

© М.З. Гасанов, М.Г. Панченко, М.М. Батюшин, Р.Р. Гареев, А.А. Перфильева, 2021
УДК 616.61-036.12 +616.74-007.23]-06 : 616.89-008.19

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-83-91

М.З. Гасанов^{1,}, М.Г. Панченко², М.М. Батюшин¹, Р.Р. Гареев²,
А.А. Перфильева²*

ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С САРКОПИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ЗА–5Д СТАДИЙ: БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА

¹ Кафедра внутренних болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия; ² отделение диализа, Ростовская клиническая больница «ЮОМЦ ФМБА», г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: комплексная оценка частоты, выраженности и состава когнитивных нарушений (КН) у пациентов с ХБП ЗА–5Д стадий, а также изучение взаимосвязи уровней эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) с этими нарушениями. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** в исследование были включены 80 пациентов с ХБП в возрасте от 26 до 79 лет (средний возраст $58,9 \pm 1,4$ года), среди них 43 женщины (средний возраст $60,1 \pm 1,9$ года) и 37 мужчин (средний возраст $57,4 \pm 2,3$ года). Все пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу (додиализную) вошли 40 пациентов (28 женщин и 12 мужчин) с ХБП ЗА–5 (средний возраст $59,9 \pm 2,1$ года), во 2-ю группу (диализную) были включены 40 пациентов (18 женщин и 22 мужчины) с ХБП 5Д (средний возраст $58,1 \pm 2,1$ года). Саркопению верифицировали по критериям Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP). Наличие и выраженность КН определяли с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МОСА). Для выявления эндотелиальной дисфункции всем пациентам была проведена проба с эндотелийзависимой вазодилатацией плечевой артерии, а также определение уровня eNOS (ELISA Kit, США) в сыворотке крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** распространенность саркопении в 1-й группе составила 12,5 %, а во 2-й группе 42,5 %. Средний возраст пациентов, имеющих саркопению, составил $66,1 \pm 2,1$ года. Распространенность КН по шкале МоСа в общей когорте составила 70 %, при этом, в 1-й группе – 67,5 %, во 2-й – 72,5 %, в подгруппе с саркопенией – 76,2 %. КН, определяемые по шкале MMSE, в среднем были у 67,5 % обследованных, причем количественно распространенность в группах была идентичной, однако, качественный состав КН при сравнительном анализе отличался по выраженности проявлений. При сравнительной оценке распространенности КН (по шкале MMSE) у пациентов, имеющих саркопению, было установлено, что этот показатель был значительно выше, чем в подгруппе без саркопении, и составил 90,5 и 59,3 % соответственно. У пациентов с саркопенией уровень eNOS был ниже средних значений по сравнению с общей выборкой, пациентами 1-й группы и подгруппы без саркопении ($0,75 \pm 0,1$, $0,88 \pm 0,1$, $1 \pm 0,1$ и $0,92 \pm 0,2$ нг/мл соответственно ($p=0,02$)). По результатам пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией распространенность эндотелиальной дисфункции в общей когорте пациентов составила 48,8 % (в 1-й группе – 27,5 %, а во 2-й группе – 70 %, $p=0,001$), в подгруппе пациентов с саркопенией – 57,1 %. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** обнаружена высокая распространенность КН у пациентов с ХБП. Прогрессирование ХБП ассоциировано с формированием эндотелиальной дисфункции и развитием КН. Последние значительно нарушают качество и продолжительность жизни больных в обсуждаемой группе. Основным механизмом их развития является нарастающая эндотелиальная дисфункция, а eNOS играет ключевую роль в этом процессе. Саркопения связана с повышенным риском КН независимо от исследуемой популяции и критериев диагностики саркопении и играет важное прогностическое значение.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, когнитивные нарушения, эндотелиальная синтаза оксида азота, эндотелиальная дисфункция, тест 6-минутной ходьбы

M.Z. Gasanov^{1,}, M.G. Panchenko², M.M. Batyushin¹, R.R. Gareev²,
A.A. Perfilieva²*

FEATURES OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGES 3A-5D: BIOLOGICAL VALUE OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE

¹ Department of Internal Medicine №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ² Dialysis Unit, Rostov Clinical Hospital «SRMC FMBA», Rostov-on-Don, Russia

Контактная информация:

*Гасанов М.З. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования» Минздрава России, кафедра внутренних болезней №1. Тел.: +7(988)9473750, E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5856-0404.

Corresponding author:

*Gasanov M.Z. 344022, Russia, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevsky Ln, Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #1, Phone: +7(988)9473750. E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5856-0404.

