

Определение факторов, влияющих на когнитивные функции у больных с хронической болезнью почек V стадии

С. А. Смакотина, Ю. А. Боханов

Кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

РЕЗЮМЕ

Предмет исследования. Пациенты с ХБП V стадии.

Цель исследования. Определение факторов, влияющих на когнитивные функции у больных с ХБП-V.

Материал и методы. В исследование включены пациенты молодого и среднего возраста (от 18 до 60 лет) ($n = 40$), имеющие терминальную стадию хронической болезни почек (ХБП). Критерии исключения: наличие в анамнезе заболеваний центральной нервной системы; травма головного мозга; эпизоды нарушений мозгового кровообращения различной степени выраженности; ишемическая болезнь сердца; хроническая сердечная недостаточность; беременность; злоупотребление алкоголем; отказ от участия в исследовании. В предыдущей работе были получены данные обследования пациентов на аппаратном комплексе Status PF. Оценивались показатели нейродинамики, включающие определение времени простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) и сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР), реакция на движущийся объект (РДО), память и внимание. С помощью корреляционного анализа Спирмена оценивалось влияние на когнитивные функции ряда факторов, предположительно, связанных с нейродинамикой. В качестве таких факторов были выбраны возраст, уровень креатинина, белки NSE и S100, уровень гемоглобина, баллы депрессии по шкале Бека, показатели личностной и ситуативной тревожности.

Результаты. Все пациенты, прошедшие обследование на программном комплексе Status PF, имели легкие нарушения когнитивных функций по показателям нейродинамики, внимания, памяти. У пациентов молодого и среднего возраста, имеющих IV–V стадию ХБП, выявлена корреляция между повышением уровня депрессии, личностной и ситуативной тревожности и креатинина с ухудшением показателей нейродинамики. Между тем низкий уровень гемоглобина приводит к худшим результатам при определении реакции на движущийся объект. Установлена средняя положительная связь уровня депрессии с различными показателями РДО: с РДО_Сред ($p = 0,405$; $p = 0,018$), с РДО_3сум ($p = 0,540$; $p < 0,001$), с РДО_3сред ($p = 0,421$; $p = 0,007$), а также слабая положительная – с СЗМР средняя экспозиция ($p = 0,358$; $p = 0,023$). Отмечается средняя положительная связь уровня креатинина с РДО_О ($p = 0,438$; $p = 0,005$). Выявлена слабая положительная связь уровня личностной тревожности с РДО_3сум ($p = 0,334$; $p = 0,035$). Выявлена средняя отрицательная связь уровня гемоглобина с РДО_3сум ($p = -0,535$; $p < 0,001$). Определяются слабая положительная связь ситуационной тревожности и ПЗМР количество ошибок ($p = 0,364$; $p = 0,021$), а также слабая отрицательная – с объемом внимания ($p = -0,357$; $p = 0,024$). Выявлена слабая отрицательная связь возраста со зрительной памятью на слова ($p = -0,362$; $p = 0,022$).

Область применения. Амбулаторный и стационарный этап ведения пациентов с ХБП-V.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: когнитивные нарушения, хроническая болезнь почек.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Determination of factors affecting cognitive function in patients with chronic kidney disease stage 5

S. A. Smakotina, Yu. A. Bokhanov

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

SUMMARY

Objective. Patients with stage 5 chronic kidney disease.

Study objective. Determination of factors affecting cognitive function in patients with CKD-5.

Design and methods. The study included young and middle-aged patients (18 to 60 years old) ($n = 40$), there is a terminal stage of chronic kidney disease (CKD). Exclusion criteria: history of diseases of the central nervous system, brain injury, episodes of cerebrovascular accident with severity, coronary artery disease, chronic heart failure, pregnancy, abuse of alcohol, refusal to participate in the study. In a previous work, patient examination data were obtained on the Status PF hardware complex. Neurodynamic indicators were estimated, including the determination of the time of a simple visual-motor reaction (MTCM) and a complex visual-motor reaction (MPSM), reaction to a moving object (RDO), memory and attention. Using Spearman's correlation analysis, we evaluated the impact on cognitive functions of a number of factors, presumably related to neurodynamics. The following factors were selected: age, creatinine level, NSE and S100 proteins, hemoglobin level, Beck's depression points, indicators of personal and situational anxiety.

Results. All patients examined on the Status PF software package had mild cognitive impairment in terms of neurodynamics, attention, and memory. The average positive relationship between the level of depression and various indicators of RDO was established: with RDO_average ($p = 0,405$; $p = 0,018$), with RDO_total delay ($p = 0,540$; $p < 0,001$), with RDO_average delay ($p = 0,421$; $p = 0,007$), as well as weak positive – with CEMR average exposure ($p = 0,358$; $p = 0,023$). An average positive relationship of creatinine level with RDO_O ($p = 0,438$; $p = 0,005$) is noted. A weak positive relationship between the level of personal anxiety and RDO_total delay ($p = 0,334$; $p = 0,035$) was revealed. The average negative relationship between hemoglobin level and RDO_total delay ($p = -0,535$; $p < 0,001$) was revealed. A weak positive relationship between situational anxiety and SEMR is determined by the number of errors ($p = 0,364$; $p = 0,021$), as well as a weak negative one with the attention volume ($p = -0,357$; $p = 0,024$). A weak negative relationship of age with visual memory per word was revealed ($p = -0,362$; $p = 0,022$).

