

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

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ПИЛИПІВ ОЛЕСЯ СЕРГІЙВНА

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

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

14.01.11 – кардіологія

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ О.С. Пилипів

Науковий керівник:

Скибчик Василь Антонович,
доктор медичних наук, професор

Львів – 2020

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.11 «Кардіологія» (222 – медицина). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

Актуальність проблеми артеріальної гіпертензії (АГ) зумовлена не тільки великою поширеністю, але й чисельними ускладненнями, до яких призводить підвищений артеріальний тиск (АТ), у тому числі і до розвитку деменції. 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 у клінічній практиці лікарі констатують його ушкодження уже на етапі виникнення ускладнень. Порушення когнітивних функцій істотно впливають на якість життя пацієнтів, знижують здатність до навчання, надбання нових знань та навиків і змушують змінювати звичний уклад життя та часто припиняти або знижувати професійну діяльність. Поширеність когнітивних порушень (КП) у пацієнтів з АГ, відсутність стандартів їх діагностики та скринінгу на прийомі у лікаря, а також високий відсоток інвалідизації визначають актуальність цієї проблеми.

Метою дослідження було підвищити ефективність ранньої діагностики КП у хворих на АГ шляхом вивчення факторів ризику, особливостей добового профілю артеріального тиску, структурно-функціонального стану серця, рівнів холінестераз у крові та з'ясувати вплив антигіпертензивної терапії при вказаних розладах.

Завданнями дослідження було з'ясувати стан когнітивних функцій у пацієнтів з АГ, встановити можливий зв'язок КП з клініко-демографічними, лабораторними та гемодинамічними показниками і виділити основні фактори ризику розвитку вказаних порушень; визначити кореляції між когнітивними розладами та виявленими чинниками ризику у пацієнтів з АГ; дослідити структурно-

функціональні зміни міокарда лівого шлуночка у хворих на АГ та їх можливий взаємозв'язок з когнітивними розладами; визначити показники когнітивних функцій при різних варіантах добового профілю АТ та вивчити кореляційні взаємозв'язки між ними; з'ясувати роль холінестеразної активності у виникненні КП у пацієнтів з АГ; встановити ефективність антигіпертензивної терапії у пацієнтів з АГ щодо запобігання прогресуванню когнітивних розладів.

Об'єктом дослідження була есенціальна артеріальна гіпертензія з когнітивними порушеннями. Предмет дослідження – показники когнітивних функцій у пацієнтів із АГ; клініко-демографічні дані та лабораторні показники у пацієнтів з АГ; структурно-функціональний стан ЛШ; добовий профіль АТ; рівень холінестераз у крові; клінічна ефективність і безпечність антигіпертензивної терапії. Застосовані методи: загальноклінічні, нейропсихологічне тестування (MMSE, GPCOG, тест Шульте), стандартні загальноклінічні, біохімічні показники (ліпідний спектр крові, глюкоза крові, креатинін з розрахунком ШКФ, електроліти), колориметричні (рівень холінестераз крові), інструментальні (ЕКГ в 12 відведеннях, амбулаторне моніторування АТ (АМАТ), ЕхоКГ у В-, Д-режимах), а також статистичні (параметричні та непараметричні).

У дослідження було включено 90 пацієнтів з АГ I-II стадій, 2-3 ступенів, з яких сформовано дві групи: 1 група – 36 пацієнтів (40,0%) з КП, 2 група – 54 особи (60,0%) з нормальними когнітивними показниками. Середній вік пацієнтів з АГ становив $(49,66 \pm 8,74)$ років. Середня тривалість захворювання становила $(7,7 \pm 3,9)$ років. Групу порівняння склали 46 практично здорових осіб з нормальними рівнями АТ та без наявності АГ в анамнезі (середній вік $(41,91 \pm 7,85)$ років). Групу осіб, для визначення динаміки когнітивних показників упродовж 12 тижнів антигіпертензивної терапії, склав 31 пацієнт з помірними КП, виявленими за шкалою MMSE.

У результаті дослідження доповнено наукові дані про те, що підвищений АТ є значущим самостійним фактором ризику виникнення когнітивних порушень. Пацієнти з АГ набрали достовірно меншу суму балів порівняно з практично здоровими особами 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, ($p = 0,001$), а також 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 помірні КП виявлені у 36 осіб (40%), тобто сумарний бал MMSE у них становив 24-26 балів (норма – 27-30 балів). Когнітивні порушення у пацієнтів з АГ характеризувалися гіршими показниками пам'яті, лічильних та виконавчих функцій.

З'ясовано, що факторами ризику, які достовірно негативно впливали на когнітивні функції, були вік пацієнтів ($p = 0,001$), тривалість АГ ($p = 0,001$), надмірна маса тіла та ожиріння ($p = 0,004$), зниження ШКФ ($p = 0,01$), куріння ($p = 0,03$), а також підвищені рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ) включно з тригліцеридами (ТГ) ($p = 0,001$ для всіх показників ліпідного профілю).

Аналіз кореляційних взаємозв'язків показав, що когнітивні функції знижувались у 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 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) та високими показниками 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).

Досліджено вплив окремих чинників на ризик виникнення КП за шкалою MMSE у хворих на АГ. Зокрема, він пов'язаний із віком пацієнтів понад 50 років ($OR = 5,95 \pm 0,28$, при 95% CI [3,4-8,5]), тривалістю АГ більше 10 років ($OR = 7,82 \pm 0,22$, при 95% CI [5,78-10,85]) та дисліпідемією ($OR = 5,97 \pm 0,36$, при

95% CI [3,32-8,61]). Ризик виникнення КП у чоловіків є на 42% вищим, ніж у жінок (OR = 1,42 ± 0,32, при 95% CI [0,18-2,65]); наявність надмірної маси тіла збільшує ризик виникнення КП на 51% (OR = 1,51 ± 0,29, при 95% CI [0,25-2,76]), ожиріння, у свою чергу – у 5,67 разів (OR = 5,67 ± 0,13, при 95% CI [4,17-7,16]). Фактор куріння збільшує ризик появи КП у 2,58 разів (OR = 2,58 ± 0,25, при 95% CI [1-4,15]).

Вперше виявлено діагностичне значення визначення рівнів холінестераз у пацієнтів з АГ та доцільність діагностики когнітивних розладів у разі зниження їх вмісту в крові. Низькі рівні ацетилхолінестерази в еритроцитах (АХЕ ер.) та бутирилхолінестерази (БуХЕ) у сироватці крові асоціювалися з істотним погіршенням когнітивних функцій. Сумарний бал за шкалою MMSE був істотно меншими у пацієнтів з нижчими рівнями АХЕ ер. та БуХЕ – (26,60 ± 0,52) балів проти (28,00 ± 0,67) балів, $p = 0,01$ та (26,80 ± 0,63) балів проти (27,80 ± 0,92), $p = 0,01$ відповідно). Достовірно відрізнявся загальний бал і за шкалою GPCOG у пацієнтів з нижчим рівнем АХЕ ер. ((6,30 ± 0,95) балів проти (7,60 ± 0,84) балів, $p = 0,04$). Натомість, час виконання завдань за таблицями Шульте був більшим – (47,00 ± 3,55) секунд проти (41,24 ± 2,13) секунд, $p = 0,03$ та (45,90 ± 3,50) секунд, проти (42,34 ± 4,03) секунд, $p = 0,04$, відповідно. Отримані результати були підтверджені і кореляційним аналізом, який показав, що рівні АХЕ ер. та БуХЕ прямо корелюють з сумою балів за шкалами MMSE ($r = 0,71$, $p = 0,001$ та $r = 0,54$, $p = 0,01$ відповідно) і GPCOG ($r = 0,53$, $p = 0,01$) та обернено – з часом виконання завдань за таблицями Шульте ($r = -0,76$, $p = 0,001$ та $r = -0,41$, $p = 0,05$ відповідно). Крім того виявлено, що вміст БуХЕ істотно корелював з показниками АМАТ: був встановлений прямий кореляційний зв'язок з середньодобовим систолічним АТ ($r = 0,51$, $p = 0,01$) та діастолічним АТ ($r = 0,46$, $p = 0,02$), середньоденними систолічним АТ ($r = 0,48$, $p = 0,01$), а також діастолічним АТ ($r = 0,44$, $p = 0,03$) та середньонічними систолічним АТ ($r = 0,55$, $p = 0,01$) та діастолічним АТ ($r = 0,46$, $p = 0,02$).

Доповнено наукові дані про те, що структурно-функціональні зміни лівого шлуночка (ЛШ), а саме гіпертрофія ЛШ (ГЛШ) та діастолічна дисфункція ЛШ істотно асоціюються з когнітивними розладами у пацієнтів з АГ. 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 гіпертрофії ЛШ достовірно не впливав на показники когнітивних функцій ($p > 0,05$). У групі осіб з діастолічною дисфункцією ЛШ при аналізі нейропсихологічних шкал виявлено достовірні зміни показників когнітивних функцій, зокрема середній бал за шкалами MMSE та GPCOG у цих пацієнтів становив $(26,19 \pm 1,2)$ балів та $(5,85 \pm 1,85)$ балів, 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 ($p = 0,02$).

Вперше з'ясовано, що показники АМАТ, а саме добовий профіль АТ, достовірно пов'язані з гіршими показниками когнітивних тестів у пацієнтів з АГ. Когнітивні розлади за шкалою MMSE діагностували у 17,65% ($n = 6$) пацієнтів з добовим профілем АТ dipper, у 45% ($n = 18$) пацієнтів з профілем АТ non-dipper та у 73,33% ($n = 11$) пацієнтів з профілем АТ hyper-dipper. 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 корелював з добовим профілем АТ типу hyper-dipper ($r = 0,32$, $p = 0,002$) 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 низьких значень показника MMSE у пацієнтів з АГ та добовим профілем типу

hyper-dipper був вищим і становив 73%, а у пацієнтів з АГ та профілем типу non-dipper – 45%, тоді як у пацієнтів з профілем типу dipper – лише 21%.

З'ясовано динаміку когнітивних показників під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії, яка включала блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у поєднанні з блокатором кальцієвих каналів. Про ефективність антигіпертензивного лікування свідчило достовірне зниження систолічного і діастолічного АТ на 26,33% та 26,57% відповідно. Результати повторного нейропсихологічного тестування пацієнтів продемонстрували достовірне зростання показників MMSE на 3,66% ($p = 0,03$), GPCOG – на 22,24% ($p = 0,01$). При контрольному виконанні тесту Шульте пацієнти витратили на 14,39% менше часу порівняно з вихідними результатами.

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

ABSTRACT

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

The thesis for the scientific degree of the Candidate of Medical Sciences (PhD) in specialty 14.01.11 – Cardiology. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

The topicality of the problem of arterial hypertension (AH) is due not only to its high prevalence rate, but also to the numerous complications that lead to high blood pressure (BP), including the development of dementia. It is known that in addition to transient ischemic attacks and insults, hypertension is often the cause of asymptomatic brain damage, but the standard plan for examination of hypertensive patients does not include brain examination and in clinical practice doctors state its damage only at the stage of complications. Cognitive impairment significantly affect the quality of life of patients,

reduce the ability to learn, acquire new knowledge and skills, force them to change their usual way of life and often stop or reduce professional activities. The prevalence rate of cognitive impairment (CI) in hypertensive patients, lack of standards for diagnosis and screening at a doctor's appointment, a high percentage of disability determine the topicality of this problem.

The aim of the study was to increase the effectiveness of early diagnosis of 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 objectives of the study were to determine the state of cognitive functions in patients with arterial hypertension, to establish a possible link between CI and clinic-demographic, laboratory, hemodynamic indices and to determine the main risk factors for the development of these impairment; to identify correlations between cognitive functions and identified risk factors in patients with arterial hypertension; to assess the structural and functional changes of the left ventricular myocardium in patients with arterial hypertension and their possible relationship with cognitive impairment; to determine the state of indices of cognitive functions in different variants of daily blood pressure profile and to study the possible relationships between them; to assess the role of cholinesterase activity in the occurrence of CI in hypertensive patients; to evaluate the effectiveness of antihypertensive therapy in hypertensive patients to prevent the progression of cognitive impairment.

The object of the study was essential arterial hypertension with cognitive impairment. The subject of the study was indices of cognitive functions in hypertensive patients; clinic-demographic data and laboratory findings in hypertensive patients; structural and functional state of the left ventricle; daily blood pressure profile, blood cholinesterase level, clinical efficacy and safety of antihypertensive therapy. Applied methods: general clinical, methods of neuropsychological testing (MMSE, GPCOG, Schulte test), standard general clinical and biochemical laboratory (blood lipid spectrum, blood glucose, creatinine with GFR, electrolytes), enzyme immunoassay (blood

cholinesterase level) instrumental (12-lead ECG, outpatient monitoring of blood pressure, echocardiography in B-, D-modes), statistical (parametric and non-parametric).

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). Cognitive functions in patients with CI were characterized by poorer indices of memory, counting and executive functions.

It was found that risk factors that significantly negatively affected cognitive functions were age of patients ($p = 0,001$), duration of hypertension ($p = 0,001$), overweight and obesity ($p = 0,004$), decreased GFR ($p = 0,01$), smoking ($p = 0,03$) and elevated levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol), very little density lipoprotein cholesterol (VLDL cholesterol) and triglycerides (TG) ($p = 0,001$ for all lipid profile parameters).

Analysis of the results of the influence of risk factors on CI showed that cognitive functions decreased with increasing duration of hypertension ($r = -0,69$, $p = 0,001$ for MMSE; $r = -0,67$, $p = 0,001$ for GPCOG; $r = 0,44$, $p = 0,01$ for Schulte test) and age of

patients ($r = -0,48$, $p = 0,001$ for MMSE; $r = -0,46$, $p = 0,01$ for GPCOG; $r = 0,31$, $p = 0,02$ for Schulte test). Cognitive impairment were also significantly associated with increased BMI ($r = -0,45$, $p = 0,01$ for MMSE; $r = -0,44$, $p = 0,01$ for GPCOG), male ($r = -0,22$, $p = 0,03$ for MMSE), smoking ($r = -0,26$, $p = 0,04$ for MMSE) and high levels of total cholesterol ($r = -0,70$, $p = 0,001$ for MMSE; $r = -0,64$, $p = 0,001$ for GPCOG; $r = 0,40$, $p = 0,01$ for Schulte test), LDL cholesterol ($r = -0,69$, $p = 0,001$ for MMSE; $r = -0,61$, $p = 0,001$ for GPCOG; $r = 0,37$, $p = 0,001$ for Schulte test) and VLDL cholesterol ($r = -0,49$, $p = 0,01$ for MMSE; $r = -0,46$, $p = 0,01$ for GPCOG; $r = 0,33$, $p = 0,01$ for the Schulte test), TG ($r = -0,35$, $p = 0,01$ for MMSE).

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 (AChE) in erythrocytes 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, $p = 0,001$ 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). In addition, it was found out that the content of BuchE significantly correlated with the indices of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM): a direct correlation was established with the average daily systolic blood pressure ($r = 0,51$, $p = 0,01$) and diastolic blood pressure ($r = 0,46$, $p = 0,02$), average daytime systolic blood pressure ($r = 0,48$, $p = 0,01$) and diastolic blood pressure

($r = 0,44$, $p = 0,03$) and average nighttime systolic blood pressure ($r = 0,55$, $p = 0,01$) and diastolic blood pressure ($r = 0,46$, $p = 0,02$).

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 ($r = 0,32$, $p = 0,02$) 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 (RAAS) blockers in combination with calcium channel blockers have been analysed. 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.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Вплив надмірної маси тіла на розвиток когнітивних порушень у хворих з гіпертонічною хворобою. Артеріальна гіпертензія. 2019;1(63):11-15.
2. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Добовий профіль артеріального тиску та когнітивні порушення. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2019; 1(37):129-131.

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):143-152.
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):150-157.
5. Скибчик ВА, Пилипів ОС. Роль факторів ризику у розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *Український медичний часопис*. 2020;1(135)Т.2 – І/ІІ:1-3.
6. Скибчик ВА, Пилипів ОС. Ефективність антигіпертензивної терапії в корекції когнітивних порушень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *Артеріальна гіпертензія*. 2020;1(13):5-9.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

7. Скибчик ВА, Пелешко ОС. 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 року, Тернопіль. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2018;2:270-271.
8. Скибчик ВА, Пилипів ОС. 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», м. Івано-Франківськ, 22-23 березня 2018 року. Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2018, с. 54.
9. Пелешко ОС. 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 року, м. Відень, с. 420-425.
10. Пелешко ОС, Скибчик ВА. Вплив артеріальної гіпертензії на когнітивні функції. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю

«European biomedical young scientist conference NMAPE», м. Київ, 19-21 квітня 2018 року. Київ: НМУ ім. О.О. Богомольця, с. 90-91.

11. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Вплив ожиріння на розвиток когнітивних порушень у хворих з гіпертонічною хворобою. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів», м. Тернопіль, 11-12 жовтня 2018. Тернопіль: ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського; 2018, с. 57-58.

12. Пелешко ОС. 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, Wolomin, Rebudlic of Poland, с. 78-79.

13. Пелешко ОС. Когнітивні розлади у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Матеріали науково-практичної конференції «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик», м. Київ, 6-7 червня 2019. Київ: ВГО «Українська асоціація сімейної медицини» Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, с. 46-47.

14. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Особливості когнітивних функцій у хворих з гіпертонічною хворобою та підвищеним індексом маси тіла. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України; 25-27 вересня 2019; Київ. Український кардіологічний журнал. 2019;1(дод):с.19-20.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

15. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Когнітивні розлади у пацієнтів з артеріальною гіпертензією: огляд літератури та власний досвід. Український медичний часопис. 2019;3(2)(131)–V/VI:17-20.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	27
1.1 Артеріальна гіпертензія: епідеміологія, медико-соціальне значення та ризики ускладнень	27
1.2 Розлади когнітивних функцій при артеріальній гіпертензії	30
1.3 Патогенетичні зв'язки між артеріальною гіпертензією та когнітивними порушеннями	34
1.4 Структурно-функціональні зміни серця при артеріальній гіпертензії та їх взаємозв'язок з когнітивними функціями	37
1.5 Роль холінергічної активності в ранній діагностиці когнітивних порушень	41
1.6 Зв'язок між показниками амбулаторного моніторингу АТ та когнітивними розладами	43
1.7 Антигіпертензивна терапія при когнітивних порушеннях	45
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	50
2.1 Клінічна характеристика обстежених пацієнтів	51
2.2.1 Загальноклінічне обстеження пацієнтів	59
2.2.2 Лабораторні методи обстеження	60
2.2.3 Інструментальні методи дослідження	61
2.3 Нейропсихологічне тестування	63
2.4 Статистичні методи аналізу отриманих результатів	65
РОЗДІЛ 3	
ЗВ'ЯЗОК СТАНУ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ З ОСНОВНИМИ КЛІНІКО-ДЕМОГРАФІЧНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	68
3.1 Стан когнітивних функцій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією	68

3.2 Роль факторів ризику у виникненні когнітивних порушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією	71
3.2.1 Стан когнітивних функцій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від статі та віку	71
3.2.2 Роль факторів ризику, які модифікуються, у розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією	78
3.2.3 Визначення кореляційних взаємовідносин та ризиків виникнення когнітивних порушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією	87
3.2.4 Шкала прогнозування когнітивних порушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією	91

РОЗДІЛ 4

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЛІВИХ ВІДДІЛІВ СЕРЦЯ З КОГНІТИВНИМИ ФУНКЦІЯМИ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	95
--	----

4.1 Взаємозв'язок гіпертрофії міокарда лівого шлуночка з когнітивними порушеннями у пацієнтів з артеріальною гіпертензією	95
4.2 Вплив діастолічної дисфункції лівого шлуночка на когнітивні функції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією	101

РОЗДІЛ 5

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ АМБУЛАТОРНОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ З КОГНІТИВНИМИ ФУНКЦІЯМИ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	108
---	-----

РОЗДІЛ 6

РІВНІ ХОЛІНЕСТЕРАЗ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ЇХ ЗАЛЕЖНІСТЬ ВІД РІЗНИХ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ	119
6.1 Вміст холінестераз у пацієнтів з АГ залежно від основних клініко-інструментальних показників.....	119
6.2 Вплив різних рівнів холінестераз на когнітивні функції	123

РОЗДІЛ 7

ДИНАМІКА СТАНУ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ З	
АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПІСЛЯ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ_	128
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ _____	136
ВИСНОВКИ _____	151
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ _____	153
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ_____	154
ДОДАТКИ_____	177

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	— артеріальна гіпертензія
АМАТ	— амбулаторне моніторування артеріального тиску
АТ	— артеріальний тиск
АХЕ	— ацетилхолінестераза
БКК	— блокатори кальцієвих каналів
БРА	— блокатори рецепторів ангіотензину II
БуХЕ	— бутирилхолінестераза
ВТСЛШ	— відносна товщина стінок лівого шлуночка
ГЛШ	— гіпертрофія лівого шлуночка
ДАТ	— діастолічний артеріальний тиск
ДІ	— добовий індекс
ЕКГ	— електрокардіографія
ЕхоКГ	— ехокардіографія
ЗХС	— загальний холестерин
іАПФ	— інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента
ІМ	— інфаркт міокарда
ІММЛШ	— індекс маси міокарду лівого шлуночка
ІМТ	— індекс маси тіла
ІХС	— ішемічна хвороба серця
КВ	— коефіцієнт варіації
КДР	— кінцево-діастолічний розмір
КП	— когнітивні порушення
КСР	— кінцево-систолічний розмір
ЛП	— ліве передсердя
ЛШ	— лівий шлуночок
ММЛШ	— маса міокарда лівого шлуночка
МРТ	— магнітно-резонансна терапія
РААС	— ренін-ангіотензин-альдостеронова система

SAT	– систолічний артеріальний тиск
CH	– серцева недостатність
TГ	– тригліцериди
ТЗСЛШ	– товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТІА	– транзиторна ішемічна атака
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перетинки
ФВЛШ	– фракція викиду лівого шлуночка
ХС ЛВГ	– 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
Е	– максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення
А	– максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення
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

ВСТУП

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% [1, 2] і очікується, що до 2025 року число хворих АГ збільшиться на 15-20%, досягнувши майже 1,5 млрд. [32]. Незважаючи на поліпшення діагностики та лікування АГ, її розповсюдженість невинно зростає. За даними офіційної статистики, в Україні зареєстровано понад 12 млн. осіб з АГ, що складає 32,2% дорослого населення [5-7].

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 [9, 10]. Розвитку цих ускладнень передують безсимптомні ураження органів, опосередковані гіпертензією – серця (гіпертрофія міокарда лівого шлуночка(ЛШ)), головного мозку (когнітивні порушення, деменція), нирок (зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), мікроальбумінурія) [14, 15].

Наприклад, відомо, що окрім транзиторних ішемічних атак (ТІА) 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 у клінічній практиці лікарі констатують його ураження лише на етапі виникнення ускладнень [188].

Відомим є той факт, що безсимптомні ураження головного мозку за результатами МРТ відмічаються у 44% хворих на АГ, що майже удвічі перевищує розповсюдженість ураження серця і нирок (21% та 26% відповідно) [119]. Одним із клінічних проявів такого ураження є когнітивні порушення (КП). Необхідно розуміти, що когнітивні розлади – це прогресуючі стани, 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 розвитку складає 1-5%), а через 4 роки таких хворих буде 70% відповідно [188].

Доведено, що підвищення АТ на 10 мм рт. ст. у молодому та середньому віці збільшує ризик розвитку когнітивних розладів на 40% у старших роках [112]. Підвищення систолічного АТ на кожні 10 мм рт.ст. збільшує ризик помірних когнітивних порушень на 7%, тяжких – на 9% [104]. Навіть у пацієнтів з АГ I-II ступенів, які не мають цереброваскулярних захворювань в анамнезі, досить часто (у 60,2%) виявляють ознаки порушень когнітивних функцій за даними нейропсихологічного тестування [11]. Взаємозв'язок між високим АТ і розладами когнітивних функцій встановлений у багатьох епідеміологічних дослідженнях: The Framingham Heart Study, Hoorn Study, Uppsala Longitudinal Study of Adult Men, ARIC, Honolulu-Asia Aging Study та ін. [12, 103-109]. Однак, незважаючи на велику кількість робіт, вплив різних факторів ризику на розвиток вказаних розладів саме у пацієнтів з АГ досі маловивчений. Зважаючи на те, що вік і генетична схильність не піддаються контролю, важливим є вивчення факторів ризику розвитку КП, які можна модифікувати, з метою попередження або сповільнення їх прогресуванню. Багато робіт присвячено вивченню КП, однак, на сьогодні залишається недостатньо вивченою роль структурних та функціональних особливостей ЛШ у формуванні когнітивної дисфункції.

Також у проведених клінічних дослідженнях отримані суперечливі результати щодо значення показників амбулаторного моніторингу АТ (АМАТ) як факторів прогресування КП при АГ. Деякі автори виявили зворотній взаємозв'язок між когнітивними розладами та відсутністю зниження АТ уночі; у пацієнтів з добовим профілем АТ типу non-dipper були гірші показники як пам'яті, так і швидкості сенсомоторних реакцій [163-166]. Проте, за результатами досліджень ряду інших авторів, подібних закономірностей не виявлено [167-168].

З літературних джерел відомо, що когнітивні функції тісно пов'язані з холінергічною системою мозку [151, 152]. 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, однак маловивченими залишаються рівні холінестераз при судинних патологіях головного мозку, зокрема і у пацієнтів з АГ.

На сьогодні є достатньо даних щодо здатності антигіпертензивної терапії знижувати ризик розвитку нових випадків КП [70, 71, 73]. Згідно з даними метааналізу 12 клінічних досліджень [184], в яких порівнювали вплив різних класів антигіпертензивних препаратів на розвиток та прогресування деменції, ризик виникнення когнітивних порушень на 9% був нижчий у осіб, які приймали антигіпертензивну терапію, незалежно від класу препаратів. Але 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 розвитку деменції або когнітивних розладів [89].

Отже, актуальність і доцільність обраної теми дослідження визначають значне поширення КП при АГ, недостатні та суперечливі дані щодо чинників ризику КП, показників АМАТ та структурно-функціональних змін ЛШ при КП. Важливим є уточнення зв'язку холінестеразної активності з КП у хворих на АГ. Актуальним залишається питання щодо вивчення ефективності антигіпертензивної терапії при КП у пацієнтів з АГ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана в межах наукових тем кафедри сімейної медицини ФПДО 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, 2016-2020 рр.).

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; клініко-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:

1. Загальноклінічне дослідження з метою верифікації АГ, виявлення супутньої патології і визначення показів та протипоказів до включення пацієнтів у дослідження.

2. Антропометричні вимірювання: маса тіла, зріст з розрахунком ІМТ.

3. Стандартні методи нейропсихологічного тестування (MMSE, GPCOG, тест Шульте).

4. Стандартні загальноклінічні та біохімічні лабораторні методики з метою визначення: ліпідного спектру крові, глюкози крові, креатиніну з розрахунком ШКФ, електролітів крові; колориметричний метод для визначення рівня холінестераз.

5. ЕКГ в 12 відведеннях.

6. Амбулаторне моніторування АТ.

7. ЕхоКГ в В-, Д- режимах.

8. Методи статистичної обробки матеріалу.

Наукова новизна одержаних результатів. На основі комплексного клінічно-лабораторного та інструментального дослідження встановлено, що частота розвитку КП при АГ 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 ЗХС, ХС ЛПНГ, ХС ЛПДНГ та 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 взаємозв'язку структурно-функціональних змін лівих відділів серця на когнітивні функції. Показано, що 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 ацетилхолінестерази (АХЕ) в еритроцитах та бутирилхолінестерази (БуХЕ) в сироватці крові можуть бути преклінічними маркерами КП у пацієнтів з АГ.

З'ясовано, що нормалізація АТ на фоні прийому ефективної антигіпертензивної терапії, що включала комбінацію препаратів з групи блокаторів РААС (валсартан або периндоприл) з 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 загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів

низької густини та тригліцеридів, відмова від тютюнокуріння), 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», 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. Дисертантом самостійно написано усі публікації, усі розділи дисертації та забезпечено впровадження результатів у лікувальну практику. Разом із науковим керівником вибрані мета, завдання, об'єм і методи дослідження, сформульовано висновки і практичні рекомендації. 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, 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 темою дисертації опубліковано 15 наукових робіт, з яких 5 статей у фахових виданнях України, 2 статті у закордонних періодичних виданнях, 8 тез у матеріалах конференцій та конгресів.

Структура та обсяг дисертації. 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. 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.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Артеріальна гіпертензія: епідеміологія, медико-соціальне значення та ризику ускладнень

Встановлено, що число хворих на АГ в світі становить близько 1,13 млрд. осіб [1], при цьому більш 150 млн. проживають в Центральній і Східній Європі. Поширеність АГ серед дорослого населення складає 30-45% [2], стандартизована за віком поширеність становить 24% серед чоловіків і 20% серед жінок [3]. Така висока поширеність АГ характерна для всього світу, не залежить від рівня економіки і однакова в країнах з низьким, середнім і високим рівнями доходу [10]. Оскільки спостерігаються процеси старіння населення, збільшення сидячого способу життя і, відповідно, маси тіла, поширеність АГ буде зростати. Очікується, що до 2025 р. число хворих на АГ збільшиться на 15-20%, досягнувши майже 1,5 млрд. [32]. Дані Framingham Heart Study показують, що серед пацієнтів віком від 55 до 65 років, які ніколи не мали проблем з артеріальним тиском (АТ), 20-ти річний ризик розвитку АГ складає 90% [4]. АГ зустрічається частіше в літньому віці, її поширеність у осіб старше 60 років становить більше 60% [10].

За даними офіційної статистики, в Україні зареєстровано понад 12 млн. людей з АГ, що складає 32,2% дорослого населення. Стандартизований за віком показник поширеності АГ у міській популяції України становить 29,6% як у чоловіків, так і у жінок. У сільській популяції поширеність АГ вища — 36,3%. При аналізі структури АГ за рівнем АТ у 50% хворих виявлено АГ 1-го ступеня, у кожного третього хворого — АГ 2-го ступеня, у кожного п'ятого — АГ 3-го ступеня [5-7].

Незважаючи на загальновідомий зв'язок між АГ і серцево-судинними захворюваннями, дослідження показують, що більшість пацієнтів з підвищеним АТ не отримують належного лікування. Дані NHANES свідчать, що лише 82,7% осіб знають про наявність у них підвищеного АТ і лише 75,6% приймають

антигіпертензивні препарати. Проте, це дослідження також продемонструвало, що лише у 51,8% пацієнтів вдається досягнути контрольованого АТ [8, 10].

В Україні серед осіб з підвищеним АТ знають про наявність захворювання 67,8% сільських і 80,8% міських мешканців, лікуються відповідно, 38,3% та 48,4%, ефективність лікування складає 8,1% та 18,7% [5, 7].

Підвищений АТ є основним фактором ризику передчасної смерті, АГ призвела майже до 10 млн. смертей і більш ніж до 200 млн. випадків інвалідності у 2015 році [9]. Незважаючи на істотний прогрес, досягнутий в діагностиці та лікуванні АГ за останні 30 років, роки життя, скориговані з непрацездатності (Disability-adjusted life years, DALY, або тягар хвороби), збільшилися на 40% порівняно з 1990 р. [10].

Клінічні дослідження показують пряму залежність між підвищеним АТ і ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. У метааналізі 61 клінічного випробування показано, що ішемічна хвороба серця та інсульт безпосередньо корелюють зі підвищенням АТ. У дослідженнях доведено, що збільшення систолічного АТ на 20 мм рт.ст. або збільшення діастолічного АТ на 10 мм рт.ст. подвоює ризик смертності в результаті фатальної коронарної події [3, 14]. Все більше даних свідчать про тісний зв'язок АГ зі збільшенням частоти розвитку фібриляції передсердь [15], а також зростає число відомостей, які підтверджують, що підвищення АТ асоціюється з когнітивною дисфункцією і деменцією [14, 15]. Безперервна лінійна асоціація між рівнями АТ і ризиком серцево-судинних подій характерна для всіх вікових [15] і етнічних [32] груп.

Ризик виникнення ускладнень та смерті при АГ зростає відповідно до кількості супутніх факторів ризику. Згідно із даними літератури найчастіше у пацієнтів зустрічаються такі фактори ризику – дисліпідемія (73,6%), літній вік (50,8%), абдомінальне ожиріння (31,7%). Серед ураження органів-мішеней найчастіше спостерігаються розлади функції нирок (24,1%), гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) (16,4%), мікроальбумінурія (10,7%) [16, 33, 34].

В українській популяції лише у 1% хворих з підвищеним АТ не виявлено супутніх факторів ризику. У кожного восьмого хворого АГ поєднується з одним

фактором ризику, у кожного четвертого хворого – з двома, у кожного другого – з трьома і більше факторами ризику. У 46% пацієнтів з АГ виявляють ожиріння, у 67% – гіперхолестеринемію, у 25% – низький вміст ХС ЛПВГ, майже у 20% – гіпертригліцеридемію; 23% хворих з АГ курять, 83% – вживають алкогольні напої, 48% – ведуть малорухомий спосіб життя [4-7].

