

Когнитивный статус и факторы риска когнитивных нарушений у диализных пациентов

А. Е. Хрулев¹, Д. Д. Толбузова¹, Е. А. Плохенко¹, П. А. Егорова²,
С. Н. Сорокоумова³, О. В. Суворова⁴, Д. С. Янкевич⁵

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет,
Россия, 603950, г. Н. Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ,
Россия, 119571, г. Москва, проспект Вернадского, д. 82, стр. 1

³ Российский государственный социальный университет,
Россия, 129226, г. Москва, ул. Вильгельма Пика, д. 4, стр. 1

⁴ Нижегородский государственный педагогический университет им. Козьмы Минина,
Россия, 603950, г. Н. Новгород, ул. Ульянова, д. 1

⁵ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 141534, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777

Cognitive Status and Risk Factors for Cognitive Impairment in Dialysis Patients

Alexey E. Khrulev¹, Dariya D. Tolbuzova¹, Elena A. Plokhenko¹,
Polina A. Egorova², Svetlana N. Sorokoumova³, Olga V. Suvorova⁴, Dmitry S. Yankevich⁵

¹ Privolzhsky Research Medical University,
10/1 Minin and Pozharsky Square, N. Novgorod 603950, Russia

² Russian Academy for National Economy and Public Administration under the President of the Russian Federation,
82 Vernadsky prospect, Bldg. 1, 119571 Moscow, Russia

³ Russian State Social University,
4 Wilhelm Pieck Str., Bldg. 1, 129226 Moscow, Russia

⁴ Kozma Minin Nizhny Novgorod State Pedagogical University,
1 Ulyanov street, 603950 Nizhny Novgorod, Russia

⁵ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
777 Lytkino 141534, Solnechnogorsk district, Moscow region, Russia

Для цитирования: А. Е. Хрулев, Д. Д. Толбузова, Е. А. Плохенко, П. А. Егорова, С. Н. Сорокоумова, О. В. Суворова, Д. С. Янкевич. Когнитивный статус и факторы риска когнитивных нарушений у диализных пациентов. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (4): 21–31. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-21-31 [На русск. и англ.]

For citation: Alexey E. Khrulev, Dariya D. Tolbuzova, Elena A. Plokhenko, Polina A. Egorova, Svetlana N. Sorokoumova, Olga V. Suvorova, Dmitry S. Yankevich. Cognitive Status and Risk Factors for Cognitive Impairment in Dialysis Patients. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (4): 21–31. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-21-31 [In Russ. and Engl.]

Резюме

Число диализных пациентов ежегодно увеличивается и составляет более 2 млн. человек, при этом доля ежегодного прироста диализных программ исчисляется 6-12%. Отмечается высокая корреляция между наличием когнитивных нарушений и летальностью диализных пациентов, что обуславливает актуальность скрининга когнитивных функций у диализных больных с использованием различных нейropsychологических шкал.

Цель исследования: изучение когнитивного статуса и выявление когнитивных нарушений у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, корригируемой методом программного гемодиализа, а также оценка факторов риска развития когнитивных нарушений у данной категории больных.

Материалы и методы. Обследовали 83 человека в возрасте от 28 до 78 лет (средний возраст 56,7±13,7 лет). Основную группу составили 53 человека, получавшие программный гемодиализ: 23 мужчины и 30 женщин. Средний возраст больных в этой группе составил 58,3±13,3 лет. Группу контроля составили 30 человек без патологии почек: 13 мужчин и 17 женщин. Средний возраст в группе контроля составил 53,6±14,9 лет. Для выявления когнитивных нарушений и оценки нейropsychологического статуса выбрали шкалы MoCA и SLUMS. Использовали методы математической обработки данных исследования: индуктивная статистика, корреляционный анализ.

Результаты. Выявили, что у диализных пациентов когнитивные нарушения встречаются значительно чаще (75,5–81,1% случаев, $p=0,05$) по сравнению с лицами, не имеющими патологии почек. По-

Адрес для корреспонденции:

Светлана Николаевна Сорокоумова
E-mail: 4013@bk.ru

Correspondence to:

Svetlana N. Sorokoumova
E-mail: 4013@bk.ru

казали большую чувствительность шкалы SLUMS по отношению к MoCA ($p=0,05$, доверительный интервал / ДИ — 95,0%). Факторами риска развития когнитивных нарушений у диализных пациентов являлись увеличение стажа диализа и возраста больных ($rs=-0,298^*$, низкий расчетный индекс адекватности диализа по мочеине (Kt/V менее 1,2).

Заключение. У диализных пациентов определяется высокий риск развития когнитивных нарушений, для своевременного выявления которых практикующим врачам рекомендуется использовать скрининговые нейропсихологические исследования. Наличие когнитивных нарушений, по результатам тестирования, является показанием к консультации специалиста.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; программный гемодиализ; когнитивные нарушения; нейропсихологическое исследование; MoCA; SLUMS

Summary

The number of dialysis patients is increasing every year and is estimated to be more than 2 million, with an annual increase of 6–12% in dialysis programs. There is a high correlation between cognitive impairment and mortality in dialysis patients, which suggests the relevance of screening cognitive functions in dialysis patients using different neuropsychological scales.

Aim of the study was to test the cognitive status and identify cognitive impairment in patients with terminal stage of chronic kidney disease treated using program hemodialysis, as well as to evaluate risk factors for cognitive impairment in this category of patients.

Material and methods. 83 patients aged 28 to 78 years (mean age 56.7 ± 13.7 years) were examined. The main group included 53 people who received program hemodialysis, of them 23 men and 30 women. The mean age of patients in this group was 58.3 ± 13.3 years. The control group composed of 30 individuals without kidney diseases, including 13 men and 17 women. The mean age in the control group was 53.6 ± 14.9 years. The MoCA and SLUMS scales were chosen for detecting cognitive impairment and assessment of neuropsychological status. We used mathematical methods of research data processing such as inductive statistics and correlation analysis.