Domain of usage. Outpatient and hospital treatment stages of patients with chronic kidney disease case management.

KEY WORDS: cognitive impairment, chronic kidney disease.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Легкие когнитивные расстройства (ЛКР) являются первым шагом к болезни Альцгеймера, поэтому диагностика ЛКР на ранней стадии поможет отсрочить или предотвратить наступление тяжелых расстройств. В настоящем исследовании мы стремимся определить те метаболические биомаркеры и психологические тесты, которые могут помочь в диагностике ЛКР у больных с хронической болезнью почек (ХБП). Известно, что ХБП связана с ухудшением у пациентов когнитивных функций [1, 2]. Но не определены конкретные факторы, оказывающие наибольшее влияние на когнитивную систему. Между тем развитие ХБП связано с целым комплексом последствий как в области метаболических процессов, так и в социально-психологической сфере.

Депрессия, тревожные расстройства и когнитивные нарушения распространены у пациентов с хроническим заболеванием почек (ХБП), ухудшают качество жизни, а также приводят к более длительным госпитализациям и увеличивают смертность [3, 4]. Наиболее распространенная теория, позволяющая объяснить связь между ХБП и психоневрологическими расстройствами, связывает их развитие с цереброваскулярной патологией и накоплением уремических токсинов [5]. Однако отсутствие прямой связи между известными сосудистыми факторами риска (например, диабетом и гипертонией) и когнитивным дефицитом, связанным с ХБП, позволяет предположить, что другие механизмы также могут играть роль в патофизиологии, характерной для почечных и психоневрологических заболеваний [6]. Эта гипотеза подтверждается возникновением психоневрологических сопутствующих заболеваний у детей с ХБП, предшествующим поражению сосудов, и противоречивыми данными о нейропротективном действии гипотензивных средств [7, 8].

В этом исследовании мы попробовали установить связь между когнитивными нарушениями и такими переменными, как возраст, уровень креатинина, белки NSE и S100, уровень гемоглобина, баллы депрессии по шкале Бека, показатели личностной и ситуативной тревожности.

Материал и методы исследования

В исследование включены пациенты молодого и среднего возраста ($n = 40$), имеющие V стадию хронической болезни почек (ХБП).

Средний показатель возраста $41,2 \pm 10,4$ года, 44 (55%) женщины и 36 (45%) мужчин. Обязательным условием включения в исследование было подписание пациентом информированного согласия. Все лица были протестированы по опроснику MMSE (Mini-Mental State Examination) с целью выявления деменции и преддементных когнитивных нарушений.

Критерием исключения из исследования на данном этапе было снижение количества баллов ниже 28. Также критерием исключения пациентов были: наличие в анамнезе заболеваний центральной нервной системы, травма головного мозга, эпизоды нарушений мозгового кровообращения различной степени выраженности, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность,

беременность, злоупотребление алкоголем, отказ от участия в исследовании. Следует отметить, что все пациенты были правшами.

Для исследования когнитивных функций использовался программно-аппаратный комплекс Status PF для персонального компьютера типа IBM, совместимый с адаптером регистрации ответных реакций, разработанный на базе Кемеровского государственного университета.

Изучались следующие параметры когнитивных функций: показатели нейродинамики, включающие определение времени простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) и сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР), реакция на движущийся объект (РДО), память и внимание.

В качестве изучаемых факторов были выбраны возраст, уровень креатинина, белки NSE и S100, уровень гемоглобина, баллы депрессии по шкале Бека, показатели личностной и ситуативной тревожности.

Уровень нейрон специфической енолазы (NSE) и белка S 100 определялся с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA) венозной крови. Средний уровень S 100 у здоровых людей составляет $61,8 \pm 32,1$ нг/л [9]. Референсные значения для NSE $0,0-16,3$ нг/мл [10].

Информация об уровне гемоглобина и креатинина была взята из амбулаторных карт пациентов.

Степень депрессии определялась по опроснику Бека с помощью аппаратного комплекса Status PF.

Уровни личностной и ситуативной тревожности устанавливались по шкале Ч. Д. Спилберга – Ю. Л. Ханина.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Home and Business 2013 для работы с электронными таблицами и StatSoft Statistica 6.1. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные, имеющие нормальное распределение признака, представлены средним значением (M) и стандартным отклонением (s). Сравнение двух независимых групп осуществлялось методом Спирмена с помощью t-критерия Стьюдента. Выбранный критический уровень значимости равнялся 5% (0,05), что является общепринятым в медико-биологических исследованиях. Корреляционный анализ между исследуемым фактором и группой признаков.

Локальным этическим комитетом при Кемеровском государственном медицинском университете работа признана соответствующей стандартам Хельсинской декларации.

Результаты

У семи из обследованных пациентов выявилась депрессия, причем у 6 пациентов ($16,0 \pm 4,0$ балла) легкая и у одного – тяжелая депрессия ($25,0 \pm 2,0$ балла).

У всех пациентов отмечались высокие уровни личностной ($37,87 \pm 10,37$) и ситуативной ($26,00 \pm 8,31$) тревожности.

