

© Н.В. Фомина, М.В. Егорова, С.А. Смакотина, Л.В. Квиткова, 2019
УДК 616.12-036.12 : 612.015.348 + 577.151/.152 + 616.89-008.19

Н.В. Фомина, М.В. Егорова, С.А. Смакотина, Л.В. Квиткова*

БЕЛОК S100B, НЕЙРОНСПЕЦИФИЧНАЯ ЕНОЛАЗА И КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оценка взаимосвязи когнитивных функций и биохимических показателей крови белка S100B, нейронспецифичной енолазы у пациентов молодого и среднего возраста с ХБП 1-3 стадии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 108 пациентов молодого и среднего возраста с 1-3 стадиями хронической болезнью почек (ХБП). В исследование было включено 70 (64,8%) пациентов с 1 стадией ХБП, 18 (16,6%) пациентов ХБП 2 и 20 (18,5%) пациентов с 3 (а+б) стадиями ХБП. Когнитивные нарушения оценивались с помощью опросника MMSE, программного комплекса Status PF. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов с ХБП 2-3 стадии в сравнении с пациентами с 1 стадией ХБП когнитивные функции были нарушены в большей степени. В этих группах сравнения выявлены статистически значимые различия средней экспозиции простой зрительной моторной реакции (ПЗМР), ($p=0,008$); минимальной и средней экспозиции сложной зрительно-моторной реакции ($p=0,004$; $p=0,0001$). Отрицательная статистически значимая корреляционная связь выявлена между величиной белка S100B и скоростью клубочковой фильтрации СКФ ($R_s=-0,37$; $p=0,001$). Обнаружены положительные корреляционные взаимосвязи между минимальной экспозицией сложной зрительно-моторной реакцией (СЗМР) и уровнем цистатина С; между средней экспозицией СЗМР и уровнем цистатина С ($R_s=0,50$, $p=0,001$; $R_s=0,37$, $p=0,01$), а также отрицательная связь между количеством ошибок при выполнении СЗМР и уровнем цистатина С ($R_s=-0,33$, $p=0,02$). Определена положительная корреляционная связь между белком S100B и минимальной, средней экспозицией СЗМР ($R_s=0,29$, $p=0,001$; $R_s=0,39$, $p=0,001$). Слабая положительная корреляционная связь выявлена между величиной белка S100B и количеством запаздываний при оценке реакции на движущийся объект ($R_s=0,23$; $p=0,04$). Установлены статистически значимые отрицательные связи между белком S100B и суммарным временем опережения, количеством точных движений в тестах, оценивающих реакцию на движущийся объект ($R_s=-0,39$, $p=0,001$; $R_s=-0,31$, $p=0,001$). Корреляционных связей между нейроспецифичной енолазой и показателями нейродинамики выявлено не было. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У пациентов с ХБП 1-3 стадий выявляются легкие когнитивные нарушения, которые ассоциируются со скоростью клубочковой фильтрации, уровнем цистатина С крови, белка S100B.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, хроническая болезнь почек, нейронспецифичная енолаза, белок S100B

N.V. Fomina, M.V. Egorova, S.A. Smakotina, L.V. Kvitkova*

S100B PROTEIN, NEURON SPECIFIC ENOLASE AND COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Department of faculty therapy, professional disease and endocrinology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

THE AIM: to identify the correlations between cognitive dysfunctions and biochemical factors of blood – S100B protein and neuron-specific enolase – in young and middle-aged patients with chronic kidney disease (CKD) Stages 1-3. **PATIENTS AND METHODS.** 108 young and middle-aged patients with chronic kidney disease Stages 1-3 were examined. 70 patients (64.8%) were diagnosed with chronic kidney disease Stage 1, 18 patients (16.6%) had CKD Stage 2, and 20 patients (18.5%) had CKD Stage 3 (A+B). Cognitive dysfunctions were assessed with MMSE survey and software package Status PF. **RESULTS.** The patients with CKD Stages 2-3 showed a higher degree of cognitive dysfunctions than those with CKD Stage 1. Statistically significant differences in the average exposure in simple visual-motor response ($p=0.008$) and minimal and average exposures in complex visual-motor response ($p=0.004$; $p=0.0001$) between these two groups of patients were discovered. A statistically significant negative correlation between the level of S100B protein and the glomerular filtration rate was found ($R_s=-0.37$; $p=0.001$). Positive correlations were discovered between the minimal exposure in complex visual-motor response and the level of cystatin C, and the average exposure in complex visual-motor response and the level of cystatin C ($R_s=0.50$, $p=0.001$; $R_s=0.37$, $p=0.01$), while negative correlations were found between the number of errors in complex visual-motor response and the level of cystatin C ($R_s=-0.33$, $p=0.02$). Positive correlation was discovered between the level of S100B protein and the minimal and average exposures in complex visual-motor response ($R_s=0.29$, $p=0.001$; $R_s=0.39$, $p=0.001$). A weak positive correlation was found between the level of S100B protein and the number of delays in reactions to the moving object ($R_s=0.23$; $p=0.04$). Statistically significant negative correlations were discovered between S100B protein and the total anticipation time and the number of accurate reactions in tests with moving objects ($R_s=-0.39$, $p=0.001$; $R_s=-0.31$, $p=0.001$). No correlations between neuron-specific enolase and neurody-