Results. Cognitive impairment was found to be significantly more frequent in dialysis patients (75.5–81.1% of cases, $P=0.05$) compared to those without kidney pathology. The SLUMS scale was shown to be more sensitive than MoCA ($P=0.05$, CI 95.0%). The risk factors of cognitive impairment in dialysis patients included increased dialysis duration, age ($rs=-0.298$) and low estimated urea dialysis adequacy index (Kt/V less than 1.2).

Conclusion. A high risk of cognitive impairment is common in dialysis patients. For its timely detection, the screening neuropsychological test are recommended to be used by clinicians. Cognitive impairment, diagnosed by the tests, is an indication for a specialist consultation.

Keywords: chronic kidney disease; program hemodialysis; cognitive impairment; neuropsychological study; MoCA; SLUMS

DOI:10.15360/1813-9779-2020-4-21-31

Введение

С развитием технологий коррекции терминальной почечной недостаточности (ТПН) возникла необходимость перевода пациентов на заместительную почечную терапию (ЗПТ), а именно: программный гемодиализ, перитонеальный диализ или функционирующий почечный трансплантат. Число пациентов, получающих ЗПТ, ежегодно увеличивается и составляет во всем мире более 2 млн. человек, при этом доля ежегодного прироста диализных программ исчисляется 6–12% [1]. По данным Российского диализного общества на 31 декабря 2018 г. в нашей стране ЗПТ получали 54953 больных с ТПН. В общей структуре пациентов, получающих ЗПТ, прослеживается отчетливая тенденция к увеличению доли программного гемодиализа, удельный вес которого в 2018 году достиг 77,6%.

В ходе эпидемиологических исследований была выявлена отчетливая зависимость между снижением скорости клубочковой фильтрации

Introduction

The technological advances in the management of terminal renal failure (TRF) made it necessary to switch patients to renal replacement therapy (RRT) including program hemodialysis, peritoneal dialysis or a functioning kidney transplant. The number of patients receiving RRT is increasing annually, with more than 2 million people worldwide, and the annual rate of increase in dialysis programs ranges from 6 to 12% [1]. According to the Russian Dialysis Society as of December 31, 2018, 54953 patients with TRF were receiving RRT in Russia. The proportion of patients on program hemodialysis in the overall structure of patients receiving RRT shows a distinct tendency to increase reaching 77.6% in 2018.

The epidemiological studies revealed a definite relationship between the reduced glomerular filtration rate and high cardiovascular mortality in dialysis patients [2, 3], which is extremely strong in patients on RRT [4]. In TRF vascular remodeling progresses, new vascular risk factors directly related

и высокой сердечно-сосудистой летальностью диализных пациентов [2, 3], доля которой крайне высока среди пациентов, находящихся на ЗПТ [4]. При развитии ТПН в организме продолжается ремоделирование сосудистого русла, усугубляются и добавляются новые сосудистые факторы риска, непосредственно связанные с самой процедурой диализа, прогрессируют цереброваскулярные нарушения [5]. Известно, что у диализных пациентов многократно увеличивается риск как острых, так и хронических нарушений мозгового кровообращения, и, как следствие, усугубляется риск развития когнитивных нарушений (КН), снижается качество жизни [6, 7]. По данным мета-анализа, проведенного Etgen T. в 2012 г., хроническая болезнь почек является статистически значимым независимым соматическим фактором риска развития КН [8]. В доступной литературе отмечается высокая корреляция между наличием КН и летальностью пациентов с ТПН.

Согласно международным клиническим рекомендациям при подозрении или развитии у пациента КН практикующим врачам рекомендована регулярная оценка и мониторинг когнитивного статуса с использованием нейропсихологических шкал. Перед врачом встает проблема оптимального выбора той или иной скрининговой шкалы для оценки высших психических функций у пациента. В соответствии с международными и национальными клиническими рекомендациями для выявления и оценки выраженности дементных расстройств используются различные нейропсихологические тесты, например: краткая шкала оценки психического статуса (*англ.* Mini-mental State Examination, MMSE) и тест Мини-Ког (*англ.* Mini-Cog), удобные по временным затратам на их проведение, однако обладающие низкой чувствительностью и специфичностью в выявлении додементных КН. В настоящее время одним из широко используемых, обладающий хорошей доказательной базой, и одним из наиболее чувствительных и специфичных скрининговых тестов для выявления легких и умеренных КН, считается Монреальская шкала оценки когнитивных функций (*англ.* Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [9–11]. Эти данные подтверждаются результатами мета-анализа, проведенного в Китайском университете Гонконга в 2015 году [12]. Однако позднее, в исследовании Carson N., и др., 2018, была проведена повторная оценка критериев применения шкалы MoCA. Показано, что изначально предложенные отсекающие точки в 26/30 приводят к гипердиагностике и появлению большого количества ложноположительных результатов, особенно среди лиц пожилого возраста или у лиц с низ-

to the dialysis procedure appear and become more prominent contributing to advanced cerebrovascular disease [5]. Dialysis patients are known to have considerably higher risk of both acute and chronic cerebrovascular disorders, and as a result, cognitive impairment (CI) and low life quality are increasingly seen [6, 7]. According to meta-analysis by T. Etgen (2012), chronic kidney disease is a significant independent risk factor for cognitive impairment [8]. We found a high correlation of CI and mortality in patients with TRF in the available literature.