Все пациенты, прошедшие обследование, имели легкие нарушения когнитивных функций по показателям нейродинамики: простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР), средняя экспозиция – $359,40 \pm 48,84$ мс, сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР) – $520,27 \pm 119,70$

Таблица 1
Корреляция депрессии с показателями обследования

Показатели	ХБП-V (n = 40)	Коэффициент	p
РДО Количество опережений	3,45 ± 2,03	-0,181	> 0,1
РДО Количество запаздываний	16,05 ± 5,28	0,286	> 0,1
РДО Точные ответы	10,70 ± 4,08	-0,090	> 0,1
РДО Сумма опережений, мс	185,37 ± 118,26	-0,149	> 0,1
РДО Сумма запаздываний, мс	1037,10 ± 248,83	0,540	0,001
РДО Осред	42,47 ± 17,44	-0,032	> 0,1
РДО Зсред	56,97 ± 33,88	0,421	0,007
ПЗМР, минимальная экспозиция, мс	225,60 ± 29,55	0,123	> 0,1
ПЗМР, средняя экспозиция, мс	359,40 ± 48,84	0,136	> 0,1
ПЗМР, количество ошибок	0,57 ± 1,30	0,008	> 0,1
СЗМР, минимальная экспозиция, мс	326,82 ± 39,38	0,073	> 0,1
СЗМР, средняя экспозиция, мс	520,27 ± 119,70	0,358	0,023
СЗМР, количество ошибок	1,80 ± 1,60	0,028	> 0,1
Объем внимания, баллы	5,90 ± 1,94	-0,189	> 0,1
Распределение внимания, 1 мин (вработываемость)	90,77 ± 39,60	-0,048	> 0,1
Распределение внимания, 4 мин (истощаемость)	111,25 ± 33,90	-0,041	> 0,1
Распределение внимания, коэффициент внимания	49,05 ± 21,01	-0,212	> 0,1
Зрительная память (числа)	4,25 ± 1,48	-0,071	> 0,1
Зрительная память (слоги)	3,80 ± 1,28	-0,176	> 0,1
Зрительная память (слова)	4,72 ± 1,28	-0,22	> 0,1

мс, совершалось большое количество ошибок при прохождении теста – $1,80 \pm 1,60$, а также изменения реакции на движущийся объект (РДО) в виде увеличения количества запаздываний – $16,05 \pm 5,28$, сумма запаздываний составила $1037,10 \pm 248,83$ мс. Кроме того, отмечалось снижение внимания ($5,90 \pm 1,94$ балла) и памяти (зрительная память: числа – $4,25 \pm 1,48$ балла, слова – $4,72 \pm 1,28$ балла) (табл. 1).

В результате обследования установлена средняя положительная связь уровня депрессии с различными показателями реакции на движущийся объект (РДО): с РДО_Сред ($p = 0,405$; $p = 0,018$), с РДО_Сум ($p = 0,540$; $p < 0,001$), с РДО_Зсред ($p = 0,42$; $p = 0,007$), а также слабая положительная – с СЗМР средняя экспозиция ($p = 0,358$; $p = 0,023$) (табл. 2).

Средний уровень креатинина у обследуемых пациентов составил $354,30 \pm 116,94$ ммоль/л. При определении взаимосвязей уровня креатинина с показателями нейродинамики отмечается средняя положительная связь уровня креатинина с РДО_О ($p = 0,438$; $p = 0,005$) (табл. 3).

Таблица 2
Корреляция креатинина с показателями обследования

Показатели	ХБП-V (n = 40)	Коэффициент	p
РДО Количество опережений	3,45 ± 2,03	0,438	0,005
РДО Количество запаздываний	16,05 ± 5,28	-0,051	> 0,1
РДО Точные ответы	10,70 ± 4,08	0,093	> 0,1
РДО Сумма опережений, мс	185,37 ± 118,26	0,280	> 0,1
РДО Сумма запаздываний, мс	1037,10 ± 648,83	0,281	> 0,1
РДО Осред	42,47 ± 17,44	0,086	> 0,1
РДО Зсред	56,97 ± 33,88	0,271	> 0,1
ПЗМР, минимальная экспозиция, мс	225,60 ± 29,55	0,015	> 0,1
ПЗМР, средняя экспозиция, мс	359,40 ± 48,84	-0,150	> 0,1
ПЗМР, количество ошибок	0,57 ± 1,30	-0,257	> 0,1
СЗМР, минимальная экспозиция, мс	326,82 ± 39,38	0,100	> 0,1
СЗМР, средняя экспозиция, мс	520,27 ± 119,70	0,252	> 0,1
СЗМР, количество ошибок	1,80 ± 1,60	-0,168	> 0,1
Объем внимания, баллы	5,90 ± 1,94	0,021	> 0,1
Распределение внимания, 1 мин (вработываемость)	90,77 ± 39,6	0,089	> 0,1
Распределение внимания, 4 мин (истощаемость)	111,25 ± 33,90	-0,003	> 0,1
Распределение внимания, коэффициент внимания	49,05 ± 21,01	0,135	> 0,1
Зрительная память (числа)	4,25 ± 1,48	-0,059	> 0,1
Зрительная память (слоги)	3,80 ± 1,28	-0,060	> 0,1
Зрительная память (слова)	4,72 ± 1,28	-0,098	> 0,1

