

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

ПИЛИПІВ ОЛЕСЯ СЕРГІЇВНА

УДК 616.12-008.331.1-06:616.89-008.46/.47]-038-036-08

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ
ГІПЕРТЕНЗІЇ З КОГНІТИВНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ЗАЛЕЖНО ВІД
ФАКТОРІВ РИЗИКУ ТА УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ**

14.01.11 – кардіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Львів – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Скибчик Василь Антонович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, професор кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Швед Микола Іванович**, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри невідкладної та екстреної медичної допомоги

доктор медичних наук, професор **Вірстюк Наталія Григорівна**, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини стоматологічного факультету імені М.М. Бережницького

Захист відбудеться 18 вересня 2020 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79007, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий ____ серпня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.В. Світлик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Артеріальна гіпертензія (АГ) – одне з найпоширеніших захворювань як в Україні, так і у світі, з широким спектром небезпечних ускладнень. Поширеність АГ серед дорослого населення складає 30-45% (NCD Risk Factor Collaboration, 2017) і очікується, що до 2025 року число хворих на АГ збільшиться на 15-20%, досягнувши майже 1,5 млрд. (WHO, 2014; Williams B., Mancia G. et al., 2018). За даними офіційної статистики, в Україні зареєстровано понад 12 млн. осіб з АГ, що складає 32,2% дорослого населення (Мітченко О.І. та ін., 2015; Коваленко В.М., 2017). Актуальність проблеми АГ обумовлена не тільки великою поширеністю, але й чисельними ускладненнями, пов'язаними з підвищеним артеріальним тиском (АТ). АГ є причиною виникнення таких ускладнень, як інфаркт міокарда, хронічна серцева недостатність, інсульт, судинна деменція, ниркова недостатність. Виникненню цих ускладнень передують безсимптомні ураження органів, опосередковані гіпертензією – серця (гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ЛШ)), головного мозку (когнітивні порушення (КП), деменція), нирок (зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), мікроальбумінурія) (Perrone-Filardi P. et al., 2017; Сіренко Ю.М., 2018; Радченко Г.Д., 2018).

Відомо, що окрім транзиторних ішемічних атак та інсультів, АГ часто є причиною безсимптомного ураження головного мозку, проте стандартний план обстеження пацієнтів з АГ не включає дослідження функціонального стану головного мозку і в клінічній практиці лікарі констатують його ураження лише на етапі виникнення ускладнень (Остроумова О.Д. та ін., 2019). За результатами МРТ, безсимптомні ураження головного мозку відмічаються у 44% хворих на АГ, що майже удвічі перевищує розповсюдженість уражень серця і нирок (21% та 26% відповідно) (Міщенко Л.А., Гулкевич О.В., 2019; Остроумова О.Д. та ін., 2020). Одним із клінічних проявів такого ураження є когнітивні порушення, які з часом трансформуються у судинну деменцію. Зокрема, через рік у 5-15% пацієнтів із помірними когнітивними розладами виникне деменція (для порівняння – в загальній популяції вірогідність її появи складає 1-5%), а через 4 роки таких хворих буде, відповідно, 70% (Доценко М.Я., 2015; Emdin C.A. et al., 2016).

Встановлено, що підвищення АТ у молодому та середньому віці збільшує ризик виникнення когнітивних розладів у старших роках (Gottesman R.F. et al., 2017; Keenan A. Walker et al., 2019). Підвищення систолічного АТ на кожні 10 мм рт. ст. збільшує ризик помірних когнітивних порушень на 7%, тяжких – на 9%. Навіть у пацієнтів з АГ 1-2 ступенів, які не мають цереброваскулярних захворювань в анамнезі, досить часто (у 60,2%) виявляються ознаки порушень когнітивних функцій за даними нейропсихологічного тестування (Боев С.С. та ін., 2015; Pal S. et al., 2018). Тому рання діагностика, а також виявлення чинників, які сприяють прогресуванню КП у хворих на АГ, становить вкрай важливу задачу, оскільки дозволить поліпшити довгостроковий прогноз та покращити якість життя пацієнтів.

Останнім часом увагу вчених все більше привертає значення холінергічного дефіциту у розвитку деменції (Лобзин С.В. та ін., 2017). З літературних джерел відомо, що когнітивні функції тісно пов'язані з холінергічною системою мозку (Bawaskar H.S. et al., 2015), остання відіграє важливу роль в регуляції уваги, коротко- та довготривалої

пам'яті, а також здатності до навчання. Описаний вплив холінергічної активності на функції мозку при хворобі Альцгеймера (Журавин І.А. та ін., 2015; Gohar Mushtaq et al., 2018), однак недостатньо вивченими залишаються рівні холінестераз при судинних патологіях головного мозку, зокрема й у пацієнтів з АГ.

На сьогодні є достатньо даних щодо здатності антигіпертензивної терапії знижувати ризик виникнення нових випадків КП. Згідно даних метааналізу 12 клінічних досліджень (Levi Marpillat N. et al., 2013; T. van Middelaar et al., 2018; Diarmaid Hughes et. al., 2020), в яких порівнювали вплив різних класів антигіпертензивних препаратів на виникнення та прогресування деменції, ризик появи когнітивних порушень на 9% був нижчий у осіб, які приймали антигіпертензивну терапію, незалежно від класу препаратів. Проте в науковій літературі є і суперечливі відомості. Зокрема, згідно з результатами метааналізу, що включав 15936 пацієнтів із АГ, не були виявлені переконливі докази того, що зниження АТ в похилому віці зменшує вірогідність виникнення деменції або когнітивних розладів (McGuinness B. et al., 2009). Тому з'ясування впливу антигіпертензивної терапії на когнітивний стан пацієнтів з АГ залишається актуальним.

Таким чином, вивчення передумов виникнення КП у пацієнтів з АГ дозволить покращити діагностику та ефективність лікування цієї категорії хворих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вплив факторів ризику та інвазивних методів лікування на перебіг гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця» (№ держреєстрації 0116U004512).

Мета дослідження: підвищення ефективності ранньої діагностики когнітивних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом вивчення факторів ризику, особливостей добового профілю артеріального тиску, структурно-функціонального стану серця, активності холінестераз та оцінка впливу антигіпертензивної терапії при даних розладах.

Завдання дослідження:

1. З'ясувати стан когнітивних функцій у пацієнтів з АГ, встановити можливий зв'язок КП з клінічно-демографічними, лабораторними, гемодинамічними показниками та виділити основні фактори ризику виникнення цих розладів.

2. Визначити кореляції між когнітивними функціями та виявленими чинниками ризику у пацієнтів з АГ.

3. З'ясувати структурно-функціональні зміни міокарда лівого шлуночка у пацієнтів з АГ та їх можливий взаємозв'язок з когнітивними розладами.

4. Визначити стан показників когнітивних функцій при різних варіантах добового профілю АТ та вивчити можливі взаємозв'язки між ними.

5. З'ясувати роль холінестеразної активності у виникненні когнітивних порушень у пацієнтів з АГ.

6. Оцінити ефективність антигіпертензивної терапії у пацієнтів з АГ щодо запобігання прогресуванню когнітивних розладів.

Об'єкт дослідження: есенціальна артеріальна гіпертензія за наявності когнітивних порушень.

Предмет дослідження: показники когнітивних функцій у пацієнтів із АГ; клінічно-демографічні та лабораторні показники у пацієнтів з АГ; структурно-функціональний стан ЛШ; добовий профіль АТ; рівень холінестераз у крові; клінічна ефективність і безпечність антигіпертензивної терапії.

Методи дослідження: загальноклінічні; методи нейропсихологічного тестування (MMSE, GPCOG, тест Шульте); лабораторні (стан ліпідного обміну, рівень глюкози, електролітів та креатиніну з розрахунком ШКФ); імуноферментний (ацетилхолінестераза еритроцитів (АХЕ ер.), ацетилхолінестераза плазми (АХЕ пл.), бутирилхолінестераза сироватки (БуХЕ); інструментальні (ЕКГ, ЕхоКГ, амбулаторне моніторування АТ (АМАТ)); статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. На основі комплексного клінічно-лабораторного та інструментального дослідження встановлено, що частота виникнення КП при АГ I-II стадії є досить високою (40%). Доведено, що факторами ризику, які достовірно негативно впливають на когнітивні функції, є вік пацієнтів, тривалість АГ, надмірна маса тіла та ожиріння, куріння, зниження ШКФ та підвищені показники загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької та дуже низької густини (ХС ЛПНГ та ХС ЛПДНГ), тригліцеридів (ТГ).