According to the international clinical guidelines, when CI is suspected or already present, a regular assessment and monitoring of the cognitive status using neuropsychological scales is recommended. The clinician faces the challenge of choosing the optimal screening scale for evaluating the patient's higher mental functions. In accordance with international and national clinical guidelines, various neuropsychological tests are used to detect and assess the severity of dementia, such as the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Mini-Cog test, which are time-saving but have low sensitivity and specificity in detecting pre-dementia CI. The Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) is currently one of the most widely used, well-established and most sensitive and specific screening tests for mild and moderate CI [9–11]. Its performance was proved by a meta-analysis of Chinese University of Hong Kong in 2015 [12]. However, later, in a study by Carson N., et al. (2018), the criteria for MoCA scale application were reassessed. The initial cutoff points of 26/30 have been shown to result in overdiagnosis and a large number of false positives, especially among the elderly or those with low education level [13]. In 2006, an alternative neuropsychological assessment scale, the University of Saint Louis Mental Status (SLUMS) was developed, which is relatively little known to practitioners to date. Evidence suggests that this scale could be used for the timely diagnosis of pre-dementia CI [11, 14, 15]. In a recent analysis of CI assessment in clinical studies (2018), this questionnaire, along with a number of other neuropsychological tools, was characterized as promising, with special mentioning of the fact that its effectiveness as a criterion for evaluating cognitive functions was not assessed in different populations [11].

All mentioned above determines the relevance of screening of cognitive functions in patients on program hemodialysis using various neuropsychological scales.

The objective of the present study is to examine the cognitive status and identify cognitive impairment in patients with terminal chronic kidney disease controlled by program hemodialysis, as well as to assess risk factors for cognitive impairment in this category of patients.

ким уровнем образования [13]. В 2006 г. была разработана альтернативная шкала оценки нейропсихологического статуса по методике Сент-Луисского университета (англ. Saint Louis University Mental Status, SLUMS), относительно малоизвестная до настоящего времени среди практикующих врачей. Приводятся данные о возможном использовании данной шкалы с целью своевременной диагностики додементных КН [11, 14, 15]. В недавнем аналитическом обзоре (2018 г.), посвященном оценке КН в клинических исследованиях, данный опросник, наряду с рядом других нейропсихологических инструментов, характеризовался как обладающий многообещающим потенциалом, при этом отдельно оговаривалось, что его эффективность в качестве критериев оценки когнитивных функций не была оценена в различных популяциях [11].

Все вышесказанное обуславливает актуальность скрининга когнитивных функций у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, с использованием различных нейропсихологических шкал.

Цель исследования — изучение когнитивного статуса и выявление когнитивных нарушений у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, корригируемой методом программного гемодиализа, а также оценка факторов риска развития когнитивных нарушений у данной категории больных.

Материал и методы

Обследуемые пациенты находились на плановом амбулаторном лечении в отделении гравитационной хирургии крови и гемодиализа Нижегородской областной клинической больницы им. Н. А. Семашко в 2018–2019 гг.

Включение пациентов в данное рандомизированное контролируемое клиническое исследование параллельных групп проводили методом сплошной выборки. Критериями включения были: возраст от 18 до 85 лет; наличие диализной стадии хронической болезни почек, стаж программного гемодиализа более 1 года; адекватность проводимого программного гемодиализа (не менее 3 сеансов в неделю, не менее 4 часов/сеанс, расчетный индекс адекватности диализа по мочевины (Kt/V) не менее 1,2, рассчитываемый на основании доли снижения мочевины, потери веса во время процедуры диализа, время диализа и веса больного); способность понимать инструкции врача-исследователя, отсутствие приема психотропных препаратов, подписанное информированное согласие пациента. Критериями не включения/исключения в/из исследования считали наличие преморбидной соматической или психической патологии в стадии декомпенсации, требующей срочной консультации смежных специалистов или экстренной госпитализации в стационар; наличие у обследуемого клинически выраженной депрессии (оценка по гериатрической шкале депрессии более 6

Materials and Methods

The studied patients were undergoing elective out-patient treatment at the Department of Gravitational Blood Surgery and Hemodialysis of the Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital in 2018–2019.

The patients were included into randomized controlled clinical trial with parallel groups using the continuous sampling method. The inclusion criteria were age from 18 to 85 years; dialysis stage of chronic kidney disease, duration of program hemodialysis more than 1 year; adequate program hemodialysis (3 and more sessions per week, 4 and more hours/session, urea hemodialysis adequacy index (Kt/V) not less than 1,2, calculated using the percentage of urea reduction, weight loss during dialysis procedure, duration of dialysis and patient's weight); the ability to understand the physician's instructions, no current use of psychotropic drugs, informed consent signed by the patient. The criteria of non-inclusion/exclusion were pre-existent decompensated somatic or mental disease requiring an urgent specialist consultation or emergency hospital admission; clinically significant depression (more than 6 points on the geriatric depression scale); significant CI preventing understanding the researcher's instructions; current use of medications with a likely risk of cognitive impairment (sedatives, neuroleptics, and other drugs with possible sedative effect).

A total of 83 people were studied, of whom 36 (43.4%) were men and 47 (56.6%) were women aged 28 to 78 (mean age 56.7 ± 13.7 years). Patients were divided into main and control groups. The main group composed of 53 subjects with terminal CKD receiving program dialysis. The control group included 30 participants without kidney disease.

The patients were allocated to the main and control groups using the stratified selection method, which increased generalizability of the study findings. For this purpose, the parameters, which could influence the variability of the studied cognitive status (sex, age and education level, presence/absence of kidney disease in the patients of the department), were registered. We determined the percentage ratio of the differing groups/strata in the general population and recreated the percentage ratio of corresponding subgroups in the experimental samples.

Choice in the sub-sample was made based on random selection by strata from the clinic database. After that, the equivalence of the experimental and control groups for the main socio-demographic parameters was tested using inductive statistics. Detailed description of the studied groups and assessment of statistical significance of differences in socio-demographic parameters are presented in table 1.

The results of testing demonstrate similarity of studied socio-demographic parameters in the main and control groups (table 1, $P > 0.05$).