Вивченню взаємозв'язку між прогресуванням АГ та ураженням органів-мішеней приділяється немало уваги [34, 35]. При АГ основними органами-мішенями є серце, нирки, головний мозок, судини. На ранніх етапах АГ ці ураження можуть залишатися клінічно безсимптомними, тобто йдеться про субклінічне ураження органів-мішеней. Виявити їх можна за допомогою інструментальних та лабораторних обстежень (табл. 1.1).

Таблиця 1.1 – Маркери асимптомного ураження органів-мішеней [4]

Ураження серця	1. ЕКГ-ознаки гіпертрофії лівого шлуночка: індекс Соколова — Лайона ($SV_1 + RV_5 > 35$ мм), $R_{aVL} > 11$ мм, індекс Корнелла > 244 мм • мс; 2. ЕхоКГ-ознаки ГЛШ: ІММЛШ > 115 г/м² для чоловіків та > 95 г/м² для жінок.
Ураження судин	1. Товщина комплексу інтима-медія (ТКІМ $> 0,9$ мм) або атеросклеротична бляшка в сонній артерії; 2. Швидкість поширення пульсової хвилі по артеріях еластичного типу > 10 м/с; 3. Кісточно-ковоплечовий індекс $< 0,9$.
Ураження нирок	1. Незначне підвищення креатиніну у плазмі (у чоловіків 115–133 мкмоль/л; у жінок 107–124 мкмоль/л); 2. Знижена швидкості клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²; 3. Мікроальбумінурія 30–300 мг/добу.

Наприклад, відомо, що окрім транзиторних ішемічних атак (ТІА) та інсультів, АГ часто є причиною безсимптомного ураження головного мозку. В таких випадках ушкодження головного мозку може бути виявлено лише за допомогою МРТ у вигляді гіперінтенсивності білої речовини, безсимптомних мікроінфарктів, мікрокрововиливів і ділянок атрофії мозку [51,52]. Доведено, що гіперінтенсивність білої речовини головного мозку і безсимптомні інфаркти асоціюються з підвищеним ризиком інсульту і порушеннями когнітивних функцій внаслідок розвитку дегенеративної і судинної деменції [49, 53]. Недостатньо широка доступність і висока вартість не дозволяють широко використовувати МРТ для обстеження усіх хворих на АГ, тому пацієнтам з ознаками ранньої когнітивної дисфункції необхідно проводити тести для оцінки когнітивного стану [75, 120].

1.2 Розлади когнітивних функцій при артеріальній гіпертензії

У світі налічується близько 50 мільйонів людей з деменцією, щорічно реєструється близько 10 мільйонів нових випадків захворювання. Прогнозується, що загальна кількість хворих деменцією складе близько 82 мільйонів в 2030 році і зросте майже вдвічі до 2050 року [74, 76]. У всьому світі деменція діагностується в недостатній мірі, і коли діагноз встановлюється, то, як правило, це відбувається на відносно пізній стадії хвороби. Навіть в країнах з високим рівнем доходу тільки від однієї п'ятої до половини випадків деменція виявляється в установленому порядку і фіксується в карті хворого в установі первинної медико-санітарної допомоги [76, 77].

Появі деменції завжди передують КП. Зокрема, через рік в 5–15% пацієнтів з помірними когнітивними розладами виникне деменція (для порівняння – в загальній популяції вірогідність її розвитку складає 1–5%), а через 4 роки таких пацієнтів буде вже 70%, відповідно через 5 років деменцію будуть страждати 100% пацієнтів з когнітивними порушеннями [188].

Отже, когнітивні функції мозку (лат. *Cognitio* – пізнання) – це здатність сприймати, пізнавати, розуміти, вивчати, запам'ятовувати і аналізувати зовнішню

інформацію. Це функція центральної нервової системи – вища нервова діяльність, завдяки якій людина усвідомлює себе в навколишньому середовищі, свої потреби і цілі, вирішує завдання повсякденного життя [79, 87].

До когнітивних функцій належать: 1) сприйняття – здатність будувати на основі інформації, що надходить від органів сприйняття, цілісні образи і уявлення; 2) увага – здатність підтримувати необхідний для пізнання рівень психічної активності; 3) пам'ять – здатність зберігати і відтворювати отриману інформацію; 4) гнозис – здатність пізнавати предмети за допомогою чуттєвого сприйняття; 5) праксис – здатність формувати і виконувати комплекси рухів, цілеспрямовані дії за виробленим планом; 6) мова – здатність спілкуватись за допомогою символічної знакової системи (мови); 7) інтелект – здатність аналізувати, оцінювати, узагальнювати засвоєну інформацію та використовувати її для вирішення певних завдань [191, 199].

Порушення когнітивних функцій є одним із найбільш поширених неврологічних розладів. КП знижують тривалість і якість життя пацієнта [123, 124, 192].

Результати численних досліджень доводять, що КП є завжди проявом хвороби: недостатності кровопостачання головного мозку внаслідок серцевої патології та застійної серцевої недостатності; розладів серцевого ритму; операцій на серці (аортокоронарне шунтування, стентування, ангіопластика); цукрового діабету, захворювань щитовидної залози; гострої та хронічної патології печінки; уремії; хронічного обструктивного захворювання легень; екзогенних інтоксикацій (алкоголізм, наркоманія, тютюнокуріння, прийом психотропних препаратів); онкопатології, депресії тощо [55, 100, 179].

Об'єктивним способом оцінки стану когнітивних функцій є нейропсихологічне тестування [54, 55]. Мета тестування полягає в стандартизації критеріїв оцінювання, можливості порівняння динаміки стану пацієнта після лікування. На сьогодні існує чимало нейропсихологічних тестів різного рівня складності з точно визначеними нормативними значеннями для певного віку, що дає можливість порівняти когнітивні функції за різними доменами [55, 90], як-от

сприйняття інформації, обробка та аналіз інформації, а також довільна увага, узагальнення, абстракція; виявлення подібностей та відмінностей, формально-логічні операції, встановлення асоціативних зв'язків; винесення висновків; пам'ять; обмін інформацією; експресивні функції [55, 88, 93, 96-98]. Зокрема, до них належать Barcelona Neuropsychological Test (BNT), Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), Cognistat (The Neurobehavioral Cognitive Status Examination), Cognitive Assessment Screening Instrument (CASI), Cognitive Function Scanner (CFS), Dean-Woodcock Neuropsychology Assessment System (DWNAS), General Practitioner Assessment of Cognition (GPCOG), Luria-Nebraska Neuropsychological battery, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status тощо. Добре себе зарекомендували такі скринінгові шкали, як MMSE (Mini-Mental state examination), MoCA (Montreal Cognitive Assessment) [97, 98], Mini-Cog test, що включає CDT (clock draw test) — тест малювання годинника [93, 94], що дають змогу провести оцінку стану когнітивних функцій в умовах обмеженого часу [55, 202].

Взаємозв'язок між високим АТ і розладами когнітивних функцій встановлений у багатьох епідеміологічних дослідженнях [95, 104-113]. Доведено, що наявність АГ в середньому віці асоційована з підвищеним ризиком розвитку КП в літньому і старечому віці. Дослідження The Framingham Heart Study одне з перших показало достовірний від'ємний зворотній зв'язок між рівнями АТ, тривалістю АГ та показниками зорової та слухової пам'яті за даними нейропсихологічних тестів [181]. Згідно з результатами дослідження, пацієнти з постійно підвищеним АТ мали нижчі когнітивні показники через 12-14 років порівняно з особами з нормальним рівнем АТ. Подібні результати отримали G. Swan et al., які у своїх дослідженнях довели, що підвищення як систолічного, так і діастолічного АТ у середньому віці є предиктором КП через 25 років [200]. За даними L. Kilander et al., когнітивні розлади у 70 років безпосередньо пов'язані з підвищеним АТ у віці 50-ти років. Дослідження включало 999 чоловіків віком 70 років, які знаходилися на обліку з причини наявності кардіоваскулярних факторів ризику з 50-річного віку [206]. Взаємозв'язок між АТ та когнітивними розладами був найсильніший у нелікованих пацієнтів з АГ.

У дослідженні EVA після 4-річного спостереження доведено, що ризик когнітивних розладів у хворих на АГ у 2,8 разів [205, 206]. Ці результати підтверджені і у значно більшій популяції (дослідження ARIC) [12, 99].

Результати дослідженні Honolulu-Asia Aging Study переконливо продемонстрували, що високий систолічний АТ в середині життя прямо корелює із ризиком когнітивних розладів у похилому віці. Підвищення систолічного тиску на кожні 10 мм рт.ст. збільшує ризик помірних КП на 7%, тяжких – на 9% [207]. Після 15-ти річного спостереження за пацієнтами, у дослідженні Hoorn Study виявлено, що особи з гіршою пам'яттю та зниженою швидкістю реакції мали вищий систолічний АТ на початку дослідження і ця залежність значно зростала з віком [208]. Негативний зв'язок між підвищеним АТ у середніх роках та когнітивними розладами також показаний у 40-річному дослідженні Uppsala Longitudinal Study of Adult Men. Серед 2268 осіб, задіяних у дослідження, у 349 розвинулася деменція. При цьому доведено, що систолічний АТ підвищував ризик розвитку деменції [115]. У дослідження Hisayama, що тривало 17 років, серед 668 пацієнтів у 76 розвинулася судинна деменція. Після вивчення усіх можливих факторів ризику встановлено, що у осіб з АГ 1 і 2 ступенів ризик виникнення судинної деменції був відповідно у 4,5 та 5,6 разів вищий порівняно з пацієнтами з нормальним АТ [105]. А за даними F.-E. de Leeuw і J. van Gijn підвищення АТ на 10 мм рт. ст. збільшує ризик розвитку КП на 40% [113]. Навіть у хворих на АГ I-II ступеня, які не мають цереброваскулярних захворювань в анамнезі, у 60% виявляються ознаки порушень когнітивних функцій за даними нейропсихологічного тестування [11, 114, 188].

S. Yasar et al. аналізували взаємозв'язок між підвищеним АТ у старшому віці (> 70 років) та розвитком когнітивних розладів. У групі пацієнтів віком 70-75 років, високий пульсовий тиск асоціювався з розладами вербальної пам'яті, тоді як у групі пацієнтів віком 76-80 років, підвищений систолічний АТ чи підвищений пульсовий тиск асоціювалися з порушеннями виконавчих функцій [103]. Ці знахідки довели, що не тільки підвищений АТ у середніх роках, а також і у старшому віці може сприяти розвитку когнітивних дисфункцій [104]. Зв'язок між помірними когнітивними розладами та подальшим прогресуванням їх у деменцію у старших

людей вивчали S. Oveisgharan і V. Hachinski. 990 осіб, середнім віком 83 роки взяли участь у 5-ти річному дослідженні. Частота прогресування деменції була значно вища у пацієнтів з порушенням виконавчої функції, з них у 57,7% випадків діагностовано АГ [106].

Когнітивні функції вивчались також і у когорті відносно молодих осіб. Наприклад, A. Shehab et al. досліджували вплив гіпертензії “білого халата” та помірної АГ на розвиток КП у пацієнтів середнім віком $38,2 \pm 10,8$ років. Аналіз клінічних даних 24-годинного моніторингу АТ та когнітивного статусу показали зниження КФ у пацієнтів з гіпертензією “білого халата” (здебільшого розлади пам’яті) та у пацієнтів з пограничними цифрами АТ (здебільшого сповільнена реакція) порівняно з контрольною групою [13, 107].

Однак, деякі дослідники припускають, що розвиток деменції більше пов’язаний з низькими рівнями АТ, особливо у літніх та «в’ялих» пацієнтів. Зокрема, Mahoney et al. у своїх роботах виявили, що особи віком понад 70 років з нижчим систолічним АТ продемонстрували гірші результати когнітивних функцій, ніж особи з нормальним та дещо підвищеним тиском. Автори зробили висновок, що оптимальний рівень систолічного АТ у старших людей має вирішальне значення для оптимальних когнітивних функцій [108]. Дослідники з Австралії також довели, що у осіб середнім віком 101 рік низький систолічний АТ та низький пульсовий тиск асоціювалися з КП та гіршим функціональним статусом [109]. Подібні результати отримані і у когорті польських пацієнтів [110].

1.3 Патогенетичні зв’язки між артеріальною гіпертензією та когнітивними порушеннями

Важливу роль у патогенезі КП при АГ відіграють ендотеліальна дисфункція та порушення церебральної мікроциркуляції. Виникнення ендотеліальної дисфункції пов’язане зі зниженням холінергічної активності та пригніченням синтезу оксиду азоту в ендотеліюцитах [115]. Довготривале підвищення АТ призводить до порушення структури судинної стінки (ліпогіаліноз, артеріолосклероз), спочатку у

вигляді гіпертрофії м'язової оболонки, а потім і до проліферації сполучнотканинних елементів та склерозу судин, що веде до підвищення ригідності, звуження просвіту судин та обмеження перфузії мозку. Ендотеліальна дисфункція призводить до переважання вазоконстрикторних реакцій мікроциркуляторного русла, що, у свою чергу, погіршує авторегуляторні можливості. Зокрема, ураження судин при АГ проявляється не лише їх стенозом, а й ареактивністю, що призводить до адаптивних змін мозкової гемодинаміки [116, 117]. Здатність резистивних артерій до адекватної дилатації зменшується, зміщується верхня й нижня межі авторегуляції до підвищеного АТ, що робить пацієнтів з АГ особливо чутливими до епізодів гіпотензії, які можуть бути тригерами «німого» цереброваскулярного ураження [118].

Отже, КП при АГ в більшості випадків мають судинну природу і пов'язані з цереброваскулярними пошкодженнями головного мозку внаслідок лакунарних інфарктів і дифузних змін білої речовини головного мозку (лейкоареоз, гіперінтенсивність білої речовини) [117-119]. МРТ, виконане пацієнтам із АГ без явних серцево-судинних захворювань показало, що приховані цереброваскулярні вогнища мають місце навіть частіше, ніж субклінічне ураження серця та нирок (44; 21 та 26% відповідно), і нерідко виявляються за відсутності ознак ураження інших органів [119, 124].

Результати дослідження LADIS (Leuco Areosis and DISability) свідчать, що АГ виступає другим за значимістю предиктором розвитку лейкоареоза, поступаючись лише віку пацієнтів [120]. Доведено, що підвищений АТ та АГ в анамнезі асоціюються з більш вираженими змінами білої речовини головного мозку, особливо в лобній частці [121]. Відомо, що саме лобні частки відіграють основну роль у когнітивній діяльності людини, а саме в пізнавальному процесі і формуванні емоцій. Тому в клінічній картині ураження головного мозку, як органу-мішені при АГ, симптоми лобної дисфункції спостерігаються найчастіше [122-126]. Причиною цього є порушення зв'язку лобних часток головного мозку та підкіркових структур в результаті дифузного ураження білої речовини та базальних гангліїв – феномен кірковопідкіркового відокремлення [143]. Збільшення об'єму вогнищ

гіперінтенсивності білої речовини головного мозку пов'язане зі погіршенням епізодичної пам'яті та виконавчих функцій. Цікаво, що еволюція існуючих вогнищ гіперінтенсивності є більш характерною, ніж формування нових вогнищ ураження [49]. Також відомо, що прогресування лейкоареоза менш виражене у пацієнтів з лікованою та контрольованою АГ порівняно з хворими з нелікованим підвищеним АТ, навіть незважаючи на більш виражені зміни головного мозку до початку лікування [128, 129].

Як зазначалося вище, АГ є також причиною малих глибинних лакунарних інфарктів мозку, які в своїй більшості перебігають без явних клінічних проявів («німі» інфаркти мозку), проте стають причиною порушень неврологічних і когнітивних функцій. Частота «німих» інфарктів мозку у 5–8 разів вища, ніж симптомних, і цей показник прямо пропорційний віку [130]. За даними ряду міжнародних досліджень, приблизно у 25% літніх осіб з АГ виявляють щонайменше один «німий» інфаркт [131, 132]. Підкіркові сірі вузли (таламус, смугасті тіла і ін.) є типовою локалізацією гіпертензивних лакунарних інфарктів у силу особливостей кровопостачання головного мозку. Саме в зазначених відділах інфаркти мозку, пов'язані з АГ, розвиваються найчастіше [133]. Ризик розвитку деменції після перенесеного «німого» інфаркту мозку становить в перший рік 5%, а в подальші 3 роки — від 11 до 23% [130]. Численні дослідження підтверджують статистичний зв'язок між об'ємом лейкоареоза, кількістю лакунарних інфарктів і вираженістю когнітивних розладів у пацієнтів з АГ [124, 125].

З іншого боку, АГ є чинником прогресування атеросклерозу з формуванням атеросклеротичних бляшок у судинах великого діаметра, призводячи до зменшення діаметра просвіту артерій, зниження діастолічної швидкості кровотоку, підвищення судинного опору й зниження перфузії мозку. Пульсовий тиск, як маркер жорсткості артерій, пов'язаний з ризиком виникнення когнітивних розладів [131], хворобою Альцгеймера [132, 133] та більшою поширеністю ділянок гіперінтенсивності білої речовини ГМ [134]. Доведено, що підвищений пульсовий тиск збільшує ризик когнітивного зниження і порушення мови у недементних пацієнтів [135]. В іншому дослідженні серед здорових осіб середнього віку пульсовий тиск був незалежним

предиктором погіршення оперативної пам'яті [135]. S. Rabkin та G. Jarvi виявили зворотний взаємозв'язок між швидкістю пульсової хвилі та когнітивними функціями. Окрім того, показник швидкості пульсової хвилі був вищим у пацієнтів з судинною деменцією порівняно з контрольною групою та хворими на хворобу Альцгеймера [136]. Ці знахідки співпадають з результатами нещодавнього дослідження W. Zhong et al., які показали, що підвищення швидкості пульсової хвилі (більше 12 м/с), пов'язане з гіршою пізнавальною функцією в старших осіб (середній вік 75 років) [137].

Останні дослідження наголошують на важливу роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) як у старінні мозку [138], так і в прогресуванні деменції [139]. Цей зв'язок можна пояснити впливом ангіотензину II на судинний та метаболічний гомеостаз та на амілоїдний обмін. Також відомо, що ангіотензин крові впливає на нейроендокринну систему та головний мозок через ціркумвентрикулярну систему [140].

Певну патогенетичну роль, ймовірно, грає також порушення гематоенцефалічного бар'єру внаслідок пошкодження ендотелію, що веде до підвищення судинної проникності та екстравазація білків в мозкову паренхіму, в результаті чого накопичуються β -амілоїд. Окрім цього, депозит амілоїду в мозку може сприяти надмірному виробленню вільних радикалів в ендотеліальних клітинах, які ведуть до дестабілізації нейронів і синапсів. Тому не виключено, що у процес судинних розладів при АГ може бути залучений оксидативний стрес [141, 142].

1.4 Структурно-функціональні зміни серця при артеріальній гіпертензії та їх взаємозв'язок з когнітивними функціями

Ураженнями серця при АГ є гіпертрофія ЛШ (ГЛШ), а також діастолічна дисфункція ЛШ, що розвиваються у відповідь на постійно збільшене навантаження на серце внаслідок тривалого підвищення АТ [50].

Середня частота виявлення ознак ГЛШ серед хворих на АГ становить приблизно 50% [36]. У короткостроковій перспективі ця структурна зміна дозволяє серцю компенсувати збільшене гемодинамічне навантаження [37]. Однак тривала ГЛШ є незалежним фактором ризику багатьох патологічних станів.

Наявність ГЛШ удвічі збільшує частоту виникнення серцево-судинних ускладнень, незалежно від наявності інших факторів ризику. Виявлення ознак ГЛШ у хворих на АГ асоціюється з вищою частотою стенокардії, інфаркту міокарда, аритмій, серцевої недостатності, ураження периферійних артерій, цереброваскулярних і ниркових ускладнень, серцево-судинної та раптової серцевої смерті. Доведено, що збільшення ризику пов'язане зі ступенем гіпертрофії [36]. Збільшення маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) на кожні 39 г/м^2 підвищує ризик ускладнень на 40% [38]. Відомо, що збільшення товщини стінки ЛШ у пацієнтів з АГ на 1 мм асоціюється із зростанням ризику смерті майже у 7 разів [39].

Встановлено, що ГЛШ збільшує ризик кардіоваскулярної смерті у 1,6 разів, раптової кардіальної смерті — у 3,5 разів і частоти госпіталізацій з причини серцевої недостатності — у 1,7 разів [40]. У японському дослідженні CASEJ серцево-судинні ускладнення у 2,6 разів частіше зустрічалися при індексі маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) понад 125 г/м^2 [41], а в дослідженні PAMELA ризик кардіоваскулярних подій та смерті збільшувався в 4 та 5 разів відповідно, при наявності ехокардіографічних ознак ГЛШ [37].

Більшість досліджень довели також зв'язок між ГЛШ та когнітивними функціями. Результати переконливо засвідчили, що у пацієнтів з ГЛШ значно нижчі показники когнітивних тестів порівняно з пацієнтами без ГЛШ, особливо чутливими виявились домени пам'яті та виконавчих функцій [83]. У дослідженні MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) вивчався зв'язок між структурними і функціональними показниками серця та ризиком виникнення КП та деменції. Протягом 12 років спостереження зареєстровано 130 ймовірних випадків деменції. Більший показник ІММЛШ (OR 1,01; 95% CI 1,00-1,02) і вищий показник відношення маси ЛШ до об'єму (OR 2,37; 95% CI 1,25-4,43) були незалежно пов'язані з порушеннями когнітивних функцій та появою деменції [84].

Ймовірним механізмом взаємозв'язку ГЛШ та КП є ушкодження білої речовини головного мозку, що часто виявляється у таких пацієнтів. За відсутності серцевої недостатності та інсульту в анамнезі, підвищений ІММЛШ корелював зі змінами мікроструктури білої речовини мозку, особливо у старших пацієнтів. Зокрема, збільшення ММЛШ на кожні 25 г. асоціюється з меншим об'ємом гіпокампа (0,01%; 95% CI 0,02, 0,00; $p = 0,001$) і більш вираженою гіперінтенсивністю білої речовини мозку (0,10; 95% CI 0,02, 0,18; $p = 0,014$). Клінічно це проявлялося більш низькими показниками MMSE у пацієнтів з ГЛШ (0,58; 95% CI 1,08, 0,08; $p = 0,024$) [85].

З кожним наступним потовщенням стінок ЛШ на 1 мм гіперінтенсивність білої речовини посилювалась на $0,66 \text{ см}^3$ (95% CI 0,08–1,25) та на $0,64 \text{ см}^3$ (95% CI 0,19–1,08) – із збільшенням ІММЛШ на кожні 10 г/м^2 . Вірогідність інфаркту мозку також збільшувалась із потовщенням стінок ЛШ (OR 1,11, 95% CI 1,01–1,23 на 1 мм) та збільшенням ММЛШ (OR 1,08, 95% CI 1,00–1,17 на 10 г/м^2) [86].

Як концентрична, так і ексцентрична ГЛШ достовірно пов'язана з субклінічними цереброваскулярними захворюваннями, проте доведено, що у пацієнтів з концентричною ГЛШ вищі ризики виникнення лакунарних інфарктів (OR 3,39, $p < 0,001$) та дифузних змін білої речовини головного мозку (OR 3,35, $p < 0,001$), порівняно з пацієнтами з ексцентричною ГЛШ (OR 2,52, $p = 0,001$ та 1,96, $p = 0,004$) [16].

Існує також доведений зв'язок між серцевою недостатністю і порушеннями когнітивних функцій, при цьому встановлено, що поширеність легких КП серед пацієнтів із серцевою недостатністю становить 53%. Встановлено, що фракція викиду, як показник систолічної функції серця, достовірно корелює з когнітивними функціями, найбільше з доменами зорово-просторових ($p = 0,03$) та виконавчих функцій ($p = 0,01$) [44]. Ризик КП у 1,62 рази вищий у хворих на серцеву недостатність. Встановлені кореляції зниження швидкості психо-моторної реакції з систолічною серцевою недостатністю. Також повідомляється, що у пацієнтів з систолічною серцевою недостатністю значно гірші показники зорово-просторових тестів і виконавчих функцій. Низька систолічна функція ЛШ пов'язана із меншим

об'ємом мозку ($14,9 \pm 3,2 \text{ см}^3$; $p < 0,0001$) і меншим об'ємом гіпокампа ($0,05 \pm 0,02 \text{ см}^3$, $p = 0,01$) [64].

Проте доведено, що систолічна функція ЛШ або фракція викиду ЛШ не єдині фактори, що пов'язують серцеву недостатність з когнітивними порушеннями. З'ясовано, що діастолічна функція ЛШ є не менш важливою [72]. Діастолічна дисфункція при АГ – один із ранніх проявів ремоделювання серця, часто при відсутності ГЛШ. За різними даними, частота її виявлення при АГ коливається від 20 до 87% [42-45]. Основою порушення діастолічної функції ЛШ при АГ є збільшення жорсткості, ригідності ЛШ, що заважає його адекватній релаксації й наповненню.

У своїх роботах Park SM et al. довели, що діастолічна дисфункція ЛШ тісно пов'язана з когнітивними функціями та корелює із пам'яттю та швидкістю мовлення. Згідно із результатами дослідження наявність діастолічної дисфункції ЛШ значно збільшує ризик КП (OR = 1,29; CI 95%, 1,01 - 1,66; $p < 0,043$). При цьому із посиленням діастолічної дисфункції когнітивний дефіцит також зростає. Встановлено, що серед пацієнтів з легкою діастолічною дисфункцією спостерігається тенденція до збільшення гіперінтенсивності білої речовини головного мозку (0,11; $p < 0,105$), тоді як серед пацієнтів з помірною чи тяжкою діастолічною дисфункцією вказані зміни є досить вираженими (0,30; $p < 0,001$). Варто відмітити, що виявлені зміни підтвердились і після того, як були скореговані інші предиктори когнітивних розладів, що впливали на діастолічну функцію ЛШ [80].

Відомо, що у пацієнтів з важкою систолічною дисфункцією показники уваги є значно нижчими ($t = 2,62$, $p = 0,011$), тоді як у пацієнтів з супутньою діастолічною дисфункцією значно гіршими є показники швидкості мовлення ($t = 2,84$, $p = 0,006$) та виконавчі функції ($t = -2,14$, $p = 0,036$)[91]. Дані ще одного дослідження показали, що серед пацієнтів з легкими КП поширеність діастолічної дисфункції є більш вищою (37% проти 24%; $p < 0,05$). Результати багатофакторного логістичного аналізу (з поправкою на вік, стать та інші відповідні клінічні фактори) показали, що

ймовірність легких КП є в два рази вищою за наявності діастолічної дисфункції ($p = 0,030$) [101, 102].

На сьогодні у світі є багато досліджень, в яких встановлено позитивний вплив антигіпертензивної терапії на регресування ГЛШ та діастолічної дисфункції ЛШ. Існує прямий кореляційний зв'язок між ступенем зниження АТ та зменшенням ГЛШ [46, 47]. За даними різних авторів антигіпертензивна терапія у середньому знижувала ІММЛШ на 5–20% [48]. Кращу кореляцію показано при зіставленні не з офісним, а з амбулаторним або середнім добовим АТ [48].

Таким чином, важливими залишаються рання діагностика уражень органів-мішеней у пацієнтів з АГ та рання ефективна антигіпертензивна терапія для зменшення ризику виникнення небезпечних ускладнень.

1.5 Роль холінергічної активності в ранній діагностиці когнітивних порушень

З літературних джерел відомо, що, когнітивні функції тісно пов'язані з холінергічною системою мозку [150-152]. Остання відіграє важливу роль в регуляції уваги, коротко- та довготривалої пам'яті, здатності до навчання. Ацетилхолін є основним нейромедіатором, який регулює активність холінергічної системи. Дію ацетилхоліну контролюють два ферменти: ацетилхолінестераза (АХЕ) та бутирилхолінестераза (БуХЕ). Обидва ферменти перетворюють ацетилхолін у холін та оцтову кислоту, які транспортуються до пресинаптичного холінергічного нейрону для ресинтезу в ацетилхолін. АХЕ вважається ключовим ферментом, що гідролізує ацетилхолін, закінчуючи взаємодію даного медіатора з холінорецептором [154, 162]. При нестачі АХЕ звільнення рецептора від ацетилхоліну значно уповільнюється та порушуються передача нервових імпульсів. Основна функція БуХЕ – «дубляж» ролі АХЕ, тому при недостатності останньої свою активність проявляє саме БуХЕ [155, 156].

АХЕ наявна у сірій речовині головного мозку, гангліях вегетативної нервової системи, міжнейрональних синапсах, скелетних м'язах, серці, мембранах еритроцитів [159, 160]. БуХЕ синтезується в печінці і надалі потрапляє в кровоплин. У мозку БуХЕ локалізована в ендотеліальних та гліальних клітинах, де і синтезується [154, 155]. Холінестераза знайдена в амілоїдних бляшках здорових пацієнтів літнього віку і у пацієнтів з хворобою Альцгеймера, а також в нейронах, які відповідають за поведінку, пам'ять і виконавчі функції [161].

В літературі є дані, що при старінні та різних типах деменції спостерігається холінергічний дефіцит [144-146, 157, 158]: зниження активності холінацетилтрансферази і синтезу ацетилхоліну, зниження активності АХЕ та БуХЕ. При цьому в тканинах мозку змінюється і співвідношення активності АХЕ і БуХЕ. Холінергічна дисфункція, як правило, спричинена зниженням чисельності холінергічних синапсів в корі головного мозку та гіпокампі внаслідок смерті пресинаптичних нейронів [149].

Більшість досліджень щодо впливу холінергічної активності на функції мозку, присвячені хворобі Альцгеймера. Зокрема, доведено, що активність АХЕ при цій патології знижується, як у мозковій тканині безпосередньо, так і цереброспінальній рідині [147]. Проте доведена також пряма кореляція між рівнями активності холінестераз в головному мозку та в плазмі крові. Тому багато робіт останніх десятиліть присвячені вивченню рівня холінестераз у крові. Зокрема, дослідження довели зменшення активності холінестераз у плазмі при хворобі Альцгеймера [150, 153], а також зниження активності БуХЕ у лімфоцитах, а АХЕ – у еритроцитах [144, 145].

Водночас, існують повідомлення, що дисфункцію холінергічної системи можна вважати основним патогенетичним механізмом розвитку КП також при судинній деменції. Це зумовлено ураження білої речовини головного мозку по типу субкортикального чи перивентрикулярного лейкоареозу, що веде до холінергічної денервації та розвитку ранніх когнітивних та поведінкових розладів [148, 149].

Оскільки АГ – одна з основних причин субклінічного ушкодження мозку, вивчення рівнів АХЕ та БуХЕ у пацієнтів з АГ можуть слугувати преклінічними маркерами КП.

1.6 Зв'язок між показниками амбулаторного моніторування АТ та когнітивними розладами

Основним методом діагностики підвищеного АТ і оцінки ефективності лікування залишається дворазове вимірювання АТ протягом доби. Таке вимірювання має орієнтовний характер і не відображає повної картини коливань АТ протягом доби, особливо в нічний час. Саме з метою отримання більш цілісної інформації про добові характеристики АТ використовують методику амбулаторного моніторування АТ (АМАТ), яку застосовують для діагностики АГ чи артеріальної гіпотензії, для оцінки ефективності антигіпертензивного лікування. Крім того, АМАТ надає важливу інформацію про стан механізмів серцево-судинної регуляції, дозволяє визначити добовий ритм АТ, недостатнє чи надмірне зниження АТ вночі, динаміку АТ у часі та її рівномірність (варіабельність АТ) [56, 57].

Дані АМАТ є кращим предиктором ураження органів, обумовленого АГ, ніж результати офісних вимірювань [58]. Переконливо доведено, що середньодобове значення АТ, зареєстроване за допомогою АМАТ, більш тісно взаємопов'язане з захворюваністю і смертністю [59-61], а також є більш чутливим предиктором ризику серцево-судинних подій, зокрема, фатальних коронарних подій та інсультів, ніж офісний АТ [61-66]. Результати досліджень, в яких оцінювали денний і нічний АТ в одній статистичній моделі, свідчать про те, що нічний АТ є більш надійним предиктором серцевих подій, ніж денний [67]. Значущим предиктором є також відношення нічного до денного АТ і у пацієнтів з недостатнім нічним зниженням АТ ($< 10\%$ у порівнянні із середнім денним рівнем або відношенням нічний / денний АТ $> 0,9$) відзначається підвищений ризик серцевих подій [67]. Окрім того, у хворих з відсутнім нічним зниженням АТ або з підвищеним нічним АТ, ризик подій стає ще

вищим [68]. Є також докази підвищення ризику і у пацієнтів з надмірним зниженням АТ в нічний час [69].

Немає єдиної думки щодо впливу на когнітивну сферу добового профілю артеріального тиску, результати досліджень щодо цього питання досить спірні. L. Kilander et al. виявили негативний взаємозв'язок між когнітивними функціями, відсутністю спадів АТ та середнім добовим діастолічним АТ. Результати їх досліджень показали, що у осіб віком 70 років з підвищеним рівнем діастолічного АТ та відсутністю спадів нічного АТ (non-dipper) були більш низькі когнітивні функції у порівнянні з пацієнтами групи dipper (рівень зниження нічного АТ 10-20%) [163]. Пацієнти з добовим профілем АТ типу non-dipper показали нижчі рівні як пам'яті, так і швидкості сенсомоторних реакцій.

