

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ЭРИТРОПОЭТИНА НА ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

М.В. Осиков, К.В. Ахматов, Л.В. Кривохижина
ЧелГМА, г. Челябинск

В работе проведен анализ изменений под влиянием эритропоэтина психологического статуса у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе (аппараты «А4008Е», «Фрезениус», Германия, сеансы по 5 часов 2 раза в неделю, Kt/v $1,37 \pm 0,06$). Показано, что у больных хронической почечной недостаточностью изменяется психологический статус по показателям объективных и субъективных методов исследования. Установлено, что применение эритропоэтина («Эпрекс», «Янсен Силаг АГ», Швейцария) в суммарной дозе 16 000 МЕ приводит к частичному восстановлению показателей психологического статуса у больных хронической почечной недостаточностью. Изменения психологического статуса связаны с показателями функциональной активности соматического отдела нервной системы: способностью нейронов воспринимать поступающую информацию, ассоциативными взаимоотношениями и эффективностью работы системы обратной связи.

Ключевые слова: эритропоэтин, хроническая почечная недостаточность, психологический статус, гемодиализ.

Проблема психологического статуса и психологической реабилитации больных терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН) занимает передовые позиции в связи со значительным снижением интеркуррентной заболеваемости и смертности, что обусловлено применением современных диализных технологий, введением в клиническую практику новых методов адекватного и щадящего лечения [3, 5, 6]. Терапия препаратами эритропоэтина рассматривается как базисная у больных ХПН в связи с необратимой гибелью нефронов, проявляющейся утратой функций почек, в том числе синтеза эритропоэтина. Показано, что терапия эритропоэтином (ЭПО) в целом положительно изменяет качество жизни больных ХПН при оценке по разным шкалам [7–9, 11]. Фактором, определяющим эффект эритропоэтина, может быть не только уровень гемоглобина, но и прямое нейротропное действие, так как обнаружена его способность проникать через гематоэнцефалический барьер и связываться с рецепторами в нервной ткани [10, 12].

Цель работы – провести патофизиологический анализ влияния эритропоэтина на психологический статус у больных хронической почечной недостаточностью в динамике диализной терапии.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 72 больных с терминальной стадией ХПН, получающих гемодиализную терапию в отделении диализа ГМЛПУЗ ЧОКБ 2 раза в неделю сеансами по 5 часов, Kt/v $1,37 \pm 0,06$. Группы

по 1 – контроль ($n = 32$), здоровые люди – доноры областной станции переливания крови, студенты ГОУ ВПО ЧелГМА Росздрава. Группа 2 – больные ХПН до процедуры гемодиализа ($n = 40$). Группа 3 – больные ХПН после гемодиализа ($n = 40$). Группа 4 – больные ХПН на лечении ЭПО до процедуры гемодиализа ($n = 32$). Группа 5 – больные ХПН на лечении ЭПО после процедуры гемодиализа ($n = 32$). Группы 4 и 5 получали препарат «Эпрекс» (МНН: эпэтин альфа, «Янсен Силаг АГ», Швейцария) 2 раза в неделю внутривенно в дозе 2000 МЕ в течение 2 месяцев. Суммарная доза введенного эритропоэтина составила 16 000 МЕ. Исследование психологического статуса и функционального состояния нервной системы проводилось на компьютерном комплексе «НС-Психотест» (ООО «Нейрософт», Россия, Иваново). Цветовой тест Люшера оценивали в виде стандартного отклонения от аутогенной нормы в баллах. Общий уровень тревожности оценивался в модифицированном тесте Люшера по интенсивности компенсаторных тенденций в баллах (5). Тест объема и скорости переключения внимания проводился с использованием красно-черных таблиц Шульте–Платонова, результат выражали в секундах. Тест САН («самочувствие», «активность», «настроение») проводили в модификации С.Ф. Гончарова, результат выражали в баллах. Уровень ситуативной тревожности исследовали с использованием анкеты самооценки уровня самочувствия Ч.Д. Спилбергера, результат выражали в баллах. Функцио-

нальное состояние соматического отдела нервной системы оценивали по способности нейронов различать поступающую информацию (показатель КЧСМ – критическая частота световых мельканий); по активности ассоциативных взаимоотношений между нейронами нескольких анализаторов (показатели ВПЗМР – время простой зрительно-моторной реакции, УФВ – уровень функциональных возможностей, УПВТ – уравновешенность процессов возбуждения и торможения, УСК – уровень сенсомоторной координации); по эффективности работы системы обратной связи нейронов (показатель УПРД – уровень произвольной регуляции движений). Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica v. 6.0 for Windows» [1; 4]. Для анализа вида распределения данных применяли критерий Шапиро–Уилка, для проверки равенства дисперсий в группах – критерий Левена. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием критерия Манна–Уитни (U). Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки связи между показателями использовали методы корреляционного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение.