The following criteria were used for the interpretation of results. The maximal number of points in both scales that could be scored was 30. In the MOSA scale, 26 points and more were considered as normal values, the number of points < 26 indicated CI [9]. On the SLUMS scale, normal cognitive status corresponded to 27–30 points for people with higher or vocational secondary education, and 25–30 points for people with secondary general education. Mild cognitive impairment (MCI) was

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп по возрасту, полу и уровню образования.
Table 1. Characteristics of the studied groups by age, sex and level of education.

Parameters	Values in groups		P
	Main, n=53	Control, n=30	
Gender			
Male	43.4%	43.3%	P>0.05
Female	56.6%	56.7%	
Age			
<55 years old	40.2%	43.3%	P>0.05
55–64 years old	32.1%	28.35%	
≥65 years old	27.7%	28.35%	
Mean age, years	58.3±13.3	53.6±14.9	
Education level			
Higher education	38.3%	36.7%	P>0.05
Vocational secondary education	36.6%	36.7%	
Secondary general education	25.1%	26.7%	

Note. For percentage data, the differences by gender, age and education level were estimated using non-parametric methods. For each parameter and category, the chi-square Pearson criterion with Yates continuity correction was applied to the 2×2 contingency tables with independent samples. For comparison of data (mean age in the main and control groups) the parametric method, Student's *t*-test was applied. The double composite Kolmogorov–Smirnov test showed normality of metric age data ($P>0.05$).

Примечание. Values in groups — значения в группах. Для табл. 1–4: gender — пол; main — основная; control — контрольная; male — мужчины; female — женщины; years old — лет; mean age, years — средний возраст, лет; education — образование; level — категория; higher — высшее; vocational secondary — среднее специальное; secondary general — среднее общее. Для процентных данных оценку различий по полу, возрасту и категориям образования проводили с помощью непараметрических методов. Для каждого показателя и категории применялся критерий хи-квадрат критерий Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса для таблиц сопряженности 2×2 с независимыми выборками. Для сопоставления данных (средний возраст в основной и контрольной группах) применяли параметрический метод — *t*-критерий Стьюдента для равных дисперсий (по Ливиню). Проверка на нормальность распределения метрических данных возраста показала достаточное соответствие по критерию Колмогорова–Смирнова, двойному составному критерию, ($P>0,05$).

баллов); наличие выраженных КН, делающих невозможным понимание инструкций пациентом; прием лекарственных препаратов с вероятным риском снижения когнитивных функций (транквилизаторы, нейролептики и др. лекарственные средства с возможным седативным действием).

Всего в ходе наблюдения обследовали 83 человека, из них 36 мужчин (43,4%) и 47 женщин (56,6%) в возрасте от 28 до 78 лет (средний возраст 56,7±13,7 лет). Пациентов разделили на основную и контрольную группы. Основную группу составили 53 человека с терминальной стадией ХБП, получающие ПГД. Контрольную группу составили 30 человек без патологии почек.

Выборки испытуемых в основную и контрольную группу формировали методом стратифицированного отбора, что позволило повысить возможность генерализации выводов исследования. Для этого определяли качества, которые могут влиять на изменчивость изучаемого признака — когнитивного статуса (пол, возраст и уровень образования, наличие/отсутствие заболевания почек у пациентов отделения). Определяли процентное соотношение численности различающихся по этим качествам групп/страт в генеральной совокупности и воссоздавали процентное соотношение соответствующих подгрупп в экспериментальных выборках.

Отбор в подвыборке осуществляли на основе случайного отбора по стратам из базы клиники. После чего, эквивалентность опытной и контрольной групп по основным социально-демографическим показателям проверяли методами индуктивной статистики. Подробную характеристику исследуемых групп и оценку статистической значимости различий в социально-демографических показателях представили в табл. 1.

documented with a score of 21 to 26 in patients with higher or vocational secondary education and 20 to 24 in participants with secondary general education. The number of points ≤20 corresponded to severe CI (dementia) in subjects with higher or vocational secondary education, and ≤19 points was diagnostic for dementia in those with secondary general education) [15].

The study was conducted in compliance with the Helsinki Declaration and approved by the Privolzhsky Medical Research University ethics committee. Informed consent was obtained from each patient.

Statistical data analysis was done retrospectively using the Microsoft Excel, STATGRAPHICS Centurion, Statistica, SPSS software.

In order to test statistical hypotheses of differences (H0/H1) between the variables, we used non-parametric statistics such as Pearson's Chi-square criterion (adjusted by Yates correction) for 2×2 continuity tables for independent samples to estimate the binary differences (sex, age, education); Mann–Whitney *U*-criterion for data in the MoCA and SLUMS rank scales for cognitive status assessment; the Student's *t*-test for independent samples when comparing metric data after the Kolmogorov–Smirnov test for normality, and the Spearman rank correlation test.

Results and Discussion

The cognitive impairment (MoCA<26 scores) was found in 40 patients (75.5%) from the main group, of whom 18 were women (45%) and 22 were men (55%). In the control group, CI was diagnosed in only 8 patients (26.7%), of whom 6 women (75%) and 2 men (25%).

There were no statistically significant differences in cognitive status between the main and

Результаты проверки статистических гипотез о сходстве всех сравниваемых социально-демографических показателей позволяют использовать данные выборки в качестве основной и контрольной группы ($p > 0,05$, табл.1).

Интерпретацию результатов проводили по следующим критериям. Максимальное количество баллов в обеих шкалах, которое можно было набрать, равнялось 30. В шкале MoCA 26 баллов и более считали нормальным результатом, количество баллов < 26 указывало на наличие КН [9]. В шкале SLUMS нормальный когнитивный статус соответствовал 27–30 баллам у людей с высшим или средним специальным образованием и 25–30 баллам — у людей со средним общим образованием. О наличии легких и умеренных когнитивных нарушений (*англ.* mild cognitive impairment, MCI) свидетельствовал результат от 21 до 26 баллов при высшем или среднем специальном образовании и от 20 до 24 баллов — при среднем общем образовании. Количество баллов ≤ 20 соответствовало выраженным (дементным) КН при высшем или среднем специальном образовании (≤ 19 баллов — при наличии среднего общего образования) [15].