ABSTRACT

THE AIM: a comprehensive assessment of the frequency, severity, and composition of cognitive impairments (CI) in patients with CKD stages 3A-5D, as well as to study the relationship between the levels of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and these impairments. **PATIENTS AND METHODS:** The study included 80 patients with CKD aged 26 to 79 years (mean age 58.9 ± 1.4 years), among them 43 women (mean age 60.1 ± 1.9 years) and 37 men (mean age 57.4 ± 2.3 years). All patients were divided into 2 groups: group 1 (pre-dialysis) included 40 patients (28 women and 12 men) with CKD 3A-5 (mean age 59.9 ± 2.1 years), group 2 (on dialysis) included 40 patients (18 women and 22 men) with CKD 5D (mean age 58.1 ± 2.1 years). Sarcopenia was verified according to the criteria of the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP). The presence and severity of CI were determined using the short mental status assessment scale (MMSE) and the Montreal cognitive assessment test (MoCA). To identify endothelial dysfunction, all patients underwent a test with endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery, as well as determination of the level of eNOS (ELISA Kit, USA) in serum. **RESULTS:** The prevalence of sarcopenia in the 1st group was 12.5%, and in the 2nd group, 42.5%. The average age of patients with sarcopenia was 66.1 ± 2.1 years. The prevalence of CI according to the MoCA scale in the general cohort was 70%, while in the 1st group – 67.5%, in the second – 72.5%, in the subgroup with sarcopenia – 76.2%. CIs, determined by the MMSE scale, were on average in 67.5% of the surveyed, and the quantitative prevalence in the groups was identical, however, the qualitative composition of CIs in the comparative analysis differed in the severity of manifestations. In a comparative assessment of the prevalence of CI (according to the MMSE scale) in patients with sarcopenia, it was found that this indicator was significantly higher than in the subgroup without sarcopenia and amounted to 90.5% and 59.3%, respectively. In patients with sarcopenia, the level of eNOS was lower than the mean values compared with the general sample, patients of the 1st group and the subgroup without sarcopenia (0.75 ± 0.1 ng / ml, 0.88 ± 0.1 ng / ml, 1 ± 0.1 ng / ml and 0.92 ± 0.2 ng / ml, respectively ($p = 0.02$)). According to the results of the test with endothelium-dependent vasodilation, the prevalence of endothelial dysfunction in the total cohort of patients was 48.8% (in the 1st group – 27.5%, and in the 2nd group – 70% ($p = 0.001$)), in the subgroup of patients with sarcopenia – 57.1%. **CONCLUSION:** A high prevalence of CI was found in patients with CKD. The progression of CKD is associated with the formation of endothelial dysfunction and the development of CI. The latter significantly impairs the quality and life expectancy of patients. The main mechanism of their development is increasing endothelial dysfunction, and eNOS plays a key role in this process. Sarcopenia is associated with an increased risk of CI, regardless of the studied population and the criteria for the diagnosis of sarcopenia, and plays an important prognostic value.

Keywords: chronic kidney disease, cognitive impairment, endothelial nitric oxide synthase, endothelial dysfunction, 6-minute walk test

Для цитирования: Гасанов М.З., Панченко М.Г., Батюшин М.М., Гареев Р.Р., Перфильева А.А. Особенности когнитивных нарушений у больных с саркопенией на фоне хронической болезни почек 3А-5Д стадий: биологическое значение эндотелиальной синтазы оксида азота. *Нефрология* 2021;25(5):83-91. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-83-91

For citation: Gasanov M.Z., Panchenko M.G., Batyushin M.M., Gareev R.R., Perfilieva A.A. Features of cognitive impairment in patients with chronic kidney disease stages 3A-5D: biological value of endothelial nitric oxide synthase. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(5):83-91. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-5-83-91

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) является наднозологическим понятием и базируется на единстве основных патогенетических механизмов развития и прогрессирования патологического процесса в почечной ткани. Ключевая роль в этом процессе отводится «неиммунным» звеньям патогенеза [1]. Вместе с тем, ХБП относится к хронической неинфекционной патологии, которая в последние десятилетия носит эпидемический характер распространения [2]. Это связано, прежде всего, с ростом распространенности сахарного диабета [3] и артериальной гипертензии [4], как основных причин развития этого патологического состояния. По данным P.K. Li et. al. (2020), в популяции насчитывается около 850 млн пациентов, страдающих ХБП [5]. В то же время, по результатам крупного мета-анализа 100 эпидемиологических исследований с общей численностью респондентов 6 908 440 было продемонстрировано, что этот показатель в популяции составляет 13,4% (11,7; 15,1%) [6].

Наличие у пациента ХБП ассоциировано с риском развития метаболических нарушений, таких как уремия, гиперурикемия, гиперфосфатемия, гиперкальциемия, оксидативный стресс, системное воспаление и др. [7]. Вместе с тем, обсуждаемые изменения, наряду с альбуминурией, являются известными факторами риска формирования не только белково-энергетической недостаточности, саркопении и эндотелиальной дисфункции, но и когнитивных нарушений (КН) [8, 9].

Когнитивные функции головного мозга обеспечивают беспрепятственное познание мира, постоянный анализ информации, получаемой, в том числе, от органов чувств, формирование мыслей и суждений. На фоне соматической патологии они характеризуются неспецифичным поражением головного мозга, проявляющимся нарушениями в сфере восприятия, памяти, способности приобретать и сохранять двигательные навыки, речи, мышления и др.

Когнитивная недостаточность (КН) негативно сказывается на качестве жизни пациентов, их

эмоциональном фоне, функциональных возможностях, способностях к самообслуживанию, независимости, комплаентности и др. [10–12]. Наряду с обозначенными проблемами, развитие КН в изучаемой группе больных ассоциировано с большей частотой и продолжительностью госпитализаций, повышением более чем вдвое риска смерти и, как следствие, увеличением социального и экономического бремени ХБП [13].

КН у пациентов с ХБП в старшей возрастной группе по разным данным встречаются в 20–50 % случаев. Этот показатель обладает широкой вариабельностью по выраженности нарушений и достигает 70 % на поздних стадиях заболевания [14, 15], особенно в группе больных, получающих лечение программным гемодиализом [16]. Очевидно, что выраженность когнитивных нарушений зависит от стадии ХБП и наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [17].

Стоит отметить, что прогрессирование ХБП ассоциировано с нарушением метаболизма мышечной ткани, усилением катаболических процессов и развитием саркопении [18, 19]. По данным Tao-Chun Peng et. al. (2020), саркопения повышает распространенность КН независимо от изучаемой популяции или когорты пациентов [20].