У. Yamamoto et al. вивчали зв'язок КП та добового профілю АТ у 109 пацієнтів, віком 43–87 років. Нижчі показники когнітивних функцій виявлено у пацієнтів з рівнем зниження нічного систолічного АТ на 0–10% (non-dipper) у поєднанні з підвищеним пульсовим тиском та варіабельністю систолічного АТ [163]. У своїх роботах К. Kario et al. досліджували взаємозв'язок добового профілю АТ з асимптомним пошкодженням мозку та ризиком виникнення інсульту у популяції людей похилого віку з діагностованою АГ. У пацієнтів non-dipper когнітивний бал виявився більш низьким, ніж у групі dipper [164]. Автори ще одного дослідження, в якому взяли участь 227 здорових осіб старше 60 років, вказують, що окрім абсолютних рівнів АТ, підвищення нічного систолічного АТ може відігравати важливу роль у патогенезі уражень білої речовини мозку [165].

Натомість, існують і протилежні дані. У своїх дослідженнях Р. Cicconetti et al. не виявили асоціації між добовим профілем АТ та когнітивними функціями у пацієнтів зі щойно діагностованою АГ [166, 167]. Також А. Капемагу у своїх роботах показав, що КП пов'язані безпосередньо з рівнем нічного систолічного АТ, проте не з магнітудою нічного зниження АТ [168].

1.7 Антигіпертензивна терапія при когнітивних порушеннях

На сьогодні є також достатньо даних щодо здатності антигіпертензивної терапії знижувати ризик розвитку нових випадків КП [70-73].

Відоме дослідження Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) [185] одне з перших продемонструвало значне покращення когнітивних функцій на фоні прийому антигіпертензивних препаратів. Ефективна терапія нітрендипіном сприяла зниженню загальної частоти виникнення інсульту на 42% ($p = 0,003$), нефатального інсульту - на 44% ($p = 0,007$). Окрім цього, показано зниження ризику виникнення деменції на 50% протягом 2 років спостереження в групі лікування нітрендипіном порівняно з групою плацебо – 3,8 проти 7,7 випадків на 1 тис, відповідно.

Після завершення першого етапу дослідження, всім учасникам запропоновано продовжити терапію нітрендипіну ще на 2 роки, і розпочато другий період - SYST-EUR II [186]. Медіана спостереження збільшилася до 3,9 років. Порівняно з групою плацебо, в групі пацієнтів, що приймали нітрендипін, ризик розвитку деменції був достовірно нижчим на 55% – 3,3 проти 7,4 випадків на 1 тис. пацієнтів ($p < 0,001$). При цьому статистично достовірно нижчим був ризик розвитку як хвороби Альцгеймера, так і ризик розвитку змішаної чи судинної деменції.

Згідно даних метааналізу 12 клінічних випробувань [184], в яких порівнювали вплив різних класів антигіпертензивних препаратів на розвиток та прогресування деменції, ризик виникнення КП на 9% нижчий у осіб, які приймають антигіпертензивну терапію, незалежно від класу препаратів.

Проте блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) показали найкращі результати в поліпшенні когнітивних функцій порівняно з плацебо та були більш ефективними, ніж бета блокатори, діуретики та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) [182, 183]. В обсерваційному дослідженні OSCAR оцінювали вплив епросартану на когнітивні функції за даними MMSE у 25745 пацієнтів віком до 50 років. Період спостереження становив 6 місяців. Монотерапія епросартаном супроводжувалася достовірним зниженням систолічного та діастолічного АТ, а також кращими результатами тестування та

покращенням когнітивних функцій, зокрема покращення сприйняття, пам'яті і концентрації уваги [169, 170].

Проспективне, рандомізоване дослідження порівнювало ефект від лікування валсартаном та еналаприлом на рівень АТ та когнітивні функції у пацієнтів з давно діагностованою АГ. Як валсартан, так і еналаприл мали позитивний ефект у зниженні АТ, проте валсартан показав значно кращі результати на 16 тижні лікування. Еналаприл не показав жодних суттєвих змін у покращенні когнітивних функцій, тоді як у групі пацієнтів, що приймали валсартан, значно покращились результати когнітивних тестів, особливо короткотривалої пам'яті [173].

Цікавими є результати дослідження японських вчених, які вивчали вплив телмісартану на когнітивну сферу та мозковий кровотік у пацієнтів, які мали АГ та хворобу Альцгеймера. Порівняно з амлодипіном, лікування телмісартаном протягом 6-ти місяців не асоціювалося із погіршенням КФ. Більше того, у таких пацієнтів значно покращувався мозковий кровообіг [176]. Також опубліковані результати подвійного сліпого рандомізованого дослідження щодо впливу кандесартану, лізиноприлу та гідрохлортіазиду на когнітивні функції. Хворі, рандомізовані в групу кандесартану, продемонстрували кращі результати тестування за об'ємом запам'ятовування та покращення просторової моторики [178].

Також поліпшення когнітивної функції було виявлено і в дослідженні PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study) [127], в рамках якого комбінування ІАПФ (периндоприлу) із метаболічно нейтральним діуритиком індапамідом знижувало ризик прогресування КП на 19%, зокрема на тлі повторного інсульту – на 45%, а в осіб без інсульту в анамнезі – на 9%. Причому ця закономірність спостерігалася як у пацієнтів, які раніше мали збережені когнітивні функції, так і у хворих із вихідним її зниженням. Ризик розвитку судинної деменції також достовірно знизився: при повторному інсульті – на 34%, у хворих без інсульту – на 1%. Зниження ризику розвитку повторного інсульту у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію периндоприлом та індапамідом, було більш вираженим порівняно з тими, хто отримував монотерапією периндоприлом (відповідно на 43 і 5%). Однак аналогічної закономірності щодо зниження ризику

розвитку деменції і КП на тлі цих двох різних режимів терапії виявлено не було, хоча комбінована терапія все ж давала дещо більш виражений сприятливий ефект.

Результати дослідження HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [176], в якому взяли участь 9297 хворих високого ризику у віці понад 55 років (період спостереження 4,5 року) свідчать про статистично значуще зниження ризику розвитку постінсультних КП на 41% в групі пацієнтів, що приймали іАПФ порівняно з групою плацебо, навіть незважаючи на досить помірне зниження АТ.

Існують також дослідження, результати яких доводять позитивний вплив амлодипіну на мислення і пам'ять літніх хворих на АГ [175, 177]. Невелике дослідження G. Watfa et al. показало, що прийом блокаторів кальцієвих каналів значно покращує пам'ять незалежно від рівнів АТ [172]. В той же час для діуретиків та бета блокаторів не виявлено позитивного впливу на КФ [178].

М. Majon et al. досліджували зміни мозкового кровотоку паренхіми у 575 хворих із вираженим атеросклерозом (середній вік 57 ± 10 років) після 3,9 років (від 3,0 до 5,8 року) застосування антигіпертензивних препаратів. Регресійний аналіз з урахуванням віку, статі, часу спостереження і судинного ризику показав, що погано контрольована АГ і більш високі рівні систолічного і діастолічного АТ були достовірно пов'язані зі зниженням мозкового кровотоку паренхіми [179-181], що призводить до наростання КП [182-184].

Результати нещодавно оприлюдненого дослідження довели, що інтенсивне зниження систолічного АТ до 120 мм рт. ст. достовірно зменшує ризик помірних КП. У дослідженні SPRINT MIND порівнювали результати пацієнтів, рандомізованих у групу стандартної терапії з цільовим рівнем АТ менше 140 мм рт.ст. з пацієнтами групи інтенсивної терапії з цільовим рівнем АТ менше 120 мм рт.ст. Виявлено достовірно нижчу частоту виникнення КП (на 19%) у групі інтенсивного контролю АТ. Дослідники наголосили, що не виявлено доказів того, що інтенсивний контроль АТ шкодить головному мозку [171].

Але в науковій літературі є і суперечливі відомості. Зокрема, згідно з результатами метааналізу, у 15 936 пацієнтів із АГ без об'єктивно діагностованих цереброваскулярних захворювань не були виявлені переконливі докази того, що

зниження АТ в похилому віці зменшує вірогідність розвитку деменції або когнітивних розладів [89].

Дослідження HYVET-COG (Hypertension in the Very Elderly Trial - Cognitive Function Assessment) [176], також не показало значного ефекту впливу комбінації антигіпертензивних препаратів периндоприл + індапамід в порівнянні з плацебо на когнітивні функції у хворих на АГ у віці понад 80 років. У дослідженні PROFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) [186] не спостерігалось істотної різниці в покращенні когнітивних функцій між групою телмісартана і групою плацебо. В двох паралельних дослідженнях ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) і TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease) [174] також не виявлено статистично значущих змін когнітивних функцій між групами.

Резюме. Взаємозв'язок між високим АТ і розладами когнітивних функцій встановлений у багатьох епідеміологічних дослідженнях. Відомо, що субклінічні ураження ГМ відмічаються у 44% хворих на АГ, що приблизно у 2 рази перевищує розповсюдженість ураження серця і нирок. Відомо, що підвищення АТ на 10 мм рт. ст. збільшує ризик розвитку КП на 40%. У хворих на АГ I-II ступеня, які не мають цереброваскулярних захворювань в анамнезі, досить часто (у 60,2%) виявляються ознаки порушень когнітивних функцій за даними нейропсихологічного тестування. Однак, вплив різних факторів ризику на розвиток даної патології саме у пацієнтів з АГ досі маловивчений. Зважаючи на те, що вік і генетична схильність не піддаються контролю, важливим є вивчення факторів ризику розвитку КП та деменції, які можна модифікувати.

На сьогодні залишається недостатньо вивченою роль структурних та функціональних особливостей лівого шлуночка у формуванні когнітивної дисфункції. Також у проведених клінічних дослідженнях отримані суперечливі результати щодо значення показників АМАТ як факторів прогресування КП при АГ. Більшість досліджень щодо впливу холінергічної активності на функції мозку,

присвячені хворобі Альцгеймера, але активність холінестераз є недостатньо вивченою при помірних КП у пацієнтів з АГ.

Відкритим залишається питання щодо вивчення ефективності антигіпертензивної терапії щодо покращення когнітивних функцій у пацієнтів з АГ. Згідно даних одного із метааналізів, ризик виникнення КП на 9% нижчий у осіб, які приймають антигіпертензивну терапію, незалежно від класу препаратів. Але в науковій літературі є і суперечливі відомості. Зокрема, існують дослідження, в яких не доведено, що антигіпертензивна терапія зменшує вірогідність розвитку деменції або когнітивних розладів.

Усе це зумовило доцільність та актуальність нашого дослідження.

Основні положення розділу дисертації викладені у статті [16].

РОЗДІЛ 2

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». До дослідження включені 90 пацієнтів з АГ, які лікувалися з причини захворювання у 2017-2019 рр. Групу порівняння склали 46 практично здорових осіб. Протокол дослідження був схвалений Комісією з питань етики, витяг № 4 від 18.04.2016 р. В дисертаційному дослідженні витримані принципи біоетики та деонтології. Всі особи, які були включені до дисертаційного дослідження, давали інформовану згоду на участь у ньому. В інформованій згоді до пацієнта доводилася мета наукового дослідження та процедури, пов'язані з дослідженням.

Діагноз АГ та лікувальну тактику встановлювали згідно рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії та Європейського товариства кардіологів з ведення хворих на АГ, розроблених в 2013 та 2018 роках, рекомендацій комітету ВООЗ (1996 р.) та Уніфікованого клінічного протоколу з артеріальної гіпертензії (2012 р.) [190].

Критеріями включення пацієнтів до програми дисертаційного дослідження були:

- вік особи понад 18 років;
- наявність АГ I-II стадій, 2-3 ступенів;
- інформована згода пацієнта на участь у програмі дисертаційного дослідження;
- відсутність критеріїв виключення.

Критеріями виключення були:

- вік понад 60 років;
- наявність вторинної АГ;

• АГ III стадії, тобто наявність в анамнезі таких ускладнень, як інфаркт міокарда, серцева недостатність III-IV ФК NYHA, порушення мозкового кровообігу, хронічна ниркова недостатність;

- наявність ішемічної хвороби серця;
- черепно-мозкові травми в анамнезі;
- гемодинамічно значущий стеноз артерій голови і шиї;
- порушення серцевого ритму (постійна форма фібриляції передсердь, часта шлуночкова або суправентрикулярна екстрасистоля);
- інвазивні та неінвазивні втручання на серці в анамнезі;
- вроджені та набуті органічні вади серця;
- наявність імплантованих пристроїв (CRT, ІКД);
- цукровий діабет;
- декомпенсоване захворювання внутрішніх органів;
- онкологічні та лімфопроліферативні захворювання;
- анемія середньої тяжкості та тяжка;
- інфекційні захворювання;
- психічні розлади;
- зловживання алкоголем та/або наркотичними речовинами;
- вагітні жінки або матері-годувальниці;
- відсутність контактної інформації.

2.1 Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

У дослідженні взяли участь 90 хворих з АГ I-II стадій, 2-3 ступенів. Аналіз гендерного складу обстежених пацієнтів засвідчив переважання чоловіків над жінками (53 та 37 осіб; 58,89% та 41,11% відповідно). Середній вік пацієнтів становив $49,66 \pm 8,74$ років. Переважали пацієнти віком від 51- 60 років – 48 осіб (53,33%) як серед чоловіків, так і серед жінок (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Розподіл пацієнтів з АГ за віком і статтю

Вік, роки	Чоловіки (n = 53)		Жінки (n = 37)		Всього (n = 90)		χ^2 (ч/ж)	p
	n	$P \pm m_{p,\%}$	N	$P \pm m_{p,\%}$	n	$P \pm m_{p,\%}$		
≤ 40 років	5	9,43±4,02	10	27,03±7,3	15	16,67±3,93	4,86	0,03
41-50 років	19	35,85±6,59	8	21,62±6,77	27	30±4,83	2,10	0,15
51-60 років	29	54,72±6,84	19	51,35±8,22	48	53,33±5,26	0,10	0,75

Примітки: χ^2 - критерій Пірсона; розбіжності достовірні при $p < 0,05$.

Переважає більшість пацієнтів мали вищу (n = 42) або середню спеціальну освіту (n = 46), відповідно 46,67% та 51,11%. Лише 2 пацієнтів (2,22%) мали середню освіту.

Середня тривалість захворювання становила $7,7 \pm 3,9$ років. Кількість пацієнтів з тривалістю АГ до 5 років було 27 (30,0%), з тривалістю АГ 5-10 років – також 27 (30,0%); пацієнтів, які хворіли більше 10 років було найбільше (n = 36; 40,0%).

Серед обстежених пацієнтів з АГ були виявлені наступні фактори ризику: обтяжена спадковість – у 62 осіб (68,9%); тютюнокуріння на момент звернення або в минулому – у 53 (58,89%); надмірна маса тіла – у 47 (52,22%); ожиріння – у 12 (13,33%), серед них ожиріння I ступеня – у 9 (75,0%) пацієнтів, II ступеня – у 3 (25,0%); порушення толерантності до глюкози – у 21 (23,3%); гіперхолестеринемія була виявлена у 43 (47,78%) пацієнтів, гіпертригліцеридемія – у 5 (5,56%), комбінована дисліпідемія – у 15 (16,67%) (табл. 2.2 та табл. 2.3).

Таблиця 2.2 – Основні біохімічні показники у пацієнтів з АГ (n = 90)

Показник	Значення
Глюкоза, ммоль/л	$4,91 \pm 0,77$
Креатинін, мкмоль/л	$75,07 \pm 17,74$

Продовження табл. 2.2

ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	94,58 ± 17,26
ЗХС, ммоль/л	5,1 ± 1,22
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,2 ± 1,09
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,51 ± 0,27
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,31 ± 0,34
ТГ, ммоль/л	1,43 ± 0,27

Серед супутніх хвороб найчастіше в обстежених пацієнтів зустрічалась хронічний бронхіт (28,89%), хронічний гастрит (12,22%), неалкогольна жирова хвороба печінки (8,89%), тоді як інші супутні хвороби зустрічались не так часто (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Клінічна характеристика пацієнтів з АГ (n = 90)

Показник	Абсолютна кількість	% у групі
Середній вік, роки	49,66 ± 8,74	
Тривалість АГ, роки	7,7 ± 3,9	
ІМТ, кг/м ²	26,66 ± 3,29	
Фактори ризику		
Обтяжена спадковість	62	68,9
Тютюнокуріння	53	58,89
Надмірна маса тіла	47	52,22
Ожиріння	12	13,33
Порушення толерантності до глюкози	21	23,3
Гіперхолестеринемія	43	47,78
Гіпертригліцеридемія	5	5,56
Комбінована дисліпідемія	15	16,67
Супутні хвороби		

Продовження табл. 2.3

Виразка шлунка та/або дванадцятипалої кишки в стадії ремісії	3	3,33
Хронічний гастрит, фаза ремісії	11	12,22
Неалкогольна жирова хвороба печінки	8	8,89
Холецистопанкреатит, фаза ремісії	2	2,22
Жовчно-кам'яна хвороба	5	5,56
Хронічний пієлонефрит, фаза ремісії	3	3,33
Хронічний бронхіт, фаза ремісії	26	28,89

Пацієнтів з АГ 2-го ступеня було найбільше, їх кількість становила 71 (78,89%), пацієнтів з АГ 3-го ступеня було 19 (21,11%) (рис. 2.1).

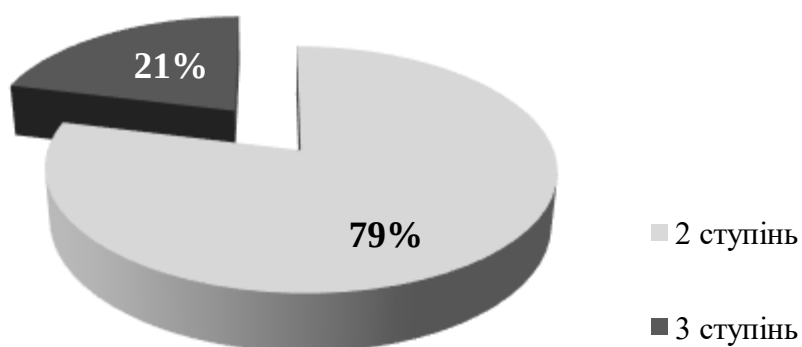


Рисунок 2.1 – Розподіл пацієнтів за ступенем артеріальної гіпертензії

Переважали пацієнти з АГ II-ї стадії ($n = 64$; 71,11%). Серед них гіпертрофію ЛШ діагностовано у 52 (81,25%) пацієнтів за даними ЕхоКГ. Ангіопатія сітківки ока виявлена у 34 (37,78%) пацієнтів: I ступінь – у 21 (32,81%), II – у 13 (20,31%). Пацієнтів з АГ I-ї стадії було 26 (28,89%) (рис. 2.2).

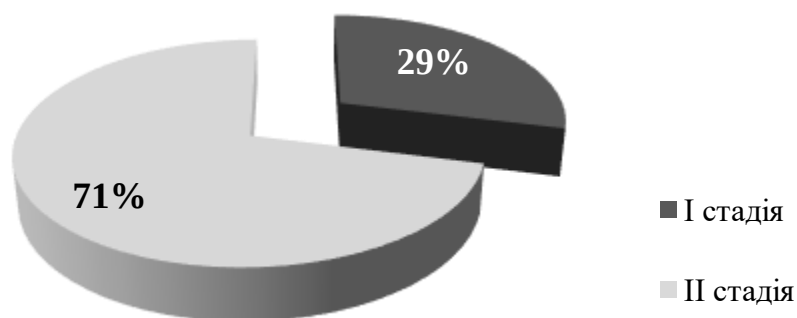


Рисунок 2.2 – Розподіл пацієнтів за стадією артеріальної гіпертензії

Контрольну групу склали 46 практично здорових осіб з нормальними рівнями АТ та без наявності АГ у анамнезі. Середній вік пацієнтів контрольної групи склав $41,91 \pm 7,85$ років, більшість з них віком до 50 років (82,61%) з повною вищою чи середньою спеціальною освітою. Переважали пацієнти чоловічої статі ($n = 28$; 60,87%), пацієнтів жіночої статі було 18 (39,13%). Більшість пацієнтів мали надмірну масу тіла ($n = 24$; 52,17%), у 2 пацієнтів діагностовано ожиріння I ст. (4,35%). Порівняльна характеристика пацієнтів з АГ та практично здорових осіб наведена у таблиці 2.4 та таблиці 2.5.

Таблиця 2.4 – Розподіл пацієнтів з артеріальною гіпертензією та здорових осіб за основними показниками

Показники	Пацієнти з АГ (n = 90)		Практично здорові особи (n = 46)		p
	n	P ± m _p , %	n	P ± m _p , %	
Стать					
жіноча	37	41,11 ± 5,19	18	39,13 ± 7,2	0,82
чоловіча	53	58,89 ± 5,19	28	60,87 ± 7,2	0,82
Вік, роки					
до 40 років	15	16,67 ± 3,93	20	43,48 ± 7,31	0,001
41-50 років	27	30 ± 4,83	18	39,13 ± 7,2	0,28

Продовження табл. 2.4

51-60 років	48	53,33 ± 5,26	8	17,39 ± 5,59	0,001
ІМТ, кг/м ²					
норма	31	34,44 ± 5,01	20	43,48 ± 7,31	0,30
надмірна маса тіла	47	52,22 ± 5,27	24	52,17 ± 7,37	1,00
ожиріння	12	13,33 ± 3,58	2	4,35 ± 3,01	0,10
Статус курця					
не курять	37	41,11 ± 5,19	25	54,35 ± 7,34	0,14
курять	40	44,44 ± 5,24	16	34,78 ± 7,02	0,28
екс-курці	13	14,44 ± 3,71	5	10,87 ± 4,59	0,56

Примітка: розбіжності достовірні при $p < 0,05$.

Таблиця 2.5 – Порівняння ($M \pm SD$) пацієнтів з артеріальною гіпертензією та здорових осіб за основними показниками

Показник	Пацієнти з АГ (n = 90)	Практично здорові особи (n = 46)	p
Вік, роки	49,66 ± 8,74	41,91 ± 7,85	0,001
ІМТ, кг/м ²	26,66 ± 3,29	25,38 ± 2,7	0,02
ЗХС, ммоль/л	5,1 ± 1,22	4,24 ± 1,02	0,01
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,2 ± 1,09	2,15 ± 0,98	0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,91 ± 0,77	4,24 ± 1,02	0,64
Креатинін, мкмоль/л	75,07 ± 17,74	74,2 ± 18,29	0,86
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	94,58 ± 17,26	95,78 ± 18,2	0,81

Примітка: розбіжності достовірні при $p < 0,05$.

Пацієнти з АГ істотно відрізнялися від практично здорових осіб за віком ($p = 0,001$) та ІМТ ($p = 0,02$). У пацієнтів з АГ достовірно вищими були рівні ЗХС ($p = 0,01$) та ХС ЛПНГ ($p = 0,001$).

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 пацієнта (60,0%) з АГ та нормальними когнітивними функціями. У першій групі було 22 чоловіків та 14 жінок, у другій – 30 чоловіків та 24 жінки. Середній вік у 1 групі становив $(54,64 \pm 5,34)$ років, у другій – $(46,76 \pm 9,07)$ років ($p = 0,001$). З метою виявлення факторів ризику, асоційованих з КП у пацієнтів з АГ, групи були порівняні за основними клініко-демографічними критеріями.

Наступним етапом роботи було проаналізувати вплив структурно-функціональних змін ЛШ на когнітивні функції пацієнтів з АГ. З цією метою ми порівнювали показники тестувань серед пацієнтів з АГ, у яких виявлено гіпертрофію ЛШ з пацієнтами з АГ та нормальним ІММЛШ. Гіпертрофією ЛШ вважали ІММЛШ ≥ 95 г/м² для жінок і ≥ 115 г/м² для чоловіків. У чоловіків легку ГЛШ визначали при ІММЛШ в межах 116-131 г/м², помірну ГЛШ – 132-148 г/м², виражену ГЛШ встановлювали при ІММЛШ ≥ 149 г/м². У жінок легку ГЛШ визначали при ІММЛШ в межах 96-108 г/м², помірну ГЛШ – 109-121 г/м², виражену ГЛШ встановлювали при ІММЛШ ≥ 122 г/м². Серед обстежених пацієнтів з АГ легку гіпертрофію діагностовано у 24 пацієнтів (46,15%), помірну гіпертрофію – у 11 пацієнтів (21,15%), тяжку гіпертрофію – у 17 пацієнтів (32,7%). Також оцінювався стан когнітивних функцій у пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ та без такої. Порушення діастолічної функції виявлено у 59 пацієнтів з ГХ (65,56%), при цьому всі пацієнти мали діастолічну дисфункцію I типу (порушення розслаблення ЛШ).

Метою наступного етапу дослідження було вивчення стану когнітивних функцій у хворих на АГ залежно від особливостей добового профілю АТ. При аналізі даних АМАТ оцінювали характеристики циркадного ритму АТ. За ступенем зниження систолічного АТ у нічний час визначали добовий профіль АТ та підгрупи пацієнтів: 34 пацієнтів (37,78%) з профілем типу *dipper* – нічне зниження АТ на 10-20%; 40 пацієнтів (44,44%) з профілем типу *non-dipper* – нічне зниження АТ 0-10%; 15 пацієнтів (16,67%) з профілем типу *hyper-dipper* – зниження АТ уночі більш ніж

на 20%; 1 пацієнт (1,11%) з профілем типу night-peaker – підвищення АТ у пасивний період, проте у подальші дослідження його не включали (рис 2.3).

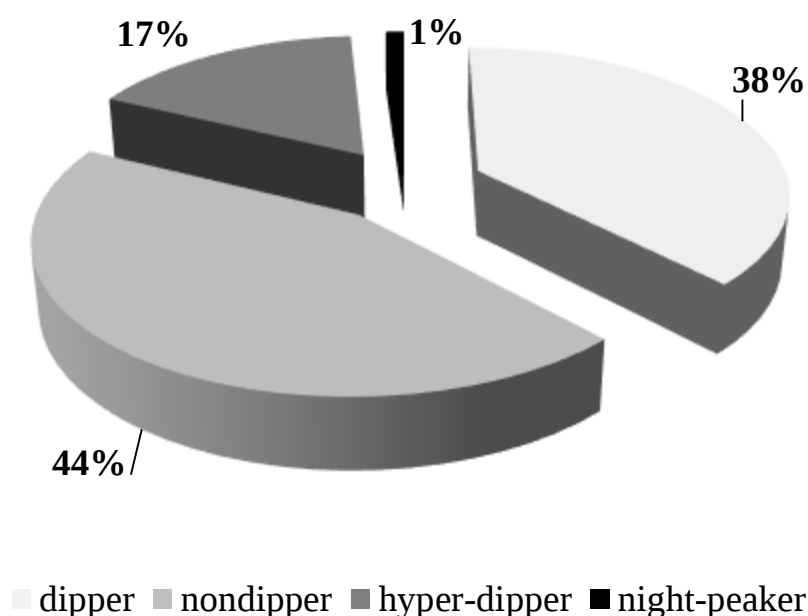


Рисунок 2.3 – Розподіл пацієнтів з АГ залежно від ступеня зниження нічного артеріального тиску

Важливим етапом дослідження було виявлення 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. За гендерним складом і віком підгрупи істотно не відрізнялись ($p > 0,05$).

За даними анамнезу, до початку дослідження антигіпертензивну терапію постійно приймали 20,0% ($n = 18$) пацієнтів (проте без досягнення цільових рівнів АТ), епізодично – 47,78% ($n = 43$), не приймали взагалі – 32,22% ($n = 29$).

Усі пацієнти отримували антигіпертензивну фармакотерапію згідно рекомендацій, що відповідала сучасним стандартам лікування у вигляді комбінації двох препаратів в одній таблетці (препарат з групи блокаторів РААС в поєднанні з

блокатором кальцієвих каналів (БКК)). Пацієнтам, яким не вдалося досягти цільового рівня АТ на вище зазначеній подвійній антигіпертензивній терапії, додатково призначався тіазидоподібний діуретик. Пацієнти високого ризику при наявності дисліпідемії приймали статини (70,0% пацієнтів). Для окремого етапу роботи, присвяченого дослідженню впливу антигіпертензивної терапії на параметри когнітивних функцій у пацієнтів з АГ, нами 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). Повторне оцінювання стану когнітивних функцій проводилося після 12 тижнів антигіпертензивної терапії.

2.2.1 Загальноклінічне обстеження пацієнтів

Усім пацієнтам проведено загальноклінічне обстеження, яке включало збір скарг, анамнезу захворювання та життя, повне фізикальне обстеження, антропометричні виміри з визначенням ІМТ. ІМТ визначали за формулою Кетле: $\text{ІМТ} = \text{маса тіла} / (\text{ріст})^2$, кг/м^2 . Діагноз надмірної маси тіла або ожиріння встановлювали відповідно до критеріїв ВООЗ (1997). ІМТ від 18 до 24,9 кг/м^2 розцінювався як нормальний, від 25 до 29,9 кг/м^2 – як надмірну масу тіла, 30 – 34,9 кг/м^2 – ожиріння I ступеня, 35 – 39,9 кг/м^2 – ожиріння II ступеня та більше 40 кг/м^2 – ожиріння III ступеня [4].

Стандартне фізикальне обстеження хворого включало вимірювання АТ на верхніх кінцівках. Пульс оцінювали на обох променевих артеріях. При аускультатії серця в п'яти стандартних точках оцінювали тони серця, їх силу та звучність, наявність чи відсутність шумів. Цільовим рівнем АТ при офісному вимірюванні вважали 140/90 мм рт. ст. Стадія АГ встановлювалась згідно класифікації АГ за ураженням органів-мішеней [4]:

1) стадія I – об'єктивні ознаки органічних ушкоджень органів-мішеней відсутні; 2) стадія II – є об'єктивні ознаки ураження органів-мішеней без симптомів з їх боку чи порушення функції;

3) стадія III – є об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней з симптомами з їх боку та порушенням функції.

Ступінь АГ визначався за рівнем офісного АТ [4, 190]: 1) АГ 1 ступеня – систолічний АТ 140-159 мм рт. ст. та/або діастолічний АТ 90-99 мм рт. ст.; 2) АГ 2 ступеня – систолічний АТ 160-179 мм рт. ст. та/або діастолічний АТ 100-109 мм рт. ст.; 3) АГ 3 ступеня – систолічний АТ ≥ 180 мм рт. ст. та/або діастолічний АТ ≥ 110 мм рт. ст. Ступінь АГ визначався за вищим значенням, неважливо – систолічного чи діастолічного АТ.

При класифікації статусу курця використовували наступні критерії: 1) курці – особи, що курять щодня або іноді, та викурили за своє життя ≥ 100 сигарет; 2) колишні курці – особи, які кинули курити і тепер зовсім не курять, але викурили впродовж життя ≥ 100 сигарет; 3) некурці – особи, які не викурили за своє життя > 100 сигарет [220].

2.2.2 Лабораторні методи обстеження

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 швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), калію, натрію, ліпідного спектру крові. Забір крові здійснювався зранку натще.

Розрахунок ШКФ проводився за формулою СКД-EPI [193]. Для зручності підрахунку використовували онлайн-калькулятор.

Дослідження основних показників ліпідного спектру (ЗХС, ХС ЛПНГ і ХС ЛПВГ) здійснювали ферментативно-колориметричним методом. Згідно рекомендацій ESC/EAS підвищеними вважалися рівні ЗХС $> 4,9$ ммоль/л та ХС ЛПНГ > 3 ммоль/л [4].

Додатково визначали рівні ацетилхолінестерази в еритроцитах і плазмі та рівні бутирилхолінестерази сироватки крові. Забір венозної крові з ліктьової вени проводився зранку натще. Відібраний матеріал поміщали у вакутайнер з

антикоагулянтом ЕДТА з/без гелевої основи. Дослідження рівнів АХЕ та БуХЕ здійснювали колориметричним методом за допомогою автоматичного аналізатора і тест-системи Cobas 8000; Roche Diagnostic (Швейцарія) у лабораторії Сінево.

2.2.3 Інструментальні методи дослідження

1) Електрокардіографія (ЕКГ)

Реєстрація ЕКГ проводилась на початку дослідження у 12 стандартних відведеннях на електрокардіографі ЮКАРД-100. Аналіз ЕКГ здійснювався за загальноприйнятою методикою, визначали наявність ознак гіпертрофії лівого шлуночка та порушення серцевого ритму. В дослідження були включені пацієнти із синусовим ритмом без аритмій і порушень провідності серця. Індекс Соколова-Лайона розраховували за формулою: $SV_1 + RV_5$ або RV_6 та індекс Корнелла за формулою: $SV_3 + R_{aVL}$.