Розроблена шкала прогнозування ризику виникнення КП у пацієнтів з АГ, що допоможе лікарю терапевтичного профілю розрахувати суму балів у конкретного пацієнта і визначити ймовірність виникнення у нього КП.

Доповнені наукові дані щодо впливу структурно-функціональних змін лівих відділів серця на когнітивні функції. Показано, що гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) та діастолічна дисфункція ЛШ тісно корелюють з КП та достовірно негативно впливають на когнітивні функції у пацієнтів з АГ.

Вперше в порівняльному аспекті проаналізовано вплив на когнітивну сферу добового профілю АТ. Зокрема встановлено, що недостатнє або надмірне зниження АТ вночі достовірно пов'язане з гіршими показниками когнітивних тестів у пацієнтів з АГ.

Уперше доведено, що низькі рівні АХЕ ер. та БуХЕ в сироватці крові можуть бути преклінічними маркерами КП у пацієнтів з АГ.

З'ясовано, що нормалізація АТ за наявності ефективної антигіпертензивної терапії, що включала комбінацію препаратів з групи блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) (валсартан або периндоприл) з блокатором кальцієвих каналів (БКК) (амлодипіном), дає змогу досягнути значного покращення суб'єктивного стану пацієнтів та показників когнітивних функцій, що підтверджено достовірним зростанням результатів нейропсихологічних тестувань (MMSE, GPCOG, тест Шульте).

Практичне значення одержаних результатів. Результати дослідження вказують на необхідність своєчасної корекції факторів ризику (нормалізація АТ, маси тіла, зниження рівнів ЗХС, ХС ЛПНГ, ХС ЛПДНГ та ТГ, відмова від куріння), оскільки встановлено їх негативний вплив на когнітивні функції у пацієнтів з АГ. За результатами проведеного дослідження розроблена шкала прогнозування ризику

виникнення КП у пацієнтів з АГ, що має значення для профілактики і раннього виявлення когнітивних розладів, визначення потреби в додаткових лабораторних чи інструментальних обстеженнях.

Вважаємо, що у пацієнтів з АГ важливо визначати рівень ацетилхолінестерази в еритроцитах та бутирилхолінестерази у сироватці крові, оскільки зниження їх рівня є маркером субклінічного ураження головного мозку.

Ефективна антигіпертензивна терапія та нормалізація АТ дають змогу досягнути значного покращення суб'єктивного стану пацієнтів та показників когнітивних функцій.

Впровадження результатів роботи в практику. Матеріали дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність кардіологічного відділення КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова», терапевтичного та кардіологічного відділень КП «Центральна міська лікарня Червоноградської міської ради», КП «Центр первинної медико-санітарної допомоги м. Червонограда», КП «Луцька центральна районна лікарня», КНП «Любешівська центральна районна лікарня», КП «Луцький центр первинної медичної допомоги № 2», терапевтичного відділення Белзької районної лікарні.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача. Авторка провела патентно-інформаційний пошук і аналіз сучасної наукової літератури з досліджуваної проблеми, відбір та клінічне обстеження, а також проспективне спостереження за пацієнтами, відбір та обстеження осіб контрольної групи. Дисертантка особисто провела анкетування усіх пацієнтів, а також ехокардіографічне дослідження та амбулаторне моніторування АТ у пацієнтів, особисто створила електронну базу даних, провела статистичний аналіз результатів дослідження. Авторка самостійно написала всі розділи дисертації, висновки і практичні рекомендації, забезпечила їх впровадження в практику, підготувала всі наукові публікації, рукопис дисертації та автореферату. Запозичень ідей та розробок співавторів у публікаціях не було, конфлікти інтересів відсутні.

Апробація результатів дослідження. Матеріали дисертаційної роботи були представлені на XX Національному конгресі кардіологів України (25-27 вересня 2019, м. Київ), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик» (25-26 червня 2019, м. Київ), науково-практичній конференції «Science and technology of present time: priority development directions of Ukraine and Poland» (19-20 жовтня 2018, Wolomin), всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (11-12 жовтня 2018, м. Тернопіль), науково-практичній конференції з міжнародною участю «European biomedical young scientist conference NMAPE» (19-21 квітня 2018, м. Київ), конференції «The third international scientific congress of scientists of Europe and Asia» (19-20 квітня 2018, м. Відень), 87-й науково-практичній конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (22-23 березня 2018, м. Івано-Франківськ), всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії,

диспансеризації та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (22-23 лютого 2018, м. Тернопіль).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, з яких 5 статей у фахових виданнях України, 2 статті у закордонних періодичних виданнях, 8 тез у матеріалах конгресів і конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 193 сторінках, основний текст займає 134 сторінки, ілюстрований 33 таблицями та 36 рисунками. Список використаних джерел налічує 221 посилання, з них 51 кирилицею та 170 латиницею. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Робота виконана на кафедрі сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Набір клінічного матеріалу здійснювався у кардіологічному та поліклінічному відділеннях КП «Центральна міська лікарня Червоноградської міської ради».

Для вирішення поставлених завдань обстежено 90 хворих на АГ I-II стадій, 2-3 ступенів (середній вік $49,66 \pm 8,74$ років), які лікувалися з причини захворювання у 2017-2019 рр. Діагноз АГ та лікувальну тактику встановлювали згідно рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії та Європейського товариства кардіологів з ведення хворих на АГ, розроблених у 2013 та 2018 роках, рекомендацій комітету ВООЗ (1996 р.) та Уніфікованого клінічного протоколу з артеріальної гіпертензії (2012 р.). Контрольну групу склали 46 практично здорових осіб з нормальними рівнями АТ та без наявності АГ в анамнезі. Середній вік пацієнтів контрольної групи склав $41,91 \pm 7,85$ років.

У процесі дослідження усі пацієнти з АГ були поділені на 2 групи залежно від наявності у них КП за шкалою MMSE (24-26 балів): до 1 групи увійшло 36 пацієнтів (40,0%) з АГ та виявленими КП, до 2 групи – 54 пацієнти (60,0%) з АГ та нормальними когнітивними функціями. З метою виявлення факторів ризику, асоційованих з КП у пацієнтів з АГ, групи були порівняні за основними клінічно-демографічними критеріями.

З метою оцінки впливу структурно-функціональних змін ЛШ на когнітивні функції пацієнтів з АГ ми порівняли показники тестувань серед пацієнтів з АГ, у яких виявлено ГЛШ, з пацієнтами з АГ та нормальним індексом маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ). ГЛШ констатували за наявності $\text{ІММ ЛШ} \geq 95 \text{ г/м}^2$ у жінок і $\geq 115 \text{ г/м}^2$ у чоловіків. Також порівнювався стан когнітивних функцій у пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ ($\text{Е/А} < 1$) та без такої.

Для вивчення впливу показників АМАТ на когнітивні функції пацієнти з АГ додатково були розділені відповідно до ступеня нічного зниження АТ: 34 пацієнти (37,78%) з профілем типу *dipper* – нічне зниження АТ на 10-20%; 40 пацієнтів

(44,44%) з профілем типу non-dipper – нічне зниження АТ на 0-10%; 15 пацієнтів (16,67%) з профілем типу hyper-dipper – зниження АТ уночі більш ніж на 20%.

Важливим етапом дослідження було вивчення впливу рівнів холінестераз на когнітивні функції головного мозку у пацієнтів з АГ. Відібрано 30 пацієнтів з АГ II стадії віком $53,33 \pm 5,9$ років. Обстежених пацієнтів поділено на дві підгрупи – рівні АХЕ ер. нижче та вище медіани; рівні АХЕ пл. нижче та вище медіани; рівні БуХЕ нижче та вище медіани.

Для окремого етапу роботи, присвяченого дослідженню впливу антигіпертензивної терапії на параметри когнітивних функцій у пацієнтів з АГ, було відібрано 31 пацієнта з АГ II стадії у віці $55,19 \pm 4,42$ років. Всі пацієнти мали помірні КП, виявлені при нейропсихологічному тестуванні за допомогою шкали MMSE (24-26 балів). Лікування пацієнтів проводилось згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги при артеріальній гіпертензії № 384 від 24.05.2012 року та згідно рекомендацій ESC/ESH 2013 та 2018 років. Усім пацієнтам надавались рекомендації щодо модифікації способу життя (відмова від куріння, контроль маси тіла, регулярна фізична активність, рекомендації щодо харчування), наголошувалось на важливості щоденного домашнього вимірювання АТ. Лікування підбиралось індивідуально з використанням основних груп антигіпертензивних препаратів. Застосовували антигіпертензивні препарати з групи блокаторів РААС у комбінації з БКК, оскільки за даними літератури останні показали кращий вплив на регрес КП порівняно з діуретиками (Watfa G. et al. 2010; Остроумова О.Д., 2018):

- іАПФ (периндоприл 5-10 мг/добу) + БКК (амлодипін 5-10 мг/добу);
- БРА (валсартан 80-320 мг/добу) + БКК (амлодипін 5-10 мг/добу).