Известно, что в этой клинической ситуации пожилой возраст и ожирение являются неблагоприятными предикторами КН, однако, механизмы, связывающие эти патологические процессы, до конца не изучены, что является научной проблемой.

Патофизиология КН у пациентов с ХБП носит мультифакторный характер. Помимо традиционных факторов риска (пожилой возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия), выделяют группу факторов, связанных с патологией почек (уремия, анемия и др.), процедурой гемодиализа (артериальная гипотензия, гипоперфузия сосудов головного мозга, применение гепарина) и другие (депрессия, диссомния, полипрагмазия) [21].

Вместе с тем, ключевым звеном в патогенезе КН, по всей видимости, является эндотелиальная дисфункция (ЭД), причины формирования которой связаны с содружественным действием уремии, интоксикации, системного воспаления, оксидативного стресса, гиперфосфатемии и других стимулов, вклад которых увеличивается с прогрессированием ХБП [22, 24].

Одной из наиболее активных биологических молекул, рассматриваемых в качестве маркеров ЭД, считается эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS), выработка которой в значительной

степени чувствительна к воздействию различных веществ, особенно накапливаемых при нарушении функции почек в крови пациентов с ХБП [24].

Низкая биодоступность оксида азота (NO) является характерным признаком при ХБП, встречается у большинства пациентов на поздних стадиях патологического процесса и играет центральную роль в формировании гемодинамических нарушений.

Однако сравнительная оценка активности этого маркера в крови пациентов с ХБП 3А–5Д, наряду с применением инструментальных методов исследования, для верификации ЭД и КН в обсуждаемой группе не проводилось, что представляет исследовательский интерес. Мы полагаем, что уровень eNOS коррелирует с выраженностью ЭД у пациентов с ХБП и может быть использован в комплексной оценке не только выраженности КН, но и прогноза основного заболевания.

Целью настоящей работы явилась комплексная оценка распространенности, выраженности и структуры КН у пациентов с ХБП 3А–5Д стадий, а также изучение взаимосвязи уровней eNOS с этими нарушениями.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 80 пациентов с ХБП в возрасте от 26 до 79 лет (средний возраст $58,9 \pm 1,4$ года), среди них 43 женщины (средний возраст $60,1 \pm 1,9$ года) и 37 мужчин (средний возраст $57,4 \pm 2,3$ года). Все пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу (додиализную) вошли 40 пациентов (28 женщин и 12 мужчин) с ХБП 3А–5 стадий (средний возраст $59,9 \pm 2,1$ года), во 2-ю группу (диализную) были включены 40 пациентов (18 женщин и 22 мужчины) с ХБП 5Д стадий (средний возраст $58,1 \pm 2,1$ года).

Распространенность артериальной гипертензии в общей когорте больных была 87,5 % (в 1-й группе – 85 %: 2 стадии – 47,5 %, 3 стадии – 40 %, во 2-й группе 90 %: 1 стадии – 5 %, 2 стадии – 42,5 %, 3 ст. – 47,5 %). В подгруппе пациентов с саркопенией этот показатель составил 90,5 % (1 стадии – 9,5 %, 2 стадии – 47,6 %, 3 стадии – 33,4 %).

Всем больным проводили нейропсихологическое тестирование для выявления и оценки выраженности КН с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-mental state examination – MMSE) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МОСА), валидизированных для этих целей. С помощью MMSE проводили исследование функции гнозиса, праксиса, речи, слухоречевой памяти, внимания, сче-

та, зрительно-пространственных функций, а применение МОСА позволило оценить внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию пациента в пространстве, времени и собственной личности.

С целью верификации эндотелиальной дисфункции и оценки ее выраженности всем пациентам была проведена проба с эндотелийзависимой вазодилатацией плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии (метод разработан Е.М. Шиловым, Н.Л. Козловской, С.Ю. Сериковой в 2008 году): измеряли диаметр плечевой артерии в покое, затем производили компрессию плечевой артерии в течение 5 мин с помощью манжеты сфигмоманометра, в которой создавали давление, не менее чем на 50 мм рт. ст. превышающее систолическое артериальное давление пациента. Сразу после снятия манжеты, а затем через 30 и 60 с измеряли диаметр плечевой артерии и линейную скорость кровотока (ЛСК) в ней с применением УЗИ-аппарата («Toshiba Aplio 300», Япония). В норме просвет плечевой артерии расширяется не менее чем на 10 % в результате проведения пробы. Меньшая степень расширения сосуда свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции.

Диагностику саркопении проводили согласно критериям Европейской рабочей группой по саркопении у пожилых людей (EWGSOP), включающей опросник SARC-F, кистевую динамометрию (КДМ), тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) и биоимпедансометрию. С целью дополнительной оценки мышечной силы (нижних конечностей) выполняли пробу с поднятием ноги. Суть методики заключалась в удержании в положении лежа на спине ноги в разогнутом состоянии под углом 30 градусов. За норму принималось время удержания не менее 60 с.

Определяли уровень eNOS (лабораторный набор «Human eNOS ELISA Kit», США) в сыворотке крови с использованием открытого иммуноферментного анализа (аппарат «Luminex MAGPIX», США).

