhiv* 2014;86(6):11–17 (In Russian)