У больных ХПН до процедуры гемодиализа (группа 2) зафиксированы существенные отклонения психологического статуса, снижение психологических резервов организма на основании объективных и субъективных методов оценки (табл. 1). Для оценки теста Люшера использован числовой показатель – суммарное отклонение от аутогенной нормы, предложенный на основе закономерностей цветового выбора, открытых М. Люшером и уточненных Вальнефером (5). Минимальное суммарное отклонение равно 0 (аутогенная норма), максимальное, соответствующее патологическому состоянию, равно 32. Нами установлено, что у больных ХПН суммарное отклонение от аутогенной нормы составляет в среднем 12,06 у.е., что на 70 % статистически значимо превышает аналогичный показатель в контрольной группе. У больных ХПН зафиксировано более чем 4-кратное повышение уровня общей тревожности в модифицированном тесте Люшера.

Время выполнения теста объема и скорости переключения внимания больными достоверно больше, чем в контрольной группе, в среднем больные выполняли тест на 21 с дольше, чем здоровые люди. У больных ХПН зафиксирован высокий уровень ситуативной тревожности, определяемый с помощью анкеты экспресс-самооценки уровня самочувствия Ч. Д. Спилбергера. При проведении теста «САН» у больных ХПН обнаружено, что все показатели отличаются от нормального уровня, за который принята оценка 5 и более баллов. Наибольшее отклонения достигали показатели самочувствия и активности больных, они могут быть оценены как неблагоприятные, уровень настроения соответствует средним показателям.

После процедуры гемодиализа у больных ХПН (группа 3) не обнаружено значительных изменений показателей психологического статуса. Статистически значимо улучшился только показатель теста «активность», прирост составил в среднем 17 %. Установлено, что изменения психологического статуса у больных ХПН не зависят от нозологического профиля непосредственной причины ХПН, стажа гемодиализа, возраста и пола.

При исследовании влияния эритропоэтина на психологический статус у больных ХПН до процедуры гемодиализа (группа 4) статистически значимые изменения отмечены среди субъективных методов у тестов «самочувствие» и «активность», причем показатели теста «активность» достигали нормальных значений, а теста «самочувствие» – только приближались к уровню контрольной группы. Среди объективных методов исследования изменения выявлены в тесте объема и скорости переключения внимания, который снижался на 22 %, но не достигал уровня контрольной группы. Остальные показатели психологического статуса (тест Люшера, общий уровень тревожности, тест «настроение», уровень ситуативной тревожности) статистически значимо не отличались от таковых в группе больных ХПН до диализа, не принимавших эритропоэтин.

После процедуры гемодиализа у больных ХПН, которым вводили ЭПО (группа 5), обнаружены более значимые изменения психологического статуса. Так, показатели теста Люшера и теста «активность» восстанавливались до уровня контрольной группы. Показатели общего уровня тревожности, тестов «самочувствие», объема и скорости переключения внимания статистически значимо изменялись, приближаясь к уровню контрольной группы, но не достигали ее значений. Только два показателя: тест «настроение» и уровень ситуативной тревожности не имели статистически значимых отличий от группы сравнения. По всей видимости, процедура гемодиализа у больных ХПН на фоне терапии ЭПО вносит определенный вклад в изменение исследуемых показателей, так как при сравнении показателей в группах 4 и 5 статистически значимые отличия обнаружены для теста Люшера и уровня ситуативной тревожности.