2) Амбулаторне моніторування артеріального тиску (АМАТ)

АМАТ проводили на портативному апараті “ABPM 50” (“Heaco”, Великобританія) перед початком та наприкінці лікування. Перед установкою апарата пацієнта ознайомлювали з режимом вимірювання тиску. Пацієнт вів щоденник, в якому зазначав режим дня, емоційне і розумове навантаження, зміни в самопочутті, час прийняття ліків і процедур, з обов’язковим зазначенням періоду сну та активності. Манжетку накладали на «неробочій» руці, однак при асиметрії АТ на обох руках більше 10 мм рт. ст., на руці з більшим рівнем АТ. Моніторування проводили в такому режимі: у денний час – кожні 15 хв, уночі (з 22.00 до 7.00) – кожні 30 хв [194, 195]. Результати АМАТ враховували при наявності не менше 70% вдалих вимірів протягом доби. При цьому вивчали середньодобові, денні, нічні та максимальні показники САТ, ДАТ. При комп’ютерному аналізі результатів АМАТ для САТ і ДАТ розраховували часовий індекс, що характеризує часове перевантаження тиском протягом доби і визначається як відсоток вимірювань АТ, що перевищує 140/90 мм рт. ст. удень і 120/80 мм рт. ст. уночі. Для оцінювання

варіабельності АТ використовували коефіцієнт варіації (КВ). Також за допомогою програмного забезпечення вираховували добовий індекс (ДІ) – відсоток зниження нічного АТ порівняно з денним.

Залежно від ступеня нічного зниження АТ виділяли кілька типів добових профілів АТ [195]:

- 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.

3) Ехокардіографія (ЕхоКГ)

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. Також проводили імпульсно-хвильову та постійно-хвильову доплерографію кровотоку та кольорову доплерографію. Оцінювали такі параметри: 1) розміри порожнин серця; 2) товщину стінок – товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ); 3) кінцево-сistolічний розмір (КСР) ЛШ; 4) кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ; 6) ФВЛШ за допомогою модифікованого методу Сімпсона (нормальною вважали ФВЛШ $\geq 50\%$).

Проводили розрахунок маси міокарда (ММ) та індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) за наступними формулами:

1. $ММЛШ = 0,8 \times \{1,04 [(КДР + ТЗСЛШ + ТМШП)^3 - КДР^3]\} + 0,6 \text{ г.}$
2. $Площа\ поверхні\ тіла\ (ППТ) = 0,007184 \times вага\ (кг)^{0,425} \times зріст\ (см)^{0,725}$ (формула Дюбуа і Дюбуа).
3. $ІММЛШ = ММ / ППТ.$

В нормі ІММЛШ становить менше 95 г/м² для жінок і менше 115 г/м² для чоловіків. Перевищення цих показників вважали гіпертрофією ЛШ. У чоловіків легку ГЛШ визначали при ІММЛШ в межах 116-131 г/м², помірну ГЛШ – 132-148

г/м², виражену ГЛШ встановлювали при ІММЛШ ≥ 149 г/м². У жінок легку ГЛШ визначали при ІММЛШ в межах 96-108 г/м², помірну ГЛШ – 109-121 г/м², виражену ГЛШ встановлювали при ІММЛШ ≥ 122 г/м² [196-198].

Відносну товщину стінок лівого шлуночка (ВТС ЛШ) розраховували за формулою: $\text{ВТС ЛШ} = [(2 \times \text{ТЗС ЛШ}) / \text{КДР ЛШ}]$.

Використовуючи показники ВТС ЛШ і ІММЛШ, визначали геометричну модель ЛШ: нормальна геометрія ЛШ – при ІММЛШ ≤ 95 г/м² у жінок та ≤ 155 г/м² у чоловіків та ВТС ЛШ $\leq 0,42$; концентричне ремоделювання ЛШ – при ІММЛШ ≤ 95 г/м² у жінок та ≤ 155 г/м² у чоловіків та ВТС ЛШ $> 0,42$; концентричну гіпертрофію ЛШ – при ІММЛШ > 95 г/м² у жінок та > 155 г/м² у чоловіків та ВТС ЛШ $> 0,42$; ексцентричну гіпертрофію – при ІММЛШ > 95 г/м² у жінок та > 155 г/м² у чоловіків та ВТС ЛШ $\leq 0,42$ [196-198].

Оцінювання трансмітрального кровотоку проводилося в режимі імпульсного доплера з верхівкової чотирикамерної позиції згідно рекомендацій Європейської асоціації та Американського товариства фахівців з ЕхоКГ [196, 197]. 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. Діастолічну дисфункцію встановлювали за зменшення співвідношення $\text{Е/А} < 1$.

2.3 Нейропсихологічне тестування

Нейропсихологічне тестування проводили в першій половині дня в тихому, добре освітлюваному приміщенні. Тривалість тестування складала не більше 30 хвилин, щоб звести до мінімуму вплив втоми на результати тестування. Були використані опитувальник та скринінгові шкали для об'єктивізації когнітивних функцій.

Опитування пацієнта

Опитувальник, рекомендований уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги при деменції (наказ МОЗ України №736 від 19.07.2016 р.) включав 6 запитань, які стосувалися того, як змінився пацієнт порівняно з декількома роками раніше (проблеми із запам'ятовуванням подій, які відбулися останнім часом, із запам'ятовуванням розмови через кілька днів і т.д.) [203].

Щоб отримати загальний бал потрібно додати кількість відповідей «ні», «не знаю» або «немає відповіді». Якщо пацієнт набрав 0-3 бали, це свідчить про когнітивні порушення.

Шкала оцінки когнітивних функцій лікарем загальної практики (GPCOG). Тест оцінює різні когнітивні аспекти: короткочасну та довготривалу пам'ять, орієнтування в часі, а також включає тест малювання годинника [92, 93]. Тест малювання годинника оцінюємо у 2 бали за умови вірного розташування цифр на циферблаті та точно відтвореного часу [94, 95]. Результат отримують шляхом сумації балів за кожним із пунктів шкали. Максимальний показник 9 балів. Трамбування результатів тесту: 9 балів – пацієнт не має істотних когнітивних порушень і подальше тестування не потрібне, 5-8 балів – необхідно більше інформації та подальше тестування, 0-4 бали – когнітивні порушення.

Коротка шкала оцінки психічного статусу Mini-Mental State Examination (MMSE). Тест включає 30 питань для оцінки орієнтування в часі та місці, сприйняття, концентрації уваги, короткочасної та довготривалої пам'яті, мовлення, письма, читання, гнозису та праксису [92, 96, 199]. Сума балів за субтестами становить загальний бал MMSE. Результат отримують шляхом сумації балів за кожним із пунктів шкали. Максимальний показник – 30 балів. За даними MMSE, 27-30 балів оцінювали як відсутність порушення когнітивних функцій, 24-26 помірні (переддементні) когнітивні порушення, 20-23 балів – деменція легкого ступеня, 11-19 балів – деменція помірного ступеня, 0-10 балів – тяжка деменція.

Тест Шульте. Даний тест використовується для визначення стійкості уваги, динаміки працездатності та швидкість сенсомоторних реакцій [203].

Пацієнту по черзі пропонується п'ять таблиць на яких в довільному порядку розташовані числа від 1 до 25. Потрібно відшукати, показати і назвати числа в порядку їх зростання. Проба повторюється з п'ятьма різними таблицями. Перед початком дослідження пацієнту показують першу таблицю та озвучують завдання: «На цій таблиці числа від 1 до 25, розташовані в неправильному порядку». Потім таблицю закривають і продовжують: «Вам потрібно якнайшвидше та без помилок знайти, показати та назвати всі числа по порядку від 1 до 25». Опісля таблицю відкривають та ставлять перед обличчям досліджуваного, одночасно включаючи секундомір. Другу, третю і наступні таблиці показують без будь-яких інструкцій.

Основний показник - час виконання, а так само кількість помилок по кожній таблиці. Як правило, здоровим людям потрібно в середньому 40-42 секунди на одну таблицю, при цьому на всі таблиці затрачається приблизно однаковий час [199, 88].

2.4 Статистичні методи аналізу отриманих результатів

Статистична обробка отриманих результатів проводилася на комп'ютері з використанням пакету статистичного аналізу Microsoft Excel 2016 та програми IBM SPSS Statistics 20. Показники подані у вигляді середнього значення (M) з середньою квадратичною похибкою (SD) і медіани ($Me [Q1;Q3]$). Показники у групах порівнювали між собою за допомогою t -критерію Стьюдента, U -критерію Манн-Вітні, χ^2 -критерію Пірсона. Силу та направленість взаємозв'язків між параметрами визначали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Різницю між порівнюваними величинами вважали вірогідною при $p < 0,05$. Для порівняння величини впливу чинників ризику обчислювалися показник абсолютного ризику (AR) та показник відношення ризиків (OR). Динаміка показників розрахована за допомогою критерію знакових рангів Уїлкоксона (Z).

Резюме. Серед обстежених 90 пацієнтів з АГ переважали чоловіки (58,89% проти 41,11%). Середній вік обстежених становив ($49,66 \pm 8,74$) років. Переважали пацієнти з АГ II стадії ($n = 64$; 71,11%) та з АГ 2 ступеня ($n = 71$, 78,89%). Середня тривалість захворювання становила ($7,7 \pm 3,9$) років. Надмірна маса тіла зустрічалась істотно частіше, ніж нормальна маса тіла та ожиріння (52,22%). 58,9% обстежених пацієнтів були курцями на момент огляду чи в минулому. До початку дослідження антигіпертензивну терапію постійно приймали 20,0% пацієнтів (проте без досягнення цільових рівнів АТ), епізодично – 47,78%, не приймали взагалі – 32,22%.

Контрольну групу склали 46 практично здорових осіб з нормальними рівнями АТ та без наявності АГ у анамнезі. Середній вік пацієнтів контрольної групи склав ($41,91 \pm 7,85$) років. Переважали також чоловіки (60,87%). Більшість пацієнтів мали надмірну масу тіла (52,17%). 45,65% пацієнтів були курцями.

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.

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 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, колориметричний метод з визначенням рівнів холінестераз у крові та інструментальні (ЕКГ, ЕхоКГ та АМАТ) дослідження.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася на комп'ютері з використанням пакету статистичного аналізу Microsoft Excel 2016 та програми IBM SPSS Statistics 20.

РОЗДІЛ 3

ЗВ'ЯЗОК СТАНУ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ З ОСНОВНИМИ КЛІНІКО-ДЕМОГРАФІЧНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

3.1 Стан когнітивних функцій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

На початковому етапі дослідження ми порівняли результати нейропсихологічних тестів у пацієнтів з АГ та у практично здорових осіб. Базові характеристики пацієнтів, яких включено у дослідження, представлено у таблиці 3.1 та 2.

Таблиця 3.1 – Порівняльна характеристика пацієнтів із артеріальною гіпертензією та практично здорових осіб

Показники	Пацієнти з АГ (n = 90)		Практично здорові особи (n = 46)		t	P
	M ± SD	Me [Q1;Q3]	M ± SD	Me [Q1;Q3]		
Вік, роки	49,91 ± 8,68	52,0 [46;56,75]	41,91 ± 7,85	41,5 [36,25;47]	5,42	0,001
GPCOG, бали	6,63 ± 3,29	7,0 [5;8]	8,35 ± 0,71	9,0 [8;9]	7,67	0,001
MMSE, бали	26,82 ± 1,41	27,0 [26;28]	28,89 ± 0,82	29,0 [28;29]	10,78	0,001
Тест Шульте, с.	46,51 ± 8,59	45,9 [39,56;51,39]	36,69 ± 6,77	34,88 [31,24;41,23]	7,28	0,001

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

Аналіз результатів нейропсихологічних шкал показав достовірне погіршення когнітивного статусу у пацієнтів з АГ. Вони набрали достовірно меншу суму балів за шкалами MMSE – (26,82 ± 1,41) балів проти (28,89 ± 0,82) балів, $p = 0,001$ і

GPCOG – $(6,63 \pm 1,88)$ балів проти $(8,35 \pm 0,71)$ балів, $p = 0,001$ та затратили більше часу на виконання таблиць Шульте – $(46,51 \pm 8,59)$ секунд проти $(36,69 \pm 6,77)$ секунд, $p = 0,001$. У групі практично здорових осіб когнітивних розладів не зафіксовано в жодного з пацієнтів (MMSE – $(28,89 \pm 0,82)$ балів, GPCOG – $(8,35 \pm 0,71)$ балів, таблиці Шульте – $(36,69 \pm 6,77)$ секунд).

Пацієнти обох груп не відрізнялися між собою за гендерним складом ($p = 0,82$), проте пацієнти з АГ були достовірно старшими порівняно з групою практично здорових осіб ($p = 0,001$). Саме тому методом стандартизації ми вирівняли групи за віком та повторно порівняли результати нейропсихологічних тестувань. Проте, виявлені нами достовірні відмінності між порівнювальними групами суттєво не змінилися: сумарний бал за шкалою MMSE у пацієнтів з АГ був достовірно нижчим порівняно з групою практично здорових осіб – $(26,82 \pm 1,41)$ балів проти $(28,89 \pm 0,82)$ балів, ($p = 0,001$), сумарний бал за шкалою GPCOG становив $(6,63 \pm 1,88)$ балів проти $(8,35 \pm 0,71)$ балів у групі контролю ($p = 0,001$), час виконання тесту Шульте склав $(46,51 \pm 8,59)$ секунд проти $(36,69 \pm 6,77)$ секунд ($p = 0,01$) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Порівняльна характеристика пацієнтів із артеріальною гіпертензією та практично здорових осіб після корекції порівнювальних груп за віком

Показники	Пацієнти з АГ (n = 90)	Практично здорові особи (n = 46)	t	P
	M $\pm$ SD	M $\pm$ SD		
Вік, роки	$47,54 \pm 3,33$	$45,88 \pm 3,03$	1,55	0,12
GPCOG, бали	$6,86 \pm 1,68$	$8,26 \pm 0,68$	3,84	0,001
MMSE, бали	$27,02 \pm 1,19$	$28,67 \pm 0,72$	5,50	0,001
Таблиці Шульте, с.	$45,86 \pm 8,71$	$39,21 \pm 5,77$	2,76	0,01

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

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%). Варто відмітити, що у пацієнтів з діагностованими КП скарги були більш вираженими (рис. 3.1).



Рисунок 3.1 – Розподіл скарг серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Аналізуючи результати опитування, більшість пацієнтів з АГ вказали, що їм важче 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) (рис. 3.2).



Рисунок 3.2 – Розподіл результатів опитування серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією

3.2 Роль факторів ризику у виникненні когнітивних порушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

3.2.1 Стан когнітивних функцій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від статі та віку

Наступним етапом дослідження стало виявлення факторів ризику, асоційованих з КП у пацієнтів з АГ. Ми порівняли результати нейропсихологічних шкал у чоловіків і жінок та виявили, 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 ($p = 0,04$). На основі проведеного аналізу субтестів MMSE, у групі чоловіків виявлено достовірно нижчі параметри лічильних функцій ($p = 0,01$) порівняно з жінками. Також у чоловіків були нижчі показники короткотривалої пам'яті та орієнтування у часі, а особи жіночої статі дещо гірше

відтворювали вербальний матеріал, хоча достовірної різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$) (рис. 3.3).

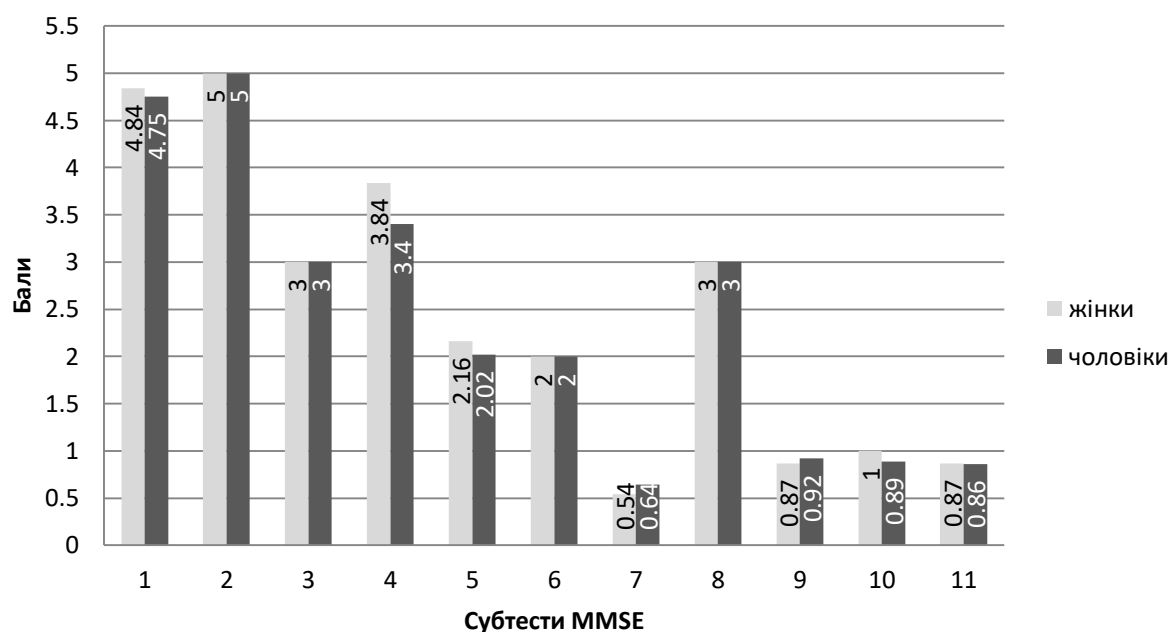


Рисунок 3.3 – Порівняння виконання субтестів MMSE між чоловіками та жінками
Примітки: 1 та 2 – орієнтація в часі та просторі; 3 – запам'ятовування трьох слів; 4 – увага і рахунок; 5 – відтворення слів; 6 – найменування предметів; 7 – повторення речення; 8 – виконання трьох стадійного завдання; 9 – виконання написаного завдання; 10 – написання простого речення; 11 – копіювання малюнку.

Середній бал тесту GPCOG у чоловіків становив ($6,45 \pm 1,89$) балів, тоді як у жінок – ($6,89 \pm 1,85$) балів ($p = 0,26$). Гірші показники швидкості виконання завдань за таблицями Шульте також відмічені у осіб чоловічої статі – ($47,74 \pm 8,85$) секунд та ($47,73 \pm 7,99$) секунд відповідно, проте відмінність статистично незначуща ($p = 0,10$).

Пацієнти чоловічої та жіночої статі достовірно не відрізнялися за віком ($p = 0,32$), середньою величиною ІМТ ($p = 0,63$), середніми рівнями ЗХС ($p = 0,27$), ХС ЛПНГ ($p = 0,29$), ХС ЛПВГ ($p = 0,26$) та ТГ ($p = 0,11$) у крові. У чоловіків достовірно вищим був рівень ХС ЛПДНГ у крові порівняно з жінками ($p = 0,02$).

Також чоловіки достовірно частіше курили (частка курців серед чоловіків становила 66,0%, серед жінок – 13,5%, $p = 0,001$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Порівняльні характеристики показників у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від статі

Показник	Чоловіки (n = 53)		Жінки (n = 37)		t (ч/ ж)	p
	M $\pm$ SD	Me [Q1;Q3]	M $\pm$ SD	Me [Q1;Q3]		
Вік, роки	50,43 $\pm$ 8,65	52,00 [47,00; 58,00]	48,54 $\pm$ 8,87	50,00 [40,00; 56,00]	1,01	0,32
ІМТ, кг/м ²	26,51 $\pm$ 2,93	26,30 [24,20;28,10]	26,88 $\pm$ 3,79	25,80 [24,20; 29,20]	0,49	0,63
ЗХС, ммоль/л	5,22 $\pm$ 1,17	5,10 [4,3; 6,1]	4,93 $\pm$ 1,29	4,80 [4,1; 5,6]	1,10	0,27
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,39 $\pm$ 0,99	3,40 [2,7; 4,12]	3,13 $\pm$ 1,21	2,8 [2,39; 3,62]	1,44	0,15
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,56 $\pm$ 0,28	0,58 [0,32; 0,73]	0,43 $\pm$ 0,24	0,38 [0,28; 0,5]	2,31	0,02
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,27 $\pm$ 0,34	1,40 [1,1; 1,4]	1,36 $\pm$ 0,34	1,40 [1,2; 1,6]	1,14	0,26
ТГ, ммоль/л	1,47 $\pm$ 0,26	1,50 [1,3; 1,7]	1,38 $\pm$ 0,28	1,40 [1,2; 1,6]	1,62	0,11
MMSE, бали	26,57 $\pm$ 1,37	27,00 [26,00;27,00]	27,19 $\pm$ 1,41	27,00 [26,00;28,00]	2,09	0,04
GPCOG, бали	6,45 $\pm$ 1,89	6,0 [5; 8] [6,00;8,00]	6,89 $\pm$ 1,85	7,0 [6; 9] [6,00;7,00]	1,15	0,26
Тест Шульте, секунди	47,74 $\pm$ 8,85	47,21 [41,39;53,34]	44,73 $\pm$ 7,99	43,22 [39,23;51,23]	1,68	0,10

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

Для оцінки впливу віку на розвиток КП, пацієнти з АГ були розподілені на три вікові підгрупи: I підгрупа – пацієнти віком від 18 до 40 років (середній вік становив $(33,93 \pm 5,27)$ років); II підгрупа – пацієнти віком 41-50 років (середній вік – $(46,96 \pm 2,62)$ років) та III підгрупа – пацієнти віком 51-60 років (середній вік – $(56,08 \pm 2,73)$ років).

При порівнянні підгруп досліджуваних за віком, встановлено, що частота КП зростає із збільшенням віку. Зокрема, середній бал за шкалою MMSE у I підгрупі становив $(28,13 \pm 1,06)$ балів, у II підгрупі – $(27,19 \pm 1,04)$ балів (різниця достовірна порівняно з I підгрупою групою, $p = 0,01$) та $(26,21 \pm 1,35)$ балів у III підгрупі (різниця достовірна порівняно з I та з II підгрупами, $p = 0,001$ та $p = 0,01$ відповідно).

Аналізуючи параметри субтестів MMSE, встановлено, що у пацієнтів III підгрупи були достовірно нижчі параметри лічильних функцій ($p = 0,05$ порівняно з I підгрупою та $p = 0,02$ порівняно з II підгрупою), орієнтування у часі ($p = 0,01$ порівняно з I підгрупою та $p = 0,002$ порівняно з II підгрупою) та копіювання малюнку ($p = 0,05$ порівняно з I та II підгрупами) (рис. 3.4). Водночас, у пацієнтів II підгрупи гіршими були показники короткотривалої пам'яті порівняно з I підгрупою ($p = 0,05$).

Сума балів за тестом GPCOG у I підгрупі склала $(8,07 \pm 1,33)$ балів, у II підгрупі – $(7,04 \pm 1,86)$ балів ($p = 0,07$), у III підгрупі – $(5,98 \pm 1,74)$ балів (різниця достовірна порівняно з I та з II підгрупами, $p = 0,001$ та $p = 0,02$ відповідно). У пацієнтів III підгрупи достовірно гіршими були параметри короткотривалої пам'яті ($p = 0,003$) та тесту малювання годинника ($p = 0,001$) порівняно з I підгрупою. Пацієнти II підгрупи також отримали достовірно нижчі бали за тест малювання годинника порівняно з пацієнтами I підгрупи ($p = 0,01$).

Пацієнти старшої вікової групи потребували достовірно більше часу на виконання завдань за таблицями Шульте. Їх середній показник тестування становив $(48,82 \pm 7,05)$ секунд, тоді як у підгрупі I та підгрупі II час виконання завдання склав $(42,26 \pm 11,47)$ секунд ($p = 0,04$ порівняно з III підгрупою) та $(44,75 \pm 8,28)$ секунд

($p = 0,03$ порівняно з III підгрупою) відповідно. Пацієнти III підгрупи частіше пропускали цифри, скаржились на неможливість зосередитись, швидко втому.

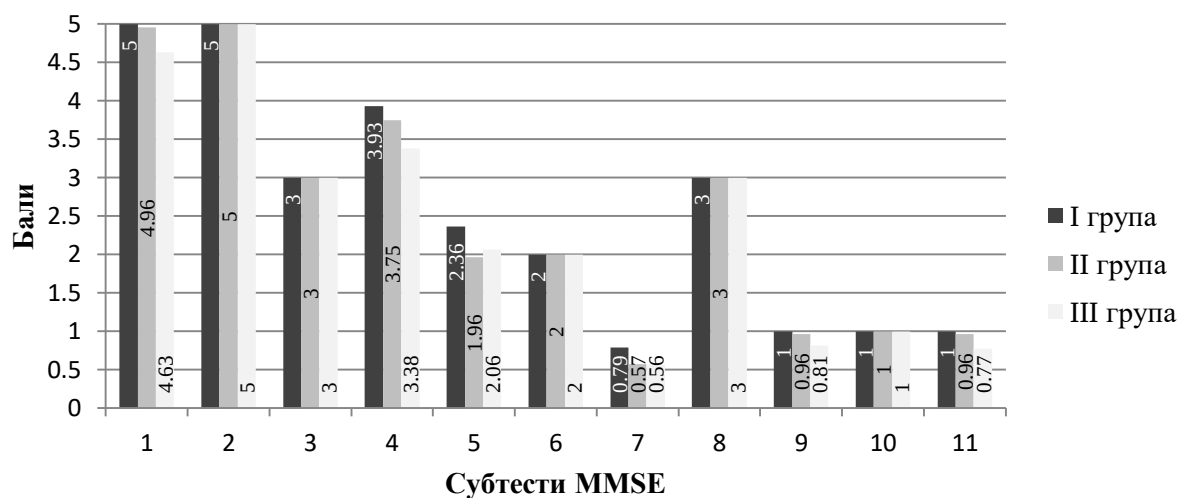


Рисунок 3.4 – Порівняння виконання субтестів MMSE між пацієнтами різних вікових груп

Примітки: 1 та 2 – орієнтація в часі та просторі; 3 – запам'ятовування трьох слів; 4 – увага і рахунок; 5 – відтворення слів; 6 – найменування предметів; 7 – повторення речення; 8 – виконання трьох стадійного завдання; 9 – виконання написаного завдання; 10 – написання простого речення; 11 – копіювання малюнку.

Варто зазначити, що кількість осіб чоловічої статі була більшою у II та III підгрупах (70% та 60% відповідно), тоді як у I підгрупі переважали жінки (67%). Пацієнти II та III підгрупи достовірно не відрізнялися між собою за статевим складом ($p = 0,39$). Серед осіб III підгрупи достовірно частіше зустрічалися пацієнти з тривалістю АГ більше 10 років (58%, $p = 0,001$ та $p = 0,02$ порівняно з I та II підгрупами відповідно). У I та II підгрупах переважали пацієнти з тривалістю АГ до 5 років (80% та 41% відповідно). У пацієнтів II та III підгрупи були достовірно гірші показники ліпідного профілю, ніж у пацієнтів I підгрупи ($p = 0,01$ та $p = 0,001$ відповідно). Частка осіб з надмірною вагою тіла була однаковою у всіх підгрупах, також пацієнти трьох груп достовірно не відрізнялися між собою за частотою куріння (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Порівняльні характеристики показників у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від віку

Показник	I підгрупа (n = 15)		II підгрупа (n = 27)		III підгрупа (n = 48)		p ¹	p ²	p ³
	M ± SD	Me [Q1;Q3]	M ± SD	Me [Q1;Q3]	M ± SD	Me [Q1;Q3]			
Вік, роки	33,93 ± 5,27	35 [31,5;38]	46,96 ± 2,62	48 [46;49]	56,08 ± 2,73	56 [54;58]	0,001	0,001	0,001
ІМТ, кг/м ²	25,09 ± 2,27	24,3 [23,8;26,25]	26,53 ± 3,14	25,4 [24,15;28,2]	27,23 ± 3,53	26,5 [25,28;28,93]	0,09	0,01	0,38
ЗХС, ммоль/л	4,04 ± 0,77	3,90 [3,43; 4,48]	5,0 ± 1,33	4,70 [4,1; 5,78]	5,47 ± 1,08	5,20 [4,75; 6,2]	0,01	0,001	0,12
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,4 ± 0,71	2,49 [2,25; 2,55]	3,16 ± 1,2	3,07 [2,29; 3,92]	3,61 ± 0,97	3,4 [2,99; 4,35]	0,01	0,001	0,09
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,37 ± 0,16	0,32 [0,25; 0,41]	0,47 ± 0,29	0,39 [0,28; 0,63]	0,57 ± 0,27	0,55 [0,38; 0,73]	0,15	0,01	0,14
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,28 ± 0,4	1,30 [1,03; 1,58]	1,35 ± 0,31	1,40 [1,2; 1,53]	1,29 ± 0,35	1,40 [1,1; 1,5]	0,58	0,90	0,50
ТГ, ммоль/л	1,28 ± 0,2	1,30 [1,2; 1,4]	1,42 ± 0,27	1,50 [1,2; 1,6]	1,49 ± 0,28	1,55 [1,2; 1,7]	0,07	0,002	0,27

Продовження табл. 3.4

MMSE, бали	28,13 ± 1,0	28 [27,5;29]	27,19 ± 1,04	27 [26,5;28]	26,21 ± 1,35	26 [25,75;27]	0,01	0,001	0,01
GPCOG, бали	8,07 ± 1,33	9 [7,25; 9,0]	7,04 ± 1,86	7,5 [5,75; 9,0]	5,98 ± 1,74	6 [4,75; 7,25]	0,07	0,001	0,02
Тест Шульте, секунди	42,3 ± 11,4	38,54 [35,31; 43,61]	44,8 ± 8,28	43,22 [39,25; 49,82]	48,8 ± 7,05	48,54 [43,27; 54,04]	0,46	0,04	0,03

Примітки: p^1 – достовірність різниці між показниками I та II підгрупи; p^2 - між показниками I та III підгрупи; p^3 - між показниками II та III підгрупи; розбіжності достовірні при $p < 0,05$.

3.2.2 Роль факторів ризику, які модифікуються, у розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Зважаючи на те, що вік та стать не піддаються контролю, важливим є вивчення факторів ризику розвитку КП, які можна модифікувати. Тому наступним етапом роботи була оцінка ролі чинників ризику, що піддаються модифікації, у виникненні КП. З цією метою, ми порівняли антропометричні, лабораторні та гемодинамічні показники серед пацієнтів з АГ, у яких діагностовано КП із пацієнтами з АГ та нормальними когнітивними функціями.

Отже, пацієнти з АГ були поділені на дві групи залежно від наявності у них КП за шкалою MMSE. Серед обстежених помірні КП виявлені у 36 пацієнтів (40%), тобто сумарний бал MMSE у них становив 24-26 балів (рис. 3.5).

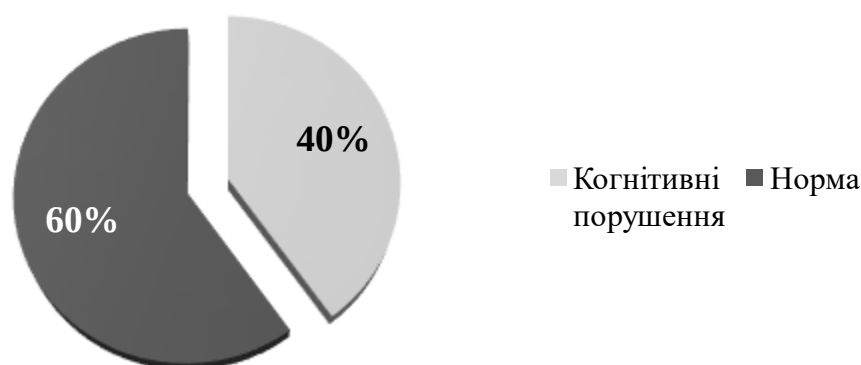


Рисунок 3.5 – Частота виявлення когнітивних порушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією за шкалою MMSE

Базові характеристики порівнювальних груп наведені у таблиці 3.5.

Сума балів за шкалою MMSE у пацієнтів з КП становила $25,47 \pm 0,88$ балів і була достовірно нижчою порівняно з пацієнтами без КП ($p = 0,001$). Слід відмітити, що результати інших нейропсихологічних тестів також були гіршими у пацієнтів, що за сумою балів MMSE набрали менше 26 балів (GPCOG – $4,89 \pm 1,19$ балів; тест Шульте – $52,44 \pm 5,54$ секунд, $p = 0,001$ та $p = 0,001$ відповідно).

Таблиця 3.5 – 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±SD	Me [Q1;Q3]	M±SD	Me [Q1;Q3]		
Вік, роки	54,64 ± 5,34	56,00 [52,75; 59,0]	46,76 ± 9,07	49,00 [41,0; 54,0]	5,18	0,001
Тривалість АГ, роки	11,00 ± 2,22	11,00 [11,0; 12,0]	5,44 ± 3,21	5,00 [3,00; 7,75]	9,70	0,001
ІМТ, кг/м ²	27,96 ± 3,73	27,35 [25,55; 29,70]	25,80 ± 2,67	25,25 [23,90; 27,5]	2,99	0,004
Результати нейропсихологічних тестів						
MMSE, бали	25,47 ± 0,88	26,00 [25; 26]	27,72 ± 0,88	27,00 [27; 28]	11,9	0,001
GPCOG, бали	4,89 ± 1,19	5,00 [4; 6]	7,80 ± 1,23	8 [7; 9]	11,1	0,001
Тест Шульте, с	52,44 ± 5,54	52,36 [48,28; 56,46]	42,55 ± 7,99	40,11 [38,29; 45,9]	6,93	0,001

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

Як зазначалося вище, пацієнти з КП були достовірно старшими за віком ($p = 0,001$), а також, як показує таблиця 3.9, значно довший час хворіли на АГ ($p = 0,001$). Особи, що хворіють АГ менше 5 років у сумі за шкалою MMSE набрали ($27,94 \pm 0,96$) балів, дещо гірший сумарний бал був у пацієнтів, що хворіють АГ 5-10 років – ($27,15 \pm 1,23$) балів. Різке зниження когнітивних функцій відмічалось у пацієнтів з тривалістю АГ у анамнезі більше 10 років, про це свідчить загальний бал MMSE в цій групі, який дорівнював ($25,71 \pm 1,02$) балів і був достовірно нижчим порівняно з двома іншими групами ($p = 0,001$ для обох груп).