Пацієнтам, яким не вдалося досягти цільового рівня АТ на вище зазначеній подвійній антигіпертензивній терапії, додатково призначався тіазидоподібний діуретик індапамід в дозі 1,25-2,5 мг/добу.

У дослідження не включали пацієнтів із АГ III стадії та вторинною АГ, порушеннями серцевого ритму (постійна форма фібриляції передсердь, часта шлуночкова або суправентрикулярна екстрасистолія), черепно-мозковими травмами в анамнезі, вадами серця, декомпенсованим цукровим діабетом, тяжкими захворюваннями печінки, нирок та органів кровотворення, онкологічними захворюваннями, психічними розладами.

Програма обстеження включала детальний збір анамнезу та основних клінічних характеристик пацієнтів на момент госпіталізації. Детально з'ясовували скарги, супутню патологію, шкідливі звички. Визначали масу тіла і зріст для обчислення індексу маси тіла (ІМТ) за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла} / (\text{ріст})^2$, кг/м².

Для об'єктивізації когнітивних порушень використовувались нейропсихологічні тестування: опитування пацієнтів, шкала оцінки когнітивних функцій лікарем загальної практики (GPCOG), коротка шкала дослідження психічного статусу (Mini-Mental State Examination – MMSE). Стійкість уваги та швидкість сенсомоторних реакцій оцінювали за допомогою таблиць Шульте. За даними MMSE, сумарна кількість набраних балів 24-26 оцінювалась як КП.

Усім пацієнтам при поступленні у стаціонар чи зверненні на амбулаторний прийом проводились наступні лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові з визначенням рівня глюкози, креатиніну з подальшим розрахунком ШКФ за формулою СКD-EPI, калію, натрію, ліпідного спектру крові (ЗХС, ХС ЛПНГ, ХС ЛПДНГ, холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ) та ТГ). Холінестеразну активність досліджували шляхом визначення рівнів АХЕ ер., АХЕ пл. та БуХЕ у крові. Дослідження рівнів холінестераз здійснювали колориметричним методом за допомогою автоматичного аналізатора і тест-системи Cobas 8000; Roche Diagnostic (Швейцарія).

Реєстрація ЕКГ проводилась на початку дослідження у 12 стандартних відведеннях на електрокардіографі ЮКАРД-100. Аналіз ЕКГ здійснювався за загальноприйнятою методикою, визначали наявність ознак ГЛШ та порушення серцевого ритму.

АМАТ проводили на портативному апараті «ABPM 50» («Neaso», Великобританія) перед початком та наприкінці лікування. Вивчали середньодобові, середньоденні, середньонічні, максимальні показники систолічного та діастолічного АТ. Для оцінювання варіабельності АТ використовували коефіцієнт варіації (КВ). Також за допомогою програмного забезпечення вираховували добовий індекс (ДІ) АТ – відсоток зниження нічного АТ порівняно з денним. Залежно від ступеня нічного зниження АТ виділяли кілька типів добових профілів АТ (Марушко Ю.В., Гищак Т.В., 2018):

- нормальний (оптимальний) ступінь нічного зниження АТ («dipper») – ДІ 10-20%;
- недостатній ступінь нічного зниження АТ («non-dipper») – ДІ 0-10%;
- підвищений ступінь нічного зниження АТ («hyper-dipper») – ДІ більше 20%;
- стійко підвищений нічний АТ («night-peaker») – ДІ менше 0.

ЕхоКГ-дослідження проводилося на ехокардіографі Sanoline G 60 S (Siemens, Німеччина), у режимі двомірного сканування з лівого парастернального та верхівкового доступів, аналізуючи стандартні позиції серця. Оцінювали структуру та функцію шлуночків і передсердь, параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки. Вимірювали наступні параметри: товщину стінок – товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ); кінцево-сistolічний розмір (КСР) ЛШ; кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ; фракцію викиду (ФВ) ЛШ за допомогою модифікованого методу Сімпсона. Проводився розрахунок маси міокарда ЛШ (ММЛШ) та ІММ ЛШ. Оцінювання трансмітрального кровотоку проводилося в режимі імпульсного доплера з верхівкової чотирикамерної позиції. Для оцінювання діастолічної функції вимірювали наступні швидкісні показники: максимальна швидкість кровотоку раннього діастолічного наповнення (Е), максимальна швидкість кровотоку під час передсердної систоли (А) і співвідношення Е/А.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася на комп'ютері з використанням пакету статистичного аналізу Microsoft Excel 2016 та програми IBM SPSS Statistics 20. Оцінювали середнє значення (М), стандартні похибки (SD) і медіану (Me [Q1;Q3]). Силу та направленість взаємозв'язків між параметрами

визначали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Для порівняння величини впливу чинників ризику обчислювалися показники абсолютного (AR) та відносного ризиків (OR). Різницю між порівнюваними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$. Динаміка показників розрахована за допомогою критерію знакових рангів Уїлкоксона (Z).

Результати дослідження і їх обговорення. Відповідно до першого завдання, ми оцінили результати обстеження пацієнтів з АГ та виявили достовірне погіршення когнітивних функцій у них порівняно із практично здоровими особами. Так, результати нейропсихологічного тестування у хворих на АГ характеризувались нижчими середніми балами за шкалами MMSE ($26,82 \pm 1,41$ балів проти $28,89 \pm 0,82$ балів, $p = 0,001$) і GPCOG ($6,63 \pm 1,88$ балів проти $8,35 \pm 0,71$ балів, $p = 0,001$). Також пацієнти з АГ затратили більше часу на виконання тесту Шульте ($46,51 \pm 8,59$ секунд проти $36,69 \pm 6,77$ секунд, $p = 0,001$). Серед обстежених пацієнтів з АГ когнітивні розлади виявлені у 36 пацієнтів (40%), тобто сумарний бал MMSE у них становив 24-26 балів.

Основними скаргами серед пацієнтів з АГ були: біль голови (81,11%), запаморочення (67,78%), шум у вухах та голові (64,44%), розлади сну (57,61%), загальна слабкість та підвищена втомлюваність (54,44%), порушення пам'яті та уваги (47,78%), швидка втома при розумовій діяльності (45,56%).

Згідно результатів опитування, більшість пацієнтів з АГ вказали, що їм важко підібрати потрібні слова при розмові (61,11%), а також відмічали проблеми із запам'ятовуванням подій чи розмов, що відбулися останнім часом (56,67%); 35,56% опитуваних мали проблеми з прийомом ліків, тобто забували приймати ліки або приймали в неналежний час. Ще 23,33% пацієнтів відмічали проблеми з фінансовими справами та управлінням грошима (оплата рахунків, складання бюджету).

Аналіз клінічно-лабораторних показників засвідчив, що хворі на АГ з когнітивними порушеннями були достовірно старшими за віком ($p = 0,001$), а також, як показує таблиця 1, значно довший час хворіли на АГ ($p = 0,001$) порівняно із пацієнтами з нормальними когнітивними функціями.

Таблиця 1. Порівняльні характеристики показників у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від стану когнітивних функцій

Показники	Пацієнти з АГ та КП, n=36	Пацієнти з АГ без КП, n=54	t	p
	M $\pm$ SD	M $\pm$ SD		
Вік, роки	54,64 $\pm$ 5,34	46,76 $\pm$ 9,07	5,18	0,001
Тривалість АГ, роки	11,00 $\pm$ 2,22	5,44 $\pm$ 3,21	9,70	0,001
ІМТ, кг/м ²	27,96 $\pm$ 3,73	25,80 $\pm$ 2,67	2,99	0,004
Лабораторні показники				
Нб, г/л	139,97 $\pm$ 10,07	136,83 $\pm$ 10,49	1,42	0,16
К, ммоль/л	4,44 $\pm$ 0,66	4,26 $\pm$ 0,59	1,30	0,20
Na, ммоль/л	141,17 $\pm$ 8,43	140,72 $\pm$ 7,65	0,25	0,80
Глюкоза, ммоль/л	4,77 $\pm$ 0,73	5,70 $\pm$ 5,63	1,20	0,23
Креатинін, мкмоль/л	79,78 $\pm$ 20,22	71,93 $\pm$ 15,27	1,98	0,05

Продовження таблиці 1

ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	87,50 ± 16,46	99,30 ± 16,27	3,35	0,01
ЗХС, ммоль/л	6,08 ± 1,05	4,45 ± 0,82	7,83	0,001
ХС ЛПНГ, ммоль/л	4,11 ± 0,92	2,73 ± 0,81	7,28	0,001
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,68 ± 0,29	0,4 ± 0,19	5,11	0,001
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,28 ± 0,3	1,33 ± 0,37	0,64	0,52
ТГ, ммоль/л	1,56 ± 0,27	1,35 ± 0,25	3,63	0,001
Результати нейропсихологічних тестів				
MMSE, бали	25,47 ± 0,88	27,72 ± 0,88	11,9	0,001
GPCOG, бали	4,89 ± 1,19	7,80 ± 1,23	11,1	0,001
Таблиці Шульте, с.	52,44 ± 5,54	42,55 ± 7,99	6,93	0,001

Примітки: t - критерій Стьюдента; розбіжності достовірні при $p < 0,05$.