*Фомина Н.В. Россия, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22, Кемеровский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, Тел.: 8 905-960-63-36, E-mail: natafomin11@mail.Rsu. ORCID:0000-0003-2139-5446

namic indicators were discovered. **CONCLUSION.** Patients with chronic kidney disease (CKD) Stages 1-3 demonstrated minor cognitive dysfunctions associated with the glomerular filtration rate, cystatin C level, and S100B protein level.

Keywords: cognitive dysfunctions, chronic kidney disease, neuron-specific enolase, S100B protein

Для цитирования: Фомина Н.В.*, Егорова М.В., Смакотина С.А., Квиткова Л.В. Белок S100B, нейронспецифичная енолаза и когнитивная дисфункция у пациентов с хронической болезнью почек. Нефрология 2019; 23 (4): 73-79. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-73-79
For citation: Fomina N.V., Egorova M.V., Smakotina S.A., Kvitkova L.V. S100B protein, neuron specific enolase and cognitive dysfunction in patients with chronic kidney disease. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (4): 73-79 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-73-79

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) сопоставима с распространенностью ишемической болезни почек, артериальной гипертензией, сахарным диабетом. У пациентов с ХБП 4–5 стадий, особенно если пациент старше 60 лет, высока частота встречаемости умеренных и тяжелых (деменция) когнитивных нарушений. Диагностика легких когнитивных нарушений практикующими врачами не проводится, т.к. они не заметны для окружающих и требуют специального оборудования. Когнитивные нарушения приводят не только к снижению эффективности лечения, повышению смертности пациентов с ХБП, но и затрудняют получение информированного согласия на проведение трансплантации почки или гемодиализа [1].

Установлено, что даже незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации ассоциируется с нарушениями такой сферы познания, как исполнительная функция и внимание. Хорошо изучены патогенетические механизмы развития когнитивных нарушений на поздних стадиях ХБП. Доказана роль непосредственного влияния уремических токсинов на нейроны [2].

Интересным представляется поиск биохимических маркеров повреждения головного мозга, определяющих развитие когнитивного дефицита на ранних стадиях ХБП. Опубликованы результаты клинических исследований, установивших связи нейронспецифичной енолазы (NSE), белка S100B с тяжестью повреждения головного мозга у пациентов с инсультами, травмами головного мозга, хирургическими вмешательствами на сердце, сосудах [3, 4]. В исследовании González-Quevedo A. et al. уровни S-100B и NSE были значительно выше у пациентов с гипертонической болезнью, чем в группе сравнения пациентов без артериальной гипертензии, неврологических заболеваний [5]. По данным многомерного анализа было установлено, что у пациентов с гипертонической болезнью NSE была независимо связана с двумя переменными, определяющими тяжесть гипертонии: диастолическое артериальное давление и степень ретинопатии. По данным MPT головномозга у пациентов с гипертонической болезнью более тяжелые поражения белого вещества ассоциировались с более высокими уровнями NSE [5].

Учитывая наличие общих звеньев патогенеза ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний можно предполагать наличие взаимосвязи когнитивных нарушений и маркеров повреждения головного мозга (S100B, NSE) у пациентов с ХБП. Целью настоящего исследования явилась оценка когнитивных функций, биохимических показателей S100B, NSE у пациентов молодого и среднего возраста с ХБП 1–3 стадий.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациенты, подписавшие информированное согласие, дизайн научно-исследовательской работы был одобрен локальным этическим комитетом Кемеровского государственного медицинского университета. В исследование было включено 108 пациентов (49 женщин и 59 мужчин) с 1, 2 и 3 стадиями ХБП. Возраст пациентов составил $37,2 \pm 1,5$ лет.