Динаміку зниження когнітивних функцій у пацієнтів з АГ зі збільшенням років захворювання можна простежити на рис. 3.6.

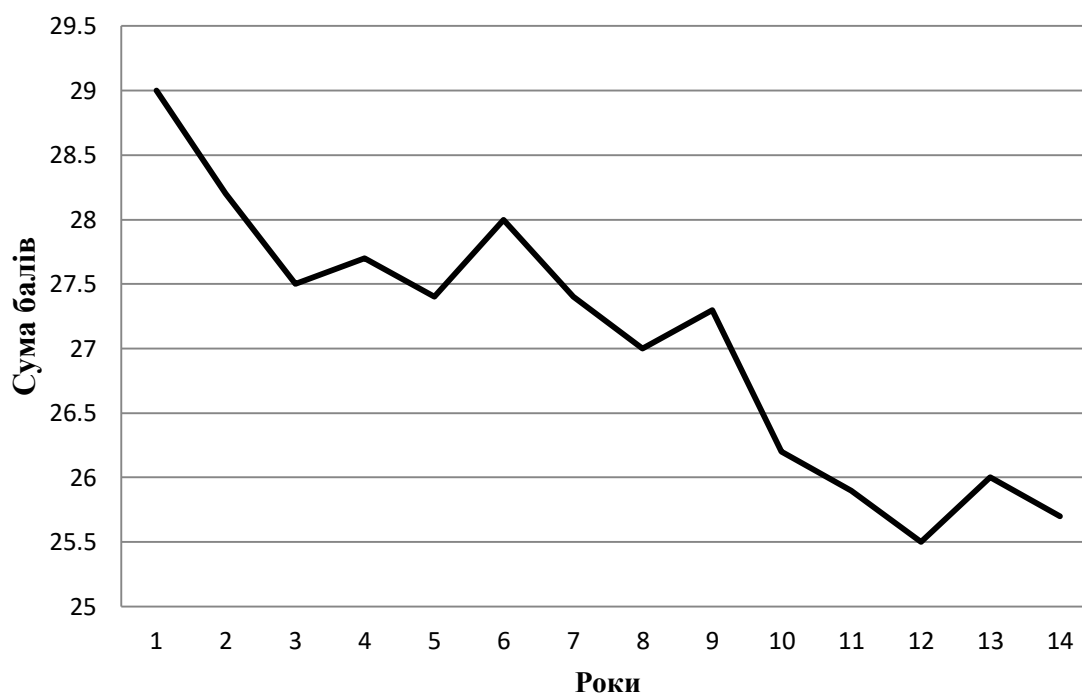


Рисунок 3.6 – Сумарний бал за шкалою MMSE у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від тривалості захворювання

ІМТ також 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 ($p = 0,004$).

При аналізі лабораторних показників достовірної різниці у рівнях гемоглобіну, глюкози та електролітів між порівнюваними групами не виявлено ($p > 0,01$). Натомість, у когорті пацієнтів з КП достовірно нижчим був рівень ШКФ ($p = 0,01$) та достовірно вищими були показники креатиніну ($p = 0,05$), ЗХС ($p = 0,001$), ХС ЛПНГ ($p = 0,001$), ХС ЛПДНГ ($p = 0,001$) та ТГ ($p = 0,001$) у крові (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Порівняльна характеристика лабораторних показників серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією і когнітивними порушеннями та без таких

Показники	Пацієнти з АГ та КП (n = 36)		Пацієнти з АГ без КП (n = 54)		t	p
	M ± SD	Me [Q1;Q3]	M ± SD	Me [Q1;Q3]		
Нь, г/л	139,9 ± 9,9	138,0 [133,5; 146,5]	136,8 ± 10,4	136,0 [128,0; 143,7]	1,42	0,16
К, ммоль/л	4,44 ± 0,66	4,30 [3,98; 5,03]	4,26 ± 0,59	4,20 [3,80; 4,60]	1,30	0,20
На, ммоль/л	141,1 ± 8,4	141,5 [135,25; 148,0]	140,7 ± 7,65	141,0 [135,0; 145,0]	0,25	0,80
Глюкоза, ммоль/л	4,77 ± 0,73	4,75 [4,10; 5,20]	5,70 ± 0,63	4,95 [4,40; 5,40]	1,20	0,23
Креатинін, мкмоль/л	79,7 ± 20,2	75,00 [63,75; 95,25]	71,93 ± 15,2	70,0 [62,25; 83,75]	1,98	0,05
ШКФ, мл/хв/1,73 м²	87,5 ± 16,4	91,00 [75,75; 102,0]	99,3 ± 16,27	102,0 [90,0; 108,0]	3,35	0,01
ЗХС, ммоль/л	6,08 ± 1,05	6,05 [5,18; 6,85]	4,45 ± 0,82	4,40 [3,90; 5,05]	7,83	0,001
ХС ЛПНГ, ммоль/л	4,11 ± 0,92	4,08 [3,36; 4,80]	2,73 ± 0,81	2,69 [2,27; 3,3]	7,28	0,001
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,68 ± 0,29	0,625 [0,41-0,93]	0,4 ± 0,19	0,37 [0,25-0,5]	5,11	0,001
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,28 ± 0,3	1,4 [1,1-1,4]	1,33 ± 0,37	1,4 [1,13-1,5]	0,64	0,52

Продовження табл. 3.6

ТГ, ммоль/л	1,56 ± 0,27	1,6 [1,3-1,7]	1,35 ± 0,25	1,4 [1,13-1,5]	3,63	0,001
----------------	-------------	------------------	-------------	-------------------	------	-------

Примітки: t - критерій Ст'юдента; розбіжності достовірні при $p < 0,05$.

Щоб виключити вплив неоднорідного складу груп, методом стандартизації ми вирівняли порівнювальні групи за віком та повторно порівняли клінічні, лабораторні та нейропсихологічні показники. Проте, виявлені нами достовірні розбіжності суттєво не змінилися (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Порівняльні характеристики показників у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від стану когнітивних функцій після корекції порівнювальних груп за віком

Показник	Пацієнти з АГ та КП (n = 36)	Пацієнти з АГ без КП (n = 54)	t	p
	M ± SD	M ± SD		
Вік, роки	50,8 ± 1,62	49,27 ± 3,18	1,83	0,07
Тривалість АГ, роки	9,76 ± 1,53	6,04 ± 2,72	4,97	0,001
ІМТ, кг/м ²	28,14 ± 3,2	26,04 ± 2,74	2,02	0,05
Показники лабораторного обстеження				
Нб, г/л	140,14 ± 7,7	136,43 ± 10,3	1,24	0,22
К, ммоль/л	4,34 ± 0,57	4,24 ± 0,54	0,55	0,59
На, ммоль/л	142,25 ± 7,09	140,48 ± 7,56	0,71	0,48
Глюкоза, ммоль/л	4,61 ± 0,6	5,54 ± 0,72	1,28	0,20
Креатинін, мкмоль/л	76,37 ± 16,96	72,72 ± 15,45	0,65	0,52
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	91,55 ± 12,75	96,42 ± 13,89	1,08	0,28
ЗХС, ммоль/л	6,19 ± 0,79	4,57 ± 0,76	6,33	0,001
ХС ЛПНГ, ммоль/л	4,15 ± 0,69	2,83 ± 0,76	5,53	0,001
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,67 ± 0,27	0,4 ± 0,19	3,03	0,003

Продовження табл. 3.7

ХС ЛПВГ, ммоль/л	$1,34 \pm 0,23$	$1,33 \pm 0,38$	0,10	0,92
ТГ, ммоль/л	$1,56 \pm 0,22$	$1,37 \pm 0,25$	2,47	0,02
Результати нейропсихологічних тестувань				
MMSE, бали	$25,61 \pm 0,62$	$27,65 \pm 0,85$	8,45	0,001
GPCOG, бали	$4,87 \pm 0,93$	$7,7 \pm 1,18$	8,09	0,001
Тест Шульте, секунди	$52,6 \pm 4,62$	$42,57 \pm 6,84$	5,03	0,001

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

Як видно з таблиці 3.7, вік пацієнтів не вплинув на величину ІМТ ($(28,14 \pm 3,2)$ кг/м² проти $(26,04 \pm 2,74)$ кг/м², $p = 0,05$), на рівні ЗХС ($(6,19 \pm 0,79)$ ммоль/л проти $(4,57 \pm 0,76)$ ммоль/л, $p = 0,001$), ХС ЛПНГ ($(4,15 \pm 0,69)$ ммоль/л проти $(2,83 \pm 0,76)$ ммоль/л, $p = 0,001$), ХС ЛПДНГ ($(0,67 \pm 0,27)$ ммоль/л проти $(0,4 \pm 0,19)$ ммоль/л, $p = 0,003$) та ТГ ($(1,56 \pm 0,22)$ ммоль/л проти $(1,37 \pm 0,25)$ ммоль/л, $p = 0,02$) у крові. Виявлені нами достовірні відмінності у сумі балів за шкалами MMSE, GPCOG та часом виконання завдань Шульте також збереглися ($p = 0,001$; $p = 0,001$ та $p = 0,001$ відповідно).

Ще одним важливим фактором ризику, що негативно впливає на когнітивні функції є 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, $p = 0,61$) (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Результати нейропсихологічних тестувань серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які курять, курили в минулому та тих, які не курять

Показник	Курці (n = 40)	Колишні курці (n = 13)	Некурці (n = 37)	p ¹	p ²	p ³
	M $\pm$ SD	M $\pm$ SD	M $\pm$ SD			

Продовження табл. 3.8

MMSE, бали	26,33 ± 1,14	26,69 ± 0,85	27,41 ± 1,62	0,33	0,03	0,07
GPCOG, бали	6,05 ± 1,74	6,92 ± 1,89	7,16 ± 1,88	0,13	0,01	0,65
Тест Шульте, с	49,45 ± 9,2	45,33 ± 8,05	43,73 ± 7,15	0,13	0,003	0,53

Примітки: p^1 - між курцями та колишніми курцями; p^2 - між курцями та некурцями; p^3 - між колишніми курцями та некурцями; розбіжності достовірні при $p < 0,05$.

Середні показники виконання завдань за таблицями Шульте та сума балів за шкалою GPCOG у курців також були достовірно гіршими ($p = 0,01$ та $p = 0,003$ відповідно порівняно з некурцями).

Був проведений також аналіз показників АМАТ, який показав, що рівні середньодобових, середньоденних, середньонічних САТ та ДАТ достовірно не відрізнялися в обох групах ($p > 0,05$) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Показники добового моніторування АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і когнітивними порушеннями та без таких

Показник	Пацієнти з АГ та КП (n = 36)	Пацієнти з АГ без КП (n = 54)	t	p
САТ сер.доб., мм рт.ст.	160,51 ± 18,39	154,3 ± 19,28	0,87	0,39
ДАТ сер.доб., мм рт.ст.	95,76 ± 11,33	92,29 ± 13,24	0,73	0,46
САТ сер.ден., мм рт.ст.	165,54 ± 20,39	156,72 ± 19,04	1,19	0,24
ДАТ сер.ден., мм рт.ст.	97,8 ± 11,66	94,8 ± 13,97	0,64	0,52
САТ сер. ніч., мм рт.ст.	142,3 ± 17,29	141,6 ± 20,85	0,11	0,92

Продовження табл. 3.9

ДАТ сер. ніч., мм рт.ст.	82,49 ± 9,4	81,98 ± 13,25	0,11	0,91
САТ max, мм рт.ст.	189,72 ± 27,61	177,25 ± 18,56	1,50	0,14
ДАТ max, мм рт.ст.	133,54 ± 36,46	117,7 ± 25,6	1,41	0,16
ДІ САТ,%	13,68 ± 7,54	9,59 ± 7,78	1,41	0,16
ДІ ДАТ,%	12,87 ± 10,01	15,35 ± 6,62	0,73	0,46
КВ САТ,%	14,82 ± 7,49	15,17 ± 7,46	0,12	0,9
КВ ДАТ,%	19,8 ± 7,78	20,6 ± 9,94	0,22	0,82

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

Варто зазначити, що серед пацієнтів з КП, на відміну від осіб з нормальними когнітивними функціями, переважали особи з добовим профілем АТ типу non-dipper ($n = 18$; 50,0%) та hyper-dipper ($n = 11$; 30,6%), тоді як серед пацієнтів без КП частіше виявляли осіб з профілем АТ типу dipper ($n = 27$; 50,0%) (рис. 3.7).

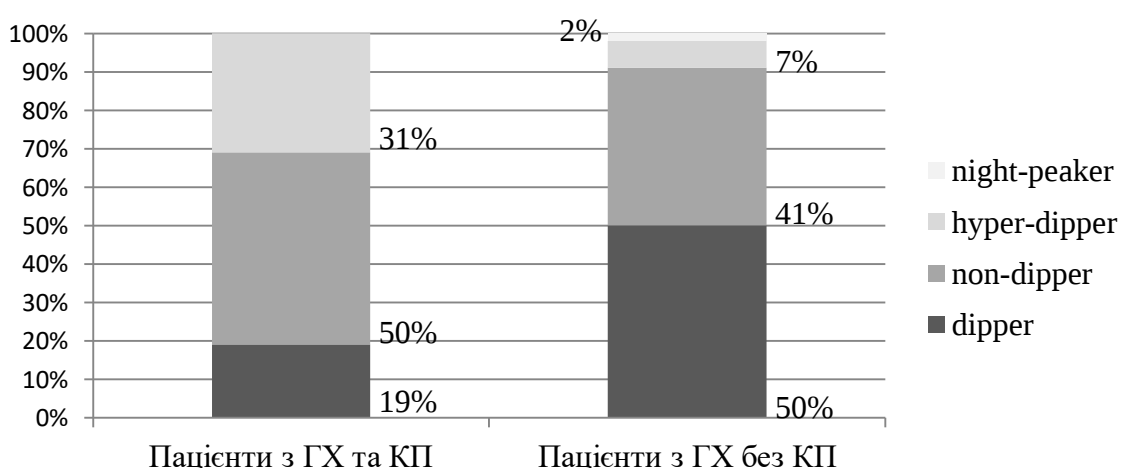


Рисунок 3.7 – Розподіл пацієнтів з артеріальною гіпертензією від ступеня зниження нічного АТ

Вивчення структурно-функціональних показників серця дозволило встановити, що величина ФВЛШ, розміри ЛП, КСРЛШ та КДРЛШ достовірно не впливали на когнітивні функції ($p = 0,39$, $p = 0,52$, $p = 0,46$ та $p = 0,65$ відповідно). Натомість, у пацієнтів з КП достовірно більшою була товщина стінок ЛШ ($p = 0,001$ для ЗСЛШ та $p = 0,001$ для МШП) і достовірно вищий ІММЛШ ($p = 0,003$) порівняно з пацієнтами без КП (табл.3.10). У пацієнтів з АГ та КП також частіше діагностували порушення діастолічної функції ЛШ ($p = 0,001$).

Таблиця 3.10 – Порівняльна характеристика структурно-функціональних показників серця серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією і когнітивними порушеннями та без таких

Показники	Пацієнти з АГ та КП, (n = 36)	Пацієнти з АГ без КП, (n = 54)	t	P
	M $\pm$ SD	M $\pm$ SD		
ФВЛШ, %	63,72 $\pm$ 4,25	62,96 $\pm$ 3,73	0,87	0,39
ЛП, мм	34,64 $\pm$ 2,7	34,98 $\pm$ 2,13	0,64	0,52
КСР ЛШ, мм	34,28 $\pm$ 3,19	34,78 $\pm$ 3,1	0,74	0,46
КДР ЛШ, мм	45,25 $\pm$ 4,2	45,65 $\pm$ 3,95	0,45	0,65
ТЗС ЛШ, мм	13,0 $\pm$ 1,12	11,44 $\pm$ 2,03	4,67	0,001
ТМШП, мм	13,64 $\pm$ 1,27	11,83 $\pm$ 2,01	5,23	0,001
ІММЛШ, г/м ²	125,28 $\pm$ 29,48	105,24 $\pm$ 31,96	3,05	0,003
ВТС ЛШ	0,58 $\pm$ 0,05	0,5 $\pm$ 0,09	4,87	0,001
ДД, %	97,2	44,45	7,16	0,001
E, см/с	60,22 $\pm$ 7,74	70,96 $\pm$ 12,4	5,06	0,001
A, см/с	73,47 $\pm$ 9,12	69,69 $\pm$ 8,99	1,94	0,06
E/A, ум. од	0,82 $\pm$ 0,13	1,03 $\pm$ 0,23	5,41	0,001

Примітки: t - критерій Ст'юдента; розбіжності достовірні при $p < 0,05$.

3.2.3 Визначення кореляційних взаємовідносин та ризиків виникнення когнітивних порушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Нами був проведений аналіз кореляційних зв'язків результатів нейропсихологічних тестувань з усіма вивченими клінічно-лабораторними параметрами. Гірші показники когнітивних функцій за шкалою MMSE були пов'язані з високими рівнями ЗХС ($r = -0,70$, $p = 0,001$), ХС ЛПНГ ($r = -0,69$, $p = 0,001$) та ХС ЛПДНГ ($r = -0,49$, $p = 0,01$), що може вказувати на асоціацію КП з дисліпідемією. Когнітивні функції знижувались в міру зростання тривалості АГ ($r = -0,69$, $p = 0,001$). Менш тісний обернений кореляційний зв'язок середньої сили виявлено між сумою балів за шкалою MMSE та віком пацієнтів ($r = -0,48$, $p = 0,01$), підвищеним ІМТ ($r = -0,45$, $p = 0,01$), рівнем ТГ ($r = -0,35$, $p = 0,01$). Обернений слабкий кореляційний зв'язок виявлено з чоловічою статтю ($r = -0,22$, $p = 0,03$) та курінням ($r = -0,26$, $p = 0,04$). Натомість некуріння тютюну асоціювалось із кращими когнітивними показниками ($r = 0,35$, $p = 0,02$) (рис. 3.8).

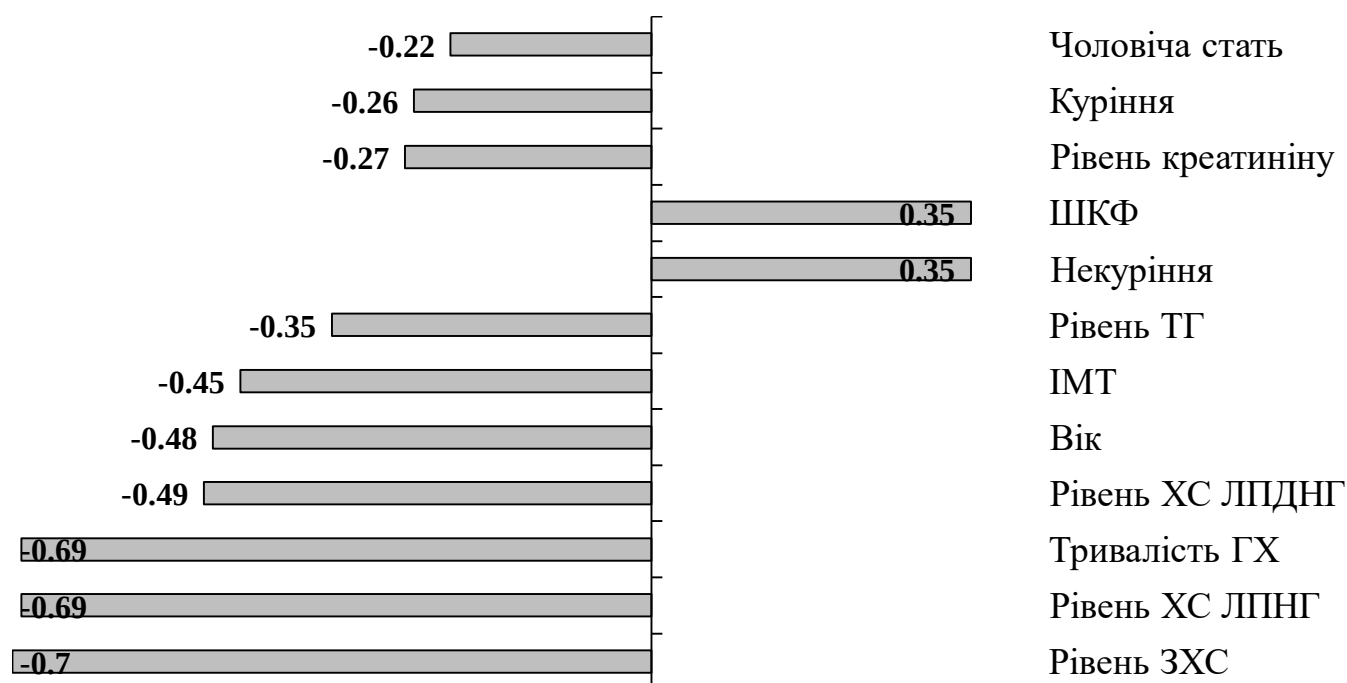


Рисунок 3.8 – Кореляційні зв'язки між сумою балів за шкалою MMSE та факторами ризику виникнення КП (наведено значущі ($p < 0,05$) коефіцієнти кореляції Пірсона)

Сума балів за шкалою GPCOG достовірно корелювала з тривалістю АГ ($r = -0,67$, $p = 0,001$), високими рівнями ЗХС ($r = -0,64$, $p = 0,001$), ХС ЛПНГ ($r = -0,61$, $p = 0,001$) і ХС ЛПДНГ ($r = -0,46$, $p = 0,01$), віком пацієнтів ($r = -0,46$, $p = 0,01$) та підвищеним ІМТ ($r = -0,44$, $p = 0,01$); коефіцієнти кореляції між показниками свідчать про обернені взаємозв'язки середньої сили (рис. 3.9).

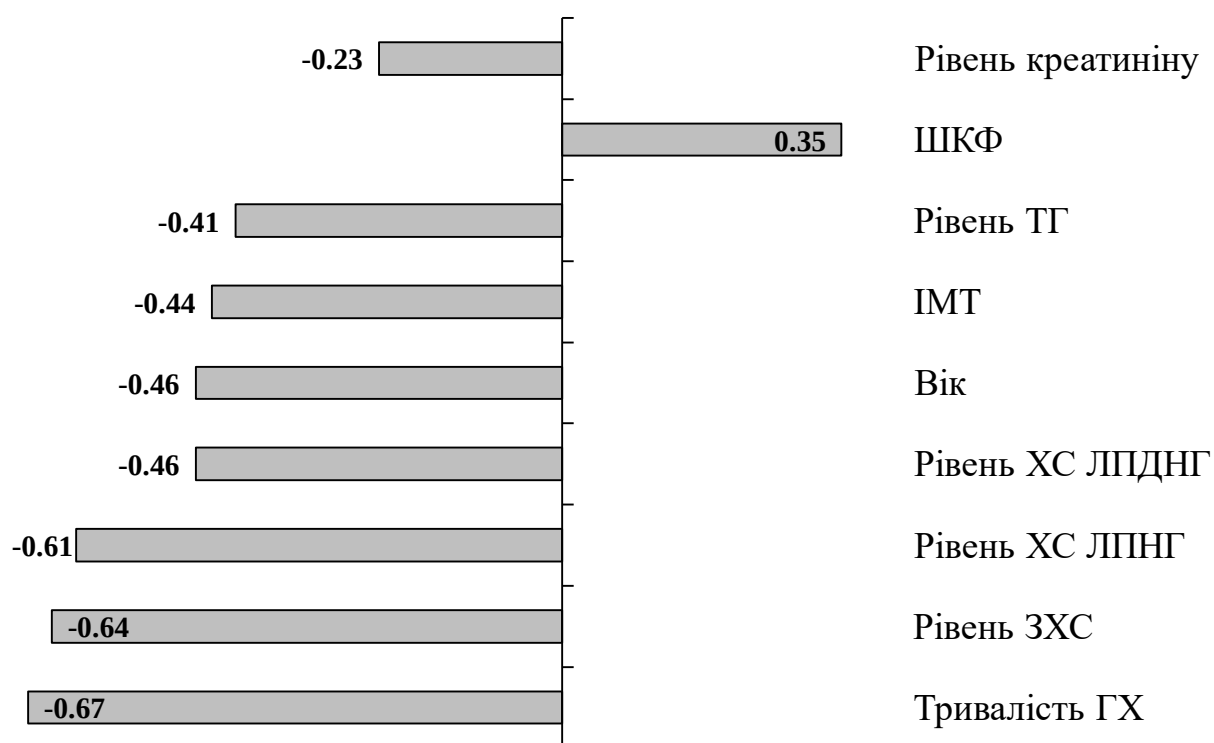


Рисунок 3.9 – Кореляційні зв'язки між сумою балів за шкалою GPCOG та факторами ризику виникнення КП (наведено значущі ($p < 0,05$) коефіцієнти кореляції Пірсона)

При порівняльному аналізі тісноти кореляційних зв'язків між часом виконання завдань за таблицями Шульте та факторами ризику КП встановлено прямі взаємозв'язки середньої сили між тривалістю виконання проби та віком пацієнтів ($r = 0,31$, $p = 0,02$), тривалістю АГ ($r = 0,44$, $p = 0,01$), підвищеними рівнями ЗХС ($r = 0,40$, $p = 0,01$), ХС ЛПНГ ($r = 0,37$, $p = 0,01$) та ХС ЛПДНГ ($r = 0,33$, $p = 0,01$). Натомість, обернений слабкий кореляційний зв'язок виявлено між часом виконання тесту Шульте та ШКФ ($r = -0,24$, $p = 0,04$) (рис. 3.10).

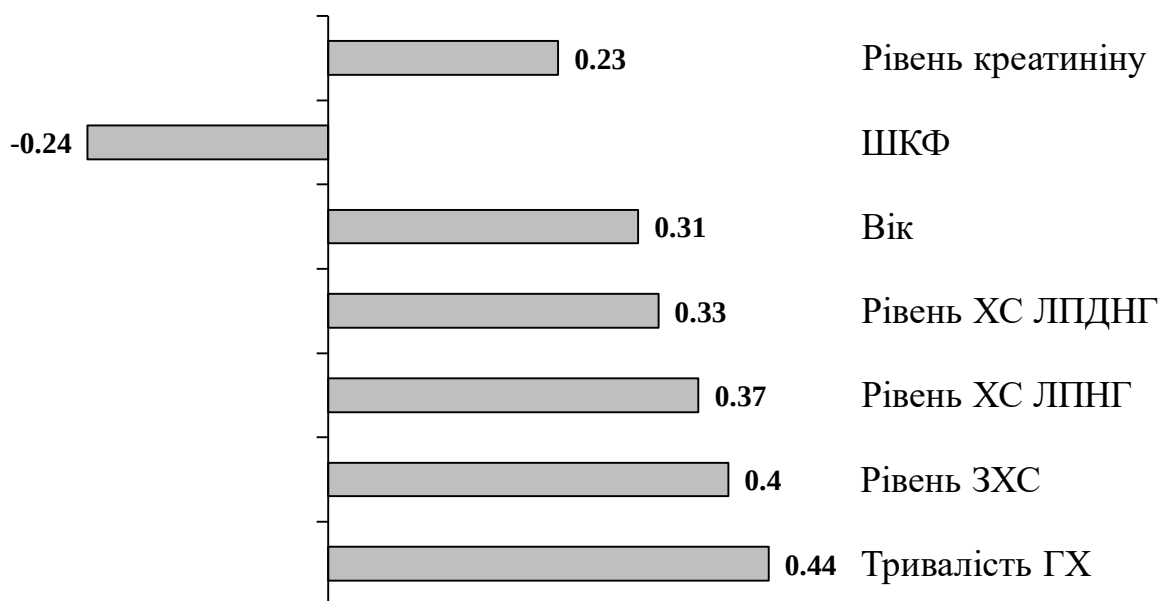


Рисунок 3.10 – Кореляційні зв'язки між часом виконання проби Шульте та факторами ризику виникнення КП (наведено значущі ($p < 0,05$) коефіцієнти кореляції Пірсона)

Для порівняння величини впливу чинників ризику на розвиток КП у пацієнтів з АГ обчислювався показник відносного ризику, а також абсолютні ризики виникнення КП при впливі різних факторів. Отримані результати засвідчили, що ризик КП у чоловіків з АГ є вищим – 43%, тоді як у жінок – 35%, відповідно показник відношення шансів доводить, що ризик мати розлади когнітивних функцій у чоловіків є на 42% вищим, ніж у жінок ($OR = 1,42 \pm 0,32$, при 95% ДІ [0,18-2,65]). Достовірно більш високий ризик розвитку КП мали пацієнти віком 51-60 років, ризик виникнення КП у таких пацієнтів у 5,95 разів вищий, ніж у молодших пацієнтів ($OR = 5,95 \pm 0,28$, при 95% ДІ [3,4-8,5]). Є також доведено, що тривалість АГ більше 10 років достовірно пов'язана з вищим ризиком КП, абсолютний ризик виникнення КП за школою MMSE у таких пацієнтів становить 81%, тоді як у пацієнтів, що хворіють 5-10 років ризик КП рівний 22%, у пацієнтів з тривалістю АГ менше 5 років – 4%, відповідно ризик виникнення КП у пацієнтів з АГ збільшується із роками захворювання ($OR = 7,82 \pm 0,22$, при 95% ДІ [5,78-10,85]). Наявність надмірної маси тіла збільшує ризик виникнення КП на 51% ($OR = 1,51 \pm 0,29$, при 95% ДІ [0,25-2,76]), ожиріння, у свою чергу – у 5,67 разів ($OR = 5,67 \pm 0,13$, при 95%

ДІ [4,17-7,16]). Більш високі рівні ХС ЛПНГ були достовірно асоційовані з ризиком виникнення КП, ризик низьких значень показника MMSE у пацієнтів з підвищеним рівнем ХС ЛПНГ становить 53%, а ризик виникнення КП вищий порівняно з пацієнтами, у котрих рівень ХС ЛПНГ у межах норми ($OR = 5,97 \pm 0,36$, при 95% СІ [3,32-8,61]). Ризик розвитку КП у курців становить 53%, тоді як у пацієнтів що не курять – 27%, у екс-курців – 38%, показник відношення шансів свідчить, що ризик КП у курців є вищим у 2,58 разів ($OR = 2,58 \pm 0,25$, при 95% ДІ [1-4,15]) (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Показники абсолютного (AR) та відносного (OR) ризику розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від суми балів MMSE

Показники	AR	Сума балів MMSE ≤ 26 порівняно з сумою > 26		Сума балів MMSE > 26 порівняно з сумою ≤ 26	
		OR ± m	95% ДІ	OR ± m	95% ДІ
Стать					
жіноча	0,35	0,71 ± 0,25	-0,14-1,55	1,42 ± 0,21*	0,27-2,56
чоловіча	0,43	1,42 ± 0,32*	0,18-2,65	0,71 ± 0,31	-0,11-1,52
Вік, роки					
до 40 років	0,07	0,08 ± 0,15	-0,46-0,62	12,25 ± 0,11*	10,64-13,86
41-50 років	0,26	0,41 ± 0,21	-0,3-1,12	2,44 ± 0,16*	1,13-3,75
51-60 років	0,58	5,95 ± 0,28*	3,4-8,5	0,17 ± 0,36	-0,13-0,47
Тривалість АГ, роки					
до 5 років	0,04	0,03 ± 0,22	-0,24-0,3	12,5 ± 0,15*	10,97-14,03
5-10 років	0,22	0,31 ± 0,21	-0,32-0,95	3,18 ± 0,16*	1,77-4,6
> 10 років	0,81	7,82 ± 0,22*	5,78-10,85	0,04 ± 0,33	-0,09-0,16
ІМТ, кг/м²					
< 25 (норма)	0,19	0,23 ± 0,23	-0,3-0,76	4,31 ± 0,17*	2,7-5,92

Продовження табл. 3.11

25-29,9 (надмірна маса)	0,45	1,51 ± 0,29*	0,25-2,76	0,66 ± 0,27	-0,14-1,47
> 30 (ожиріння)	0,75	5,67 ± 0,13*	4,17-7,16	0,18 ± 0,11	-0,53-0,88
ХС ЛПНГ, ммоль/л					
> 3 ммоль/л	0,53	5,97 ± 0,36*	3,32-8,61	0,04 ± 1,12	0,04-0,04
Статус куріння					
не курить	0,27	0,38 ± 0,26	-0,24-1,01	2,6 ± 0,2*	1,17-4,03
курить	0,53	2,58 ± 0,25*	1-4,15	0,39 ± 0,25	-0,25-1,02
екс-курець	0,38	0,93 ± 0,13	-0,06-1,92	1,08 ± 0,11	0,07-2,09

Примітка. * - показник відношення шансів є достовірним при $p < 0,05$.