ІМТ теж був достовірно вищим у пацієнтів з когнітивними розладами і становив $27,96 \pm 3,73$ кг/м² порівняно з $25,80 \pm 2,67$ кг/м² у пацієнтів без КП ($p = 0,004$). У пацієнтів з КП спостерігалися тяжчі порушення ліпідного обміну, а саме достовірно вищі значення ЗХС, ХС ЛПНГ, ХС ЛПДНГ та ТГ ($p = 0,001$ для усіх показників ліпідного профілю). Вищий рівень креатиніну ($p = 0,05$) та нижчий рівень ШКФ ($p = 0,01$) також виявлялись у осіб з КП. Встановлено, що більш достовірно вираженими зміни когнітивних функцій були у пацієнтів чоловічої статі. Зокрема, у хворих на АГ чоловіків середній показник за шкалою MMSE становив $26,57 \pm 1,37$ балів, тоді як у жінок – $27,19 \pm 1,41$ балів ($p = 0,04$). Важливим фактором ризику, що негативно впливає на когнітивні функції у пацієнтів з АГ, є також куріння. Про це свідчить сума балів за шкалою MMSE у курців, що була достовірно нижчою порівняно з некурцями ($26,32 \pm 1,14$ балів та $27,53 \pm 1,62$ балів відповідно, $p = 0,03$), а також нижчою порівняно з колишніми курцями, хоча достовірної різниці між останніми не виявлено ($26,32 \pm 1,14$ балів та $26,69 \pm 0,85$ балів відповідно, $p = 0,61$). Середні показники виконання завдань за таблицями Шульте та сума балів за шкалою GPCOG у курців також були достовірно гіршими ($p = 0,01$ та $p = 0,03$ відповідно порівняно з некурцями).

Відповідно до другого завдання, досліджено вплив окремих чинників на ризик виникнення КП за шкалою MMSE у хворих на АГ. Зокрема, він пов'язаний із віком пацієнтів (вік > 50 років (OR = $5,95 \pm 0,28$, при 95% CI [3,4-8,5])), тривалістю АГ (тривалість АГ > 10 років (OR = $7,82 \pm 0,22$, при 95% CI [5,78-10,85])) та дисліпідемією (ХС ЛПНГ > 3 ммоль/л (OR = $5,97 \pm 0,36$, при 95% CI [3,32-8,61])). Ризик виникнення КП у чоловіків є на 42% вищим, ніж у жінок (OR = $1,42 \pm 0,32$, при 95% CI [0,18-2,65]); наявність надмірної маси тіла збільшує ризик виникнення КП на 51% (OR = $1,51 \pm 0,29$, при 95% CI [0,25-2,76]), ожиріння, у свою чергу – у 5,67 разів (OR = $5,67 \pm 0,13$, при 95% CI [4,17-7,16]). Фактор куріння збільшує ризик появи КП у 2,58 разів (OR = $2,58 \pm 0,25$, при 95% CI [1-4,15]).

При аналізі кореляційних зв'язків встановлено, що гірші показники когнітивних функцій були пов'язані з високими рівнями ЗХС ($r = -0,70$, $p = 0,001$ для MMSE; $r = -0,64$, $p = 0,001$ для GPCOG; $r = 0,40$, $p = 0,01$ для тесту Шульте), ХС ЛПНГ ($r = -0,69$, $p = 0,001$ для MMSE; $r = -0,61$, $p = 0,001$ для GPCOG; $r = 0,37$,

$p = 0,01$ для тесту Шульте) та ХС ЛПДНГ ($r = -0,49$, $p = 0,01$ для MMSE; $r = -0,46$, $p = 0,01$ для GPCOG; $r = 0,33$, $p = 0,01$ для тесту Шульте), ТГ ($r = -0,35$, $p = 0,01$ для MMSE). Когнітивні функції знижувались в міру зростання тривалості АГ ($r = -0,69$, $p = 0,001$ для MMSE; $r = -0,67$, $p = 0,001$ для GPCOG; $r = 0,44$, $p = 0,01$ для тесту Шульте) та з віком пацієнтів ($r = -0,48$, $p = 0,01$ для MMSE; $r = -0,46$, $p = 0,01$ для GPCOG; $r = 0,31$, $p = 0,02$ для тесту Шульте). Когнітивні порушення також достовірно асоціювалися з підвищеним ІМТ ($r = -0,45$, $p = 0,01$ для MMSE; $r = -0,44$, $p = 0,01$ для GPCOG), чоловічою статтю ($r = -0,22$, $p = 0,03$ для MMSE) та курінням ($r = -0,26$, $p = 0,04$ для MMSE).

Враховуючи отримані результати кореляційного аналізу та показники відносного ризику, ми розробили шкалу прогнозування ризику виникнення КП у пацієнтів з АГ (табл. 2), що може бути рекомендована для застосування лікарями терапевтичного профілю з метою визначення ризику появи когнітивних розладів та їх профілактики.

Таблиця 2. Шкала прогнозування ризику виникнення КП у пацієнтів з АГ

№ з/п	Показник	Інформативні особливості	Бали*
1	Вік	< 50 років > 50 років	0 балів 1 бал
2	Стать	жіноча чоловіча	0 балів 1 бал
3	Тривалість АГ	< 5 років 5-10 років > 10 років	0 балів 1 бал 2 бали
4	Індекс маси тіла, кг/м²	норма, 18,5 – 24,9 надмірна вага тіла, 25,0 – 29,9 ожиріння, > 30	0 балів 1 бал 2 бали
5	ШКФ, мл/хв/1,73 м²	> 90 ммоль/л < 90 ммоль/л	0 балів 1 бал
6	Рівень ХС ЛПНГ, ммоль/л	< 3 ммоль/л > 3 ммоль/л	0 балів 1 бал
7	Статус курця	не курить колишній курець курець	0 балів 1 бал 2 бали
8.	Наявність ГЛШ (за ІММ ЛШ)	ні так	0 балів 1 бал

Примітка. * - максимальна кількість можливих балів – 11, мінімальна – 0.

Індивідуальний ризик виникнення КП визначається за сумарною кількістю балів. Критерії: 0-5 балів – низька вірогідність виникнення КП; від 6 до 8 балів – проміжна вірогідність виникнення КП; 9 балів і більше – висока вірогідність виникнення КП.

Відповідно до третього завдання, ми оцінили особливості когнітивних функцій у пацієнтів з АГ залежно від показників ЕхоКГ та встановили, що за умов ГЛШ та діастолічної дисфункції ЛШ І типу когнітивні розлади були більш вираженими. Серед пацієнтів з АГ, у яких діагностували ГЛШ, когнітивні розлади виявлені у 25 пацієнтів (48,08%). Для порівняння, число осіб з КП серед пацієнтів з АГ без ГЛШ становило 11 (28,95%). Середній бал за шкалою MMSE у пацієнтів з ГЛШ становив $26,44 \pm 1,29$ балів, за шкалою GPCOG – $6,21 \pm 1,76$ балів, тоді як у пацієнтів без ГЛШ – $27,34 \pm 1,42$ балів і $7,21 \pm 1,89$ балів відповідно ($p = 0,01$ та $p = 0,01$). Тест Шульте пацієнти з ГЛШ виконали за $48,24 \pm 8,01$ секунди, пацієнтам без ГЛШ знадобилося в середньому $44,13 \pm 8,9$ секунд ($p = 0,03$). Різний ступінь ГЛШ достовірно не впливав на показники когнітивних функцій ($p > 0,05$). Серед пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ когнітивні порушення за шкалою MMSE виявлено у 35 пацієнтів (59,32%), у пацієнтів без діастолічної дисфункції лише в 1 пацієнта (3,23%). Середній бал за шкалами MMSE та GPCOG у таких пацієнтів становив $26,19 \pm 1,2$ балів та $5,85 \pm 1,85$ балів відповідно, тоді як у порівнювальній групі – $28,03 \pm 0,91$ балів та $8,13 \pm 1,12$ балів ($p = 0,01$ для обох шкал). Достовірну різницю також виявлено між часом виконання проби Шульте – $48,94 \pm 7,62$ секунд у пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ проти $41,87 \pm 8,55$ секунд у пацієнтів з нормальною діастолічною функцією ЛШ ($p = 0,02$).