Таблица 3
Корреляция среднего уровня гемоглобина с показателями обследования

Показатели	ХБП-V (n = 40)	Коэффициент	p
РДО Количество опережений	3,45 ± 2,03	0,086	> 0,1
РДО Количество запаздываний	16,05 ± 5,28	-0,176	> 0,1
РДО Точные ответы	10,70 ± 4,08	0,072	> 0,1
РДО Сумма опережений, мс	185,37 ± 118,26	-0,005	> 0,1
РДО Сумма запаздываний, мс	1037,10 ± 648,83	0,535	0,001
РДО Осред	42,47 ± 17,44	-0,025	> 0,1
РДО Зсред	56,97 ± 33,88	-0,180	> 0,1
ПЗМР, минимальная экспозиция, мс	225,60 ± 29,55	0,114	> 0,1
ПЗМР, средняя экспозиция, мс	359,40 ± 48,84	-0,270	> 0,1
ПЗМР, количество ошибок	0,57 ± 1,30	0,106	> 0,1

Продолжение таблицы 3			
СЗМР, минимальная экспозиция, мс	326,82 ± 39,38	0,026	> 0,1
СЗМР, средняя экспозиция, мс	520,27 ± 119,70	-0,218	> 0,1
СЗМР, количество ошибок	1,80 ± 1,60	-0,166	> 0,1
Объем внимания, баллы	5,9 ± 1,94	0,178	> 0,1
Распределение внимания, 1 мин (вработываемость)	90,77 ± 39,60	-0,174	> 0,1
Распределение внимания, 4 мин (истощаемость)	111,25 ± 33,90	-0,118	> 0,1
Распределение внимания, коэффициент внимания	49,05 ± 21,01	0,133	> 0,1
Зрительная память (числа)	4,25 ± 1,48	-0,088	> 0,1
Зрительная память (слоги)	3,80 ± 1,28	0,001	> 0,1
Зрительная память (слова)	4,72 ± 1,28	-0,060	> 0,1

Таблица 4
Корреляция уровня личностной тревожности с показателями обследования

Показатели	ХБП-V (n = 40)	Коэффициент	p
РДО Количество опережений	3,45 ± 2,03	0,115	> 0,1
РДО Количество запаздываний	16,05 ± 5,28	0,010	> 0,1
РДО Точные ответы	10,70 ± 4,08	0,030	> 0,1
РДО Сумма опережений, мс	185,37 ± 118,26	0,083	> 0,1
РДО Сумма запаздываний, мс	1037,10 ± 648,83	0,334	0,035
РДО Осред	42,47 ± 17,44	-0,018	> 0,1
РДО Зсред	56,97 ± 33,88	0,244	> 0,1
ПЗМР, минимальная экспозиция, мс	225,60 ± 29,55	0,114	> 0,1
ПЗМР, средняя экспозиция, мс	359,40 ± 48,84	0,011	> 0,1
ПЗМР, количество ошибок	0,57 ± 1,30	0,229	> 0,1
СЗМР, минимальная экспозиция, мс	326,82 ± 39,38	0,012	> 0,1
СЗМР, средняя экспозиция, мс	520,27 ± 119,70	0,154	> 0,1
СЗМР, количество ошибок	1,80 ± 1,60	0,199	> 0,1
Объем внимания, баллы	5,90 ± 1,94	-0,188	> 0,1
Распределение внимания, 1 мин (вработываемость)	90,77 ± 39,6	-0,104	> 0,1
Распределение внимания, 4 мин (истощаемость)	111,25 ± 33,90	-0,161	> 0,1
Распределение внимания, коэффициент внимания	49,05 ± 21,01	-0,086	> 0,1
Зрительная память (числа)	4,25 ± 1,48	0,198	> 0,1
Зрительная память (слоги)	3,80 ± 1,28	0,014	> 0,1
Зрительная память (слова)	4,72 ± 1,28	0,056	> 0,1

Таблица 5
Корреляция уровня ситуативной тревожности с показателями обследования

Показатели	ХБП-V (n = 40)	Коэффициент	p
РДО Количество опережений	3,45 ± 2,03	0,215	> 0,1
РДО Количество запаздываний	16,05 ± 5,28	-0,131	> 0,1
РДО Точные ответы	10,70 ± 4,08	0,176	> 0,1
РДО Сумма опережений, мс	185,37 ± 118,26	0,018	> 0,1
РДО Сумма запаздываний, мс	1037,10 ± 648,83	0,265	> 0,1
РДО Осред	42,47 ± 17,44	0,041	> 0,1
РДО Зсред	56,97 ± 33,88	0,149	> 0,1
ПЗМР, минимальная экспозиция, мс	225,60 ± 29,55	0,072	> 0,1
ПЗМР, средняя экспозиция, мс	359,40 ± 48,84	-0,060	> 0,1
ПЗМР, количество ошибок	0,57 ± 1,30	0,364	0,021
СЗМР, минимальная экспозиция, мс	326,82 ± 39,38	0,032	> 0,1
СЗМР, средняя экспозиция, мс	520,27 ± 119,70	0,237	> 0,1
СЗМР, количество ошибок	1,80 ± 1,60	0,127	> 0,1
Объем внимания, баллы	5,90 ± 1,94	-0,357	0,024
Распределение внимания, 1 мин (вработываемость)	90,77 ± 39,6	-0,145	> 0,1
Распределение внимания, 4 мин (истощаемость)	111,25 ± 33,90	-0,263	> 0,1
Распределение внимания, коэффициент внимания	49,05 ± 21,01	0,047	> 0,1
Зрительная память (числа)	4,25 ± 1,48	-0,070	> 0,1
Зрительная память (слоги)	3,80 ± 1,28	-0,089	> 0,1
Зрительная память (слова)	4,72 ± 1,28	-0,048	> 0,1

Средний уровень гемоглобина у обследуемых пациентов составил $105,92 \pm 17,01$ г/л. Выявлена средняя отрицательная связь уровня гемоглобина с РДО_Зсум ($p = -0,535$; $p < 0,001$).