Физиологической основой психических состояний является функциональное состояние нервной системы. Поэтому выявление законов психики требует исследования работы мозга и нервной системы, более того, всего человеческого организма в целом» [2]. Нами для оценки функционального состояния соматического отдела нервной системы использованы методики, позволяющие получить комплексную информацию об активности нейронов центрального представительства различных анализаторов: зрительного, моторного, вестибулярного, слухового. Результаты исследований представлены в табл. 2. Установлено, что у больных ХПН до процедуры гемодиализа

Таблица 1

Влияние эритропоэтина на показатели психологического статуса у больных ХПН (M ± m)

Показатель	Группа 1 Контроль (n = 32)	Группа 2 ХПН до диализа (n = 40)	Группа 3 ХПН после диализа (n = 40)	Группа 4 ХПН+ЭПО до диализа (n = 32)	Группа 5 ХПН+ЭПО после диализа (n = 32)
Тест Люшера, баллы	7,06 ± 1,03	12,06 ± 0,62 *(U)	10,68 ± 0,81 *(U)	10,96 ± 1,11 *(U)	7,92 ± 0,51 ^&(U)
Общий уровень тревожности, баллы	0,78 ± 0,23	4,10 ± 0,43 *(U)	3,90 ± 0,43 *(U)	3,13 ± 0,19 *(U)	2,84 ± 0,25 *^(U) &(WW)
Тест объема и скорости переключ. внимания, с	33,09 ± 1,32	54,03 ± 2,33 *(U)	51,23 ± 2,88 *(U)	42,06 ± 2,16 *#(U)	43,19 ± 1,99 *^(U)
Уровень ситуативной тревожности, баллы	40,77 ± 1,31	46,29 ± 1,49 *(U)	47,29 ± 1,43 *(U)	45,94 ± 1,39 *(U)	47,39 ± 1,16 *(U)
Тест «самочувствие», баллы	5,36 ± 0,17	3,57 ± 0,27 *(U)	4,12 ± 0,21 *(U)	4,35 ± 0,17 *(U) #(KC)	4,70 ± 0,17 *^(U)
Тест «активность», баллы	5,05 ± 0,16	3,66 ± 0,26 *(U)	4,41 ± 0,18 *#(U)	4,55 ± 0,19 #(U)	5,00 ± 0,14 ^(U)
Тест «настроение», баллы	5,71 ± 0,13	4,54 ± 0,31 *(U)	4,64 ± 0,26 *(U)	4,79 ± 0,18 *(U)	4,73 ± 0,19 *(U)

Примечание. * – значимые (p < 0,05) различия с группой 1, # – группой 2, ^ – группой 3, & – группой 4.

Таблица 2

Влияние эритропоэтина на функциональное состояние соматического отдела нервной системы у больных ХПН (M ± m)

Показатель	Группа 1 Контроль (n = 32)	Группа 2 ХПН до диализа (n = 40)	Группа 3 ХПН после диализа (n = 40)	Группа 4 ХПН+ЭПО до диализа (n = 32)	Группа 5 ХПН+ЭПО после диализа (n = 32)
ВПЗМР, мс	205,97 ± 4,62	254,37 ± 5,57 *(U)	248,79 ± 4,36 *(U)	240,81 ± 6,03 *(U)	231,13 ± 8,09 *^(U)
УФВ, у.е.	3,55 ± 0,10	2,66 ± 0,21 *(U)	3,09 ± 0,19	2,96 ± 0,22 *(WW)	3,61 ± 0,07 ^&(U)
КЧССМ, Гц	38,28 ± 0,66	34,09 ± 0,87 *(U)	33,83 ± 0,81 *(U)	34,54 ± 0,95 *(U)	35,92 ± 0,87 *^(U)
Уравновешенность процесса возбуждения и торможения, %	-23,12 ± 0,06	-5,25 ± 6,74	0,51 ± 8,27 *(U)	-13,29 ± 8,14	-28,99 ± 7,72 ^(U)
Уровень сенсомотор. координации (стат. усл.), %	0,33 ± 0,08	5,66 ± 0,94 *(U)	3,77 ± 1,01 #(U)	3,34 ± 0,50 *(U)	2,03 ± 0,23 *&(U)^(WW)
Уровень сенсомотор. координации (динам. усл.), %	4,30 ± 0,63	18,84 ± 1,86 *(U)	14,00 ± 1,47 #(U)	12,35 ± 1,45 *#(U)	8,59 ± 1,06 *^(U)
Уровень произв. регуляции движений (стат. условия), %	-0,37 ± 0,23	-0,94 ± 0,55 *(WW)	-0,57 ± 0,99	-0,49 ± 0,63	-0,41 ± 0,89
Уровень произв. регуляции движений (динам. условия), %	-0,18 ± 0,56	-3,92 ± 1,30 *(U)	-2,55 ± 1,16 *(U)	-2,32 ± 1,41 *(KC)	-1,71 ± 1,11

Примечание. * – значимые (p<0,05) различия с группой 1, # – группой 2, ^ – группой 3, & – группой 4.