Проведено кореляційний аналіз зв'язків між результатами нейропсихологічних шкал та показниками ЕхоКГ. Виявлена обернена достовірна залежність між сумарним балом за шкалою MMSE та товщиною МШП ($r = -0,55$, $p = 0,01$), товщиною задньої стінки ЛШ ($r = -0,49$, $p = 0,01$) та ІММ ЛШ ($r = -0,40$, $p = 0,01$). Достовірної залежності між балами MMSE і розміром ЛП, КСР і КДР ЛШ в ході дослідження виявлено не було. Встановлено силу кореляційного зв'язку між сумою балів за шкалою GPCOG та структурними показниками серця, що характеризувалася достовірною оберненою залежністю між балами GPCOG та товщиною МШП ($r = -0,47$, $p = 0,01$), товщиною задньої стінки ЛШ ($r = -0,43$, $p = 0,01$), ІММ ЛШ ($r = -0,31$, $p = 0,01$). Натомість розмір ЛП, КСР та КДР ЛШ не корелювали з балами GPCOG. Констатована пряма достовірна залежність між часом виконання тесту Шульте і товщиною задньої стінки ЛШ ($r = 0,47$, $p = 0,01$), товщиною МШП ($r = 0,39$, $p = 0,01$) та ІММ ЛШ ($r = -0,40$, $p = 0,01$). Також виявлена достовірна обернена кореляційна залежність між діастолічною дисфункцією ЛШ та сумою балів за шкалами MMSE та GPCOG ($r = -0,63$ та $r = -0,58$ відповідно, $p = 0,001$ для обох шкал) та пряма залежність з часом виконання проби Шульте ($r = 0,39$, $p = 0,01$). Абсолютний ризик виникнення КП у пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ становить 59%, а у пацієнтів з ГЛШ – 54%.

Згідно з четвертим завданням, встановлено, що рівні середньодобових, середньоденних, середньонічних систолічного та діастолічного АТ достовірно не впливали на когнітивні функції у пацієнтів з АГ, як і підвищена варіабельність АТ ($p > 0,05$). Проте доведено, що ступінь зниження нічного АТ, а саме недостатнє або надмірне його зниження, має несприятливий вплив на когнітивні функції у пацієнтів з АГ. Найбільш виражені зміни виявлені у пацієнтів з надмірним зниженням нічного АТ (підгрупа hyper-dipper), їх середній бал тестування був достовірно нижчим

порівняно з середнім балом тестування пацієнтів підгрупи dipper (MMSE – $25,8 \pm 1,21$ балів проти $27,53 \pm 1,58$ балів; GPCOG – $5,67 \pm 1,76$ балів проти $7,58 \pm 1,48$ балів, тест Шульте – $52,53 \pm 9,84$ секунд проти $43,65 \pm 8,25$ секунд, $p < 0,05$ для усіх показників) та підгрупи non-dipper (MMSE – $25,8 \pm 1,21$ балів проти $26,6 \pm 1,01$ балів; GPCOG – $5,67 \pm 1,76$ балів проти $6,12 \pm 1,92$ балів, тест Шульте – $52,53 \pm 9,84$ секунд проти $46,7 \pm 7,42$ секунд, $p < 0,05$ для усіх показників).

Підтвердив отримані результати і кореляційний аналіз, який показав, що сума балів за шкалами MMSE і GPCOG прямо корелювала з профілем dipper ($r = 0,39$, $p = 0,01$ та $r = 0,32$, $p = 0,01$ відповідно), обернено – з профілем hyper-dipper ($r = -0,33$, $p = 0,01$ та $r = -0,27$, $p = 0,01$) та профілем non-dipper, хоча в останньому випадку коефіцієнт кореляції був статистично незначущим ($p = 0,18$ та $p = 0,23$). Час виконання завдань за таблицями Шульте прямо корелює з добовим профілем АТ типу hyper-dipper ($r = 0,32$, $p = 0,01$) та обернено з профілем типу dipper ($r = -0,26$, $p = 0,01$). Між профілем типу non-dipper та часом виконання тесту Шульте виявлено слабкий, статистично незначущий кореляційний зв'язок ($r = 0,02$, $p = 0,85$). Абсолютний ризик виникнення КП у пацієнтів з АГ та добовим профілем типу hyper-dipper є вищим і становить 73%, у пацієнтів з АГ та профілем типу non-dipper – 45%, тоді як у пацієнтів з профілем типу dipper – лише 21%.

Згідно з п'ятим завданням, ми встановили, що рівні АХЕ в еритроцитах та БуХЕ в сироватці крові можуть бути преклінічними маркерами когнітивних порушень у пацієнтів з АГ. Аналіз результатів засвідчив, що нижчий рівень АХЕ ер. асоціюється з когнітивними розладами. Сумарні бали за шкалами MMSE та GPCOG були істотно меншими у пацієнтів з нижчими рівнями АХЕ ер. ($26,60 \pm 0,52$ балів проти $28,00 \pm 0,67$ балів, $p = 0,01$; $6,30 \pm 0,95$ балів проти $7,60 \pm 0,84$ балів, $p = 0,04$), а час виконання завдань за таблицями Шульте був більшим ($47,00 \pm 3,55$ секунд проти $41,24 \pm 2,13$ секунд, $p = 0,03$). Підтвердив отримані результати і кореляційний аналіз, який доводить, що рівень АХЕ ер. прямо корелює з сумою балів за шкалами MMSE ($r = 0,71$, $p = 0,001$) і GPCOG ($r = 0,53$, $p = 0,01$) та обернено – з часом виконання завдань за таблицями Шульте ($r = -0,76$, $p = 0,001$).

Вираженість когнітивних порушень також істотно залежала від рівнів БуХЕ: сумарні бали за шкалами MMSE та GPCOG були меншими у пацієнтів з рівнем БуХЕ нижче медіани ($26,80 \pm 0,63$ балів проти $27,80 \pm 0,92$, $p = 0,01$; $6,80 \pm 1,14$ балів проти $7,10 \pm 1,10$ балів, $p = 0,56$), а час виконання тесту Шульте був більшим ($45,90 \pm 3,50$ секунд, проти $42,34 \pm 4,03$ секунд, $p = 0,04$). Нами встановлені позитивні високодостовірні кореляції рівня БуХЕ з балами за шкалою MMSE ($r = 0,54$, $p = 0,01$) та часом виконання тесту Шульте ($r = -0,41$, $p = 0,05$). Крім того виявлено, що вміст БуХЕ істотно корелював із показниками АМАТ: встановлений прямий кореляційний зв'язок з середньодобовими систолічним АТ ($r = 0,51$, $p = 0,01$) та діастолічним АТ ($r = 0,46$, $p = 0,02$), середньоденними систолічним АТ ($r = 0,48$, $p = 0,01$) та діастолічним АТ ($r = 0,44$, $p = 0,03$) та середньонічними систолічним АТ ($r = 0,55$, $p = 0,01$) та діастолічним АТ ($r = 0,46$, $p = 0,02$). Рівні БуХЕ достовірно ($p < 0,05$) впливали на середньодобові, середньоденні та середньонічні значення АТ. Таким чином, підвищення рівнів БуХЕ також може асоціюватись із АГ.