Данное исследование провели в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. От каждого пациента получили информированное согласие.

Статистическую обработку данных проводили ретроспективно методом вариационной статистики с помощью компьютерных программ «Microsoft Excel», «STATGRAPHICS Centurion», «Statistica», «SPSS».

В целях проверки статистических гипотез о различиях (нулевая H_0 / альтернативная H_1) в показателях экспериментальных групп методами индуктивной статистики использовали непараметрические методы: Хи-квадрат критерий Пирсона (с поправкой на непрерывность Йетса) для таблиц сопряженности 2×2 с независимыми выборками для оценки различий процентных данных в дихотомической форме (пол, возраст, образование); U — критерий Манна–Уитни для данных в ранговых шкалах при сопоставления данных общего когнитивного статуса в ранговых шкалах по основным методикам MoCA, и SLUMS; t -критерий Стьюдента для независимых выборок при сравнении метрических данных при условии проверки на нормальность критерием Колмогорова–Смирнова и двойным составным критерием (сравнение данных о возрасте в метрических шкалах), ранговый корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты и обсуждение

При исследовании когнитивного статуса с помощью шкалы MoCA в основной группе КН (MoCA < 26 баллов) выявили у 40 пациентов (75,5%), из них 18 женщин (45%) и 22 мужчины (55%). В группе контроля при использовании данного теста КН обнаружили только у 8 человек (26,7%), из которых — 6 женщин (75%) и 2 мужчины (25%).

При сравнении результатов, полученных по шкале MoCA, статистически значимых различий по когнитивному статусу у испытуемых

control groups (Mann–Whitney U -criterion) when comparing the MoCA results ($P > 0,05$).

A detailed characterization of patients with CI according to MoCA scale is presented in table 2.

When studying the cognitive functions using the SLUMS scale, cognitive dysfunction was found in 43 patients (81.1%) of main group, of whom 19 were men (44.2%) and 24 women (55.8%). Of these, mild and moderate CI was identified in 23 patients (53.5%) and dementia was diagnosed in 20 patients (46.5%).

In the control group, CI was found in 12 patients (40%), of them 5 men (41.7%) and 7 women (58.3%), who had mild and moderate CI (9 patients, 75%) and dementia (3 patients, 25%).

A comparison of the results of cognitive function measurements in the main and control groups using the SLUMS scale showed statistically significant differences in the Mann–Whitney U -criterion ($P < 0,04$). A detailed characterization of patients with CI using the SLUMS scale is shown in table 3.

When analyzing the structure of CI in patients on program hemodialysis using both the MoSA and the SLUMS test, we noted impaired memory and learning skills, visuospatial abilities, executive skills, verbal skills, particularly fluency of speech. Such skills as naming, attention and orientation were relatively preserved.

Thus, the study found that in TRF patients on program hemodialysis, CI was significantly more common than in those without kidney disease, which was confirmed by the results of both scales. The SLUMS scale showed a higher CI detection rate in the main group, which was 81.1%. When using the MoCA test in the same group, CI was found in 75.5% of participants.

This fact can probably be explained by the fact that the SLUMS scale allows to diagnose mild and moderate CI due to grading of CI severity based on the score, as well as it takes into account the education level of patients. Whereas the MoCA scale identifies CI without any further grading.

In the second stage of the study, the sensitivity of SLUMS and MoCA scales was compared by assessing the overall cognitive status of both scales in patients with CI in the main and control groups. Cognitive impairment of patients in both groups was confirmed by a neuropsychologist's conclusion.

The parametric Student's t -test for equal dispersions was used to compare the data of mean age and dialysis duration in the main and control groups of patients with CI diagnosed by MoCA and SLUMS. A pairwise comparison of age values in sub-samples revealed no statistical significance of differences. Comparative characteristics of the age values of patients with CI diagnosed by MoCA and SLUMS is demonstrated in table 4.

During the quantile analysis of the final scores on the compared scales we found statistically significant differences in the Student's t -test between the

Таблица 2. Характеристика пациентов с наличием КН по возрасту, полу и уровню образования (при использовании шкалы MoCA).**Table 2. Characterization of patients with cognitive impairment by age, gender and educational level (using the MoCA scale).**

Parameters	Values in groups (MoCA<26)	
	Main, n=40	Control, n=8
Gender		
Male	55%	25%
Female	45%	75%
Age		
<55 years old	22.5%	12.5%
55–64 years old	32.5%	25%
≥65 years	45%	62.5%
Mean age, years	64.0±7.5	60.1±12.3
Education level		
Higher education	15%	12.5%
Vocational secondary education	67.5%	25%
Secondary general education	17.5%	62.5%
Results and significance		
Mean score on		
MoCA scale	20.7±2.96	21.3±1.3
P-value	P>0.05	

Примечание. Для табл. 2, 3: values in groups — значения в группах; Mean score on scale — средний балл по шкале; results and significance — результаты и статистическая значимость.

из основной и контрольной групп (*U*-критерий Манна–Уитни) не выявили ($p>0,05$).

Подробную характеристику пациентов с наличием КН по данным шкалы MoCA представили в табл. 2.

При исследовании когнитивных функций основной группы с помощью шкалы SLUMS КН выявили у 43 пациентов (81,1%), из них 19 мужчин (44,2 %) и 24 женщины (55,8 %). Из них легкие и умеренные КН выявили у 23 пациентов (53,5%), деменцию — у 20 человек (46,5%).