Определяется слабая положительная связь уровня личностной тревожности с РДО_Зсум ($p = 0,334$; $p = 0,035$) (табл. 4). Выявлены слабая положительная связь ситуационной тревожности и ПЗМР количество ошибок ($p = 0,364$; $p = 0,021$), а также слабая отрицательная – с объемом внимания ($p = -0,357$; $p = 0,024$) (табл. 5).

Кроме того, отмечается слабая отрицательная связь возраста со зрительной памятью на слова ($p = -0,362$; $p = 0,022$).

Средний уровень NSE у обследованных пациентов был очень высоким, по сравнению со средними нормальными значениями, и составил $25,17 \pm 22,09$ нг/л, также как и уровень белка S $100-190,45 \pm 167,06$ нг/мл. Достоверных корреляционных взаимосвязей данных показателей и показателей когнитивных функций получено не было (табл. 6, 7).

Таблица 6
Корреляция уровня белка NSE с показателями обследования

Показатели	ХБП-V (n = 40)	Коэффициент	p
РДО Количество опережений	3,45 ± 2,03	-0,053	> 0,1
РДО Количество запаздываний	16,05 ± 5,28	0,060	> 0,1
РДО Точные ответы	10,70 ± 4,08	0,038	> 0,1
РДО Сумма опережений, мс	185,37 ± 118,26	0,068	> 0,1
РДО Сумма запаздываний, мс	1037,10 ± 648,83	-0,253	> 0,1
РДО Осред	42,47 ± 17,44	-0,032	> 0,1
РДО Зсред	56,97 ± 33,88	-0,024	> 0,1
ПЗМР, минимальная экспозиция, мс	225,60 ± 29,55	-0,103	> 0,1
ПЗМР, средняя экспозиция, мс	359,40 ± 48,84	0,177	> 0,1
ПЗМР, количество ошибок	0,57 ± 1,30	0,217	> 0,1
СЗМР, минимальная экспозиция, мс	326,82 ± 39,38	0,289	> 0,1
СЗМР, средняя экспозиция, мс	520,27 ± 119,70	0,258	> 0,1
СЗМР, количество ошибок	1,80 ± 1,60	0,142	> 0,1
Объем внимания, баллы	5,90 ± 1,94	0,015	> 0,1
Распределение внимания, 1 мин (вработываемость)	90,77 ± 39,6	-0,081	> 0,1
Распределение внимания, 4 мин (истощаемость)	111,25 ± 33,90	0,137	> 0,1
Распределение внимания, коэффициент внимания	49,05 ± 21,01	-0,284	> 0,1
Зрительная память (числа)	4,25 ± 1,48	0,114	> 0,1
Зрительная память (слоги)	3,80 ± 1,28	0,066	> 0,1
Зрительная память (слова)	4,72 ± 1,28	0,178	> 0,1

Таблица 7
Корреляция уровня белка S100 с показателями обследования

Показатели	ХБП-V (n = 40)	Коэффициент	p
РДО Количество опережений	3,45 ± 2,03	-0,034	> 0,1
РДО Количество запаздываний	16,05 ± 5,28	-0,067	> 0,1
РДО Точные ответы	10,70 ± 4,08	0,296	> 0,1
РДО Сумма опережений, мс	185,37 ± 118,26	-0,273	> 0,1
РДО Сумма запаздываний, мс	1037,10 ± 648,83	0,075	> 0,1
РДО Осред	42,47 ± 17,44	-0,088	> 0,1
РДО Зсред	56,97 ± 33,88	0,155	> 0,1
ПЗМР минимальная экспозиция, мс	225,60 ± 29,55	0,207	> 0,1
ПЗМР средняя экспозиция, мс	359,40 ± 48,84	0,005	> 0,1
ПЗМР количество ошибок	0,57 ± 1,30	0,173	> 0,1
СЗМР минимальная экспозиция, мс	326,82 ± 39,38	0,116	> 0,1
СЗМР средняя экспозиция, мс	520,27 ± 119,70	0,239	> 0,1
СЗМР количество ошибок	1,80 ± 1,60	0,001	> 0,1
Объем внимания, баллы	5,90 ± 1,94	-0,101	> 0,1
Распределение внимания, 1 мин (вработываемость)	90,77 ± 39,60	0,161	> 0,1
Распределение внимания, 4 мин (истощаемость)	111,25 ± 33,9	0,138	> 0,1
Распределение внимания, коэффициент внимания	49,05 ± 21,01	-0,206	> 0,1
Зрительная память (числа)	4,25 ± 1,48	-0,203	> 0,1
Зрительная память (слоги)	3,80 ± 1,28	-0,233	> 0,1
Зрительная память (слова)	4,72 ± 1,28	-0,198	> 0,1