Отже, варто констатувати негативний вплив на когнітивні функції у осіб з АГ таких факторів ризику як вік, чоловіча стать, тривалість АГ, надмірна маса тіла, куріння, зниження ШКФ та підвищені рівні ЗХС, ХС ЛПНГ, ХС ЛПДНГ та ТГ.

3.2.4 Шкала прогнозування когнітивних порушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Враховуючи отримані результати кореляційного аналізу та показники відносного і абсолютного ризиків, ми розробили шкалу прогнозування ризику виникнення КП у пацієнтів з АГ [22], що включає 8 показників і представлена в таблиці 3.12.

Керуючись даною шкалою, сімейний лікар чи лікар-кардіолог зможе розрахувати суму балів у конкретного пацієнта і визначити ймовірність виникнення у нього КП. Це також допоможе визначити потребу в додаткових лабораторних чи інструментальних обстеженнях.

Таблиця 3.12 – Шкала прогнозування когнітивних порушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

№ п/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	до 5 років 5-10 років більше 10 років	0 балів 1 бал 2 бали
4	Індекс маси тіла	18,5-24,9 кг/м ² (норма) 25,0-29,9 кг/м ² (надмірна маса тіла) більше 30 кг/м ² (ожиріння)	0 балів 1 бал 2 бали
5	ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	> 90 ммоль/л ≤ 90 ммоль/л	0 балів 1 бал
6	Рівень ХС ЛПНГ	< 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 ІММЛШ)	ні так	0 балів 1 бал

Як видно з таблиці, максимальна кількість можливих балів – 11, мінімальна – 0. Індивідуальний ризик розвитку КП визначається за сумарною кількістю балів. Нами виділено 3 прогностичні групи ризику КП:

I – низька вірогідність КП (0 – 5 балів).

II – проміжна вірогідність КП (6 – 8 балів).

III – висока вірогідність КП (9 – 11 балів).

Користуючись шкалою, ми розрахували ризики виникнення КП серед обстежених нами хворих на АГ та виявили, що низький ризик КП був у 40 пацієнтів (44,44%), проміжний ризик – у 34 пацієнтів (37,78%), високий ризик – у 16 пацієнтів (17,78%) (рис.3.11).

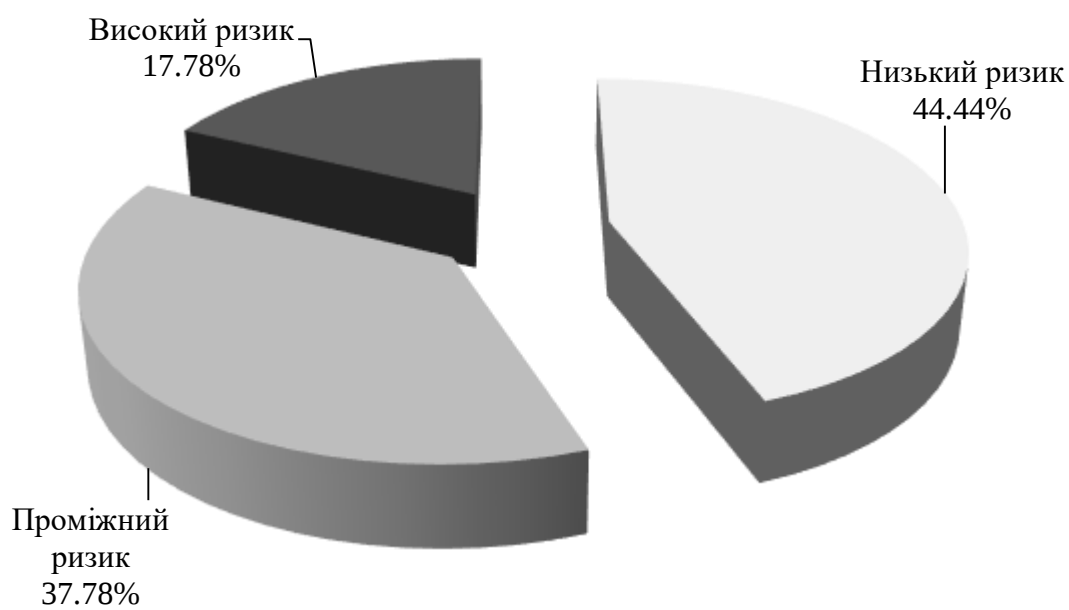


Рисунок 3.11 – Розподіл пацієнтів з АГ (n = 90) залежно від ризику виникнення когнітивних порушень

Варто відмітити, що середній бал за шкалою MMSE у пацієнтів з групи низького ризику становив ($27,7 \pm 1,1$) балів, у пацієнтів з групи проміжного ризику – ($26,4 \pm 1,4$) балів ($p = 0,03$ порівняно з групою низького ризику), тоді як у пацієнтів з групи високого ризику – ($25,6 \pm 0,9$) балів ($p = 0,01$ порівняно з групою низького ризику). Подібні результати отримані і при тестуванні за шкалою GPCOG: у пацієнтів з групи низького ризику середній бал становив ($7,5 \pm 1,5$) балів, у пацієнтів з групи проміжного ризику – ($6,5 \pm 1,9$) балів ($p = 0,05$ порівняно з групою низького ризику), тоді як у пацієнтів з групи високого ризику – ($4,8 \pm 1,3$) балів ($p = 0,01$ порівняно з групою низького ризику). Для виконання тесту Шульте пацієнти з групи низького ризику затратили ($43,4 \pm 8,6$) секунди, пацієнти з групи проміжного ризику

– $(47,6 \pm 8,1)$ секунди, тоді як пацієнти з групи високого ризику виконали завдання за $(52,1 \pm 5,8)$ секунди ($p = 0,02$ порівняно з групою низького ризику).

Таким чином, важливою є своєчасна діагностика КП, а також раннє виявлення та корекція факторів ризику, що сприятиме покращенню когнітивного статусу та запобігатиме виникненню ускладнень у пацієнтів з АГ.

Резюме. Аналіз результатів нейропсихологічних шкал показав достовірне погіршення когнітивного статусу у пацієнтів з АГ. Серед обстежених з АГ когнітивні порушення виявлені у 36 пацієнтів (40%), тобто сумарний бал MMSE у них становив 24-26 балів. Факторами ризику, що достовірно негативно впливали на когнітивні функції були вік пацієнтів ($p = 0,001$), тривалість АГ ($p = 0,001$), надмірна маса тіла та ожиріння ($p = 0,004$), зниження ШКФ ($p = 0,01$) та підвищені рівні ЗХС, ХС ЛПНГ, ХС ЛПДНГ та ТГ ($p = 0,001$ для всіх показників ліпідного профілю), куріння ($p = 0,03$).

Ризик КП у чоловіків є на 42% вищим, ніж у жінок. Наявність надмірної маси тіла збільшує ризик виникнення КП на 51%, ожиріння, у свою чергу, у 5,6 разів. Куріння підвищує ризик більш ніж у 2,5 разів. Достовірно більш високий ризик розвитку КП мали пацієнти віком 51-60 років, а також пацієнти, що хворіють АГ більше 10 років ($p < 0,05$). Наявність дисліпідемії достовірно асоціювалася з ризиком виникнення КП ($p < 0,05$).

Важливою є своєчасна діагностика КП, а також раннє виявлення та корекція факторів ризику. Тому, враховуючи отримані результати кореляційного аналізу та показники відносного і абсолютного ризиків, нами розроблена шкала прогнозування ризику виникнення КП у пацієнтів з АГ. Керуючись даною шкалою, сімейний лікар чи лікар-кардіолог зможе розрахувати суму балів у конкретного пацієнта, визначити ймовірність виникнення у нього КП та прийняти рішення щодо додаткових лабораторних та інструментальних досліджень, а також щодо інтенсифікації відповідних терапевтичних заходів.

Основні положення розділу дисертації викладені в наукових статтях [18, 20, 22], апробовані на наукових форумах [25-27, 30, 31].

РОЗДІЛ 4

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЛІВИХ ВІДДІЛІВ СЕРЦЯ З КОГНІТИВНИМИ ФУНКЦІЯМИ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

4.1 Взаємозв'язок гіпертрофії міокарда лівого шлуночка з когнітивними порушеннями у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Найбільш частим ураженням серця при АГ є ГЛШ. Доведено, що ГЛШ є незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень, таких як інфаркт міокарда, серцева недостатність, інсульт, ниркова недостатність. Враховуючи попередньо наведені результати, нами встановлено, що величина ФВЛШ, розміри ЛП, КСРЛШ та КДРЛШ достовірно не впливали на когнітивні функції ($p = 0,39$, $p = 0,52$, $p = 0,46$ та $p = 0,65$ відповідно). Натомість, у пацієнтів з КП достовірно більшою була товщина стінок ЛШ ($p = 0,001$ для ЗСЛШ та $p = 0,001$ для МШП) і достовірно вищий ІММЛШ ($p = 0,003$) порівняно з пацієнтами без КП. Тому наступним етапом нашої роботи було з'ясувати особливості зв'язку структурно-функціональних змін лівих відділів серця та когнітивних функцій.

Для виконання поставленої мети був проведений порівняльний аналіз показників тестування серед пацієнтів з АГ, у яких виявлено ГЛШ та пацієнтів з АГ та нормальним ІММЛШ. Зокрема, ГЛШ виявлено у 52 пацієнтів (57,78%), серед них 30 (57,69%) чоловіків та 22 (42,31%) жінок. При цьому, легку гіпертрофію діагностовано у 24 пацієнтів (46,15%), помірну гіпертрофію – у 11 пацієнтів (21,15%), тяжку гіпертрофію – у 17 пацієнтів (32,7%).

Порівняльна характеристика пацієнтів з АГ та ГЛШ та без такої наведена у табл. 4.1.

Таблиця 4.1 – Порівняльна характеристика показників серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка та пацієнтів з артеріальною гіпертензією без гіпертрофії лівого шлуночка

Показники	Пацієнти з АГ без ГЛШ (n = 38)	Пацієнти з АГ та ГЛШ (n = 52)	t	p
	M ± SD	M ± SD		
Вік, роки	47,21 ± 9,64	51,88 ± 7,39	2,50	0,01
Трив. АГ, роки	5,92 ± 4,11	8,94 ± 3,32	3,73	0,001
ІМТ, кг/м ²	26,05 ± 3,47	27,11 ± 3,12	1,49	0,14
Лабораторні показники				
Нб, г/л	140,13 ± 10,62	136,6 ± 10,05	1,60	0,11
К, ммоль/л	4,36 ± 0,68	4,32 ± 0,58	0,31	0,76
Na, ммоль/л	141,47 ± 7,67	140,48 ± 8,16	0,59	0,56
Глюкоза, ммоль/л	4,79 ± 0,59	5,72 ± 5,74	1,16	0,25
Креатинін, мкмоль/л	72,03 ± 14,77	77,29 ± 19,47	1,46	0,15
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	100,16 ± 14,76	90,5 ± 17,93	2,80	0,01
ЗХС, ммоль/л	4,66 ± 1,23	5,43 ± 1,12	3,03	0,003
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,38 ± 1,36	4,09 ± 1,05	2,72	0,01
Показники гемодинаміки та структурно-функціонального стану серця				
САТ, сер. доб, мм рт.ст.	156,71 ± 9,07	155,06 ± 9,77	0,33	0,75
ДАТ, сер. доб, мм рт. ст.	98,49 ± 5,58	98,5 ± 6,03	0,00	1,00
ФВЛШ, %	63,92 ± 3,95	62,79 ± 3,9	1,35	0,18
ЛП, мм	34,18 ± 2,15	35,18 ± 2,42	1,09	0,28

Продовження табл. 4.1

КСР, мм	33,16 ± 2,46	35,62 ± 3,18	3,32	0,002
КДР, мм	43,5 ± 3,35	46,94 ± 3,89	4,49	0,001
ТЗС ЛШ, мм	10,58 ± 1,37	13,15 ± 1,39	8,75	0,001
ТМШП, см	11,03 ± 1,55	13,43 ± 2,19	6,09	0,001
ІММЛШ, г/м ²	85,68 ± 13,7	133,4 ± 26,67	11,06	0,001
Показники нейропсихологічних тестів				
GPCOG, бали	7,21 ± 1,89	6,21 ± 1,76	2,55	0,01
MMSE, бали	27,34 ± 1,42	26,44 ± 1,29	3,09	0,01
Проба Шульте, с	44,13 ± 8,9	48,24 ± 8,01	2,26	0,03

Примітки: t - критерій Ст'юдента; розбіжності достовірні при $p < 0,05$.

Отже, ІММЛШ становив ($133,4 \pm 26,67$) г/м² у пацієнтів з АГ та ГЛШ та був достовірно вищим порівняно з пацієнтами, у яких ГЛШ не діагностовано ($p = 0,001$). Відповідно у таких пацієнтів були достовірно більшими розміри стінок ЛШ та КДРЛШ ($p = 0,01$ для усіх показників). Систолічна функція ЛШ достовірно не відрізнялася у обох групах ($p = 0,18$) і відповідала нормі (ФВЛШ $> 50\%$).

При аналізі лабораторних показників виявлено, що у пацієнтів з АГ та ГЛШ були достовірно вищі рівні ЗХС та ХС ЛПНГ ($p = 0,003$ та $p = 0,01$ відповідно) та нижчий показник ШКФ ($p = 0,01$).

Також варто зазначити, що пацієнти з ГЛШ були достовірно старшими, їх середній вік становив ($51,88 \pm 7,39$) років ($p = 0,01$) та вони триваліший час хворіли АГ, в середньому ($8,94 \pm 3,32$) років ($p = 0,01$). Серед пацієнтів з АГ та ГЛШ достовірно більшою була частка курців ($n = 26, 50\%$), осіб, що курили в минулому було 9 (17,31%), тих, що не курять – 17 (32,69%). Натомість, у порівнювальній групі переважали особи, що не курять ($n = 20, 52,63\%$), курців налічувалось 14 (36,84%), экс-курців – 4 (10,53%). Пацієнти обидвох груп достовірно не відрізнялися за ІМТ ($p = 0,14$).

Серед пацієнтів з АГ, у яких діагностували ГЛШ, когнітивні розлади виявлені у 25 пацієнтів (48,08%), відповідно у 27 пацієнтів (51,92%) когнітивні функції не

порушені. Число осіб з КП серед пацієнтів з АГ, але без ГЛШ становило 11 (28,95%), пацієнтів без порушень когнітивних функцій було 27 (71,05%) (рис. 4.1).

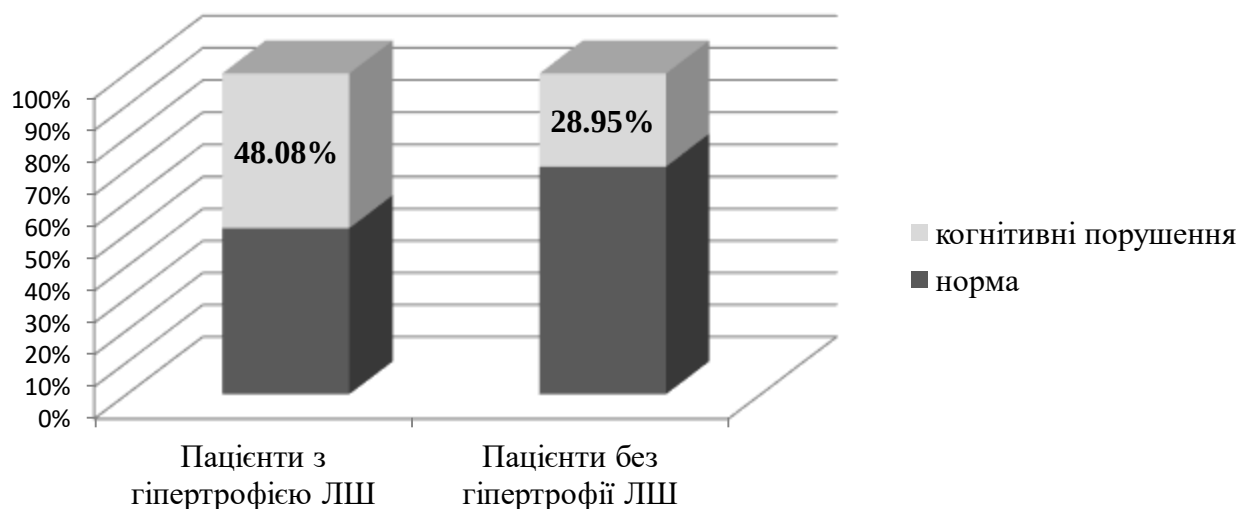


Рисунок 4.1 – Частота виявлення когнітивних порушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією за шкалою MMSE залежно від наявності в них гіпертрофії лівого шлуночка

При порівнянні результатів нейропсихологічного тестування встановлено, що пацієнти з ГЛШ набрали достовірно меншу кількість балів за шкалами GPCOG і MMSE та потребували достовірно більше часу для проходження тесту Шульте. Зокрема, середній бал за шкалою MMSE у пацієнтів з діагностовано ГЛШ становив ($26,44 \pm 1,29$) балів, тоді як у пацієнтів без гіпертрофії ЛШ – ($27,34 \pm 1,42$) балів ($p = 0,01$) (рис. 4.2). При аналізі параметрів субтестів MMSE, встановлено, що у пацієнтів з ГЛШ порівняно з пацієнтами без ГЛШ, достовірно нижчі параметри короткотривалої пам'яті ($p = 0,01$), уваги та рахунку ($p = 0,01$), відтворення малюнку ($p = 0,04$).

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 ($p = 0,03$).

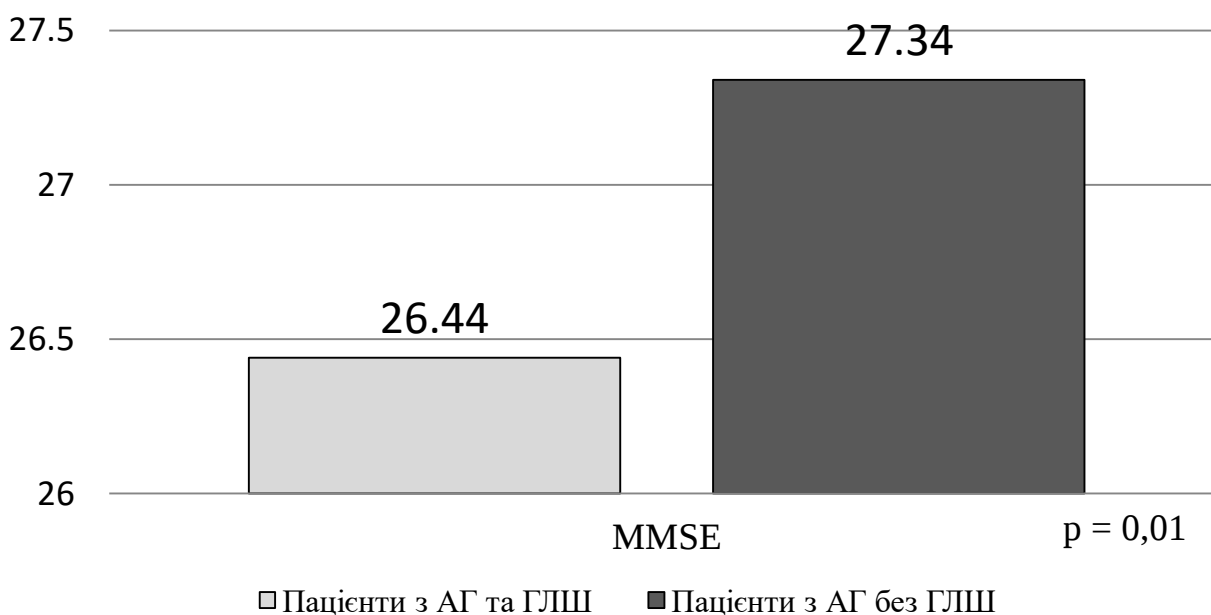


Рисунок 4.2 – Порівняння показників нейропсихологічних тестувань у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності/відсутності гіпертрофії лівого шлуночка

Середній бал за шкалою GPCOG у пацієнтів з ГЛШ склав ($6,21 \pm 1,76$) та був достовірно нижчим порівняно з середнім балом пацієнтів без ГЛШ – ($7,21 \pm 1,89$) балів, $p = 0,01$). У пацієнтів з ГЛШ достовірно гіршими були параметри короткотривалої пам'яті ($p = 0,01$) та тесту малювання годинника ($p = 0,01$) (рис. 4.3).

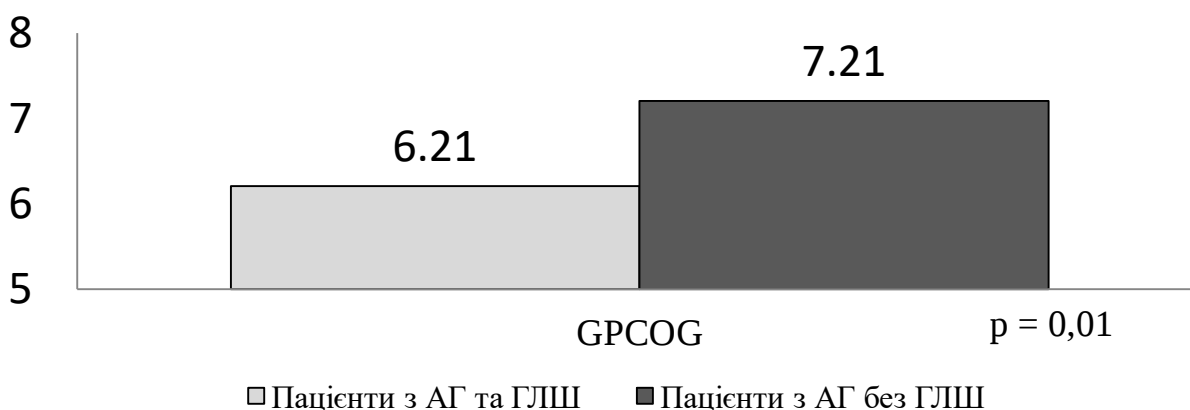


Рисунок 4.3 – Порівняння показників нейропсихологічних тестувань у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності/відсутності гіпертрофії лівого шлуночка

При цьому ступінь гіпертрофії достовірно не впливав на показники КФ. Зокрема, за шкалою MMSE пацієнти з легкою гіпертрофією набрали в середньому ($26,6 \pm 1,28$) балів, пацієнти з помірною ГЛШ – ($26,0 \pm 1,74$) балів ($p = 0,35$ порівняно з пацієнтами з легкою ГЛШ), пацієнти з тяжкою ГЛШ – ($26,24 \pm 0,9$) балів ($p = 0,65$ та $p = 0,86$ порівняно з пацієнтами з легкою та середньою ГЛШ відповідно).

Варто також відмітити, що серед пацієнтів з АГ та діагностованими КП було 11 пацієнтів (30,56%) з концентричним ремоделюванням ЛШ та 25 пацієнтів (69,44%) – з концентричною гіпертрофією ЛШ. Серед пацієнтів з АГ без КП нормальна геометрія ЛШ була у 9 осіб (16,67%), концентричне ремоделювання – у 18 пацієнтів (33,33%), концентрична гіпертрофія – у 27 пацієнтів (50%). (рис. 4.4).

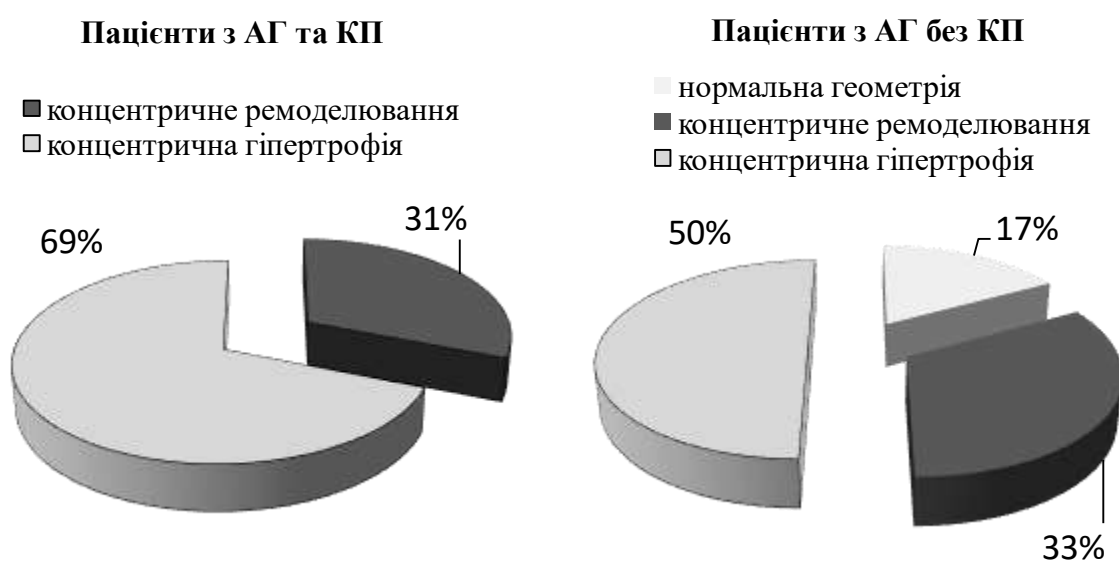


Рисунок 4.4 – Розподіл пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від типу ремоделювання лівого шлуночка

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 ІММЛШ ($r = -0,40$,

$p = 0,01$). Достовірної залежності між балами MMSE із розміром ЛП, КСР і КДРЛШ в ході дослідження виявлено не було.

Встановили 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 ($r = -0,43$, $p = 0,01$), ІММЛШ ($r = -0,31$, $p = 0,01$). Натомість розмір ЛП, КСР та КДРЛШ не корелювали з балами GPCOG.

Констатована пряма достовірна залежність часу виконання тесту Шульте з товщиною задньої стінки ЛШ ($r = 0,47$, $p = 0,01$), товщиною МШП ($r = 0,39$, $p = 0,01$) та ІММЛШ ($r = -0,40$, $p = 0,01$).

Встановлено, що абсолютний ризик виникнення КП у пацієнтів з ГЛШ становить 54%.

Отже, отримані результати доводять, що ГЛШ істотно асоціюється з когнітивними розладами у хворих на АГ. У пацієнтів з ГЛШ значно нижчими були показники когнітивних тестів порівняно з пацієнтами без ГЛШ, особливо чутливими виявились домени пам'яті та рахунку.

4.2 Вплив діастолічної дисфункції лівого шлуночка на когнітивні функції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Діастолічна дисфункція ЛШ – один з найбільш ранніх проявів ремоделювання серця, при чому ще на етапі, коли відсутня ГЛШ. Тому нами також оцінювався стан когнітивних функцій у пацієнтів з діастолічною дисфункцією та без такої. Для оцінки діастолічної функції ЛШ визначили показники трансмітрального потоку крові в діастолу серця (табл. 4.2).

Порушення діастолічної функції ЛШ виявлено у 59 пацієнтів з АГ (65,56%), при цьому у всіх пацієнтів діастолічна дисфункція І типу (порушення розслаблення ЛШ). Порівняльний аналіз основних клінічних характеристик у пацієнтів з діастолічною дисфункцією та без наведений у табл. 4.3.

Таблиця 4.2 – Показники діастолічної функції ЛШ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Показник	Пацієнти з АГ та діастолічною дисфункцією (n = 59)		Пацієнти з АГ без діастолічної дисфункції (n = 31)		t	p
	M ± SD	Me [Q1;Q3]	M ± SD	Me [Q1;Q3]		
Швидкість E, см/с	59,92 ± 7,5	60 [58; 62]	79,52 ± 7,4	78 [74; 86]	11,8	0,001
Швидкість A, см/с	74,2 ± 8,0	74 [68; 80]	65,48 ± 8,5	66 [60; 67,5]	4,68	0,001
Співвідношення E/A	0,81 ± 0,09	0,81 [0,74; 0,88]	1,22 ± 0,13	1,23 [1,12; 1,33]	15,9	0,01

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

Таблиця 4.3 – Порівняльна характеристика показників у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності чи відсутності діастолічної дисфункції

Показник	Пацієнти з діастолічною дисфункцією (n = 59)		Пацієнти без діастолічної дисфункції (n = 31)		t	p
	M ± SD	Me [Q1;Q3]	M ± SD	Me [Q1;Q3]		
Вік, роки	53,39 ± 5,9	55,00 [49;58]	42,55 ± 8,9	42,00 [36;50]	6,09	0,001
ІМТ, кг/м ²	27,33 ± 3,3	26,50 [25,2;28,95]	25,39 ± 2,8	24,30 [23,8;27,2]	2,88	0,05
ЗХС, ммоль/л	5,46 ± 1,18	5,2 [4,58;6,2]	4,61 ± 1,2	4,45 [3,63;5,5]	3,07	0,03

Продовження табл. 4.3

ХС ЛПНГ, ммоль/л	4,31 ± 1,04	4,10 [3,6;5,1]	2,8 ± 0,93	2,80 [2,1;3,3]	7,04	0,001
MMSE, бали	26,19 ± 1,2	26,00 [26;27]	28,03 ± 0,9	28,00 [27;29]	8,17	0,01
GPCOG, бали	5,85 ± 1,85	6,00 [4;7]	8,13±1,12	9,00 [7;9]	9,13	0,01
Тест Шульте, секунди	48,94 ± 7,6	48,54 [43,39;54,44]	41,87 ± 8,5	39,87 [36,35;44,3]	3,87	0,02

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

Серед пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ когнітивні порушення за шкалою MMSE виявлено у 35 пацієнтів (59,32%), у пацієнтів без діастолічної дисфункції лише у 1 пацієнта (3,23%). У групі осіб з діастолічною дисфункцією ЛШ при аналізі нейропсихологічних шкал виявлено достовірні зміни показників когнітивних функцій, зокрема середній бал за шкалою MMSE у таких пацієнтів становив ($26,19 \pm 1,2$) балів, тоді як у групі осіб без діастолічної дисфункції ЛШ – ($28,03 \pm 0,91$) балів ($p = 0,01$) (рис. 4.5).

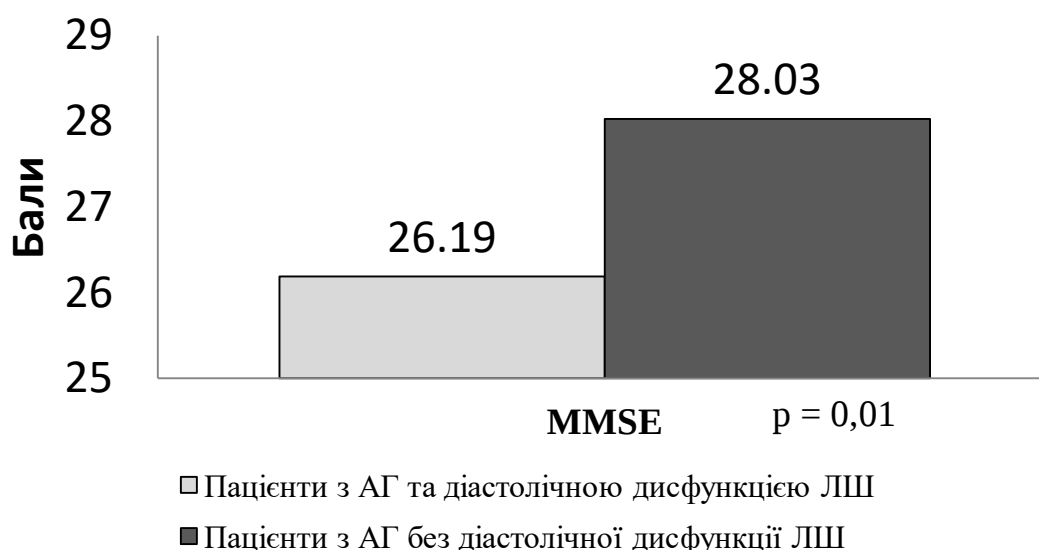


Рисунок 4.5 – Порівняння показників нейропсихологічних тестувань у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності/відсутності діастолічної дисфункції ЛШ

На основі проведеного аналізу параметрів субтестів MMSE ми виявили, що у групі пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ порівняно з пацієнтами без діастолічної дисфункції ЛШ достовірно нижчими були параметри короткотривалої пам'яті ($p = 0,01$), орієнтування у часі ($p = 0,01$), лічильних функцій ($p = 0,01$) та відтворення малюнка ($p = 0,04$). Також у пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ були гірші показники виконання субтестів «написання речення» та «повторювання скоромовки», але достовірної різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$) (рис. 4.6).