В группе контроля КН выявили у 12 человек (40%): 5 мужчин (41,7%) и 7 женщин (58,3%), среди которых легкие и умеренные КН отмечали у 9 пациентов (75%), у 3 пациентов (25%) выявили деменцию.

Сравнение результатов измерения когнитивных функций у респондентов из основной и контрольной групп с помощью шкалы SLUMS показало статистически значимые различия по *U*-критерию Манна–Уитни ($p<0,04$). Подробную характеристику пациентов с наличием КН по данным шкалы SLUMS представили в табл. 3.

Необходимо отметить, что, при анализе структуры КН у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, по результатам использования и теста MoCA, и теста SLUMS в первую очередь, страдали функции памяти и обучения, зрительно-конструктивные функции, исполнительные функции, вербальная функция, а именно — беглость речи. Такие функции как название, внимание и ориентация были относительно сохранены.

Таким образом, в результате проведенного исследования выявили, что у пациентов с ТПН, находящихся на программном гемодиализе, КН встречаются значительно чаще по сравне-

дistributions of the MoCA and SLUMS test results ($P=0.05$). The normality of data was established through confirmed null hypothesis using Kolmogorov–Smirnov criterion and a double composite criterion ($P>0.05$), which allowed to apply the Student's *t*-test for equal dispersions using Levene's test.

The quantile analysis results showing statistically significant differences between the results of cognitive function measurement by MoCA and SLUMS scales in the main group can be seen in fig. 1.

As a result of the quantile analysis, we can conclude the feasibility of both scales for screening of CI in dialysis patients, however, the SLUMS scale appears to be more sensitive than MoCA in the cognitive functions assessment in patients with TRF which was illustrated in fig. 1. Both scales evaluate the same cognitive domains: time and space orientation, calculation, speech, delayed recall, attention, executive function, visuospatial ability, memory. According to our study, the use of SLUMS scale has been more appropriate due to the higher sensitivity in detection of mild and moderate CI, as well as the shorter time required for the test.

Multiple regression modelling was performed next in order to determine the factors influencing CI development in patients on program hemodialysis.

The scatterplot showing a statistically significant correlation ($P=0.04$) between the patient's dialysis duration in years and cognitive decline (according to SLUMS scale) is demonstrated in fig. 2.

The correlation revealed shows that cognitive decline (in particular, according to the SLUMS scale) in patients on program hemodialysis increases with an increase in the dialysis duration.

According to the Spearman correlation analysis, there was a significant inverse relationship between CI and the age of the patients ($r_s=-0.297$,

Таблица 3. Характеристика пациентов с наличием КН по возрасту, полу и уровню образования (при использовании шкалы SLUMS).**Table 3. Characterization of patients with cognitive impairment by age, gender and educational level (using the SLUMS scale).**

Parameters	Values in groups	
	Main, n=43	Control, n=12
Mild to moderate cognitive impairment	23	9
Gender		
Male	47.8%	33.3%
Female	52.2%	66.7%
Age		
<55 years old	39.1%	55.6%
55–64 years old	30.4%	22.2%
≥65 years	30.4%	22.2%
Mean age, years	58.1±12.9	49.6±14.5
Education level		
Higher education	21.7%	22.2%
Vocational secondary education	69.6%	44.5%
Secondary general education	8.7%	33.3%
Severe cognitive impairment (dementia)	20	3
Gender		
Male	40%	33.3%
Female	60%	66.7%
Age		
<55 years old	10%	0
55–64 years old	35%	0
≥65 years	55%	100%
Mean age, years	62.4±10.5	65±1.6
Education level		
Higher education	15%	33.3%
Vocational secondary education	60%	33.3%
Secondary general education	25%	33.3%
Results and significance		
Mean score on SLUMS scale	16.3±2.7	21±1.2
P-value	P=0.04	

Примечание. Mild to moderate cognitive impairment — легкие и умеренные КН; severe ... (dementia) — выраженные (деменция).

нию с лицами, не имеющими патологии почек, что подтверждалось результатами обеих шкал. Шкала SLUMS показала более высокий процент выявления КН в основной группе — 81,1%. При использовании теста MoCA в этой же группе КН выявили у 75,5% респондентов.

Данный факт, по-видимому, может быть объяснен тем, что шкала SLUMS позволяет диагностировать легкие и умеренные КН за счет наличия градации по степени тяжести КН в зависимости от набранного балла, а также учета уровня образования пациентов. Тогда как шкала MoCA определяет наличие КН, не разделяя их по степени тяжести.

На втором этапе работы с целью сравнения чувствительности шкал SLUMS и MoCA было проведено сопоставление результатов измерения общего когнитивного статуса обеих шкал для лиц с наличием КН в основной и контрольной группах. Факт наличия КН у пациентов обеих групп был подтвержден заключением нейропсихолога.

Для сопоставления данных среднего возраста и стажа диализа в основной и контрольной группах пациентов с наличием КН по данным

$P=0.05$). Therefore, increased age had a significant adverse effect on cognitive functions in the dialysis patients ($P=0.05$). There was also a weak but significant correlation between cognitive status values and the adequacy of dialysis frequency ($P=0.05$).

Hence, the practitioners should be aware of the following risk factors for cognitive impairment in dialysis patients: dialysis duration in years, age, and efficiency of dialysis (estimated urea Kt/V dialysis adequacy index).

Conclusion

The results of the study show that in patients on program hemodialysis, cognitive impairment occurs much more frequently (in 75.5–81.1% of cases, $P=0.05$) compared to those without kidney disease. Terminal renal failure and program hemodialysis, regardless of gender and education level, can directly affect the development of cognitive impairment.