Обсуждение

В ряде исследований [11, 12, 13] низкий уровень креатинина сочетается с развитием когнитивных расстройств. В частности, Assini *et al.* наблюдали связь между снижением уровня креатинина в плазме крови и отложением бета-амилоида, а Ravaglia *et al.* зафиксировали снижение креатинина у пациентов с болезнью Альцгеймера. Будучи конечным продуктом креатин-фосфатной реакции, он является показателем эффективности энергетического обмена в тканях. Но у больных ХБП креатинин становится еще и показателем эффективности работы почечного фильтра. С учетом его количества в плазме крови рассчитывается скорость клубочковой фильтрации – интегральный показатель работы почек. Таким образом, креатинин при ХБП всегда повышен. В нашем исследовании увеличение его концентрации в плазме приводит к увеличению количества ошибок в тесте РДО.

Вероятной причиной когнитивных нарушений при ХБП является нервное повреждение токсической или сосудистой природы. Белок S100 и нейрон-специфиче-

ская енолаза (NSE) хорошо известны как потенциальные маркеры нервного повреждения [14, 15, 16]. Белок S100 является кислым кальций-связывающим белком, который содержится в астроцитах и клетках Шванна, а уровень физиологического сывороточного белка S00B исходно низок. S100B выделяется в кровь после повреждения нервной системы как результат реакции глияльных клеток на повреждение. Белок S100B, по-видимому, является потенциальным биохимическим маркером постоперационных когнитивных нарушений [17]. NSE – белок с гликолитическими свойствами, период полураспада которого в сыворотке составляет более 20 часов. Он содержится большей степенью в цитоплазме нейронов и участвует в повышении уровня хлорида во время начала активности нейронов [17]. Тем не менее NSE находят в гладких мышцах, жировой ткани, тромбоцитах и эритроцитах [18]. В нашем исследовании установить какую-либо связь между этими маркерами и снижением когнитивных функций не удалось. Возможно, что данные

маркеры являются показателями быстрого поражения головного мозга и их концентрации не реагируют на медленно развивающееся повреждение нервной системы, характерное для ХБП.

Концентрация гемоглобина в крови демонстрирует нелинейную зависимость с когнитивными функциями, которые снижаются как при низком, так и высоком уровне гемоглобина [19]. Для ХБП характерна анемия, под критерии которой попадает снижение гемоглобина ниже 13 г/дл для мужчин и ниже 12 г/дл – для женщин. Анемия распространена среди пациентов с ХБП в основном из-за снижения выработки эритропоэтина. Изучая влияние анемии, мы обнаружили, так же, как и в ряде других исследований [19, 20, 21], что угнетение когнитивных функций носит специфичный характер для показателей скорости обработки информации и исполнительной функции, но не затрагивает память. В нашем случае снижение гемоглобина коррелировало с увеличением суммарных запаздываний при прохождении теста РДО. Такое избирательное участие доменов позволяет предположить, что анемия может быть связана с когнитивной функцией через сосудистые, а не нейродегенеративные механизмы. Как низкие, так и высокие концентрации гемоглобина могут приводить к недостаточной оксигенации головного мозга, что, в свою очередь, вызовет нарушение церебральной перфузии и церебральной функции [22].

Депрессия является наиболее часто регистрируемым психиатрическим состоянием у пациентов с ХБП, особенно у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) [21]. Распространенность депрессии среди пациентов с ХБП может достигать 100 %, в зависимости от критериев диагностики и изучаемой популяции: в 3–4 раза выше по сравнению с общей популяцией и в 2–3 раза выше по сравнению с другими хроническими заболеваниями, включая диабет, ишемическую болезнь сердца и хроническую обструктивную болезнь легких [23]. Распространенность депрессии и риск госпитализации из-за психических расстройств выше у пациентов, находящихся на диализе, по сравнению с пациентами до диализа и после трансплантации [23]. В нашем исследовании наблюдается связь между выраженностью депрессии (оцениваемой ростом баллов по шкале Бека) и количеством запаздываний и ошибок при определении реакции на движущийся объект (РДО). В РДО отражается способность человека оценивать пространственные и временные отношения между объектами, между объектами и собой и способность к временной и пространственной экстраполяции событий на основании текущей информации. Смещение РДО в сторону запаздывания у пациентов с ХБП указывает на усиление процессов торможения и снижение точности реагирования в коре головного мозга.

Тревожность также является распространенным психическим состоянием у пациентов с ХБП, хотя это состояние изучено значительно хуже. Исследование, проведенное с 50 пациентами с ХБП, находящимися на гемодиализе, выявило симптомы тревоги у 45,7 %