Статистический анализ данных проводили с помощью программ «Statistica 10.0» («StatSoft, Inc.», США) и R 3,6 («R Foundation for Statistical Computing», Австрия). Определение достоверности различий между качественными показателями проводили с помощью непараметрического критерия χ^2 , между количественными показателями в группах – с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение значений до и после проводили с помощью критерия Вилкоксона для связанных вы-

борок. Корреляционный анализ проводили с помощью критерия Спирмена, при этом сила связи определялась по шкале Чеддока. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Диагностику саркопении проводили по опроснику SARC-F. Среднее число баллов составило $1,85 \pm 1,9$ и $2,85 \pm 2,3$ в 1-й и 2-й группах соответственно и имело статистически значимые различия ($p < 0,05$). Мышечная сила, определенная с помощью КДМ на обеих руках пациентов, была достоверно выше в 1-й группе, чем во 2-й ($29,7 \pm 11$; $26,4 \pm 12,1$, $p < 0,05$ и $27,7 \pm 10,2$; $24,9 \pm 11,4$, $p < 0,05$), проба с поднятием правой и левой ног также выявила различия в 1-й группе по сравнению со 2-й ($46,4 \pm 18,6$; $43,9 \pm 16,2$, $p < 0,05$ и $45,6 \pm 18,6$; $42,8 \pm 16,2$, $p < 0,05$). Результаты Т6МХ для оценки мышечной производительности продемонстрировали статистически значимые различия в двух группах: расстояние, пройденное пациентами 1-й группы за 6 мин, превышало таковое во 2-й группе ($360,2 \pm 75,6$; $224 \pm 102,7$, $p < 0,05$). Таким образом, распространенность саркопении в 1-й группе составила 12,5 %, а во 2-й группе – 42,5 %. Средний возраст пациентов, имеющих саркопению, составил $66,1 \pm 2,1$ года.

По шкале МОСА средний балл составил $21,9 \pm 0,6$, причем в 1-й группе – $22,4 \pm 0,8$, во 2-й – $21,4 \pm 0,9$. Наличие когнитивной дисфункции устанавливали при числе баллов менее 26. Ее распространенность составила в 1-й группе 67,5 %, а во 2-й – 72,5 %. Распространенность КН у пациентов 2-й группы была достоверно выше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$).

В подгруппе пациентов с саркопенией распространенность КН (по данным МОСА) была выше как среднего показателя в общей когорте, так и показателей обеих групп, и составила 76,2 % среди всех пациентов, участвовавших в исследовании. Вместе с тем, этот показатель в подгруппе без саркопении составил 67,7 %.

По шкале MMSE средний балл составил $25,1 \pm 0,5$, причем в 1-й группе – $26,1 \pm 0,5$, а во 2-й группе – $24,1 \pm 0,8$. Наличие КН определяли при общем количестве баллов менее 28. В среднем у 67,5 % обследованных определялись КН по этой шкале, причем распространенность в группах была идентичной, однако, качественный состав КН при сравнительном анализе отличался по выраженности проявлений. Так, в 1-й группе дементные КН встречались в 50 % случаев, демен-

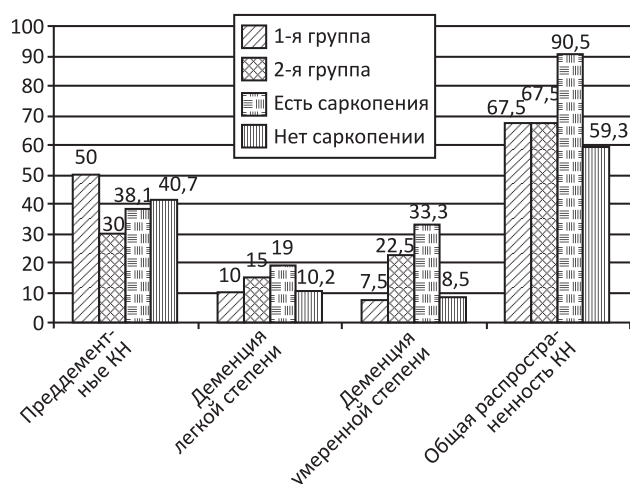


Рисунок 1. Распространенность когнитивных нарушений и их качественный состав у пациентов 1-й и 2-й группы, а также в подгруппах с саркопенией и без саркопии (%).

Figure 1. The prevalence of cognitive impairments and their qualitative composition in patients of 1st and 2nd groups, as well as in subgroups with and without sarcopenia (%).

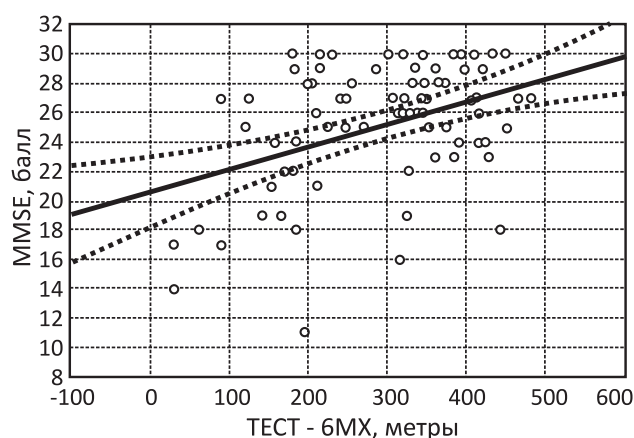


Рисунок 2. Корреляционная зависимость результата оценки по шкале MMSE от результата Т6МХ в общей когорте пациентов.

Figure 2. Correlation dependence of the MMSE score on the 6MWT score in the general cohort of patients.

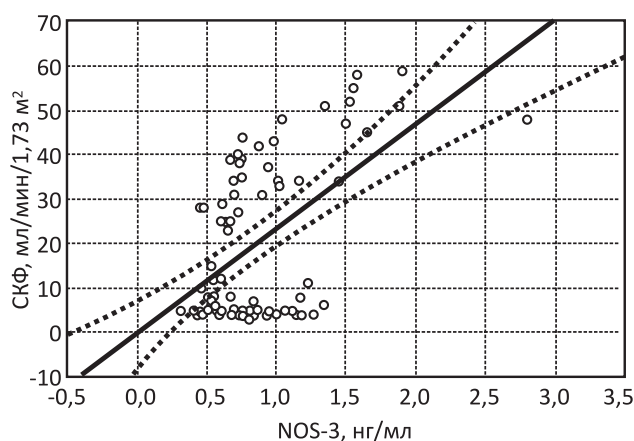


Рисунок 3. Корреляционная зависимость уровня eNOS от СКФ в общей когорте пациентов.