Screening assessment of the neuropsychological status of dialysis patients requires the use of various neuropsychological scales, particularly SLUMS and MoCA. As a result of the analysis, the higher sensitivity of SLUMS scale vs MoCA in the

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов с наличием КН в основной группе и группе контроля (по данным шкал MoCA и SLUMS).**Table 4. Comparative characteristics of patients with cognitive impairment in the main and control groups (according to the MoCA and SLUMS scales).**

Parameters	Main group		Control group	
	MoCA	SLUMS	MoCA	SLUMS
Mean age, years	64.0±7.5	60.1±12	60.1±12.3	53.4±14.3
<i>P</i> -value	<i>P</i> =0.08		<i>P</i> =0.07	
Dialysis duration (years)	7.4±4.8	7.5±4.7	0	0
<i>P</i> -value	<i>P</i> >0.05		NA	

Note. NA — non-applicable.

Примечание. NA — не применимо; dialysis duration (years) — стаж диализа (годы).

MoCA и SLUMS применяли непараметрический метод *t*-критерий Стьюдента для равных дисперсий по Ливиню. Попарное сравнение показателей возраста в подвыборках позволило выявить отсутствие статистической значимости различий. Сравнительную характеристику показателей возраста пациентов с наличием КН по данным MoCA и SLUMS представили в табл. 4.

При проведении квантильного анализа итоговых баллов по сравниваемым шкалам обнаружили статистически значимые различия по *t*-критерию Стьюдента между распределениями результатами тестов MoCA и SLUMS ($p=0,05$). Проверка на нормальность распределения баллов по обеим шкалам подтвердила Н0 с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и двойному составному критерию ($p>0,05$), что позволило применять *t*-критерий Стьюдента для равных дисперсий по критерию Ливиня.

Квантильный анализ, отражающий статистически значимые различия между результатами измерения когнитивных функций шкалами MoCA и SLUMS в основной группе представили на рис. 1.

В результате проведенного квантильного анализа можно сделать выводы о применимости обеих шкал для скрининга КН у диализных пациентов, однако можно утверждать о большей чувствительности шкалы SLUMS по отношению к MoCA в оценке когнитивных функций пациентов с ТПН, что было наглядно представлено выше (рис. 1). Необходимо отметить, что обе шкалы оценивают одинаковые когнитивные домены: ориентацию во времени и пространстве, вычисление, речь, отсроченное воспроизведение информации, внимание, зрительно-конструктивные и исполнительные навыки, память. По результатам данного исследования использование шкалы SLUMS являлось более целесообразным ввиду более высокой чувствительности выявления легких и умеренных КН, а также меньшего количества времени, которое требовалось для проведения теста.

С целью определения факторов, влияющих на развитие КН у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, на следующем этапе работы провели множественное регрессионное моделирование.

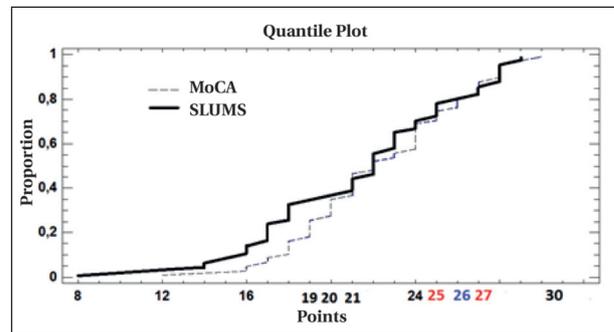


Рис. 1. Квантильный анализ, отражающий статистически значимые различия в показателях общего когнитивного статуса, измеренных шкалами MoCA и SLUMS в основной группе.

Fig. 1. Quantile analysis reflecting the statistically significant difference between the results of the MoCA and SLUMS scales in the main group.

Примечание. Proportion — доля единицы; points — итоговые баллы по шкалам (30-max); quantile plot — простой квантильный график.

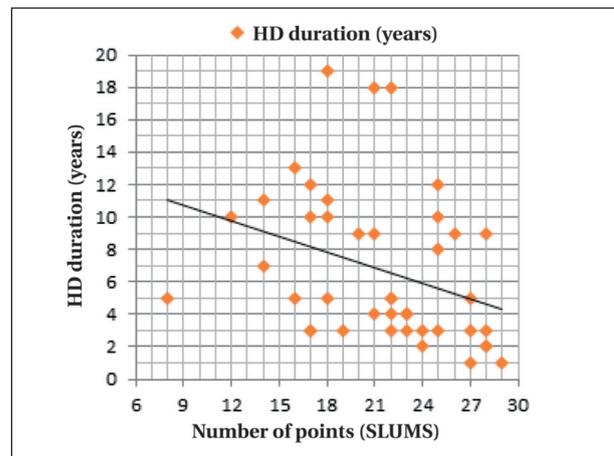


Рис. 2. Диаграмма рассеивания, отражающая статистически значимую корреляцию между стажем диализа пациента и ухудшением его когнитивных функций (по шкале SLUMS).

Fig. 2. The scatter chart reflecting a statistically significant correlation between the dialysis experience of the patient and the deterioration of his cognitive functions (on the SLUMS scale).

Примечание. HD duration (years) — стаж гемодиализа (лет); number of points (SLUMS) — баллы.

Диаграмму рассеивания, отражающую статистически значимую корреляцию ($p=0,04$) между стажем диализа пациента (продолжительность нахождения пациента на программном гемодиализе, в годах) и ухудшением его когнитивных функций (по шкале SLUMS) представил на рис. 2.

Выявленная зависимость отражает ухудшение когнитивных показателей (в частности, по шкале SLUMS) пациентов, находящихся на программном гемодиализе, с увеличением стажа диализного пациента.

По результатам корреляционного анализа по Спирмену получили статистически значимую обратную зависимость между показателем КН и возрастом пациентов ($rs=-0,297^*$, $p=0,05$). Следовательно, увеличение возраста давало статистически значимое отрицательное влияние на когнитивные функции диализного пациента ($p=0,05$). Также отметили слабую, но статистически значимую корреляционную связь между показателями когнитивного статуса и адекватностью дозы диализа ($p=0,05$).