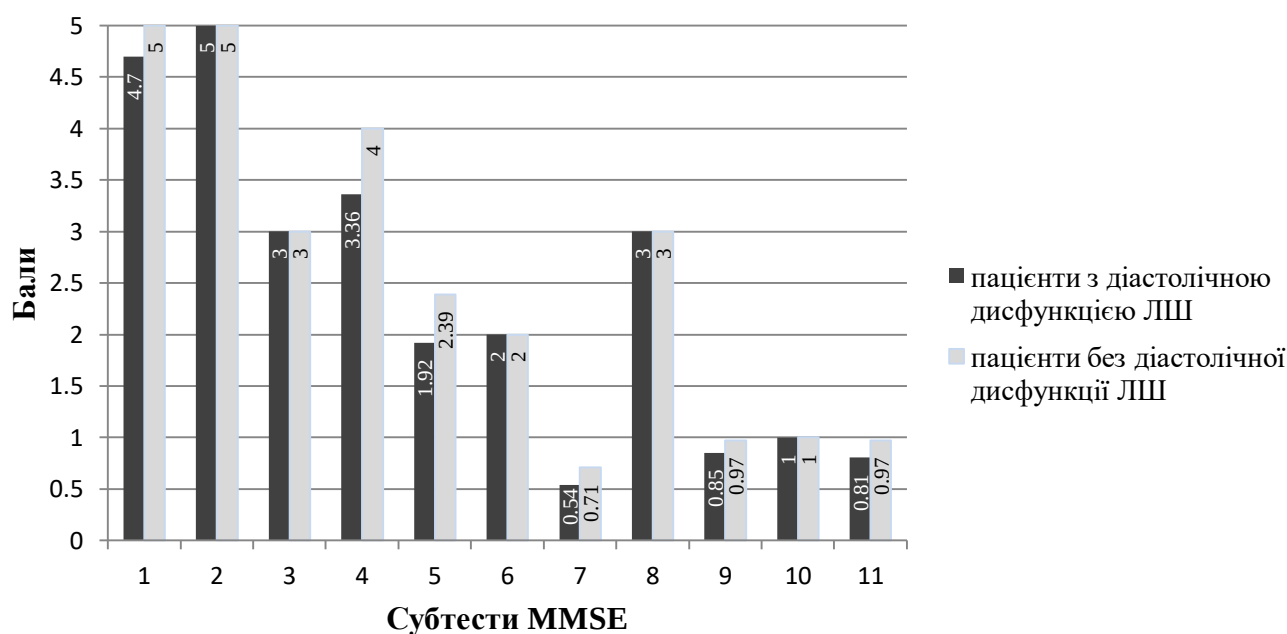


Рисунок 4.6 – Порівняння виконання субтестів MMSE між пацієнтами з

артеріальною гіпертензією залежно від наявності діастолічної дисфункції ЛШ

Примітки: 1 та 2 – орієнтація в часі та просторі; 3 – запам'ятовування трьох слів; 4 – увага і рахунок; 5 – відтворення слів; 6 – найменування предметів; 7 – повторення речення; 8 – виконання трьох стадійного завдання; 9 – виконання написаного завдання; 10 – написання простого речення; 11 – копіювання малюнку.

Достовірну різницю також виявлено між часом виконання проби Шульте, пацієнти без діастолічної дисфункції ЛШ виконали завдання за $(41,87 \pm 8,55)$ секунди, натомість пацієнтам з діастолічною дисфункцією ЛШ знадобилося

($48,94 \pm 7,62$) для виконання тесту ($p = 0,02$). Сума балів за шкалою GPCOG також була достовірно меншою у пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ і становила ($5,85 \pm 1,71$) балів порівняно з ($8,13 \pm 1,12$) балів у пацієнтів з нормальною діастолічною функцією ЛШ ($p = 0,01$) (рис. 4.7). У пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ достовірно гіршими були параметри короткотривалої пам'яті ($p = 0,01$) та тесту малювання годинника ($p = 0,01$).

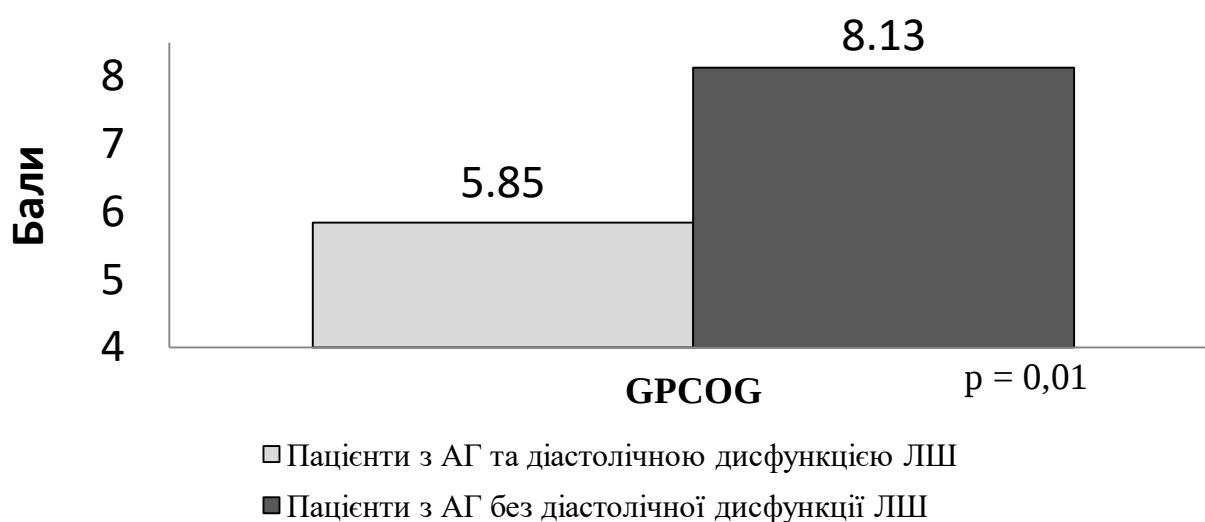


Рисунок 4.7 – Порівняння показників нейропсихологічних тестувань у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності/відсутності діастолічної дисфункції ЛШ

Важливим було встановити як наявність діастолічної дисфункції ЛШ впливає на показники когнітивних функцій. Виявлена достовірна обернена кореляційна залежність діастолічної дисфункції ЛШ з 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 ($r = 0,39$, $p = 0,01$). Рання діастолічна швидкість Е прямо корелювала з балами MMSE ($r = 0,55$, $p = 0,01$) та балами GPCOG ($r = 0,57$, $p = 0,01$), обернено – з часом виконання проби Шульте ($r = -0,31$, $p = 0,02$). Достовірної залежності пізньої діастолічної швидкості А з результатами шкал не виявлено.

Абсолютний ризик виникнення КП у пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ становить 59%.

Результати проведеного дослідження щодо взаємозв'язку між структурно-функціональним станом серця та станом когнітивних функцій пацієнтів з АГ дають підставу рекомендувати використання показників ЕхоКГ, а саме: ТМШП, ТЗСЛШ, КДРЛШ з подальшим обрахунком ІММЛШ для визначення гіпертрофії лівого шлуночка та швидкості раннього (Е) і пізнього (А) діастолічного потоків та їх співвідношення (Е/А) для визначення діастолічної дисфункції, як чинників для прогнозування наростання когнітивних порушень у пацієнтів з АГ.

Резюме. Структурно-функціональні зміни ЛШ, а саме гіпертрофія ЛШ та діастолічна дисфункція ЛШ істотно впливають на когнітивне зниження у пацієнтів з АГ.

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 гіпертрофією ЛШ становив $(26,44 \pm 1,29)$ балів, за шкалою GPCOG у пацієнтів з ГЛШ склав $(6,21 \pm 1,76)$ 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 гіпертрофії достовірно не впливав на показники КФ ($p > 0,05$).

Сила кореляційного зв'язку суми балів за шкалами MMSE та GPCOG з структурними показниками серця характеризувалася достовірною оберненою залежністю між сумарними балами та товщиною МШП ($r = -0,55$, $p = 0,01$ для MMSE; $r = -0,47$, $p = 0,01$ для GPCOG), товщиною задньої стінки ЛШ ($r = -0,49$, $p = 0,01$ для MMSE; $r = -0,43$, $p = 0,01$ для GPCOG), ІММЛШ ($r = -0,40$, $p = 0,01$ для MMSE; $r = -0,31$, $p = 0,01$ для GPCOG). Виявлена пряма достовірна залежність часу виконання тесту Шульте з товщиною задньої стінки ЛШ ($r = 0,47$, $p = 0,01$), товщиною МШП ($r = 0,39$, $p = 0,01$) та ІММЛШ ($r = 0,40$, $p = 0,01$). Натомість розмір

ЛП, КСР та КДРЛШ не корелювали з КП. Встановлено, що абсолютний ризик виникнення КП у пацієнтів з ГЛШ становить 54%.

У групі осіб з діастолічною дисфункцією ЛШ при аналізі нейропсихологічних шкал виявлено достовірні зміни показників когнітивних функцій, зокрема середній бал за шкалами MMSE та GPCOG у таких пацієнтів становив $(26,19 \pm 1,2)$ балів та $(5,85 \pm 1,85)$ балів, 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 ($p = 0,02$). Виявлена достовірна обернена кореляційна залежність діастолічної дисфункції ЛШ з 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%.

Основні положення розділу дисертації викладені у статті [31].

РОЗДІЛ 5

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ АМБУЛАТОРНОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ З КОГНІТИВНИМИ ФУНКЦІЯМИ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Доведено, що показники АМАТ тісніше пов'язані з захворюваністю і смертністю, ніж офісний АТ. Ми проаналізували стан когнітивних функцій у пацієнтів з АГ залежно від показників АМАТ.

Таблиця 5.1 – Показники амбулаторного моніторингу АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від стану когнітивних функцій

Показник	Пацієнти з АГ та КП (n = 36)	Пацієнти з АГ без КП (n = 54)	t	p
САТ сер.доб., мм.рт.ст.	160,51 ± 18,39	154,3 ± 19,28	0,87	0,39
ДАТ сер.доб., мм.рт.ст.	95,76 ± 11,33	92,29 ± 13,24	0,73	0,46
САТ сер.ден., мм.рт.ст.	165,54 ± 20,39	156,72 ± 19,04	1,19	0,24
ДАТ сер.ден., мм.рт.ст.	97,8 ± 11,66	94,8 ± 13,97	0,64	0,52
САТ сер. ніч., мм.рт.ст.	142,3 ± 17,29	141,6 ± 20,85	0,11	0,92
ДАТ сер. ніч., мм.рт.ст.	82,49 ± 9,4	81,98 ± 13,25	0,11	0,91
САТ max, мм.рт.ст.	189,72 ± 27,61	177,25 ± 18,56	1,50	0,14
ДАТ max, мм.рт.ст.	133,54 ± 36,46	117,7 ± 25,6	1,41	0,16
ДІ САТ,%	13,68 ± 7,54	9,59 ± 7,78	1,41	0,16
ДІ ДАТ,%	12,87 ± 10,01	15,35 ± 6,62	0,73	0,46

Продовження табл. 5.1

КВ САТ,%	14,82 ± 7,49	15,17 ± 7,46	0,12	0,9
КВ ДАТ,%	19,8 ± 7,78	20,6 ± 9,94	0,22	0,82

Примітки: t - критерій Ст'юдента; розбіжності достовірні при $p < 0,05$.

Як видно з таблиці 5.1, рівні середньодобових, середньоденних, середньонічних САТ та ДАТ достовірно не впливали на когнітивні функції у пацієнтів з АГ ($p > 0,05$). Не відрізнялися порівнювальні групи і за КВ ($p > 0,05$), тобто варіабельність АТ істотно не впливала на когнітивні функції пацієнтів. Але враховуючи те, що серед пацієнтів з АГ та КП переважали особи з добовим профілем АТ типу non-dipper ($n = 18$; 50,0%) та hyper-dipper ($n = 11$; 30,6%), а серед пацієнтів без КП частіше виявляли осіб з профілем АТ типу dipper ($n = 27$; 50,0%), ми вивчили стан когнітивних функцій у хворих з АГ залежно від ступеня зниження нічного АТ.

Усіх пацієнтів з АГ поділено на підгрупи залежно від ступеня нічного зниження АТ. Першу підгрупу склали 34 пацієнтів (37,78%) з профілем типу dipper (нічне зниження АТ на 10-20%, тобто оптимальне). Другу підгрупу склали 40 пацієнтів (44,44%) з профілем типу non-dipper (нічне зниження АТ 0-10%, тобто недостатнє зниження АТ). Третю підгрупу склали 15 пацієнтів (16,67%) з профілем типу hyper-dipper (зниження АТ уночі більш ніж на 20%, тобто надмірне зниження АТ). Також у 1 пацієнта (1,11%) виявлено підвищення АТ у пасивний період (профіль типу night-peaker, тобто підвищення АТ уночі), проте у подальші дослідження його не включали.

Пацієнти з різними добовими профілями АТ достовірно не відрізнялися за статтю ($p > 0,05$ для усіх груп). Пацієнти з підгрупи non-dipper та з підгрупи hyper-dipper були достовірно старшими порівняно з пацієнтами підгрупи dipper ($p = 0,04$ для обох груп). Середній вік пацієнтів з підгрупи dipper склав ($46,76 \pm 8,87$) років, пацієнтів з підгрупи non-dipper – ($50,98 \pm 8,61$) років, пацієнтів з підгрупи hyper-

dipper – $(52,13 \pm 7,57)$ років. Пацієнти з підгруп non-dipper та hyper-dipper достовірно не відрізнялися між собою за віком ($p = 0,63$).

Також пацієнти non-dipper та hyper-dipper достовірно довше хворіли АГ порівняно з особами dipper ($p = 0,05$ та $p = 0,001$ відповідно). Не виявлено достовірної відмінності за середнім значенням ІМТ між трьома підгрупами ($p > 0,05$ для усіх груп). Підгрупи пацієнтів non-dipper та hyper-dipper також достовірно різнилися від пацієнтів з підгрупи dipper за рівнем ХС ЛПНГ ($p = 0,004$, $p = 0,01$ відповідно). У підгрупі dipper переважали особи, що не курять (67,65%), тоді як у підгрупах non-dipper та hyper-dipper більшою була частка курців (55% та 66,67% відповідно).

Проведений аналіз показників АМАТ за умов різного ступеня зниження нічного АТ показав, що достовірні розбіжності між трьома підгрупами виявлено у рівнях добового індексу систолічного АТ ($p < 0,05$ для усіх груп). Середньонічний систолічний АТ був достовірно вищим у підгрупі non-dipper порівняно з підгрупою hyper-dipper ($p = 0,02$). У пацієнтів hyper-dipper, на відміну від осіб dipper, вищими були коефіцієнти варіації, як систолічного, так і діастолічного АТ ($p = 0,01$ та $p = 0,02$ відповідно) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Порівняльна характеристика показників у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від ступеня зниження нічного АТ

Показник	Підгрупа dipper (n = 34)	Підгрупа non-dipper (n = 40)	Підгрупа hyper-dipper (n = 15)	p^1	p^2	p^3
	M $\pm$ SD	M $\pm$ SD	M $\pm$ SD			
Вік, роки	$46,76 \pm 8,87$	$50,98 \pm 8,61$	$52,13 \pm 7,57$	0,04	0,04	0,63
ІМТ, кг/м ²	$25,95 \pm 3,57$	$26,78 \pm 2,87$	$27,93 \pm 3,61$	0,28	0,08	0,27
ХС ЛПНГ, ммоль/л	$3,22 \pm 1,27$	$4,05 \pm 1,13$	$4,39 \pm 0,97$	0,004	0,01	0,27

Продовження табл. 5.2

Показники АМАТ						
САТ сер.доб, мм рт.ст.	160,01 ± 17,7	154,59 ± 17,9	156,1 ± 24,7	0,47	0,71	0,87
ДАТ сер.доб, мм рт.ст.	93,33 ± 13,3	92,72 ± 12,03	95,48 ± 14,2	0,9	0,76	0,64
САТ сер.ден, мм рт.ст.	165,17 ± 19,0	155,43 ± 17,9	162,55 ± 25,3	0,22	0,82	0,45
ДАТ сер.ден, мм рт.ст.	96,08 ± 13,6	94,11 ± 13,10	98,71 ± 13,77	0,35	0,70	0,45
САТ сер. ніч, мм рт.ст.	142,5 ± 17,4	147,96 ± 16,3	127,87 ± 22,8	0,45	0,16	0,02
ДАТ сер. ніч, мм рт.ст.	81,41 ± 13,8	84,78 ± 8,66	77,5 ± 15,22	0,46	0,59	0,16
САТ макс., мм рт.ст.	182,7 ± 25,0	180,93 ± 17,5	181,85 ± 31,4	0,83	0,94	0,92
ДАТ макс., мм рт.ст.	126,6 ± 32,6	120,33 ± 27,3	125,42 ± 37,1	0,61	0,94	0,72
КВ САТ,%	10,75 ± 1,73	17,09 ± 9,55	16,18 ± 3,67	0,06	0,01	0,8
КВ ДАТ,%	15,35 ± 2,98	22,88 ± 11,62	21,21 ± 5,94	0,07	0,02	0,72
ДІ САТ,%	13,69 ± 2,48	4,60 ± 3,82	21,45 ± 4,83	0,001	0,001	0,001
ДІ ДАТ,%	15,41 ± 3,92	8,96 ± 9,28	21,88 ± 6,12	0,06	0,33	0,001
Результати нейропсихологічних шкал						
MMSE, бали	27,53 ± 1,58	26,6 ± 1,01	25,8 ± 1,21	0,04	0,01	0,03
GPCOG, бали	7,58 ± 1,48	6,12 ± 1,92	5,67 ± 1,76	0,01	0,01	0,37
Тест Шульте, с	43,65 ± 8,25	46,7 ± 7,42	52,53 ± 9,84	0,10	0,01	0,04

Примітки: p^1 – достовірність різниці між показниками підгруп dipper та non-dipper;
 p^2 - між показниками підгруп dipper та hyper-dipper; p^3 - між показниками підгруп non-dipper та hyper-dipper; розбіжності достовірні при $p < 0,05$.

При аналізі отриманих даних когнітивні розлади за шкалою MMSE 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 (рис. 5.1).

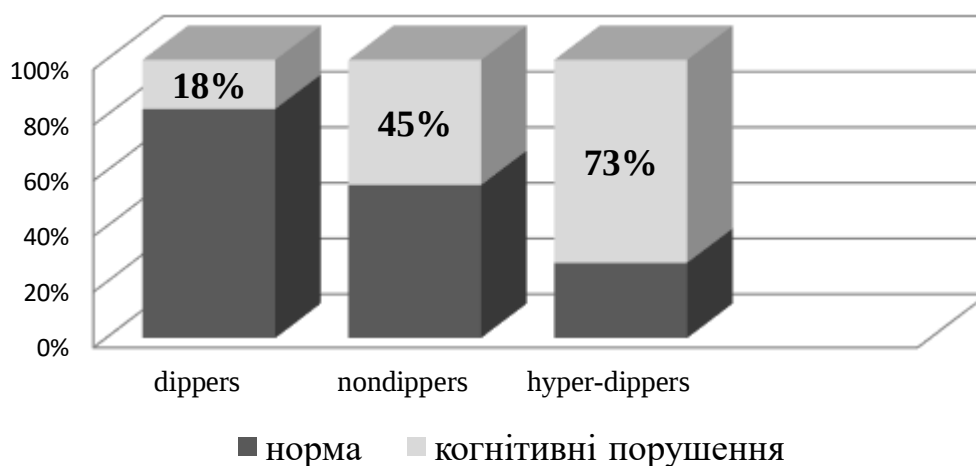


Рисунок 5.1 – Частота виявлення когнітивних порушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією за шкалою MMSE залежно від добового профілю АТ

Найгірший результат виявили у пацієнти із підгрупи hyper-dipper (рис. 5.2).

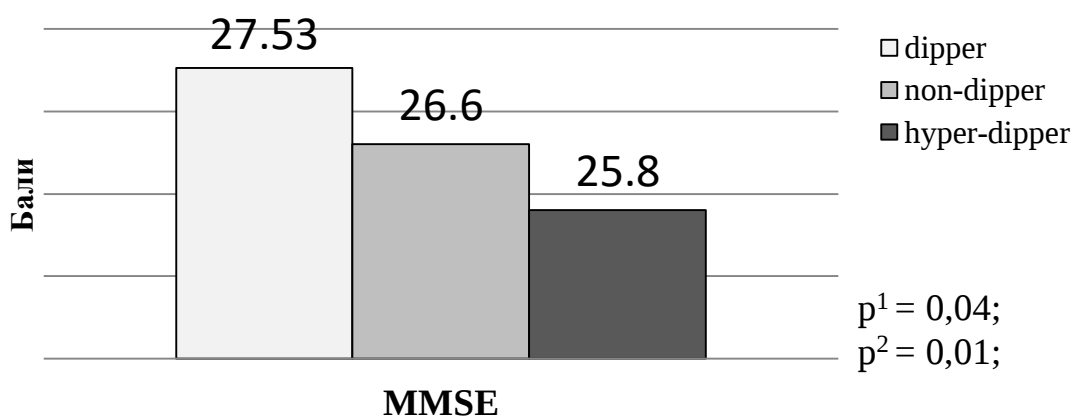


Рисунок 5.2 – Порівняння показників нейропсихологічних тестувань у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від добового профілю АТ

Примітки: p^1 – достовірність різниці між показниками підгруп dipper та non-dipper; p^2 – між показниками підгруп dipper та hyper-dipper; p^3 – між показниками підгруп non-dipper та hyper-dipper; розбіжності достовірні при $p < 0,05$.

Їх середній бал становив ($25,8 \pm 1,21$) та був достовірно нижчим порівняно з середнім балом пацієнтів з підгрупи dipper та підгрупи non-dipper ($p = 0,01$ та $p = 0,03$ відповідно). Середній показник пацієнтів з підгрупи non-dipper склав ($26,6 \pm 1,01$) балів та був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів з підгрупи dipper ($p = 0,04$). Відповідно, найкращий показник виконання завдань MMSE показали пацієнти з підгрупи dipper, набравши в середньому ($27,53 \pm 1,58$) балів.

Варто зазначити, що пацієнти підгрупи hyper-dipper достовірно гірше орієнтувалися в часі ($p = 0,03$), виконували завдання обліку ($p = 0,01$), повторювання слів ($p = 0,04$) та копіювання малюнка ($p = 0,05$) порівняно з пацієнтами підгрупи dipper. Пацієнти підгрупи non-dipper також набрали достовірно менше балів при відтворенні малюнка порівняно з групою dipper ($p = 0,03$). Розподіл балів за субтестами MMSE у трьох порівнюваних групах наведений на рис. 5.3.

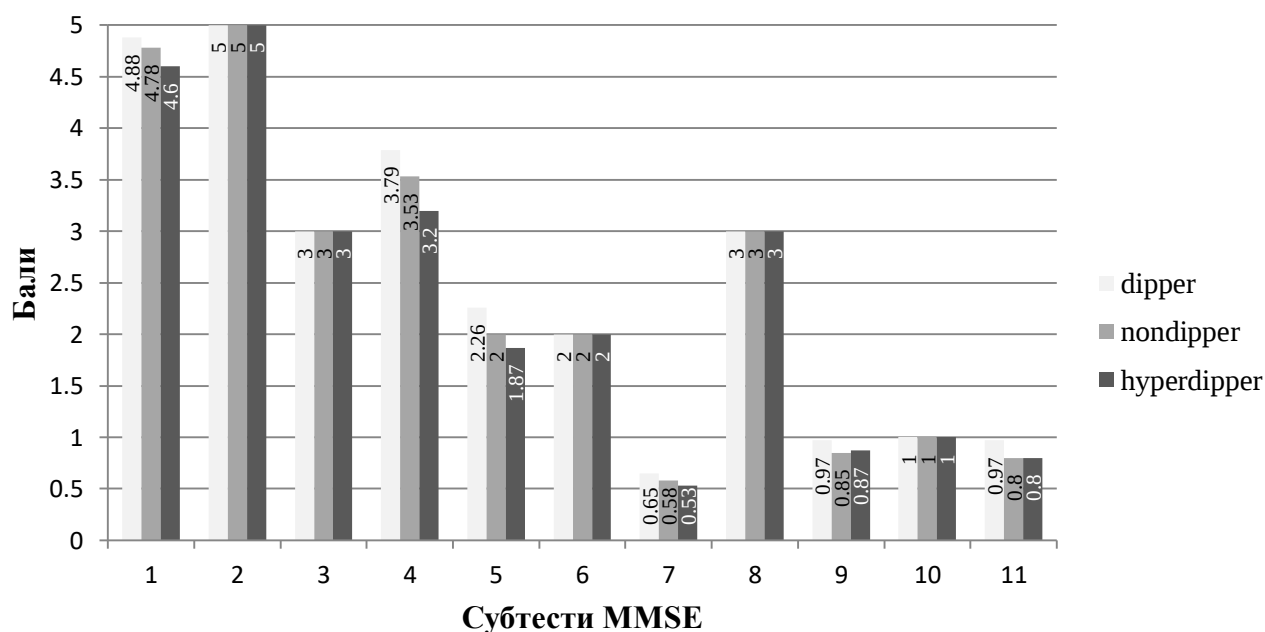


Рисунок 5.3 – Порівняння виконання субтестів MMSE між пацієнтами з різними добовими профілями АТ

Примітки: 1 та 2 – орієнтація в часі та просторі; 3 – запам'ятовування трьох слів; 4 – увага і рахунок; 5 – відтворення слів; 6 – найменування предметів; 7 – повторення речення; 8 – виконання трьох стадійного завдання; 9 – виконання написаного завдання; 10 – написання простого речення; 11 – копіювання малюнку.

Подібні результати виявлені і при проходженні тесту GPCOG. Пацієнти підгрупи dipper набрали в середньому ($7,58 \pm 1,48$) балів, що достовірно більше ніж у пацієнтів підгрупи non-dipper – ($6,12 \pm 1,92$) балів ($p = 0,01$) та пацієнтів підгрупи hyper-dipper – ($5,67 \pm 1,76$) балів ($p = 0,01$) (рис. 5.4). Найменше балів пацієнти non-dipper та hyper-dipper набрали при малюванні годинника та при відтворенні слів.

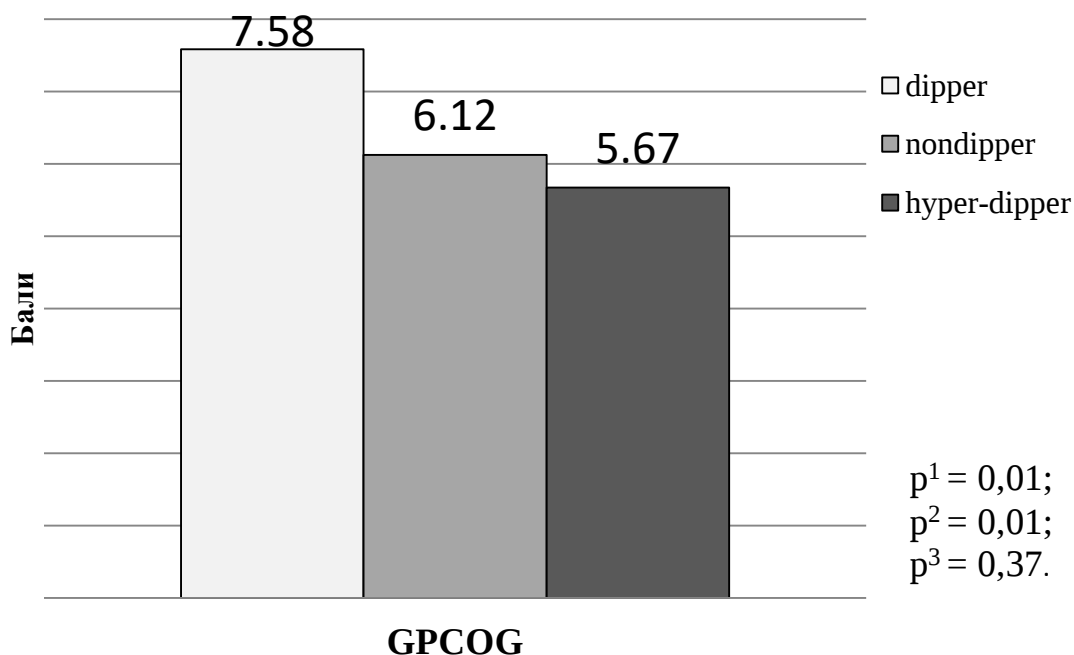


Рисунок 5.4 – Порівняння показників нейропсихологічних тестувань у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від добового профілю АТ

Примітки: p^1 – достовірність різниці між показниками підгруп dipper та non-dipper; p^2 – між показниками підгруп dipper та hyper-dipper; p^3 – між показниками підгруп non-dipper та hyper-dipper; розбіжності достовірні при $p < 0,05$.

Швидкість виконання завдань за таблицями Шульте перевищувала норму у групі non-dipper та групі hyper-dipper. Середній показник тестування у групі dipper становив ($43,65 \pm 8,25$) секунд, у групі non-dipper час виконання завдання склав ($46,7 \pm 7,42$) секунд ($p = 0,10$ порівняно з групою dipper), у групі hyper-dipper – ($52,53 \pm 9,84$) секунд ($p = 0,01$ порівняно з групою dipper та $p = 0,04$ з групою non-dipper) (рис. 5.5).

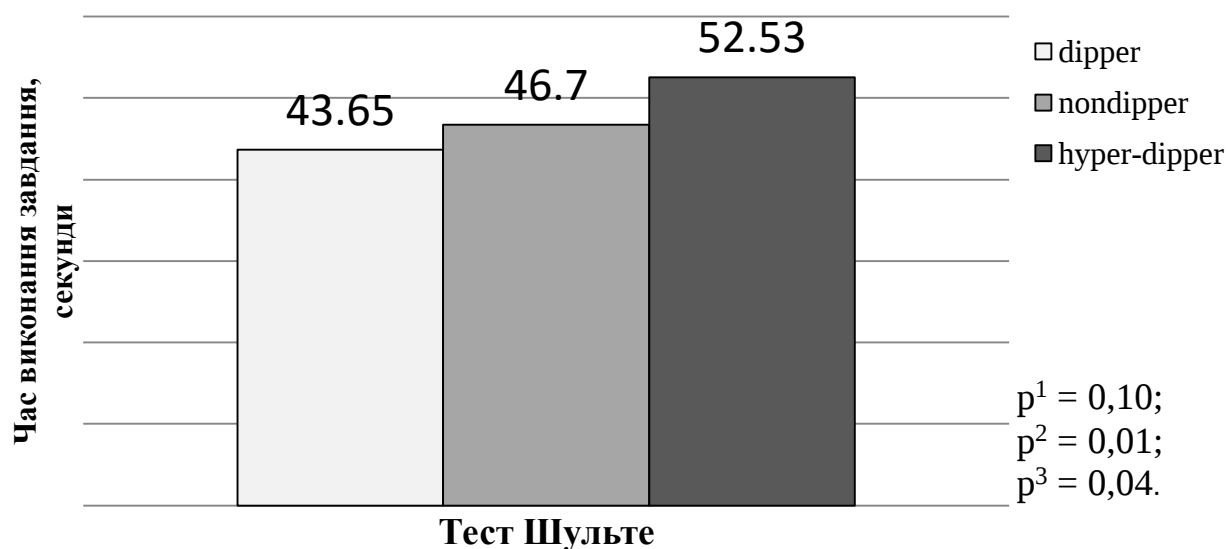


Рисунок 5.5 – Порівняння показників нейропсихологічних тестувань у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від добового профілю АТ

Примітки: p^1 – достовірність різниці між показниками підгруп dipper та non-dipper; p^2 – між показниками підгруп dipper та hyper-dipper; p^3 – між показниками підгруп non-dipper та hyper-dipper; розбіжності достовірні при $p < 0,05$.

Підтвердив отримані результати і кореляційний аналіз, який показав, що сума балів за шкалами MMSE і GPCOG прямо корелювала з оптимальним ступенем зниження нічного АТ ($r = 0,39$, $p = 0,01$ та $r = 0,32$, $p = 0,01$ відповідно), обернено – з надмірним ступенем зниження нічного АТ ($r = -0,33$, $p = 0,01$ та $r = -0,27$, $p = 0,01$) та з недостатнім ступенем зниження нічного АТ, хоча у останньому випадку коефіцієнт кореляції був статистично незначущим ($p = 0,18$ та $p = 0,23$). Час виконання завдань за таблицями Шульте прямо корелює з надмірним ступенем зниження нічного АТ ($r = 0,32$, $p = 0,01$) та обернено з оптимальним ступенем зниження нічного АТ ($r = -0,26$, $p = 0,01$). Між недостатнім ступенем зниження нічного АТ та часом виконання тесту Шульте виявлено слабкий статистично незначущий кореляційний зв'язок ($r = 0,02$, $p = 0,85$).

Абсолютний ризик низьких значень показника MMSE у пацієнтів з АГ та добовим профілем типу hyper-dipper був вищим і становив 73%, у пацієнтів з АГ та профілем типу non-dipper – 45%, тоді як у пацієнтів з профілем типу dipper – 21%.