Figure 3. Correlation dependence of eNOS level on GFR in the general cohort of patients.

ция легкой степени – в 10%, деменция умеренной степени – в 7,5%, тяжелые дементные нарушения не встречались. Во 2-й группе КН распределились следующим образом: преддементные КН наблюдались у 30% пациентов, деменция легкой степени – у 15%, деменция умеренной степени – у 22,5%, тяжелая деменция также не встречалась.

При сравнительной оценке распространенности КН (по шкале MMSE) у пациентов, имеющих саркопению, было установлено, что этот показатель был значительно выше, чем в подгруппе без сопутствующей саркопии, и составил 90,5 и 59,3% соответственно. При этом, в подгруппе с саркопенией преддементные КН наблюдались у 38,1% пациентов, деменция легкой степени – у 19%, деменция умеренной степени – у 33,3%, тяжелая деменция выявлена не была (рис. 1).

Поиск корреляционных связей между результатами нейропсихических тестов и возрастом не выявил зависимости с MOCA ($R_s=0,03$) и MMSE ($R_s=0,1$).

При проведении корреляционного анализа показателей саркопии с результатами нейропсихических тестов была обнаружена слабая положительная корреляционная связь между расстоянием, пройденным пациентами за 6 мин (Т6МХ), и набранными баллами по опроснику MOCA ($R_s=0,2$), а также умеренная положительная корреляционная связь между Т6МХ и полученными баллами по MMSE ($R_s=0,4$) (рис. 2).

Также были обнаружены умеренные положительные корреляционные связи между результатами MOCA с кистевой динамометрией ($R_s=0,25$) и пробой с поднятием ноги ($R_s=0,28$). Вместе с тем, зависимости результатов КДМ и MMSE установлено не было, однако, наблюдалась более выраженная связь пробы с поднятием ноги и баллов, полученных по шкале MMSE ($R_s=0,38$).

Скорость клубочковой фильтрации не коррелировала с показателями по MOCA ($R_s=0,13$), но была получена умеренная положительная корреляционная связь СКФ и результатов по MMSE ($R_s=0,26$).

Средний уровень eNOS в общей когорте пациентов составил $0,88 \pm 0,1$ нг/мл, при этом у пациентов 1-й группы уровень eNOS был достоверно выше, чем во 2-й группе ($p < 0,05$), и составил $1 \pm 0,1$ [0,46; 2,79] и $0,76 \pm 0,1$ [0,31; 1,34] нг/мл соответственно.

По t-критерию Стьюдента у пациентов с саркопенией этот показатель ($0,75 \pm 0,1$ нг/мл) был ниже средних значений по сравнению с общей выборкой ($0,88 \pm 0,1$ нг/мл), пациентами 1-й груп-

Таблица 1 / Table 1

Корреляционные взаимосвязи уровня eNOS и показателей, отражающих выраженность КН, определяющих саркопению и некоторых лабораторных показателей

Correlation between the level of eNOS and indicators reflecting the severity of CI, determining sarcopenia and some laboratory parameters

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
	Rs	Rs	
МОСА, балл	0,2	-0,2	НД*
MMSE, балл	0,28	-0,24	0,04
SARC-F, балл	-0,1	-0,1	0,04
Т6МХ, м	-0,03	-0,12	<0,01
КДМ, кг	0,12	0,1	НД
Проба с поднятием ноги, с	0,1	-0,15	НД
pH	0,12	0,33	<0,01
Креатинин	-0,49	-0,02	<0,01
Мочевина	-0,58	-0,45	<0,01
АпГар, ммоль/л	-0,25	0,04	<0,01
Фосфор	-0,15	-0,26	<0,01
Глюкоза	0,01	-0,25	НД
СКФ	0,75	0,08	<0,01

НД* – достоверности нет.

пы ($1 \pm 0,1$ нг/мл) и подгруппы без саркопении ($0,92 \pm 0,2$ нг/мл), $p=0,02$.

Корреляционный анализ позволил выявить некоторые взаимосвязи уровня eNOS и показателей нейропсихических тестов, а также результатов КДМ, Т6МХ и др. (табл. 1).

Полученные данные демонстрируют вклад уремической интоксикации, метаболического ацидоза, оксидативного стресса и нарушения экскреторной функции почек в снижение уровня eNOS, а также в развитие эндотелиальной дисфункции. Прогрессирование ХБП в значительной степени влияет на уровни такого мощного вазодилататора, как оксид азота, выработка которого напрямую зависит от уровня eNOS. Была установлена сильная положительная корреляционная связь ($R_s=0,75$, $p<0,05$) этого показателя в 1-й группе (рис. 3).

Результаты, полученные по шкале MMSE, оказались более чувствительны к изменениям уровня

eNOS, что может быть использовано в построении прогностической модели вероятности развития КН у пациентов с ХБП на разных стадиях.

Вместе с тем, уровень eNOS не имел корреляционных взаимосвязей с тестами, необходимыми для верификации саркопении.

Анализ данных, полученных после проведения пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией, позволил выявить значимые межгрупповые различия в диаметре плечевой артерии в систолу и линейной скорости кровотока в систолу с помощью критерия Вилкоксона до и после ее проведения (табл. 2).