Відповідно до шостого завдання, ми встановили, що комплексна антигіпертензивна терапія, яка включала блокатори РААС у комбінації з БКК, дала змогу нормалізувати АТ до цільового рівня, досягнути вираженого покращення суб'єктивного стану та показників когнітивних функцій. Результати повторного нейропсихологічного тестування пацієнтів продемонстрували достовірне зростання показників MMSE на 3,66% ($p = 0,03$) після проведеного лікування порівняно з вихідними показниками ($26,68 \pm 0,79$ балів проти $25,71 \pm 0,46$ балів відповідно). Найкраща істотна динаміка показників відмічалась у доменах «відтворення слів» ($1,9 \pm 0,65$ балів проти $1,74 \pm 0,58$ балів, $p = 0,03$), «увага та рахунок» ($3,29 \pm 0,59$ балів проти $3,13 \pm 0,56$ балів, $p = 0,03$) та «повторення скоромовки» ($0,68 \pm 0,48$ балів проти $0,45 \pm 0,51$ балів, $p = 0,01$). Покращення результатів спостерігалось у субтестах «орієнтування в часі», «написання речення» та «відтворення малюнка», проте показники не досягли істотної різниці ($p > 0,05$). Сумарний бал за шкалою GPCOG збільшився на 22,24% ($p = 0,01$) і становив $5,84 \pm 1,34$ балів після лікування проти $4,87 \pm 1,23$ балів до лікування. Достовірно зросли результати субтесту малювання годинника ($1,32 \pm 0,7$ балів проти $1,03 \pm 0,71$ балів, $p = 0,01$) та показники короткотривалої пам'яті ($1,68 \pm 0,94$ балів проти $1,13 \pm 0,92$ балів, $p = 0,01$). При контрольному виконанні тесту Шульте пацієнти витратили на 14,39 % менше часу порівняно з вихідними результатами ($44,24 \pm 4,3$ секунд після лікування проти $52,16 \pm 5,85$ секунд до лікування, $p = 0,001$).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі отримано нові науково обґрунтовані результати, що вирішують актуальне науково-практичне завдання сучасної кардіології: вдосконалення діагностики та лікування пацієнтів з АГ з урахуванням стану їх когнітивних функцій шляхом вивчення факторів ризику, структурно-функціонального стану ЛШ, особливостей добового профілю АТ та можливостей антигіпертензивної терапії у профілактиці та лікуванні вказаних порушень.

1. Серед пацієнтів з АГ I-II стадії, 2-3 ступенів когнітивні порушення виявлені у 36 пацієнтів (40%). Фактори ризику, що достовірно негативно впливали на когнітивні функції: вік (більше 50 років) пацієнтів ($p = 0,001$), тривалість АГ (більше 10 років) ($p = 0,001$), надмірна маса тіла та ожиріння ($p = 0,004$), зниження ШКФ ($p = 0,01$), куріння ($p = 0,03$) та підвищені рівні ЗХС, ХС ЛПНГ, ХС ЛПДНГ, а також ТГ ($p = 0,001$ для всіх показників ліпідного профілю).

2. Аналіз кореляцій між когнітивними порушеннями та виявленими факторами ризику продемонстрував, що когнітивні функції знижувались у міру збільшення тривалості АГ ($r = -0,69$, $p = 0,001$ для MMSE; $r = -0,67$, $p = 0,001$ для GPCOG; $r = 0,44$, $p = 0,01$ для тесту Шульте) та віку пацієнтів ($r = -0,48$, $p = 0,01$ для MMSE; $r = -0,46$, $p = 0,01$ для GPCOG; $r = 0,31$, $p = 0,02$ для тесту Шульте). КП також достовірно асоціювалися з підвищеним ІМТ ($r = -0,45$, $p = 0,01$ для MMSE; $r = -0,44$, $p = 0,01$ для GPCOG), чоловічою статтю ($r = -0,22$, $p = 0,03$ для MMSE), курінням ($r = -0,26$, $p = 0,04$ для MMSE), високими рівнями ЗХС ($r = -0,70$, $p = 0,001$ для MMSE; $r = -0,64$, $p = 0,001$ для GPCOG; $r = 0,40$, $p = 0,01$ для тесту Шульте),

ХС ЛПНГ ($r = -0,69$, $p = 0,001$ для MMSE; $r = -0,61$, $p = 0,001$ для GPCOG; $r = 0,37$, $p = 0,01$ для тесту Шульте) та ХС ЛПДНГ ($r = -0,49$, $p = 0,01$ для MMSE; $r = -0,46$, $p = 0,01$ для GPCOG; $r = 0,33$, $p = 0,01$ для тесту Шульте), ТГ ($r = -0,35$, $p = 0,01$ для MMSE).

3. У пацієнтів з АГ та гіпертрофією ЛШ істотно частіше виявляли когнітивні розлади (48,08% проти 28,95%, $p < 0,05$). Сума балів за нейропсихологічними шкалами у таких пацієнтів достовірно обернено корелювала з ІММЛШ ($r = -0,40$, $p = 0,01$), товщиною МШП ($r = -0,55$, $p = 0,01$), товщиною задньої стінки ЛШ ($r = -0,49$, $p = 0,01$). Серед пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ когнітивні порушення були виявлені у 59,32% проти 3,23% у пацієнтів без її наявності ($p < 0,05$). Виявлена достовірна обернена кореляційна залежність між діастолічною дисфункцією ЛШ та сумою балів за шкалами MMSE та GPCOG ($r = -0,63$ та $r = -0,58$ відповідно, $p = 0,001$ для обох шкал) та пряма залежність з часом виконання тесту Шульте ($r = 0,39$, $p = 0,01$).

4. Когнітивні розлади діагностували у 17,65% ($n = 6$) пацієнтів з підгрупи dipper, у 45% ($n = 18$) пацієнтів з підгрупи non-dipper та у 73,33% ($n = 11$) пацієнтів з підгрупи hyper-dipper. Найгірші результати були у пацієнтів з підгрупи hyper-dipper; їх середній бал становив $25,8 \pm 1,21$ і був достовірно нижчим порівняно з середнім балом пацієнтів з підгрупи dipper ($27,53 \pm 1,58$ балів, $p = 0,01$) та підгрупи non-dipper ($26,6 \pm 1,01$ балів, $p = 0,04$). Сума балів за шкалами MMSE і GPCOG прямо корелювала з профілем dipper ($r = 0,39$, $p = 0,01$ та $r = 0,32$, $p = 0,01$ відповідно) і обернено – з профілем hyper-dipper ($r = -0,33$, $p = 0,01$ та $r = -0,27$, $p = 0,01$).

5. Нижчі рівні АХЕ в еритроцитах та БуХЕ у сироватці пацієнтів з АГ асоціюються із значним погіршенням когнітивних функцій. У пацієнтів з нижчими рівнями АХЕ ер. та БуХЕ сумарні бали за шкалами MMSE та GPCOG були істотно меншими ($p = 0,01$ та $p = 0,04$), а час виконання завдань за таблицями Шульте – більшим ($p = 0,03$ та $p = 0,04$). Рівні АХЕ ер. та БуХЕ прямо корелювали з сумою балів за шкалами MMSE ($r = 0,71$, $p = 0,001$; $r = 0,54$, $p = 0,01$) і GPCOG ($r = 0,53$, $p = 0,01$) та обернено – з часом виконання завдань за таблицями Шульте ($r = -0,76$, $p = 0,001$; $r = -0,41$, $p = 0,05$).

6. Комплексна антигіпертензивна терапія, яка включала блокатори РААС (периндоприл, валсартан) у комбінації з БКК (амлодипін) протягом 12 тижнів лікування дала змогу нормалізувати АТ до цільового рівня, досягнути вираженого покращення суб'єктивного стану та показників когнітивних функцій, що підтверджено достовірним зростанням результатів нейропсихологічних тестувань: MMSE на 3,66% ($26,68 \pm 0,79$ балів проти $25,71 \pm 0,46$ балів, $p = 0,03$); GPCOG на 22,24% ($5,84 \pm 1,34$ балів проти $4,87 \pm 1,23$ балів, $p = 0,01$); при контрольному виконанні тесту Шульте пацієнти витратили на 14,39% менше часу ($44,24 \pm 4,3$ секунд проти $52,16 \pm 5,85$ секунд, $p = 0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для зниження ризику виникнення когнітивних порушень пацієнтам з АГ рекомендована своєчасна корекція факторів ризику, а саме: нормалізація

артеріального тиску та маси тіла, зниження рівнів загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької густини та тригліцеридів, відмова від куріння.

2. Для визначення ймовірності появи когнітивних розладів у пацієнтів з АГ лікарям терапевтичного профілю рекомендовано використовувати розроблену шкалу прогнозування виникнення когнітивних порушень (див. табл. 2).

3. Для запобігання прогресуванню та виникненню когнітивних порушень пацієнтів з АГ та підвищеним ІММ ЛШ (≥ 95 г/м² для жінок та ≥ 115 г/м² для чоловіків), діастолічною дисфункцією I типу ($E/A < 1$), з порушенням добовим профілем АТ (non-dipper та hyper-dipper) необхідно виокремлювати у групу ризику.