Критериями исключения являлись: возраст менее 18 и более 59 лет; наличие в анамнезе травм и заболеваний центральной нервной системы (инсульт, транзиторная ишемическая атака, менингит, энцефалит, рассеянный склероз и др.); нефротический синдром; иммуносупрессивная терапия (цитостатики, глюкокортикоиды и т.д.); прием эритропоэтинов; анемия средней и тяжелой степени тяжести, заместительная почечная терапия (гемодиализ, трансплантация почки); сахарный диабет; ишемическая болезнь сердца; хроническая обструктивная болезнь легких; беременность; злоупотребление алкоголем; наркомания. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивалась по расчетной формуле CKD-EPI. Стадии ХБП определялись на основании классификации, представленной в Национальных рекомендациях рабочей группой членов правления Научного общества нефрологов России [6]. ХБП выставлялась на основании снижения функции почек в течение 3 и более месяцев.

Согласно данной классификации, среди обследуемых с 1 стадией ХБП было 70 пациентов

(64,8%), 2 стадией ХБП – 18 (16,6%), 3 (а+б) стадией ХБП – 20 пациентов (18,5%). Пациенты с 1, 2 и 3 стадией ХБП не различались по возрасту. Биопсия почки была выполнена 71 пациенту (65,7%), из них у 43 (60,5%) диагностирован мембранозный вариант хронического гломерулонефрита, у 15 (21,2%) мезангиопролиферативный, фокально-сегментарный – у 13 пациентов (18,3%). По данным офисного измерения АД, суточного мониторирования артериального давления у 65 пациентов (60,2%) с ХБП была диагностирована АГ.

Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование почек, сердца, экстракраниальных сосудов. По данным ультразвукового исследования экстракраниальных сосудов значимых препятствий кровотоку не определялось. На первом этапе у пациентов с ХБП когнитивные функции были оценены с помощью опросника MMSE (Mini-Mental State Examination) [7]. Из исследования были исключены 3 пациента с умеренными когнитивными нарушениями, у которых результат MMSE составил 24–27 баллов (преддементные когнитивные нарушения) [7].

На следующем этапе работы с помощью программно-аппаратного комплекса «Status PF» для персонального компьютера типа IBM совместно с адаптером регистрации ответных реакций, разработанного В.И. Ивановым (Кемеровский государственный университет), было проведено психофизиологическое обследование. Изучались следующие параметры когнитивных функций: память, внимание и показатели нейродинамики, включающие в себя определение времени простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) и сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР), реакция на движущийся объект (РДО).

Всем пациентам проводились лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели крови (креатинин, мочевины, калий, натрий, холестерин, глюкоза), белок в суточной моче. Количественным методом определялся уровень NSE в сыворотке (Fujirebio NSEEIA), нормальным считали значение не более 13 мкг/л. Для количественного определения уровня белка крови S100B (S100AIB + S100BB) иммуноферментным методом (Fujirebio S100 EIA). Верхняя референсная граница при данной методике 90 нг/л.

Уровень NSE составил 3,2 (2,6; 3,9) мкг/л, белка S100B 59,3 (64,10; 88,2) нг/л. Повышение уровня NSE определялось у 6 пациентов (6,3%), белка S100 – у 9 пациентов (9,5%).

Статистический анализ данных проводился с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel 2013» («Microsoft Corporation», США) и «Statistica Ver. 6,1» («StatSoft, Inc.», США). Характер распределения данных оценивался с использованием критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные, имеющие нормальное распределение признака, представлены средним значением (М) и стандартным отклонением (σ). Если распределение признака отлично от нормального, то центральная тенденция представлена медианой (Me), 25 и 75 квартилями. Сравнение двух независимых групп проводилось с помощью критерия Манна–Уитни. Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено сравнение показателей памяти, внимания у пациентов с ХБП 1 стадией и пациентов с ХБП 2–3 стадиях (рисунок). В группе пациентов с ХБП 2–3 наблюдали более низкие показатели объема внимания. Медиана данного показателя в группе пациентов с ХБП 1 оставила 7 (5; 8) баллов, в группе ХБП 2–3 – 5 (3; 7) баллов, $p = 0,027$. Различия в показателях памяти между изучаемыми группами пациентов оказались статистически не значимы (см. рисунок).

При сравнении групп пациентов с ХБП 1 и ХБП 2–3 выявлены статистически значимые различия по показателю времени минимальной экспозиции стимула в ПЗМР, отражающей нейродинамический статус пациента (табл. 1). При выполнении теста ПЗМР (средняя экспозиция), ПЗМР (количество ошибок) были получены статистически значимые различия в группах, $p = 0,008$ и $p = 0,035$ (табл. 1).