Нами было установлено, что средний прирост ЛСК в систолу по плечевой артерии составил $25,9 \pm 2,9\%$ (в 1-й группе – $30,6 \pm 3,8\%$, во 2-й группе – $21,1 \pm 4,2\%$, $p=0,09$). Вместе с тем, средний прирост диаметра плечевой артерии, используемый в качестве критерия верификации эндотелиальной дисфункции, составил $10,2 \pm 1,1\%$ (в 1-й группе $13,9 \pm 1,6\%$, а во 2-й группе – $7,1 \pm 1,4\%$, $p=0,002$). Таким образом, по результатам пробы распространенность эндотелиальной дисфункции в общей когорте пациентов составила $48,8\%$ (в 1-й группе – $27,5\%$, а во 2-й группе – 70% , $p=0,001$).

При оценке обсуждаемых показателей в группе пациентов с саркопенией было установлено, что прирост ЛСК в систолу по плечевой артерии составил $16,8 \pm 5,9\%$, в то время как при отсутствии саркопении этот показатель был $29,1 \pm 3,2\%$ ($p=0,06$). Прирост диаметра плечевой артерии в подгруппе пациентов с саркопенией был $7,8 \pm 1,7\%$, без саркопении – $11,4 \pm 1,4\%$.

Таким образом, распространенность эндотелиальной дисфункции по результатам пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией в подгруппе пациентов с саркопенией составила $57,1\%$.

Проведенный корреляционный анализ результатов пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией не выявил взаимосвязей с: приростом ЛСК по плечевой артерии в систолу и по MMSE ($R_s=0,24$); приростом диаметра плечевой артерии и по MMSE ($R_s=0,2$); приростом ЛСК по плече-

Таблица 2 / Table 2

Результаты пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией
Results of the test with endothelium-dependent vasodilation

Показатель	1-я группа			2-я группа		
	До пробы	После пробы	p	До пробы	После пробы	p
Диаметр плечевой артерии в систолу, мм	$4,22 \pm 0,12$ [3,2; 6,9]	$4,78 \pm 0,13$ [3,5; 6,8]	<0,001	$4,58 \pm 0,12$ [3,1; 6,2]	$4,88 \pm 0,13$ [3,1; 6,2]	<0,001
Линейная скорость кровотока в систолу, см/с	$77,7 \pm 2,6$ [47; 128]	$100,6 \pm 3,7$ [40; 147]	<0,001	$64,9 \pm 2,9$ [40; 120]	$77,9 \pm 4,2$ [43; 157]	<0,001

вой артерии в систолу и по МОСА ($R_s=0,01$); приростом диаметра плечевой артерии и по МОСА ($R_s=0,2$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования была выявлена высокая распространенность саркопении в группе пациентов с ХБП 3А–5Д стадий. Ее высокая распространенность в обсуждаемой группе, по всей видимости, является проявлением нарушений обмена мышечной ткани, превалированием катаболических процессов над анаболическими. Это, в свою очередь, является следствием уремической интоксикации, оксидативного стресса, метаболического ацидоза, системного воспалительного процесса, ассоциированных с поздними стадиями ХБП и усиливающимися на фоне ее прогрессирования.

Вместе с тем, перечисленные осложнения ХБП являются дополнительными индукторами эндотелиальной дисфункции и последующих нарушений гемодинамики, в том числе, церебральной, что ассоциировано с развитием когнитивных нарушений у пациентов с ХБП. Применение шкал по МОСА и MMSE позволило выявить высокую распространенность КН, удельный вес которых составил 70% от всей когорты пациентов, при этом в подгруппе с саркопенией этот показатель увеличивался до 90,5% (по MMSE). Необходимо подчеркнуть, что результаты тестов по МОСА и MMSE не зависели от возраста пациентов, что повышало информативность методики и снижало частоту ошибки диагностики КН. Стоит отметить, что по сравнению с МОСА опросник MMSE оказался более чувствительным при проведении корреляционного анализа результатов теста с СКФ, уровнем eNOS, оценкой распространенности КН у пациентов с саркопенией. Это может быть использовано при построении прогностической модели оценки вероятности развития и прогрессирования КН у пациентов с ХБП.

КН достоверно чаще встречались в группе гемодиализных больных и имели большую выраженность по степени тяжести, что очевидно связано с повышенной сосудистой жесткостью, выраженным атеросклерозом, сосудистой кальцификацией, гиперпаратиреозом, а также нарушением выработки eNOS.

Это подтверждается результатами проведенной пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией, которая продемонстрировала высокую распространенность эндотелиальной дисфункции в общей когорте больных – 48,8% и у пациентов,

получающих лечение гемодиализом – 70%. Вместе с тем, этот показатель в подгруппе пациентов с саркопенией был достоверно выше такового в 1-й группе, но ниже, чем во 2-й группе, и составил 57,1%.

Определение уровней eNOS позволило подтвердить гипотезу о ее вкладе в формирование эндотелиальной дисфункции и КН. У пациентов с саркопенией этот показатель был достоверно ниже средних значений по сравнению с общей выборкой и пациентами 1-й группы. Обнаружены умеренные корреляционные связи этого биологического маркера с мочевиной, рН, фосфором, что демонстрирует вклад уремии, метаболического ацидоза и минерально-костных нарушений в прогрессирование этого патологического процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, прогрессирование ХБП ассоциировано с выраженностью эндотелиальной дисфункции, клиническим проявлением которой можно считать КН. Последняя значительно снижает качество и продолжительность жизни больных.