(группа 2) подавлена функциональная активность соматического отдела ЦНС, что характеризуется нарушениями способности к различению поступающей информации, ассоциативных взаимоотношений и эффективностью обратной связи между центральными представительствами различных анализаторов.

Для подтверждения предположения о связи изменений психологического статуса больных ХПН с состоянием и активностью процессов, реализуемых при непосредственном участии соматического отдела ЦНС, проведен корреляционный анализ с объективным показателем – тестом объема и скорости переключения внимания.

Установлена значимая корреляция со следующими показателями: критическая частота световых мельканий (коэффициент корреляции Спирмена $R = -0,69$; $p < 0,05$), время простой зрительно-моторной реакции ($R = 0,34$; $p < 0,05$), уровень функциональных возможностей ($R = -0,52$; $p < 0,05$), уровень сенсомоторной координации в динамических условиях ($R = 0,57$; $p < 0,05$), уровень произвольной регуляции движений в динамических условиях ($R = -0,49$; $p < 0,05$).

Процедура гемодиализа (группа 3) частично восстанавливала функциональную активность соматического отдела ЦНС у больных ХПН: статистически значительно улучшались показатели сенсомоторной координации в статических и динамических условиях, наблюдалась тенденция к восстановлению уровня функциональных возможностей и уровня произвольной регуляции движений в статических условиях.

Применение эритропоэтина у больных ХПН до процедуры гемодиализа (группа 4) приводит к изменениям некоторых показателей функционального состояния соматического отдела нервной системы. При анализе показателей отмечено статистически значимое изменение только уровня сенсомоторной координации в динамических условиях, который снижался, но не достигал значений контрольной группы. После процедуры гемодиализа (группа 5) выявлено статистически значимое изменение всех показателей, кроме уровня произвольной регуляции движений в статических и динамических условиях. Выраженность таких изменений была различной: только два показателя достигли уровня контрольной группы (уровненность процессов возбуждения и торможения и уровень функциональных возможностей), остальные восстанавливались частично.

Для выяснения наличия, характера и выраженности связи между показателями психологического статуса и показателями функциональной активности соматического отдела нервной системы у больных ХПН в условиях применения эритропоэтина проведен корреляционный анализ. Результаты анализа связей до процедуры гемодиализа представлены на рис. 1.

Как видно из рис. 1, статистически значимые связи немногочисленные, они представлены показателями, отражающими восприятие информации нейронами (критическая частота слияния световых мерцаний) – связь с тестами «активность» и «настроение». Показатели, отражающие ассоциативные взаимоотношения между нервными центрами