из них согласно оценке по шкале Hospital Anxiety and Depression (HADS). После 16 месяцев наблюдения значительная часть этих пациентов с ХБП (30 %) оставалась с симптомами тревоги [24, 25]. В течение 3 лет наблюдения у 31 из 100 пациентов с ХБП до диализа были выявлены симптомы тревоги [26]. Кроме того, схожие цифры показали Muller *et al.* у пациентов с ХБП до (21,6 % от общего числа [101 человек]) и после трансплантации почки (25 % от общего числа [151 пациент]) [27]. Вместе взятые, исследования демонстрируют, что симптомы тревоги встречаются в два раза чаще у пациентов с ХБП в сравнении с общей популяцией [28]. Трехлетнее проспективное когортное исследование, включающее 100 додиализных пациентов, показало, что симптомы тревоги были связаны с неблагоприятными клиническими исходами, такими как смерть, начало диализа или госпитализация [26]. Недавние исследования показали, что симптомы тревоги независимо связаны с повышенным риском смертности и увеличением сроков госпитализации [29]. Мы оценивали отдельно личностную и ситуативную тревожность. Идея о существовании двух форм тревожности получила развитие в работах Ч. Д. Спилбергера. Ситуативная тревожность, выделенная автором, порождается некой конкретной внешней ситуацией, которая объективно вызывает беспокойство. Личностная тревожность проявляется в устойчивых индивидуальных различиях, в склонности индивида испытывать состояние тревоги в самых разных жизненных ситуациях, в том числе и таких, которые объективно к этому не располагают [30]. У обследованных нами пациентов повышение уровня личностной тревожности коррелировало с увеличением числа запаздываний в тесте РДО. С возрастанием уровня ситуационной тревожности росло количество ошибок при определении простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) и снижался объем внимания.

Заключение

Взаимодействия между почкой и мозгом сложны и многогранны, что оправдывает значительную нервно-психическую коморбидность, наблюдаемую у пациентов с ХБП. Когнитивные нарушения, широко распространенные у пациентов с ХБП, могут быть связаны, но не исключительно, с общей восприимчивостью тканей мозга и почек к повреждению сосудов. Депрессия и тревожность, также часто диагностируемые у пациентов с ХБП, не могут быть объяснены нейрональной дисфункцией, связанной с умеренным состоянием или повреждением сосудов. Наряду с психосоциальными факторами другие патологические механизмы, которые являются общими для повреждения почек и головного мозга, могут вносить вклад в психоневрологические сопутствующие заболевания у пациентов с ХБП. Прямая связь между ХБП и повреждением мозга все еще неясна. Понимание патофизиологии этих взаимодействий между хронической почечной недостаточностью и мозговой дисфункцией имеет решающее значение для предотвращения и (или) сведения к минимуму возникновения и воздействия когнитивных нарушений, депрессии и тревоги у пациентов с ХБП.