Практикующему врачу в качестве факторов риска развития КН у диализных пациентов в логике выявленных нами приоритетов необходимо обращать внимание на следующие показатели: стаж диализа больного, его возраст и эффективность проводимой у него диализной терапии (расчетный индекс адекватности диализа по мочеvine Kt/V).

Заключение

Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, КН встречаются значительно чаще (75,5–81,1% случаев, $p=0,05$) по сравнению с лицами, не имеющими патологии почек. Наличие ТПН и нахождение пациента на программном гемодиализе, вне зависимости от пола и уровня образования, непосредственно могут влиять на развитии у него КН.

Для скрининговой оценки нейропсихологического статуса диализных пациентов необходимо использование различных нейропсихологических шкал: в частности, возможно применение шкал SLUMS и MoCA. В результате проведенного анализа показана большая чувствительность шкалы SLUMS по отношению к MoCA в оценке когнитивных функций пациентов с ТПН.

Факторами риска развития КН у лиц, получающих программный гемодиализ,

cognitive function assessment of patients with TRF has been shown.

Greater dialysis duration and age of patients, as well as low estimated urea dialysis adequacy index (Kt/V less than 1.2) can be considered as risk factors for CI in program hemodialysis.

The findings indicate the need to inform practitioners about the high risk of CI development in dialysis patients and the importance of timely diagnosis of cognitive disorders using various neuropsychological scales. Detection of CI using the available scales should prompt a specialist consultation. Specific therapeutic strategies for CI correction in patients on program hemodialysis have not yet been developed and include common guidelines on management of moderate CI in general population. International and national clinical guidelines emphasize withdrawal of concomitant drug treatment with potential risk of cognitive decline, revision and correction of modifiable cognitive and vascular risk factors, regular physical exercise and cognitive training, and medication therapy of cognitive impairment.

можно считать увеличение стажа диализа и возраста больных, а также низкий расчетный индекс адекватности диализа по мочеvine (Kt/V менее 1,2).

Полученные данные свидетельствуют о необходимости информирования практикующих врачей о высоком риске развития КН у диализных пациентов и необходимости своевременной диагностики когнитивных расстройств с использованием различных нейропсихологических шкал. Наличие КН, по результатам использования последних, является показанием к консультации специалиста. Специфические терапевтические стратегии коррекции КН у пациентов, получающих программный гемодиализ, в настоящий момент не разработаны, и включают в себя общие рекомендации по ведению умеренных КН в общей популяции. Международные и национальные клинические рекомендации направлены на отмену сопутствующей лекарственной терапии с потенциальным риском когнитивного снижения, пересмотре и коррекции модифицируемых факторов когнитивного и сосудистого рисков у конкретного пациента, регулярные физические упражнения и когнитивные тренировки, а также необходимость использования фармакологических методов коррекции.

Литература

1. Шутлов А.М. Хроническая болезнь почек — глобальная проблема XXI века. *Клиническая медицина*. 2014; 92 (5): 5–10.
2. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (13): 1296–1305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031.

References

1. Shutov A.M. Chronic kidney disease is a global problem of the XXI century. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; 92 (5): 5–10 [In Russ.].
2. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (13): 1296–1305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031.

3. Tonelli M., Wiebe N., Culleton B., House A., Rabbat C., Fok M., McAlister F., X Garg A. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17 (7): 2034–2047. DOI: 10.1681/ASN.2005101085.
4. Litovkina O.N., Nekipelova E.V., Sirotina S.S., Efremova O., Sorokina I.N.. Polymorphism of vascular homeostasis genes and progression of chronic kidney disease in patients with chronic glomerulonephritis. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 2014; 5 (5): 1079–1082.
5. Косовских А.А., Чурляев Ю.А., Кан С.Л., Лызлов А.Н., Кирсанов Т.В., Вартанян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (1): 18. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-1-18.
6. Хрулев А.Е., Студяникова С.Ф., Ланграф С.В., Садырин Р.В., Григорьева В.Н. Когнитивные нарушения у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. *Неврологический вестник.* 2019; 51 (2): 36–40.
7. Хрулев А.Е., Кудрявцева Е.С., Егорова П.А., Родионова А.Д., Сорокумова С.Н., Суворова О.В. Качество жизни больных на программном гемодиализе. *Общая реаниматология.* 2019; 15 (2): 4–12. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-2-4-12.
8. Eigen 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. PMID: 22555151. DOI: 10.1159/000338135
9. Montreal cognitive assessment (MoCA) Version November 12, 2004. Z. Nasreddine MD. // www.mocatest.org
10. Захаров В.В. Умеренные когнитивные расстройства. Диагностика и лечение. РМЖ. 2006; 9: 685.
11. Соловьева А.П., Горячев Д.В., Архипов В.В. Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2018; 8 (4): 218–230. DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-4-218-230.
12. Tsoi K.K., Chan J.Y., Hirai H.W., Wong S.Y.S., Kwok T. C.Y. Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2015; 175 (9): 1450–1458. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.2152.
13. Carson N., Leach L., Murphy K.J. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018; 33 (2): 379–388. DOI: 10.1002/gps.4756.
14. Szcześniak D., Rymaszewska J. The usefulness of the SLUMS test for diagnosis of mild cognitive impairment and dementia. *Psychiatr Pol.* 2016; 50 (2): 457–472. DOI: 10.12740/PP/OnlineFirst/43141.
15. Tariq S.H., Tumosa N., Chibnall J.T., Perry M.H., Morley M.B.J.E. Comparison of the Saint Louis University Mental Status Examination and the Mini-Mental State Examination for Detecting Dementia and Mild Neurocognitive Disorder — A Pilot Study. *Am J Geriatr Psych.* 2006; 14 (11): 900–910. DOI: 10.1097/01.JGP0000221510.33817.86.

Поступила 08.05.20

Received 08.05.20