Саркопения связана с повышенным риском КН независимо от исследуемой популяции и критериев диагностики и играет важное прогностическое значение. Отмечается высокая распространенность КН у пациентов с ХБП, особенно имеющих саркопению в качестве сопутствующего клинического состояния. Это говорит о важности раннего распознавания саркопении с целью определения стратегии по замедлению темпов их прогрессирования.

В качестве доступного метода первичной диагностики можно использовать шкалу MMSE, которая продемонстрировала наибольшую чувствительность в верификации КН в обсуждаемой группе пациентов. Вместе с тем, использование метода эндотелийзависимой вазодилатации дополнительно позволит оценить вклад эндотелиальной дисфункции в этот процесс, а определение уровней eNOS – выраженность этих нарушений.

Проведение повторного скрининга создаст возможность для разработки прогностической модели оценки вероятности развития КН и их прогрессирования у пациентов с ХБП и саркопенией.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. N18.1/N18.2/N18.3/N18.4/N18.5/N18.9. М. 2021:233; https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2
Chronic Kidney Disease (CKD). Clinical guideline. N18.1/

- N18.2/N18.3/N18.4/N18.5/N18.9. M., 2021:233 https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/469_2
2. Батюшин ММ, Касимова ИС, Гаврилов ДВ, Гусев АВ, Гуламов АА. Распространенность хронической болезни почек по данным ретроспективного когортного исследования «эпидемиология ХБП» (город Киров). *Нефрология и диализ* 2021;23(2):192–202. doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-192-202
 - Batyushin MM, Kasimova IS, Gavrilov DV, Gusev AV, Gulamov AA. Prevalence of chronic kidney disease according to the retrospective cohort study “CKD epidemiology” (Kirov City). *Nephrology and dialysis* 2021;23(2):192–202. (In Russ.) doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-192-202
 3. M Luiza Caramori, Juliana C N Chan, Hiddo J L Heerspink et al. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020 Oct;98(4S):S1–S115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019
 4. Alfred K Cheung, Tara I Chang, William C Cushman et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021 Mar;99(3S):S1–S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003
 5. Li PK, Garcia-Garcia G, Lui SF et al.; for the World Kidney Day Steering Committee. Kidney health for everyone everywhere – from prevention to detection and equitable access to care. *Kidney International* 2020;97:226–232. doi: 10.1016/j.kint.2019.12.002
 6. Gandjour A, Armsen W, Wehmeyer W et al. Costs of patients with chronic kidney disease in Germany. *PLoS One* 2020; 15(4):0231375. doi: 10.1371/journal.pone.0231375
 7. Румянцев АШ, Филинчук ПЮ, Соловьева ОМ и др. Метаболический профиль у больных с ХБП С5д и ожирением. *Нефрология и диализ* 2018; 20(4):435–436
 - Rumyantsev ASH, Filinyuk PYu, Solovyova OM et al. Metabolic profile in patients with CKD C5d and obesity. *Nephrology and Dialysis* 2018; 20 (4): 435–436
 - Plenkina LV, Simonova OV, Rozinova VA. The mechanisms of chronic kidney disease progression: evolution of views. *Clinical Nephrology* 2019;4:21–24. (In Russ.). doi: 10.18565/nephrology.2019.4.21-24
 8. Ulf G. Bronas, Houry Puzantian, and Mary Hannan. Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease: Vascular Milieu and the Potential Therapeutic Role of Exercise. *Biomed Res Int* 2017;2017:2726369. doi: 10.1155/2017/2726369
 9. Никитина АА, Хрулев АЕ, Кузнецов АН. Когнитивные нарушения у пациентов с хронической болезнью почек в додиализном периоде. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2021;17(1):136–142
 - Nikitina AA, Khrulev A.E, Kuznetsov AN. Cognitive disorders in patients with chronic kidney disease in the pre-dialysis period. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2021;17(1):136–142. (In Russ.)
 10. Sorensen E.P, Sarnak MJ, Tighiouart H et al. The kidney disease quality of life cognitive function subscale and cognitive performance in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2012 Sep;60(3):417–426. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.12.029
 11. Jung S, Lee Y-K, Choi SR, Hwang S-H, Noh J-W. Relationship between cognitive impairment and depression in dialysis patients. *Yonsei Med J* 2013; Nov;54(6):1447–1453. doi: 10.3349/ymj.2013.54.6.1447
 12. Zemchenkov A, Sabodash A, Salikhova K et al. Quality of life changes and peritoneal membrane features according double mini-PET. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 (suppl_3): iii696. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx180.MP714>
 13. Крю Д, Белло А, Саади Г. Заболевания почек: бремя болезни и доступность медицинской помощи. *Нефрология* 2019;23(2):9–17. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-2-9-17
 - Crews DC, Bello AK, Saadi G. Burden, access, and disparities in kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(2):9–17. (In Russ.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-2-9-17
 14. Tamura MK, Yaffe K, Hsu C-Y et al. Cognitive Impairment and Progression of CKD. *Am J Kidney Dis* 2016 Jul;68(1):77–83. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.01.026
 15. Shijo John Joseph, Samrat Singh Bhandari, Sanjiba Dutta. Cognitive Impairment and its Correlates in Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Haemodialysis. *J Evol Med Dent Sci* 2019;8(36):2818–2822. doi: 10.14260/jemds/2019/611
 16. Смакотина СА, Боханов ЮА, Фомина НВ. Показатели нейродинамики и внимания у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Влияние процедуры гемодиализа. *Нефрология* 2020;24(4):67–72. doi:10.36485/1561-6274-2020-24-4-67-72
 - Smakotina SA, Bohanov YuA, Fomina NV. Indicators of neuropsychodynamics and attention in patients with the end stage kidney disease. Influence of hemodialysis procedures. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(4):67–72. (In Russ.). doi:10.36485/1561-6274-2020-24-4-67-72
 17. Фомина НВ, Егорова МВ. Особенности когнитивных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек в зависимости от наличия артериальной гипертензии. *Нефрология* 2016;20(5):62–68
 - Fomina NV, Egorova MV. Features of cognitive impairment in patients with chronic kidney disease depending on the presence of arterial hypertension. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(5):62–68. (In Russ.)
 18. Кузьярова А, Гасанов М, Батюшин М, Голубева О, Наева М. The role of myostatin and protein kinase-b in the development of protein-energy wasting in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Georgian medical news* 2019;4(289):47–50
 19. Лаврищева ЮВ, Румянцев АШ, Захаров МВ, Кулаева НН, Сомова ВМ. Саркопения – актуальная проблема при хронической болезни почек 5Д стадии. *Нефрология* 2020;24(1):60–66. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-60-66
 - Lavrisheva JV, Rumyantsev ASH, Zakharov MV, Kulaeva NN, Somova VM. Sarcopenia is an actual problem in chronic kidney disease of the 5D stage. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1):60–66. (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-60-66
 20. Tao-Chun Peng, Wei-Liang Chen, Li-Wei Wu, Yaw-Wen Chang, Tung-Wei Kao. Sarcopenia and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition* 2020; 9(39):2695–2701. doi: 10.1016/j.clnu.2019.12.014
 21. David A Drew, Daniel E Weiner, Mark J Sarnak. Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. *Am J Kidney Dis* 2019 Dec;74(6):782–790. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.05.017
 22. Davide Viggiano, Carsten A Wagner, Gianvito Martino, Maiken Nedergaard, Carmine Zoccali, Robert Unwin, Giovambattista Capasso. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. *Nat Rev Nephrol* 2020 Aug;16(8):452–469. doi: 10.1038/s41581-020-0266-9.
 23. Панина ИЮ, Румянцев АШ, Васина ЛВ и др. Нарушения эндотелийзависимой вазодилатации и маркеры оксидативного стресса при хронической болезни почек I стадии. *Региональное кровообращение и микроциркуляция* 2020;73(1):29–34. doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-29-34
 - Panina IYu, Rumyantsev ASH, Vasina LV et al. Disorders of endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress markers in chronic kidney disease of the stage I. *Regional hemodynamics and microcirculation* 2020;73(1):29–34. (In Russ.). doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-29-34
 24. Roumeliotis S, Mallamaci F, Zoccali C (2020). Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease, from Biology to Clinical Outcomes: A 2020 Update. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9(8): 2359. doi:10.3390/jcm9082359