Пациенты с ХБП 2–3 продемонстрировали худшие показатели когнитивных функций, оцененных по тестам РДО (нейродинамический тест) в сравнении с группой ХБП 1, различия достоверны.

По мере повышения сложности предлагаемых заданий (тест СЗМР), пациентам с ХБП 2–3 потребовалось достоверно большее время для выполнения заданий, оценивающих минимальную и среднюю экспозиции СЗМР. Так, медиана минимальной экспозиции СЗМР в группе пациентов с ХБП 1 составила 328 (296; 344) мсек, в группе 2–3 стадий ХБП – 375 (297; 391) мсек, различия достоверны ($p = 0,004$); медиана средней экспозиции СЗМР в группе ХБП 1 составила 499 сек (450; 541), в группе ХБП 2–3 соответственно 561 мсек

(532; 665), $p=0,0001$. Статистически значимых различий по количеству ошибок при выполнении вышеописанного теста в данных группах обследуемых выявлено не было (см. табл. 1).

При сравнении пациентов с ХБП 1 стадии и ХБП 2–3 стадий выявлены статистически значимые различия по уровню креатинина, мочевины, цистатина С, удельному весу мочи, белку S100B (табл. 2). Медиана белка S100B в группе пациентов с ХБП 2–3 составила 74,1 (62,0; 91,5) нг/л, в группе ХБП 62,3 (61,0; 78,3) нг/л, различия достоверны ($p=0,03$) (см. табл. 2).

На следующем этапе была проведена оценка корреляционных связей между белком S100B, NSE и лабораторными показателями у пациентов с ХБП 1–3 (табл. 3). Отрицательная статистически значимая корреляционная связь определялась между величиной белка S100B и скоростью клубочковой фильтрации СКФ ($R_s = -0,37$; $p=0,001$).

Были выявлены отрицательные корреляционные связи средней силы между минимальной экспозицией ПЗМР, СЗМР и скоростью клубочковой фильтрации СКФ ($R_s = -0,39$, $p=0,001$; $R_s = -0,38$,

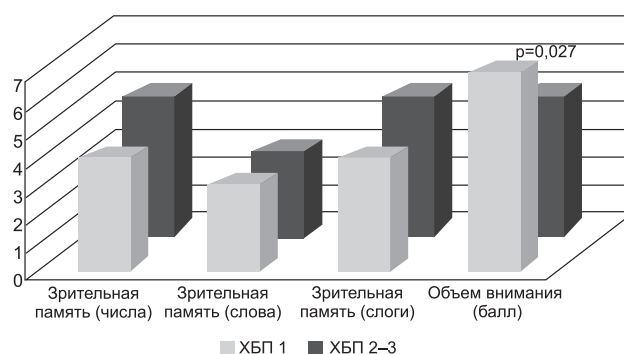


Рисунок. Показатели памяти, внимания у пациентов с ХБП 1 и ХБП 2–3.

Figure 1. Indicators of memory, attention in patients with CKD 1 and CKD 2–3.

$p=0,001$), а также между средней экспозицией СЗМР и СКФ ($R_s = -0,40$, $p=0,001$). Получена отрицательная корреляционная связь средней силы между суммарным временем запаздываний по результатам РДО и СКФ ($R_s = -0,27$, $p=0,01$; $R_s = -0,40$, $p=0,001$) и положительная связь средней силы между количеством точных движений (РДО) и СКФ ($R_s = 0,39$, $p=0,001$). Обнаружены положительные корреляционные взаимосвязи между

Таблица 1 / Table 1

Показатели нейродинамики у пациентов с ХБП 1 и ХБП 2–3
Neurodynamic indicators in patients with CKD 1 and CKD 2–3

Показатели	Пациенты с ХБП 1 (n=70)	Пациенты с ХБП 2–3 (n=35)	
Простая зрительно-моторная реакция (30 сигналов)			
Минимальная экспозиция, мсек	219 (172; 257)	234 (63; 250)	0,475
Средняя экспозиция, мсек	347 (290; 459)	441 (399; 504)	0,008
Количество ошибок (%)	0 (0; 1)	1 (0; 2)	0,035
Сложная зрительно-моторная реакция (30 сигналов)			
Минимальная экспозиция, мсек	328 (296; 344)	375 (297; 391)	0,004
Средняя экспозиция, мсек	499 (450; 541)	561 (532; 665)	0,0001
Количество ошибок (%)	2 (1; 3)	1 (0; 2)	0,178
Показатели реакции на движущийся объект (30 сигналов)			
Количество опережений	3 (3; 7)	5 (3; 6)	0,437
Количество запаздываний	15 (12; 21)	18 (15; 20)	0,049
Количество точных движений	8,0 (5,0–11,0)	9,0 (6,0–11,0)	0,343
Сумма опережений, мсек	205,0 (118,5–367,0)	194,0 (99,0–287,3)	0,46
Сумма запаздываний, мсек	752,0 (582,5–1243,0)	844,0 (425,0–1129,4)	0,05