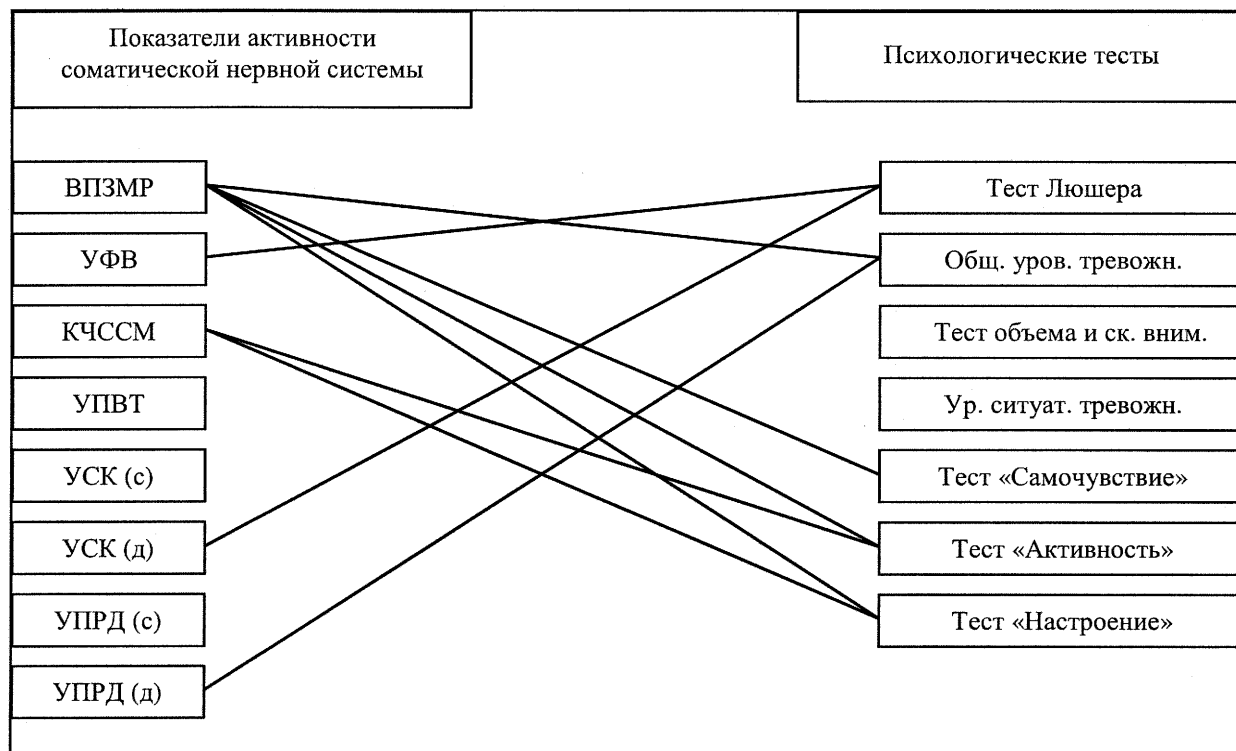


Рис. 1. Статистически значимые связи между показателями активности нервной системы и показателями психологического статуса в группе 4