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

Сведения об авторах:

Доц. Гасанов Митхат Зульфугар-оглы, канд. мед. наук 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра внутренних болезней №1. Тел.: +79889473750, E-mail: mitkhat@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5856-0404.

Панченко Манэ Гарниковна
344023, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Пешкова, д. 34. ФГБУЗ
Ростовская клиническая больница «ЮОМЦ ФМБА», по-
ликлиническое отделение. Тел.: 89895035511, E-mail:
manekydravaia@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9273-8066

Проф. Батюшин Михаил Михайлович, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России, кафедра внутренних болез-
ней №2. Тел.: +79185018801, E-mail: batjushin-m@rambler.ru,
ORCID: 0000-0002-2733-4524

Гареев Рустам Рафаилович
344023, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Пешкова, д. 34. ФГБУЗ
Ростовская клиническая больница «ЮОМЦ ФМБА», отде-
ление диализа. Тел.: +7918591595, E-mail: gareev@mail.ru,
ORCID: 0000-0002-1100-8011

Перфильева Анна Александровна
344023, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Пешкова, д. 34. ФГБУЗ
Ростовская клиническая больница «ЮОМЦ ФМБА», отде-
ление диализа. Тел.: +79185180607, E-mail: kengori@mail.ru,
ORCID:0000-0003-3887-1824

About the authors:

Assoc. prof. Mitkhat Z. Gasanov, MD, PhD
Affiliations. Russia, 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevan-
sky Ln, FSBEI HE «Rostov State Medical University», Inter-
nal Medicine Department #1. Phone: +7(988)9473750. E-mail:
mitkhat@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5856-0404.

Mane G. Panchenko, MD
Affiliations: 344023, Russia, Rostov-on-Don, 34 Peshkova St.,
FSBHI Rostov Clinical Hospital «SRMC FMBA», outpatient de-
partment. Phone: +79895035511, E-mail: manekydravaia@mail.
ru, ORCID: 0000-0002-9273-8066

Prof. Mikhail M. Batyushin MD, PhD, DMedSci
Affiliations: Russia 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky
Ln, FSBEI HE «Rostov State Medical University», Internal Med-
icine Department #2. Phone: +79185018801, E-mail: batjushin-
m@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-2733-4524

Rustam R. Gareev, MD
Affiliations: 344023, Russia, Rostov-on-Don, 34 Peshkova St.,
FSBHI Rostov Clinical Hospital «SRMC FMBA», dialysis unit.
Phone: +7918591595, E-mail: gareev@mail.ru, ORCID: 0000-
0002-1100-8011

Anna A. Perfilieva, MD
Affiliations: 344023, Russia, Rostov-on-Don, 34 Peshkova St.,
FSBHI Rostov Clinical Hospital «SRMC FMBA», dialysis
unit. Phone: +79185180607, E-mail: kengori@mail.ru, OR-
CID:0000-0003-3887-1824

Поступила в редакцию: 28.05.2021

Принята в печать: 30.07.2021

Article received: 28.05.2021

Accepted for publication: 30.07.2021