Список литературы / References

- Raphael KL, Wei G, Greene T et al. Cognitive function and the risk of death in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2012; 35 (1): 49–57.
- Yaffe K, Ackerson L, Kurella Tamura M. et al. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58 (2): 338–345.
- Bugnicourt J.M., Godefroy O., Chillon J.M., Choukroun G., and Massy Z.A. (2013). Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *J. Am. Soc. Nephrol*. 24, 353–363. DOI: 10.1681/ASN.2012050536.
- Lee Y.J., Kim M.S., Cho S., and Kim S.R. (2013). Association of depression and anxiety with reduced quality of life in patients with predialysis chronic kidney disease. *Int. J. Clin. Pract*. 67, 363–368. DOI: 10.1111/ijcp.12020.
- Mogi M., and Horiuchi M. (2011). Clinical interaction between brain and kidney in small vessel disease. *Cardiol. Res. Pract*. 2011, 306189. DOI: 10.4061/2011/306189.
- Seliger S.L., Siscovick D.S., Stehman-Breen C.O., Gillen D.L., Fitzpatrick A., Bleyer A., et al. (2004). Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J. Am. Soc. Nephrol*. 15, 1904–1911. DOI: 10.1097/01.asn.0000131529.60019.f9.
- Duron E., and Hanon O. (2010). Antihypertensive treatments, cognitive decline, and dementia. *J. Alzheimers Dis*. 20, 903–914. DOI: 10.3233/JAD-2010-091552.
- Moreira J.M., Bouissou Morais Soares C.M., Teixeira A.L., Simoes E.S.A.C., and Kummer A.M. (2015). Anxiety, depression, resilience and quality of life in children and adolescents with pre-dialysis chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol*. 30, 2153–2162. DOI: 10.1007/s00467-015-3159-6.
- Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Лазутина Т.Н., Мишунина М.И., Пак Д.Д., Решетов И.Г., Богданова Н.В., Сергеева В.С. Использование серологического опухолеассоциированного маркера S 100 для мониторинга больных с меланомой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». 2008. 18 с. ил. ISBN 5–85502–082–7.
- Sergeeva N.S., Marshutina N.V., Lazutina T.N., Mishunina M.I., Pak D.D., Reshetov I.G., Bogdanova N.V., Sergeeva V.C. Use of serological tumor-associated marker S 100 for monitoring patients with melanoma. М.: 'МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий'. 2008. 18 p., il. ISBN 5–85502–082–7.
- James A. Bonner, Jeff A. Sloan, Kendrih M. Rowland Jr., et al. Significance of Neuron-specific Enolase Levels before and during Therapy for Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 597–601.
- A. Assini, S. Cammarata, A. Vitali, M. Colucci, L. Giliberto, R. Borghi, et al. Plasma levels of amyloid beta-protein 42 are increased in women with mild cognitive impairment. *Neurology*. 63(5) (2004) 828–31.
- G. Ravaglia, P. Forti, F. Maioli, L. Servadei, M. Martelli, G. Arnone, et al., Plasma homocysteine and inflammation in elderly individuals with cardiovascular disease and dementia. *Exp. Gerontol*. 39 (2004) 443–450.
- Singh V, Mishra VN, Prajapati GD, Ampapathi RS, Thakur MK, Quantitative metabolic biomarker analysis of mild cognitive impairment in Eastern U.P. and Bihar population, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (2019), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.113033>
- Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, et al. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 459–500.
- Bohmer AE, Oses JP, Schmidt AP, et al. Neuron-specific enolase, S 100B and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2011; 68: 1624–1630.
- Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS et al. S 100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33: 681–689.
- Ingebrigtsen T, Romner B. Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury. *Restor Neurol Neurosci* 2003; 21: 171–176.
- Schneider ALS, Jonassaint C, Sharrett AR et al. Hemoglobin, Anemia, and Cognitive Function: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. The gerontological society of America. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2015, Vol. 00, No. 00, 1–8. DOI: 10.1093/gerona/glv158. Advance Access publication September 12, 2015.
- Chaves PH, Carlson MC, Ferrucci L, Guralnik JM, Semba R, Fried LP. Association between mild anemia and executive function impairment in community-dwelling older women: The Women's Health and Aging Study II. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54: 1429–1435. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.00863.x.
- Lucca U, Tettamanti M, Mosconi P, et al. Association of mild anemia with cognitive, functional, mood and quality of life outcomes in the elderly: the 'Health and Anemia' study. *PLoS One*. 2008; 3: e1920. DOI: 10.1371/journal.pone.0001920.
- Ng TP, Feng L, Niti M, Yap KB. Albumin, haemoglobin, BMI and cognitive performance in older adults. *Age Ageing*. 2008; 37: 423–429. DOI: 10.1093/ageing/afn102.
- Gottesman RF, Sojkova J, Beason-Held LL, et al. Patterns of regional cerebral blood flow associated with low hemoglobin in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012; 67: 963–969. DOI: 10.1093/gerona/gls121.
- Palmer S., Vecchio M., Craig J.C., Tonelli M., Johnson D.W., Nicolucci A., et al. (2013). Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney Int*. 84, 179–191. DOI: 10.1038/ki.2013.77.
- Pratt L.A., and Brody D.J. (2014). Depression in the U.S. household population, 2009–2012. *NCHS Data Brief* 172, 1–8.
- Cukor D., Coplan J., Brown C., Peterson R.A., and Kimmel P.L. (2008). Course of depression and anxiety diagnosis in patients treated with hemodialysis: a 16-month follow-up. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 3, 1752–1758. DOI: 10.2215/CJN.01120308.
- Loosman W.L., Rottier M.A., Honig A., and Siegert C.E. (2015). Association of depressive and anxiety symptoms with adverse events in Dutch chronic kidney disease patients: a prospective cohort study. *BMC Nephrol*. 16, 155. DOI: 10.1186/s12882-015-0149-7.
- Muller H.H., Englbrecht M., Wiesener M.S., Titze S., Heller K., Groemer T.W., et al. (2015). Depression, anxiety, resilience and coping pre and post kidney transplantation – initial findings from the Psychiatric Impairments in Kidney Transplantation (PI-KT)-Study. *PLoS One* 10, e0140706. DOI: 10.1371/journal.pone.0140706.
- Feroze U., Martin D., Kalantar-Zadeh K., Kim J.C., Reina-Patton A., and Kopple J.D. (2012). Anxiety and depression in maintenance dialysis patients: preliminary data of a cross-sectional study and brief literature review. *J. Ren. Nutr*. 22, 207–210. DOI: 10.1053/j.jrn.2011.10.009.
- Schouten R.W., Haverkamp G.L., Loosman W.L., Chandie Shaw P.K., Van Ittersum F.J., Smets Y.F.C., et al. (2019). Anxiety symptoms, mortality, and hospitalization in patients receiving maintenance dialysis: a cohort study. *Am. J. Kidney Dis*. 74 (2), 158–166. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.02.017.
- Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene P.R., Vagg P.R., Jacobs G.A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press.

Статья поступила / Received 13.09.21
Получена после рецензирования / Revised 15.09.21
Принята в печать / Accepted 16.09.21

Сведения об авторах

Смакотина Светлана Анатольевна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой.

E-mail: smak67@mail.ru

Боханов Юрий Александрович, нефролог, аспирант кафедры.

E-mail: northshining@gmail.com

Кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

Автор для переписки: Смакотина Светлана Анатольевна. E-mail: smak67@mail.ru

About authors

Smakotina Svetlana A., DM Sci, head of Dept of Hospital Therapy and Clinical

Pharmacology. E-mail: smak67@mail.ru

Bokhanov Yuri A., nephrologist, graduate student at Dept of Hospital Therapy and

Clinical Pharmacology. E-mail: northshining@gmail.com

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Corresponding author: Smakotina Svetlana A. E-mail: smak67@mail.ru

Для цитирования: Смакотина С.А., Боханов Ю.А. Определение факторов, влияющих на когнитивные функции у больных с хронической болезнью почек V стадии. *Медицинский алфавит*. 2021; (29): 21–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-21-27>

For citation: Smakotina S.A., Bokhanov Yu.A. Determination of factors affecting cognitive function in patients with chronic kidney disease stage 5. *Medical alphabet*. 2021; (29): 21–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-21-27>