Таблица 2 / Table 2

Лабораторные показатели крови и мочи у пациентов с ХБП
Laboratory blood and urine parameters in patients with chronic kidney disease

Показатель	ХБП 1 (n=70)	ХБП 2–3 (n=38)	p
Креатинин крови, мкмоль/л	76,7 (66,5; 104,5)	101,0 (96,2; 160,5)	0,0001
Мочевина крови, ммоль/л	5,5 (4,3; 7,1)	10,4 (7,2; 10,1)	0,0001
Цистатин С крови, нг/л	1146,5 (891,7; 1535,5)	1224,0 (1136; 1732,0)	0,0001
Холестерин крови, ммоль/л	5,6 (4,5; 6,5)	5,2 (4,9; 6,6)	0,345
Белок в моче, г/л	0,3 (0,1; 1,1)	0,9 (0,1; 1,8)	0,203
Белок в моче, г/сутки	0,4 (0,2; 1,7)	1,8 (0,3; 2,3)	0,054
Удельный вес мочи	1016 (1012; 1021)	1009 (1006; 1014)	0,0001
NSE крови, мкг/л	2,8 (2,0; 4,0)	3,3 (2,6; 4,0)	0,490
S100B крови, нг/л	62,3 (61,0; 78,3)	74,1 (62,0; 91,5)	0,030

Примечание. НСЕ – нейронспецифичная енолаза, S100B – белок S100B.

Таблица 3 / Table 3

Взаимосвязь маркеров повреждения головного мозга и показателей, характеризующих функциональное состояние почек
The relationship between markers of brain damage and functional state indicators of the kidneys

Показатели	СКФ	Удельный вес мочи	Белок суточной мочи	Цистатин С
S100B	$R_s = -0,37$; $p = 0,001$	$R_s = 0,04$; $p = 0,69$	$R_s = -0,13$; $p = 0,18$	$R_s = -0,45$; $p = 0,06$
NSE	$R_s = 0,19$; $p = 0,19$	$R_s = -0,11$; $p = 0,45$	$R_s = -0,17$; $p = 0,27$	$R_s = 0,46$; $p = 0,06$

Примечание. S100 – белок S100, NSE – нейронспецифичная енолаза.

минимальной экспозицией СЗМР и уровнем цистатина С и между средней экспозицией СЗМР и уровнем цистатина С ($R_s = 0,50$, $p = 0,001$; $R_s = 0,37$, $p = 0,01$), а также отрицательная связь между количеством ошибок при выполнении СЗМР и уровнем цистатина С ($R_s = -0,33$, $p = 0,02$). При оценке точности реагирования пациентов получена положительная корреляционная взаимосвязь между суммарным временем запаздываний и уровнем цистатина С ($R_s = 0,41$, $p = 0,001$). При оценке РДО была получена отрицательная корреляционная связь средней силы между количеством точных движений и возрастом ($R_s = -0,49$; $p = 0,001$).

На следующем этапе работы был проведен корреляционный анализ между показателями нейродинамики и белком крови S100B, NSE (см. табл. 4).

Положительная корреляционная связь была определена между белком S100B и минимальной, средней экспозицией СЗМР ($R_s = 0,29$, $p = 0,001$; $R_s = 0,39$, $p = 0,001$). Слабая положительная корреляционная связь выявлена между величиной белка S100B и количеством запаздываний при выполнении теста РДО ($R_s = 0,23$; $p = 0,04$). Отрицательные статистически значимые связи выявлены между белком S100B и суммарным временем опережения РДО, а также количеством точных движений РДО ($R_s = -0,39$, $p = 0,001$; $R_s = -0,31$, $p = 0,001$). Корреляционных связей НСЕ и показателей нейродинамики выявлено не было (см. табл. 4).

Учитывая вышеизложенное можно сделать вывод о том, что по мере увеличения в сыворотке крови белка S100B наблюдается возрастание процессов торможения в головном мозге, свидетельством чего является большее время запаздывания (и меньшее время опережения) при реагировании на движущийся объект, а также уменьшение количества точных движений при выполнении РДО.