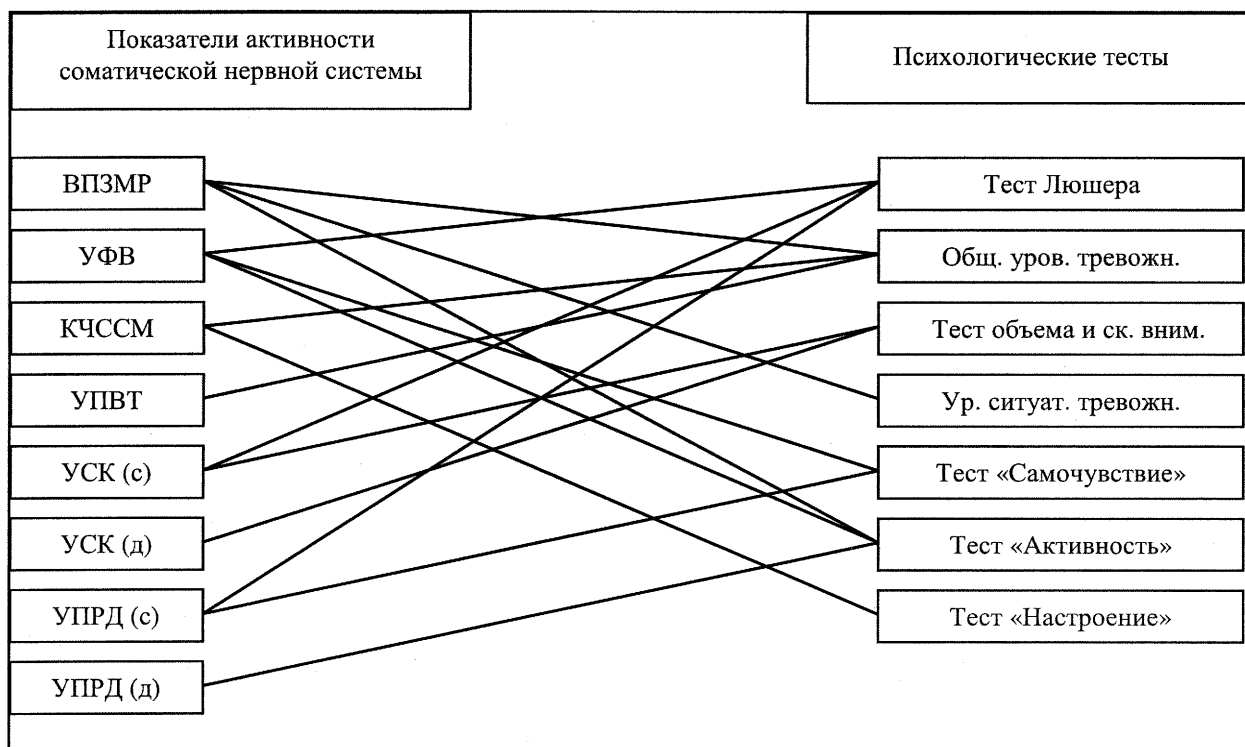


Рис. 2. Статистически значимые связи между показателями активности нервной системы и показателями психологического статуса в группе 5

(время простой зрительно-моторной реакции, уровень функциональных возможностей, уровень сенсомоторной координации), имеют значимые связи с тестом Люшера и тестом «САН». Уровень произвольной регуляции движений, характеризующий эффективность работы обратной связи между нервными центрами, значимо связан с уровнем общей тревожности. Все установленные связи отражают слабую или средней силы зависимость между показателями. Не выявлено значимой корреляции для теста объема и скорости переключения внимания и уровня ситуативной тревожности.

После процедуры гемодиализа у больных ХПН, принимающих эритропоэтин, изменились характер и степень выраженности связей между показателями психостатуса и показателями функциональной активности соматического отдела нервной системы (рис. 2).

При сравнении аналогичных результатов корреляционного анализа до процедуры гемодиализа отмечается наличие связей между всеми показателями, а также увеличение силы связей. Наибольшее количество связей выявлено с двумя показателями – время простой зрительно-моторной реакции и уровень функциональных возможностей.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что у больных ХПН изменяется психологический статус по показателям объективных и субъективных методов исследования. Изменения психологического статуса у больных ХПН не зависят от нозологического профиля непосредственной причины ХПН, стажа гемодиализа, возраста

и пола. Процедура гемодиализа не приводит к существенным изменениям психологического статуса у больных ХПН. Изменения психологического статуса связаны с показателями функциональной активности соматического отдела нервной системы: способностью нейронов воспринимать поступающую информацию, ассоциативными взаимоотношениями и эффективностью обратной связи. У больных ХПН подавлена функциональная активность соматического отдела ЦНС, что характеризуется нарушениями способности к различению поступающей информации, ассоциативных взаимоотношений и эффективностью работы системы обратной связи между центральными представительствами различных анализаторов. Применение эритропоэтина приводит к частичному восстановлению психологического статуса у больных ХПН, что статистически значимо связано с изменением функциональной активности соматического отдела нервной системы.

Литература

1. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 438 с.
2. Ломов, Б.Ф. Методологические и теоретические проблемы психологии / Б.Ф. Ломов. – М.: Наука, 1984. – 444 с.
3. Нефрология: Руководство для врачей / под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – 688 с.
4. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.

5. Собчик, Л.Н. Модифицированный цветовой тест Люшера: МЦВ – метод цветовых выборов. Практическое руководство / Л.Н. Собчик. – СПб.: Речь, 2002. – 100 с.
6. Томилина, Н. Хроническая почечная недостаточность / Н. Томилина // Медицинская газета. – 2005. – № 52.
7. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients / H. Furuland, T. Linde, J. Ahlmen et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18. – P. 353–361.
8. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial / J.W. Eschbach, J.C. Egrie, M.R. Downing et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 316, № 2. – P. 73–78.
9. Erythropoietin and quality of life in ESRD patients. (Abstract) / N. Wadhwa, R. Friend, N. Russo et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1991. – Vol. 2. – P. 390.
10. Lappin, T. The cellular biology of erythropoietin receptors / T. Lappin // *The Oncologist.* – 2003. – Vol. 8, № 1. – P. 15–18.
11. Nissenson, A.R. Epoetin and cognitive function / A.R. Nissenson // *Am. J. Kidney Dis.* – 1992. – Vol. 20, № 1. – P. 21–24.
12. Wussow, U. Is the renal production of erythropoietin controlled by the brain stem? / U. Wussow, J. Klaus, H. Pagel // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 289. – P. E82–E86.

Поступила в редакцию 11 января 2010 г.