4. Блокатори РААС, зокрема БРА (валсартан) та ІАПФ (периндоприл) у комбінації з БКК (амлодипіном) рекомендовано використовувати в клінічній практиці для лікування пацієнтів з АГ та когнітивними порушеннями, оскільки нормалізація АТ на фоні прийому вказаної антигіпертензивної терапії дає змогу досягнути вираженого покращення суб'єктивного стану пацієнтів та показників їх когнітивних функцій.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Скибчик В.А., Пелешко О.С. Вплив надмірної маси тіла на розвиток когнітивних порушень у хворих з гіпертонічною хворобою. *Артеріальна гіпертензія*. 2019. №1(63). С. 11-15. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

2. Скибчик В.А., Пелешко О.С. Добовий профіль артеріального тиску та когнітивні порушення. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2019. №1(37). С. 129-131. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

3. Skybchyk V., Peleshko O. Role of the modifiable risk factors in the development of cognitive impairment in hypertensive patients. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. №9(10). С. 143-152. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

4. Skybchyk V., Pylypiv O. Possibilities of antihypertensive therapy in correction of cognitive impairment in hypertensive patients. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. №10(1). С. 150-157. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

5. Скибчик В.А., Пилипів О.С. Роль факторів ризику у розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *Український медичний часопис*. 2020. №1 (135) Т.2 – І/ІІ. С. 1-3. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

6. Скибчик В.А., Пилипів О.С. Ефективність антигіпертензивної терапії в корекції когнітивних порушень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *Артеріальна гіпертензія*. 2020. №1(13). С. 5-9. (Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).

7. Скибчик В.А., Пелешко О.С. Когнітивні розлади у пацієнтів з артеріальною гіпертензією: огляд літератури та власний досвід. *Український медичний часопис*. 2019. №3(2) (131) – V/VI. С. 17-20. (Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів).

8. Пелешко О.С., Скибчик В.А. Роль чинників ризику у розвитку когнітивних порушень у хворих з артеріальною гіпертензією. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, диспансеризації та реабілітації в практиці сімейного лікаря». 22-23 лютого 2018 р., Тернопіль. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2018. №2. С. 270-271. (Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготувала тези до друку).

9. Скибчик В.А., Пилипів О.С. Оцінка когнітивних порушень у хворих з артеріальною гіпертензією: основні чинники ризику. Матеріали 87-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині». 22-23 березня 2018 р., Івано-Франківськ, 2018. С. 54. (Здобувач здійснила набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів, підготувала тези до друку).

10. Пелешко О.С. Проблема когнітивних порушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Матеріали конференції «The third international scientific congress of scientists of Europe and Asia». 19-20 квітня 2018 р., Відень, 2018. С. 420-425. (Здобувач здійснила набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала тези до друку).

11. Пелешко О.С., Скибчик В.А. Вплив артеріальної гіпертензії на когнітивні функції. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «European biomedical young scientist conference NMAPE». 19-21 квітня 2018 р., Київ, 2018. С. 90-91. (Здобувач здійснила набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала тези до друку).

12. Скибчик В.А., Пелешко О.С. Вплив ожиріння на розвиток когнітивних порушень у хворих з гіпертонічною хворобою. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів». 11-12 жовтня 2018 р., Тернопіль, 2018. С. 57-58. (Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала тези до друку).

13. Пелешко О.С. Добовий профіль артеріального тиску та розвиток когнітивних порушень. Матеріали науково-практичної конференції «Science and technology of present time: priority development directions of Ukraine and Poland». 19-20 жовтня 2018 р., Wolomin, Rebudlic of Poland, 2018. С. 78-79. *(Здобувач здійснила набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала тези до друку).*

14. Пелешко О.С. Когнітивні розлади у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Матеріали науково-практичної конференції «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик». 6-7 червня 2019 р., Київ, 2019. С. 46-47. *(Здобувач здійснила набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала тези до друку).*

15. Скибчик В.А., Пелешко О.С. Особливості когнітивних функцій у хворих з гіпертонічною хворобою та підвищеним індексом маси тіла. Матеріали ХХ Національного конгресу кардіологів України. 25-27 вересня 2019 р., Київ. *Український кардіологічний журнал*. 2019; 1(додаток). С. 19-20. *(Здобувач здійснила набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала тези до друку).*

АНОТАЦІЯ

Пилипів О.С. Особливості перебігу та лікування артеріальної гіпертензії з когнітивними порушеннями залежно від факторів ризику та ураження органів-мішеней. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності ранньої діагностики когнітивних порушень у хворих на АГ шляхом вивчення факторів ризику, особливостей добового профілю артеріального тиску, структурно-функціонального стану серця, рівнів холінестераз та впливу антигіпертензивної терапії при вказаних розладах.

Визначені основні фактори ризику, які впливають на погіршення когнітивних функцій у пацієнтів з АГ. З'ясовано, що факторами ризику, які достовірно негативно впливають на когнітивні функції є вік пацієнтів, тривалість АГ, надмірна маса тіла та ожиріння, зниження ШКФ, куріння, а також підвищені рівні ЗХС, ХС ЛПНГ, ХС ЛПДНГ, ТГ. Встановлено, що структурно-функціональні зміни ЛШ, а саме ГЛШ та діастолічна дисфункція ЛШ І типу істотно асоціюються з когнітивними розладами. Досліджено стан когнітивних функцій залежно від ступеня нічного зниження АТ. Зокрема встановлено, що недостатнє або надмірне зниження АТ вночі достовірно пов'язане з гіршими показниками когнітивних тестів у пацієнтів з АГ. Доведено, що низькі рівні ацетилхолінестерази в еритроцитах та бутирилхолінестерази в сироватці крові можуть бути преклінічними маркерами КП. З'ясовано, що нормалізація АТ на фоні прийому ефективної антигіпертензивної терапії, що включала комбінацію блокаторів РААС з БКК, дає змогу досягнути значного покращення суб'єктивного

стану пацієнтів та показників когнітивних функцій, що підтверджено достовірним покращенням результатів нейропсихологічних тестувань.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, когнітивні порушення, деменція, нейропсихологічне тестування, добовий профіль артеріального тиску, гіпертрофія лівого шлуночка, холінестеразна активність, антигіпертензивна терапія.

АННОТАЦИЯ

Пылыпив О.С. Особенности течения и лечения артериальной гипертензии с когнитивными нарушениями в зависимости от факторов риска и поражения органов-мишеней. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - кардиология. - Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2020.

Диссертационная работа посвящена повышению эффективности ранней диагностики когнитивных нарушений (КН) у больных артериальной гипертензией (АГ) путем изучения факторов риска, особенностей суточного профиля артериального давления (АД), структурно-функционального состояния сердца, уровней холинэстераз и влияния антигипертензивной терапии при указанных расстройствах.

Определены основные факторы риска, влияющие на ухудшение когнитивных функций у пациентов с АГ. Дополнены научные данные о влиянии структурно-функциональных изменений левых отделов сердца на когнитивные функции. Проанализированы особенности когнитивных функций в зависимости от степени ночного снижения АД. Доказано, что низкие уровни ацетилхолинэстеразы в эритроцитах и бутирилхолинэстеразы в сыворотке крови могут быть преклиническими маркерами КН у пациентов с АГ. Получены данные, что нормализация АД на фоне приема эффективной антигипертензивной терапии позволяет достичь значительного улучшения субъективного состояния пациентов и показателей когнитивных функций, что подтверждается достоверным улучшением результатов нейропсихологических тестов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, деменция, нейропсихологическое тестирование, суточный профиль артериального давления, гипертрофия левого желудочка, холинэстеразная активность, антигипертензивная терапия.

ANNOTATION

Pylypiv O.S. Peculiarities of the course and treatment of arterial hypertension with cognitive impairment depending on risk factors and target organ damage. – The Manuscript.

The dissertation for the scientific degree of the candidate of medical sciences in specialty 14.01.11 – Cardiology. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

The aim of the study was to increase the effectiveness of early diagnosis of cognitive impairment (CI) in hypertensive patients by studying risk factors, peculiarities of the daily blood pressure profile, structural and functional state of the heart, blood cholinesterase levels and evaluate the impact of antihypertensive therapy in these disorders.

The study included 90 patients with stage 1 and stage 2 hypertension of 2-3 degrees, who were divided into two groups: 1-st group – 36 patients (40,0%) with CI, 2-nd group – 54 patients (60,0%) with normal cognitive functions. The average age of patients with hypertension was $49,66 \pm 8,74$ years old. The average course of the disease was $7,7 \pm 3,9$ years. The comparison group consisted of 46 healthy individuals with normal blood pressure levels and without hypertension in anamnesis (the average age – $41,91 \pm 7,85$ years old). The group for determining the dynamics of cognitive indices during 12 weeks of antihypertensive therapy consisted of 31 patients with moderate CI, detected on the MMSE scale.