Отрицательная корреляционная связь определялась между объемом внимания, объемом памяти на слова и уровнем белка S100B ($R_s = -0,22$, $p = 0,04$; $R_s = -0,27$, $p = 0,01$). Корреляционных связей между другими показателями памяти и белком S100B, а также между показателями памяти, внимания и НСЕ выявлено не было (см. табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

ХБП является серьезным и независимым фактором развития и прогрессирования когнитивных нарушений. В метаанализе Т.В. Etgen и др. с участием 54 779 участников, средний возраст которых варьировал от 36 до 81 лет, выявлено ухудшение когнитивных функций по мере прогрессирования ХБП, снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [8]. По данным метаанализа I. Berger и др. с участием 57,5 тыс пациентов также получены данные о прогрессировании когнитивных нарушений по мере возрастания стадии ХБП, однако было установлено, что не все показатели когнитивных функций одновременно ухудшаются. Наиболее рано наблюдается снижение показателей внимания, ориентации во времени и показателей, оценивающих языковые функции (способность понимать язык, умение выражать свои мысли) [9]. В последующем, по мере прогрессирования ХБП, наблюдалось снижение показателей мышления, памяти, познания.

Наше исследование показало, что у пациентов с ХБП 1–3 встречаются легкие нарушения когнитивных функций, которые не выявляются при выполнении теста MMSE.

В ходе нашей работы установлено, что у пациентов с ХБП 2–3 стадий молодого и среднего возраста нарушения в нейродинамическом статусе более выражены, чем у пациентов с ХБП 1 стадии. Полученные результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями. Так, в исследовании NHANESIII (Third National Health and Nutrition Examination Survey) с участием 4849 лиц в возрасте не старше 59 лет отмечены худшие показатели нейродинамики (большее время при выполнении простой зрительно-моторной реакции, большее количество совершенных ошибок при выполнении теста) в группе с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², в сравнении с группой лиц с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² [10].

Механизмы развития когнитивных нарушений на ранних стадиях ХБП до конца не изучены. Доказана роль в развитии когнитивных нарушений при ХБП гипергомоцистеинемии, оксидативного стресса, хронического воспаления, анемии [11].

Таблица 4 / Table 4

**Взаимосвязь показателей нейродинамики
и маркеров повреждения головного мозга**
**The Relationship of neurodynamics and markers
of brain damage**

Показатели	S100, нг/л	HSE, мкг/л
ПЗМР (30 сигналов) минимальная экспозиция, мсек	Rs=0,20 p=0,86	Rs=0,07 p=0,68
ПЗМР (30 сигналов) средняя экспозиция, мсек	Rs=-0,15 p=0,16	Rs=-0,20 p=0,23
ПЗМР, количество ошибок	Rs=-0,10 p=0,35	Rs=-0,08 p=0,62
СЗМР (30 сигналов) минимальная экспозиция, мсек	Rs=0,29 p=0,001	Rs=-0,18 p=0,29
СЗМР (30 сигналов) средняя экспозиция, мсек	Rs=0,39 p=0,001	Rs=-0,31 p=0,06
СЗМР, количество ошибок	Rs=0,04 p=0,70	Rs=-0,36 p=0,06
РДО количество запаздываний	Rs=0,23 p=0,04	Rs=0,05 p=0,78
РДО количество опережений	Rs=-0,13 p=0,25	Rs=0,19 p=0,25
РДО количество точных движений	Rs=-0,31 p=0,001	Rs=0,14 p=0,43
РДО сумма опережений, мсек	Rs=-0,39 p=0,001	Rs=0,06 p=0,75
РДО сумма запаздываний, мсек	Rs=-0,18 p=0,11	Rs=-0,08 p=0,66
Объем внимания, балл	Rs=-0,22 p=0,04	Rs=0,38 p=0,06
Зрительная память (числа)	Rs=0,09 p=0,40	Rs=0,01 p=0,96
Зрительная память (слова)	Rs=-0,27 p=0,01	Rs=0,23 p=0,16
Зрительная память (слоги)	Rs=0,14 p=0,19	Rs=0,39 p=0,06

Примечание. ПЗМР – простая зрительно-моторная реакция; СЗМР – сложная зрительно-моторная реакция; РДО – реакция на движущийся объект.

Установлено, что микроальбуминурия связана с генерализованной эндотелиальной дисфункцией, которая, в свою очередь, определяет появление и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП [12].

В связи с тем, что когнитивные нарушения у пациентов с ХБП редко затрагивают познавательную функцию, связанную с памятью, то выдвинута гипотеза о роли эндотелиальной дисфункции мелких сосудов головного мозга [13].

В настоящее время для диагностики повреждения головного мозга предложено использование ряда биохимических маркеров. Так, концентрация NSE позволяет судить о степени выраженности повреждения нейронов и нарушении структуры гематоэнцефалического барьера [14]. Кроме того, NSE определяет степень постишемического повреждения головного мозга [14]. В то же время NSE является опухолевым маркером. У пациентов с ХБП использование для диагностики

опухолевых маркеров имеет ряд ограничений. У пациентов с ХБП, не получающих гемодиализ, и у пациентов, находящихся на гемодиализе, концентрации опухолевых маркеров (CEA, SCC, CA 50, NSE) повышены в сравнении со здоровыми людьми при отсутствии у них злокачественных новообразований, что ограничивает использование данных биомаркеров для диагностики новообразований у этой группы пациентов [15].

Специфический белок S100B астроцитарной глии является одним из маркеров повреждения головного мозга [16].

А. González-Quevedo et al. (2011) рассматривают белок S100B и NSE как потенциальные маркеры раннего поражения головного мозга у больных с гипертонической болезнью [5].

В исследовании с участием 172 пациентов с заболеваниями мелких сосудов головного мозга, которые были разделены на 2 группы пациентов: без когнитивных нарушений и с когнитивными нарушениями (без деменции) и 105 здоровых пациентов [17]. Уровни S100B в сыворотке в группе пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями без деменции были выше, чем в группе без когнитивных нарушений, и выше, чем у здоровых пациентов. Логистический регрессионный анализ показал, что высокий уровень белка S100B в сыворотке, уровень артериального давления и липопротеинов холестерина высокой плотности являются независимыми факторами риска для церебральных заболеваний мелких сосудов. Кроме того, у пациентов с артериальной гипертензией наблюдались более высокие уровни S100B, была получена положительная корреляционная связь между уровнем S100B и артериальным давлением. Концентрация уровня S100B в сыворотке была связана с нарушением функции познания у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями без деменции. Авторы считают, что раннее выявление повышения в сыворотке S100B имеет большое значение для диагностики церебральных заболеваний мелких сосудов головного мозга.

Согласно данным, полученным в настоящем исследовании, у пациентов с ХБП 2–3 уровень белка S100B достоверно выше, чем в группе пациентов с ХБП 1. Установлены корреляционные связи между показателями тестов, оценивающих нейродинамику, и белком S100B.

Интересным представляется в будущем провести изучению взаимосвязи когнитивных нарушений, концентрации маркеров повреждения головного мозга и маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с 1–3 стадией ХБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ХБП 1–3 стадий выявляются легкие когнитивные нарушения, которые ассоциируются со скоростью клубочковой фильтрации, уровнем цистатина С крови, белком S100B.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК
REFERENCES**