The study added the scientific data that high blood pressure is a significant independent risk factor for cognitive impairment. Patients with hypertension scored significantly less on the MMSE scale ($26,82 \pm 1,41$ scores vs. $28,89 \pm 0,82$ scores, $p = 0,001$) and GPCOG ($6,63 \pm 1,88$ scores vs. $8,35 \pm 0,71$ scores, $p = 0,001$) compared with almost healthy individuals and spent more time on performing Schulte test ($46,51 \pm 8,59$ seconds vs. $36,69 \pm 6,77$ seconds, $p = 0,001$).

Cognitive impairment were detected in 36 patients (40%) among the examined hypertensive patients; it means that the total score of MMSE was 24-26 scores (the norm is 27-30 scores). It was found that risk factors that significantly negatively affected cognitive functions were age of patients, duration of hypertension, overweight and obesity, decreased glomerular filtration rate, smoking and elevated levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol), very little density lipoprotein cholesterol (VLDL cholesterol) and triglycerides (TG).

The diagnostic value of cholinesterase in hypertensive patients and the need to diagnose cognitive impairment in the case of their content decrease in the blood were first detected. Low levels of acetylcholinesterase in erythrocytes (AChE) and butyrylcholinesterase (BuChE) were associated with a significant deterioration in cognitive functions. The total score on the MMSE scale was significantly lower in patients with lower levels of AChE and BuChE ($26,60 \pm 0,52$ scores vs. $28,00 \pm 0,67$ scores, $p = 0,01$ and $26,80 \pm 0,63$ scores vs. $27,80 \pm 0,92$, $p = 0,01$, respectively). The total score was significantly different on the GPCOG scale in patients with lower levels of AChE ($6,30 \pm 0,95$ scores vs. $7,60 \pm 0,84$ scores, $p = 0,04$). Instead, the time to complete the tasks according to the Schulte tables was longer ($47,00 \pm 3,55$ seconds vs. $41,24 \pm 2,13$ seconds, $p = 0,03$ and $45,90 \pm 3,50$ seconds, vs. $42,34 \pm 4,03$ seconds, $p = 0,04$, respectively). The correlation analysis confirmed the results, which showed that the levels of AChE and BuChE directly correlate with the sum of scores on the MMSE scales ($r = 0,71$, $p = 0,001$ and $r = 0,54$, $p = 0,01$, respectively) and GPCOG ($r = 0,53$, $p = 0,01$) and vice versa - with the time of tasks according to the Schulte tables ($r = -0,76$, $p = 0,001$ and $r = -0,41$, $p = 0,05$, respectively).

Data were first obtained that structural and functional changes in the left ventricle, namely left ventricular hypertrophy (LVH) and diastolic dysfunction of the left ventricle significantly affect cognitive decline in hypertensive patients. Among hypertensive patients diagnosed with LVH, cognitive impairment were found in 25 patients (48,08%). For

comparison, the number of patients with cognitive impairment was 11 (28,9%) among hypertensive patients without LVH. The average score on the MMSE scale in patients with LVH was $26,44 \pm 1,29$ scores, on the GPCOG scale – $6,21 \pm 1,76$ scores, while in patients without LVH it was $27,34 \pm 1,42$ scores and $7,21 \pm 1,89$ scores, respectively ($p = 0,01$ and $p = 0,01$). Patients with LVH performed the Schulte test in $48,24 \pm 8,01$ seconds, patients without LVH performed it $44,13 \pm 8,9$ seconds ($p = 0,03$) on the average. Different degrees of hypertrophy did not significantly affect the indices of cognitive function ($p > 0,05$). In the group of individuals with diastolic dysfunction of the left ventricle in the analysis of neuropsychological scales it was revealed significant changes in cognitive function, in particular, the average score on the MMSE and GPCOG scales in such patients was $26,19 \pm 1,2$ scores and $5,85 \pm 1,85$ scores, while in comparison group it was $28,03 \pm 0,91$ scores and $8,13 \pm 1,12$ scores ($p = 0,01$ for both scales). A significant difference was also found between the time of Schulte test – $48,94 \pm 7,62$ seconds in patients with diastolic dysfunction of the left ventricle vs. $41,87 \pm 8,55$ seconds in patients with normal diastolic function of the left ventricle ($p = 0,02$).

It was first found out that ABPM indices, namely the daily BP profile, were significantly associated with worse cognitive test scores in patients with hypertension. Cognitive impairment on the MMSE scale were diagnosed in 17,65% ($n = 6$) of dipper patients, in 45% ($n = 18$) of non-dipper patients and in 73,33% ($n = 11$) of hyper-dipper patients. The sum of scores on the MMSE and GPCOG scales directly correlated with the dipper profile ($r = 0,39$, $p = 0,01$ and $r = 0,32$, $p = 0,01$, respectively), conversely - with the hyper-dipper profile ($r = -0,33$, $p = 0,01$ and $r = -0,27$, $p = 0,01$) and the non-dipper profile, although in the latter case the correlation coefficient was statistically insignificant ($p = 0,18$ and $p = 0,23$). The time of execution of tasks according to Schulte tables directly correlated with the daily profile of hyper-dipper type ($r = 0,32$, $p = 0,01$) and conversely with the profile of dipper type ($r = -0,26$, $p = 0,01$). A weak statistically insignificant correlation was found between the non-dipper profile and the time of the execution of Schulte test ($r = 0,02$, $p = 0,85$). The absolute risk of low values of MMSE indices in patients with hypertension and daily hyper-dipper profile was higher and made up 73%, in patients with hypertension and the non-dipper profile, made up 45%, while in patients with the dipper profile it was 21%.

The dynamics of cognitive indices under the influence of combined antihypertensive therapy with renin-angiotensin-aldosterone system blockers in combination with calcium channel blockers have been analyzed. The effectiveness of antihypertensive treatment was evidenced by a significant decrease in systolic and diastolic blood pressure by 26,33% and 26,57%, respectively. The results of repeated neuropsychological testing of patients showed a significant increase in MMSE indices by 3,66% ($p = 0,03$), GPCOG - by 22,24% ($p = 0,01$). While performing checkup Schulte test, patients spent 14,39% less time compared to initial results.

Key words: arterial hypertension, cognitive impairment, dementia, neuropsychological testing, daily blood pressure profile, left ventricular hypertrophy, cholinesterase activity, antihypertensive therapy.

Перелік умовних позначень, скорочень і термінів

АГ	– артеріальна гіпертензія
АМАТ	– амбулаторне моніторування артеріального тиску
АТ	– артеріальний тиск
АХЕ	– ацетилхолінестераза
БКК	– блокатори кальцієвих каналів
БРА	– блокатори рецепторів ангіотензину II
БуХЕ	– бутирилхолінестераза
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка
ЕКГ	– електрокардіографія
ЕхоКГ	– ехокардіографія
ЗХС	– загальний холестерин
іАПФ	– інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	– індекс маси тіла
КВ	– коефіцієнт варіації
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
КП	– когнітивні порушення
КСР	– кінцево-систолічний розмір
ЛШ	– лівий шлуночок
ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
ТГ	– тригліцериди
ТЗСЛШ	– товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перетинки
ФВ ЛШ	– фракція викиду лівого шлуночка
ХС ЛПВГ	– холестерин ліпопротеїнів високої густини
ХС ЛПНГ	– холестерин ліпопротеїнів низької густини
ХС ЛПДНГ	– холестерин ліпопротеїнів дуже низької густини
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
GPCOG	– The General Practitioner assessment of Cognition
MMSE	– Mini Mental State Examination
dipper	– фізіологічне зниження артеріального тиску в нічний час
non-dipper	– недостатнє зниження артеріального тиску в нічний час
hyper-dipper	– надмірне зниження артеріального тиску в нічний час
night-peaker	– підвищення артеріального тиску в нічний час

Підписано до друку 13.08.20
Формат 60х84/16. Папір офсетний.
Друк на різнографі. Зам. №13/08-1
Ум. друк. арк. 0,9
Наклад 100 прим.

Видавництво “Галич-Прес”
Видавець ФОП Король І.В.
м. Львів, вул. Гнатюка, 17
Ел. пошта: lvivprint@ukr.net. Тел. 096-59-88-924
Свідоцтво ДК №5353 від 24.05.2017 р.