1. Kurella M, Mapes DL, Port FK, Chertow GM. Correlates and outcomes of dementia among dialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(9): 2543–2548. Doi: 10.1093/ndt/gfl275
2. Helmer C, Stengel B, Metzger M et al. Chronic kidney disease, cognitive decline, and incident dementia: the 3C Study. *Neurology* 2011; 77(23): 2043–2051. Doi:10.1212/WNL.0b013e31823b476558
3. Yokobori S, Hosein K, Burks S et al. Biomarkers for the clinical differential diagnosis in traumatic brain injury: a systematic review. *CNS Neurosci Ther* 2013;19(8): 556–565. Doi: 10.1111/cns.12127
4. Mercier E, Tardif PA, Cameron PA et al. Prognostic value of neuron-specific enolase (NSE) for prediction of post-concussion symptoms following a mild traumatic brain injury: a systematic review. *Brain Inj* 2018; 32(1): 29–40. Doi: 10.1080/02699052.2017.1385097
5. González-Quevedo A, García SG, Concepción OF et al. Increased serum S-100B and neuron specific enolase – Potential markers of early nervous system involvement in essential hypertension. *Clin Biochem* 2011; 44(2–3): 154–159. Doi: 10.1016/j.clinbiochem.-2010.11.006
6. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции: национальные рекомендации. *Клин нефрология* 2014; (2): 4–29 [Serdechno-sosudisty'j risk i hronicheskaya bolezni' почек: strategii kardioneфропротекcii : nacional'ny'e rekomendacii. *Klin nefrologiya* 2014; (2): 4–29]
7. Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврол журн* 2006; 11 (прил. № 1): 4–12 [Yahno NN. Kognitivny'e rassstrojstva v nevrologicheskoy klinike. *Nevrol zhurn* 2006; 11 (pril. № 1): 4–12]
8. Etgen T, Chonchol M, Förstl H, Sander D. Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2012; 35(5): 474–482. Doi: 10.1159/000338135
9. Berger I, Wu S, Masson P et al. Cognition in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2016; 14(1): 206. Doi: 10.1186/s12916-016-0745-9
10. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *JASN* 2004; 15 (7): 1904–1911. Doi.org/10.1097/01.ASN.-0000131529.60019.FA
11. Da Matta SM, Janaina Matos M, Kummer AM et al. Cognitive alterations in chronic kidney disease: an update. *J Bras Nefrol* 2014; 36 (2): 241–245. dx.Doi.org/10.5935/0101-2800.2014003
12. Martens RJ, Kooman JP, Stehouwer CD et al. Estimated GFR, albuminuria, and cognitive performance: The Maastricht Study. *Am J Kidney Dis* 2017; 69 (2): 179–191. Doi: 10.1053/j.ajkd.2016.04.017
13. Murray AM. The brain and the kidney connection: a model of accelerated vascular cognitive impairment. *Neurology* 2009; 73 (12): 916–917. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b99a2e
14. Григорьев ЕВ, Вавин ГВ, Гришанова ТГ и др. Нейронспецифические белки – маркеры энцефалопатии при тяжелой сочетанной травме. *Медицина неотложных состояний* 2010; (2): 72–76 [Grigor'ev EV, Vavin GV, Grishanova TG i dr. Neuronspecificicheskie belki – markery e'ncefalopatii pri tyazhelej sochetannoj travme. *Medicina neotlozh. sostoyanij* 2010; (2): 72–76]
15. Cases A, Filella X, Molina R et al. Tumor markers in chronic renal failure and hemodialysis patients. *Nephron* 1991;

57(2):183–186. Doi: 10.1159/000186247

16. Petzold A, Green AJ, Keir G et al. Role of serum S100B as an early predictor of high intracranial pressure and mortality in brain injury: a pilot study. *Crit Care* 2002; 30(12): 2705–2710. Doi: 10.1097/01.CCM.0000034992.41554.D9

17. Wang F, Zou ZR, Yuan D et al. Correlation between serum S100β protein levels and cognitive dysfunction in patients with cerebral small vessel disease: a case-control study. *Biosci Rep* 2017; 37(2). Doi: 10.1042/BSR20160446

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах:**Author information:**

Проф. Фомина Наталья Викторовна д-р мед. наук
650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22. Кемеровский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, Тел.: 8 905-960-63-36, E-mail: natafomin11@mail.ru. ORCID:0000-0003-2139-5446

Prof. Natalia V. Fomina MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 650029, Russia, Kemerovo, Voroshilova street, 22a, Kemerovo State Medical University Department of faculty therapy chair, professional disease and endocrinology, Phone (384) 2396459, E-mail natafomin11@mail.ru. ORCID:0000-0003-2139-5446

Егорова Марина Викторовна

650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22. Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, нефролог. Тел.: 8 923-611-30-85, E-mail: marina-egorova-85@bk.ru Marina V. Egorova, MD

Affiliations: 650066, Russia, Kemerovo, Oktyabrsky prospect, 22, "Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev", nephrologist. Phone 8 923-611-30-85, E-mail marina-egorova-85@bk.ru

Проф. Смакотина Светлана Анатольевна, д-р мед. наук
650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22. Кемеровский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии. Тел.: 8 903-993-00-41, E-mail: smak67@mail.ru Prof. Svetlana A. Smakotina MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 650029, Russia, Kemerovo, Voroshilova street, 22a, Kemerovo State Medical University Department of faculty therapy chair, professional disease and endocrinology, Phone 8 903-993-00-41, E-mail:smak67@mail.ru

Проф. Квиткова Людмила Владимировна, д-р мед. наук
650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22. Кемеровский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, профессор. Тел.: 8 951-188-99-68, E-mail: kvitkova_lv@mail.ru

Prof. Luydmila V. Kvitkova MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 650029, Russia, Kemerovo, Voroshilova street, 22a, Kemerovo State Medical University Department of faculty therapy chair, professional disease and endocrinology, Phone 8 951-188-99-68, E-mail: kvitkova_lv@mail.ru

Поступила в редакцию: 12.04.2019

Принята в печать: 21.05.2019

Article received: 12.04.2019

Accepted for publication: 21.05.2019