Ризик когнітивних порушень у пацієнтів hyper-dipper є у 5,5 разів вищим ($OR = 5,5 \pm 0,14$, при 95% ДІ [3,93-7,07]) порівняно з пацієнтами підгрупи dipper, а у пацієнтів non-dipper цей ризик вищий у 1,45 разів ($OR = 1,45 \pm 0,26$, при 95% ДІ [0,25-2,66]). Натомість у пацієнтів з добовим профілем dipper шанс мати кращі результати за шкалою MMSE є у 4,14 разів більшим ($OR = 4,14 \pm 0,18$, при 95% ДІ [2,51-5,78]) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Показники відносного (OR) та абсолютного ризику (AR) розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та різними добовими профілями АТ залежно від загального балу MMSE

Показники	AR	Сума балів MMSE ≤ 26 порівняно з MMSE > 26		Сума балів MMSE > 26 порівняно з MMSE ≤ 26	
		OR $\pm m$	95% ДІ	OR $\pm m$	95% ДІ
Dipper	0,21	$0,24 \pm 0,25$	-0,27-0,76	$4,14 \pm 0,18^*$	2,51-5,78
Non-dipper	0,45	$1,45 \pm 0,26^*$	0,25-2,66	$0,69 \pm 0,23$	-0,16-1,53
Hyper- dipper	0,73	$5,5 \pm 0,14^*$	3,93-7,07	$0,18 \pm 0,13$	-0,49-0,85

Примітка. * - показник відносного ризику є достовірним ($p < 0,05$).

Встановлено, що абсолютний ризик гірших результатів виконання тесту Шульте був вищим у пацієнтів з АГ та добовим профілем типу hyper-dipper і становив 80%, у пацієнтів з АГ та профілем типу non-dipper – 58%, а у пацієнтів з профілем типу dipper – 41%. Ризик когнітивних розладів за тестом Шульте у пацієнтів з АГ та добовим профілем АТ типу hyper-dipper є у 3,89 разів вищим ($OR = 3,89 \pm 0,12$, при 95% ДІ [2,56-5,23]) порівняно з пацієнтами з добовим профілем типу dipper.

Резюме. Когнітивні розлади за шкалою MMSE 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. Найгірший результат виявили у

пацієнтів з підгрупи hyper-dipper, їх середній бал становив ($25,8 \pm 1,21$) та був достовірно нижчим порівняно з середнім балом пацієнтів з підгрупи dipper та підгрупи non-dipper ($p = 0,01$ та $p = 0,04$ відповідно). Середній показник пацієнтів з підгрупи non-dipper склав ($26,6 \pm 1,01$) балів та був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів з підгрупи dipper ($p = 0,04$). Відповідно, найкращий показник виконання завдань MMSE показали пацієнти підгрупи dipper, набравши в середньому ($27,53 \pm 1,58$) балів. Подібні результати виявлені і при проходженні тесту GPCOG. Пацієнти з підгрупи dipper набрали в середньому ($7,58 \pm 1,48$) балів, що достовірно більше ніж у пацієнтів з підгрупи non-dipper – ($6,12 \pm 1,92$) балів ($p = 0,01$) та пацієнтів з підгрупи hyper-dipper – ($5,67 \pm 1,76$) балів ($p = 0,01$). Швидкість виконання завдань за таблицями Шульте перевищувала норму у підгрупі non-dipper та підгрупі hyper-dipper. Середній показник тестування у підгрупі dipper становив ($43,65 \pm 8,25$) секунд, у підгрупі non-dipper час виконання завдання склав ($46,7 \pm 7,42$) секунд ($p = 0,1$ порівняно з підгрупою dipper), у підгрупі hyper-dipper – ($52,53 \pm 9,84$) секунд ($p = 0,04$ порівняно з підгрупою dipper та з підгрупою non-dipper).

Рівні середньодобових, середньоденних, середньонічних САТ та ДАТ достовірно не впливали на когнітивні функції у пацієнтів з АГ ($p > 0,05$).

Підтвердив отримані результати і кореляційний аналіз, який показав, що сума балів за шкалами MMSE і GPCOG прямо корелювала з оптимальним ступенем зниження нічного АТ ($r = 0,39$, $p = 0,01$ та $r = 0,32$, $p = 0,01$ відповідно), обернено – з надмірним ступенем зниження нічного АТ ($r = -0,33$, $p = 0,01$ та $r = -0,27$, $p = 0,01$) та з недостатнім ступенем зниження нічного АТ, хоча у останньому випадку коефіцієнт кореляції був статистично незначущим ($p = 0,18$ та $p = 0,23$). Час виконання завдань за таблицями Шульте прямо корелює з надмірним ступенем зниження нічного АТ ($r = 0,32$, $p = 0,01$) та обернено з оптимальним ступенем зниження нічного АТ ($r = -0,26$, $p = 0,01$). Між недостатнім ступенем зниження нічного АТ та часом виконання тесту Шульте виявлено слабкий статистично незначущий кореляційний зв'язок ($r = 0,02$, $p = 0,85$).

Абсолютний ризик низьких значень показника MMSE у пацієнтів з АГ та добовим профілем типу hyper-dipper був вищим і становив 73%, у пацієнтів з АГ та профілем типу non-dipper – 45%, тоді як у пацієнтів з профілем типу dipper – 21%.

Отже, метод АМАТ з визначенням добового профілю АТ може бути рекомендований для застосування у пацієнтів з АГ в якості несприятливого прогностичного фактора зниження когнітивних функцій, оскільки встановлено, що недостатнє або надмірне зниження АТ вночі достовірно пов'язане з гіршими показниками нейропсихологічних тестувань у пацієнтів з АГ.

Основні положення розділу дисертації викладені в статті [19], апробовані на наукових форумах [28,29].

РОЗДІЛ 6

РІВНІ ХОЛІНЕСТЕРАЗ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ЇХ ЗАЛЕЖНІСТЬ ВІД РІЗНИХ КЛІНІКО- ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ

Холінестераза – фермент, що гідролізує ацетилхолін до холіну та оцтової кислоти і відіграє важливу роль у нормальному функціонуванні нервової системи, зокрема, в регуляції уваги, коротко- та довготривалої пам'яті, здатності до навчання. Наукові дані щодо взаємозв'язку активності холінестераз з КП досить суперечливі, тому актуальним є вивчення впливу рівнів холінестераз (АХЕ та БуХЕ) у крові на когнітивні функції у пацієнтів з АГ.

6.1 Вміст холінестераз у пацієнтів з АГ залежно від основних клініко-інструментальних показників

Середній рівень АХЕ еритроцитів (АХЕ ер.) у обстежених пацієнтів з АГ ($n = 30$) становив $(13475,5 \pm 1413,5)$ Од/л і не перевищував референтні значення. Середній рівень АХЕ плазми (АХЕ пл.) склав $(5406,45 \pm 436,5)$ Од/л та у 6 пацієнтів (20%) зі значно підвищеними рівнями ХС ЛПНГ перевищував референтні норми $(6298,5 \pm 440,89)$ Од/л. Середній рівень БуХЕ становив $(10312,45 \pm 942,4)$ Од/л і лише у одного пацієнта (3,33%) перевищував референтні значення.

Проаналізовано рівні холінестераз залежно від різних клініко-інструментальних характеристик хворих на АГ (табл. 6.1).

Таблиця 6.1 – Аналіз рівнів холінестераз (Од/л) залежно від різних клініко-інструментальних характеристик хворих на АГ ($n = 30$)

Характеристика	Показники		p
Вік, роки	≤ 50 років ($n = 6$)	> 50 років ($n = 24$)	
АХЕ ер.	$14275,17 \pm 1239,3$	$13364,83 \pm 1463,1$	0,17

Продовження табл. 6.1

АХЕ пл.	5856,167 ± 496,3	5406,167 ± 520,2	0,06
БуХЕ	10808,50 ± 1098,6	10246,00 ± 1108,9	0,27
Тривалість АГ, роки	≤ 7 років (n = 13)	> 7 років (n = 17)	
АХЕ ер	13883,94 ± 1548,7	13106,15 ± 1226,8	0,14
АХЕ пл.	5617,294 ± 626,2	5337,769 ± 362,5	0,16
БуХЕ	10633,71 ± 1290,3	10185,15 ± 871,5	0,29
Статус курця	Курить (n = 14)	Не курить (n = 16)	
АХЕ ер	13800,71 ± 1684,3	13324,81 ± 1219,9	0,37
АХЕ пл.	5611,000 ± 637,0	5395,688 ± 432,5	0,28
БуХЕ	10467,86 ± 1355,3	10414,38 ± 942,9	0,90
Наявність гіперхолестеринемії	Так (n = 22)	Ні (n = 8)	
АХЕ ер	13362,36 ± 1590,2	14054,38 ± 843,6	0,25
АХЕ пл.	5465,455 ± 590,3	5580,625 ± 383,9	0,61
БуХЕ	11036,13 ± 1186,6	10112,09 ± 423,9	0,04
Наявність гіпертригліцеридемії	Так (n = 15)	Ні (n = 15)	
АХЕ ер	13594,07 ± 1886,2	13499,73 ± 887,1	0,86
АХЕ пл.	5664,800 ± 615,0	5327,533 ± 403,5	0,08
БуХЕ	10617,47 ± 1294,0	10261,20 ± 957,7	0,39
Наявність порушення толерантності до глюкози	Так (n = 14)	Ні (n = 16)	
АХЕ ер	14316,86 ± 1514,3	12873,19 ± 1017,3	0,004
АХЕ пл.	5526,714 ± 500,2	5469,438 ± 586,0	0,77
БуХЕ	10537,71 ± 1030,4	10353,25 ± 1243,1	0,66
Наявність ГЛШ	Так (n = 21)	Ні (n = 9)	
АХЕ ер	13695,43 ± 1651,6	13200,33 ± 774,2	0,40
АХЕ пл.	5471,00 ± 439,7	5554,889 ± 751,3	0,70

Продовження табл. 6.1

БуХЕ	10380,95 ± 962,3	10575,56 ± 1519,7	0,67
Наявність підвищеної варіабельності САТ	Так (n = 11)	Ні (n = 19)	
АХЕ ер	13337,36 ± 1455,2	13668,21 ± 1471,1	0,55
АХЕ пл.	5613,909 ± 441,1	5428,000 ± 588,8	0,37
БуХЕ	10528,36 ± 911,8	10260,16 ± 1225,1	0,53
Наявність підвищеної варіабельності ДАТ	Так (n = 22)	Ні (n = 8)	
АХЕ ер	13730,23 ± 1628,9	13042,75 ± 585,4	0,25
АХЕ пл.	5525,54 ± 414,3	5415,375 ± 823,8	0,62
БуХЕ	10457,32 ± 843,3	10086,75 ± 1694,2	0,42

Примітки. Розбіжності достовірні при $p < 0,05$.

Проведений аналіз свідчив, що рівень АХЕ ер. був достовірно вищим у пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози ((14316,86 ± 1514,3) Од/л проти (12873,19 ± 1017,3) Од/л, $p = 0,004$); рівень БуХе був істотно вищим у пацієнтів з гіперхолестеринемією ((11036,13 ± 1186,6) Од/л проти (10112,09 ± 423,9) Од/л, $p = 0,04$). Не було знайдено статистичної різниці рівнів холінестераз в пацієнтів різних вікових градацій, залежно від тривалості АГ та статусу курця, наявності гіпертригліцеридемії ($p > 0,05$ для усіх показників). Не впливали на рівні холінестераз наявність гіпертрофії ЛШ та варіабельність АТ, як систолічного так і діастолічного ($p > 0,05$ для усіх показників).

Рівні АХЕ ер. та АХЕ пл. істотно не залежали від показників АМАТ ($p > 0,05$). Натомість, за умов вищого рівня БуХЕ (взята медіана значення показника) середньодобові, середньоденні та середньонічні рівні АТ були достовірно вищими ($p < 0,05$) (табл. 6.10). Таким чином, підвищення рівнів БуХЕ може асоціюватись із АГ.

Таблиця 6.2 – Основні показники АМАТ ($M \pm SD$) у пацієнтів з АГ з різним рівнем БуХЕ

Показник	БуХЕ < 10148,5 Од/л (n = 14)	БуХЕ > 10148,5 Од/л (n = 16)	t	p
САТ, сер. доб, мм рт.ст.	134,23 $\pm$ 13,65	150,13 $\pm$ 15,47	2,44	0,02
ДАТ, сер. доб, мм рт. ст.	79,62 $\pm$ 10,62	90,39 $\pm$ 11,65	2,16	0,04
САТ сер. ден., мм рт.ст.	137,36 $\pm$ 14,10	151,68 $\pm$ 15,50	2,16	0,04
ДАТ сер.ден., мм рт.ст.	81,94 $\pm$ 11,68	92,42 $\pm$ 12,70	1,92	0,07
САТ сер. ніч., мм рт.ст.	118,99 $\pm$ 17,62	142,85 $\pm$ 19,41	2,88	0,01
ДАТ сер. ніч., мм рт.ст.	68,26 $\pm$ 11,94	82,25 $\pm$ 11,39	2,68	0,01

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

Також аналіз рівня БуХЕ залежно від добового профілю АТ показав, що у пацієнтів з профілем АТ типу dipper рівень ферменту був статистично вищим порівняно з пацієнтами non-dipper та hyper-dipper ((11567,17 $\pm$ 1119,4) Од/л проти (10071,82 $\pm$ 816,5) Од/л та (10018,71 $\pm$ 1149,6) Од/л відповідно, $p = 0,002$ та $p = 0,03$ відповідно). Рівні АХЕ ер. та АХЕ пл. не відрізнялися у пацієнтів з різними добовими профілями АТ ($p > 0,05$).

При порівнянні рівнів холінестераз серед чоловіків та жінок хворих на АГ (рис. 6.1) статистично значимої різниці у показниках не виявлено ($p > 0,05$).

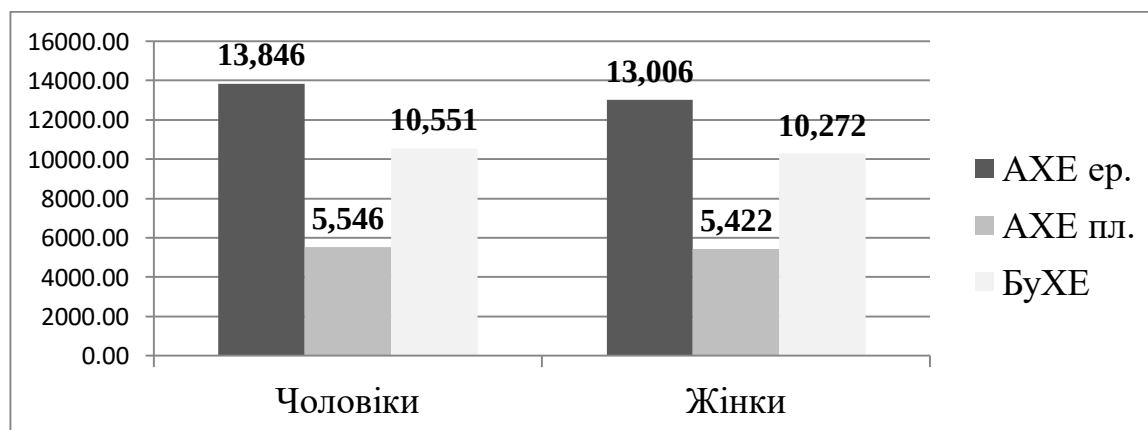


Рисунок 6.1 – Рівень холінестераз крові (Од/л) у пацієнтів з АГ залежно від статі

Встановлено, що рівні холінестераз істотно не залежали від величини ІМТ ($p > 0,05$) (рис. 6.2).



Рисунок 6.2 – Рівень холінестераз крові (Од/л) у пацієнтів з АГ залежно від ІМТ

6.2 Вплив різних рівнів холінестераз на когнітивні функції

З метою виявлення впливу рівнів холінестераз на когнітивні функції головного мозку ми поділили обстежених пацієнтів на дві підгрупи – рівні АХЕ ер. нижче та вище медіани; рівні АХЕ пл. нижче та вище медіани; рівні БуХЕ нижче та вище медіани. За гендерним складом і віком підгрупи істотно не відрізнялись ($p > 0,05$).

Встановлено, що низький рівень АХЕ ер. асоціюється з значущим погіршенням когнітивних функцій. Зокрема, 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, $p = 0,04$. Також пацієнти з нижчими рівнями АХЕ ер. затратили достовірно більше часу для виконання завдань за таблицями Шульте – $(47,00 \pm 3,55)$ секунд проти $(41,24 \pm 2,13)$ секунд, $p = 0,03$ (табл.6.3).

Таблиця 6.3 – Показники нейропсихологічних тестувань ($M \pm SD$) у пацієнтів з АГ з різним рівнем АХЕ в еритроцитах

Показник	Підгрупа 1 (n = 16)	Підгрупа 2 (n = 14)	t	p
АХЕ ер., Од/л	12413,00 $\pm$ 677,23	14538,00 $\pm$ 1118,51	5,14	0,001
Результати нейропсихологічних тестувань				
MMSE, бали	26,60 $\pm$ 0,52	28,00 $\pm$ 0,67	5,25	0,01
GPCOG, бали	6,30 $\pm$ 0,95	7,60 $\pm$ 0,84	3,24	0,04
Шульте, с	47,00 $\pm$ 3,55	41,24 $\pm$ 2,13	4,40	0,03

Примітки: t - критерій Ст'юдента; розбіжності достовірні при $p < 0,05$.

Підтвердив отримані результати і кореляційний аналіз, який показав, 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 ($r = -0,76$, $p = 0,001$). Встановлено також обернений кореляційний зв'язок середньої сили рівнів АХЕ ер. з тривалістю АГ ($r = -0,46$, $p = 0,02$) (рис.6.3).

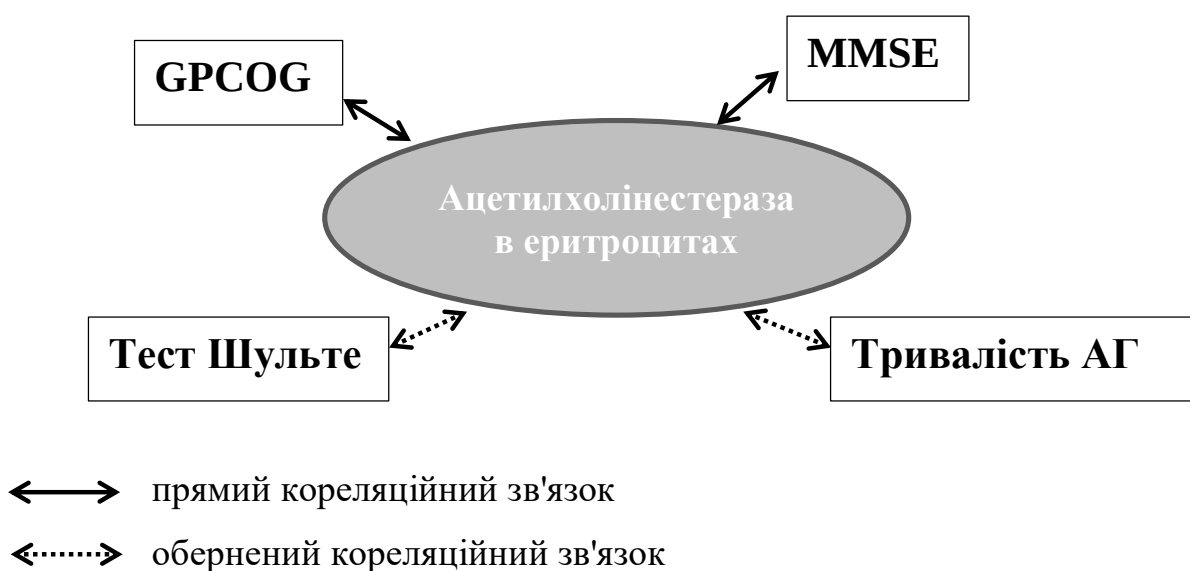


Рисунок 6.3 – Істотні кореляційні зв'язки рівня АХЕ в еритроцитах з результатами нейропсихологічних шкал та тривалістю АГ

Хоча рівень АХЕ пл. істотно не впливав на середні значення результатів нейропсихологічних тестувань (табл. 6.4), встановлено статистично значимий

кореляційний зв'язок середньої сили плазмового рівня АХЕ з результатами MMSE ($r = 0,45$, $p = 0,03$).

Таблиця 6.4 – Показники нейропсихологічних тестувань ($M \pm SD$) у пацієнтів з АГ з різним рівнем АХЕ в плазмі

Показник	Підгрупа 1 (n = 15)	Підгрупа 2 (n = 15)	t	p
АХЕ пл., Од/л	5092,80 $\pm$ 146,61	5720,10 $\pm$ 402,68	4,63	0,0002
Результати нейропсихологічних тестувань				
MMSE, бали	27,10 $\pm$ 0,57	27,50 $\pm$ 1,18	0,97	0,35
GPCOG, бали	7,20 $\pm$ 0,92	6,70 $\pm$ 1,25	1,02	0,32
Шульте, с	44,24 $\pm$ 3,77	44,00 $\pm$ 4,61	0,13	0,90

Примітки: t - критерій Ст'юдента; розбіжності достовірні при $p < 0,05$.

Вираженість когнітивних порушень істотно відрізнялись у підгрупах з різним вмістом БуХЕ (табл. 6.5): 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, $p = 0,56$. Для виконання тесту Шульте пацієнтам з нижчим рівнем БуХЕ знадобилося (45,90 $\pm$ 3,50) секунд, тоді як пацієнти з вищим рівнем БуХЕ виконали завдання за (42,34 $\pm$ 4,03) секунд ($p = 0,04$).

Таблиця 6.5 – Показники нейропсихологічних тестувань ($M \pm SD$) у пацієнтів з АГ з різним рівнем БуХЕ

Показник	Підгрупа 1 (n = 14)	Підгрупа 2 (n = 16)	t	p
БуХЕ, Од/л	9515,50 $\pm$ 344,42	11109,40 $\pm$ 587,59	7,40	0,001
Результати нейропсихологічних тестувань				
MMSE, бали	26,80 $\pm$ 0,63	27,80 $\pm$ 0,92	2,83	0,01
GPCOG, бали	6,80 $\pm$ 1,14	7,10 $\pm$ 1,10	0,60	0,56
Тест Шульте, секунди	45,90 $\pm$ 3,50	42,34 $\pm$ 4,03	2,11	0,04

Примітки: t - критерій Ст'юдента; розбіжності достовірні при $p < 0,05$.

Нами встановлені 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 цих цілком очікуваних зв'язків ми виявили, що вміст БуХЕ істотно корелював з 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 ($r = 0,46$, $p = 0,02$). Також вміст БуХЕ крові обернено корелював з віком пацієнтів ($r = -0,45$, $p = 0,02$) (рис. 6.4).

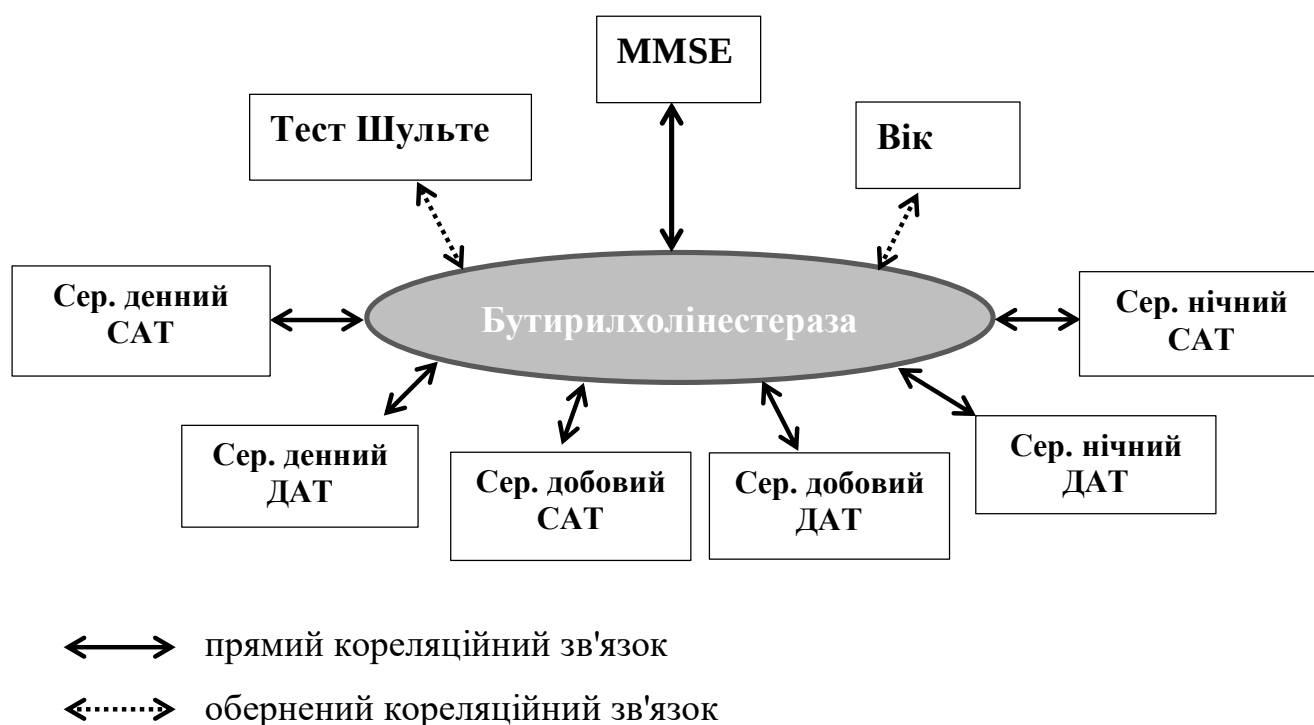


Рисунок 6.4 – Істотні кореляційні зв'язки рівня БуХЕ у сироватці крові з результатами нейропсихологічних тестувань та показниками АМАТ

Резюме. Низький рівень АХЕ в еритроцитах асоціюється з значущим погіршенням когнітивних функцій. 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, $p = 0,001$; ($6,30 \pm 0,95$) 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 показав, 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 з 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 ($r = 0,46$, $p = 0,02$).

Підсумовуючи, варто відзначити, що рівні активності АХЕ в еритроцитах та БуХЕ можуть бути преклінічними маркерами когнітивних порушень у пацієнтів з АГ.

Основні положення розділу дисертації викладені у статті [17].

РОЗДІЛ 7

ДИНАМІКА СТАНУ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПІСЛЯ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ

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.

З огляду на те, що 5 пацієнтів з КП через суб'єктивні причини повторного тестування не проходили, в кінцевому аналізі були використані дані 31 пацієнта з АГ II стадії у віці від 46 до 60 років (середній вік $(55,19 \pm 4,42)$ років). Серед досліджуваних переважали чоловіки – 19 осіб (61,29%). У всіх пацієнти були помірні КП, виявлені за шкалою MMSE (24-26 балів).

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 підбиралося індивідуально з використанням основних груп антигіпертензивних препаратів. Застосовували антигіпертензивні препарати з групи блокаторів РААС у комбінації з блокаторами кальцієвих каналів, оскільки за даними літератури останні показали кращий вплив на регрес КП порівняно з діуретиками [33, 34]:

- інгібітор АПФ (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.

17 пацієнтів (54,84%) приймали фіксовану комбінацію валсартану та амлодипіну (середня доза валсартану становила $(169,4 \pm 79,4)$ мг/добу, середня доза амлодипіну – $(7,3 \pm 2,6)$ мг/добу). 14 пацієнтам (45,16%) призначалась фіксована

комбінація периндоприлу та амлодипіну (середня доза периндоприлу становила $(8,6 \pm 2,3)$ мг/добу, середня доза амлодипіну – $(6,4 \pm 2,3)$ мг/добу). 6 пацієнтам (19,3%) для досягнення цільового рівня АТ додатково призначали індапамід у середній дозі $(2,1 \pm 0,6)$ мг/добу (табл. 7.1).

Таблиця 7.1 – Клінічна характеристика та структура фармакотерапії пацієнтів з артеріальною гіпертензією та когнітивними порушеннями

Параметр	Пацієнти з АГ та КП (n=31)
Чоловіки, абс. /%	19 / 61,3
Вік, роки	$55,19 \pm 4,42$
MMSE, бали	$25,74 \pm 0,44$
Тест Шульте, секунди	$52,16 \pm 5,85$
GPCOG, бали	$4,87 \pm 1,23$
іАПФ + БКК, абс. /%	14 / 45,16
БРА + БКК, абс. /%	17 / 54,84
Блокатор РААС + БКК + діуретик, абс. /%	6 / 19,3

Про ефективність антигіпертензивного лікування свідчило достовірне зниження офісних систолічного і діастолічного АТ на 26,33% та 26,57% відповідно, з досягненням цільових рівнів АТ (менше 140/90 мм рт.ст.) та подальшою стійкою нормалізацією АТ (табл. 7.2).

Таблиця 7.2 – Динаміка офісного артеріального тиску у пацієнтів з АГ та когнітивними порушеннями ($M \pm SD$)

Показники	До лікування	Після лікування	Абс. зміна показника	% зміни показника	p
САТ мм рт.ст	$168,2 \pm 10,8$	$123,5 \pm 4,59$	$-44,7 \pm 11,3$	$-26,3 \pm 5,2$	0,001
ДАТ мм рт.ст	$98,25 \pm 7,35$	$71,76 \pm 4,91$	$-26,49 \pm 8,82$	$-26,57 \pm 7,4$	0,001

Примітка. Розбіжності достовірні при $p < 0,05$.

Після 12 тижнів лікування із застосуванням антигіпертензивної терапії спостерігалось істотне покращення суб'єктивної симптоматики. Більшість пацієнтів відмічали зменшення частоти та інтенсивності болю голови, запаморочення, шуму у вухах, а також покращення сну (рис. 7.1).



Рисунок 7.1 – Динаміки змін частоти скарг у пацієнтів з АГ та КП до та після лікування

Повторне нейропсихологічне тестування, проведене після антигіпертензивної фармакотерапії, також виявило позитивну динаміку. Зокрема, у 61,29% випадках пацієнти набрали достовірно більше балів при повторному тестуванні MMSE ($p = 0,01$) та GPCOG ($p = 0,01$). Важливо зазначити, що в 12 пацієнтів (38,71%) показники когнітивних функцій залишились незмінними. Майже усі пацієнти (96,77%) потребували достовірно менше часу на виконання завдань за таблицями Шульте ($p = 0,001$). Погіршення когнітивних функцій на фоні лікування не спостерігалось (табл. 7.3 та табл. 7.4).

Таблиця 7.3 – Порівняння показників когнітивних функцій в динаміці (до та після лікування) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією ($n = 31$) за допомогою критерію знакових рангів Уїлкоксона (Z)

Показники		n	Середній ранг	Сума рангів	Z	p
MMSE	Негативна динаміка	0	0,00	0,00	3,938 ^c	0,001
	Позитивна динаміка	19	10,00	190,00		
GPCOG	Негативна динаміка	0	0,00	0,00	3,919 ^c	0,001
	Позитивна динаміка	19	10,00	190,00		
Проба Шульте	Негативна динаміка	30	16,47	494,00	4,821 ^b	0,001
	Позитивна динаміка	1	2,00	2,00		

Примітки: ^b - використовуються позитивні ранги; ^c - використовуються негативні ранги.

Таблиця 7.4 – Динаміка результатів нейропсихологічного тестування у пацієнтів з артеріальною гіпертензією до та після фармакотерапії ($M \pm SD$)

Показники	До лікування	Після лікування	Абс. зміна показника	% зміни показника	p
MMSE, бали	25,74 $\pm$ 0,44	26,68 $\pm$ 0,79	0,94 $\pm$ 0,85	3,66 $\pm$ 3,34	0,03
GPCOG, бали	4,87 $\pm$ 1,23	5,84 $\pm$ 1,34	0,97 $\pm$ 0,91	22,24 $\pm$ 22,18	0,01
Тест Шульте, секунди	52,16 $\pm$ 5,85	44,24 $\pm$ 4,3	-7,92 $\pm$ 6,36	-14,39 $\pm$ 10,45	0,001

Примітка. Розбіжності достовірні при $p < 0,05$.

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 (рис. 7.2).

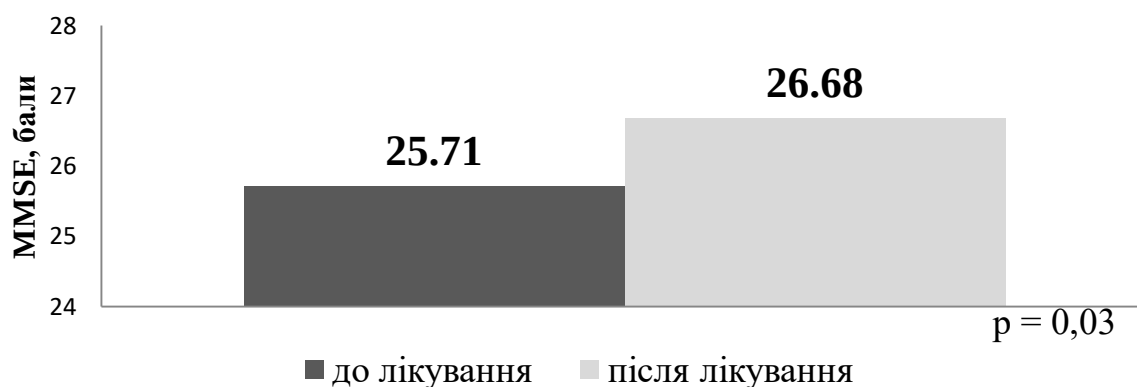


Рисунок 7.2 – Результати шкали MMSE у динаміці лікування

Найкраща істотна динаміка показників відзначалась 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 ($p > 0,05$) (рис 7.3).

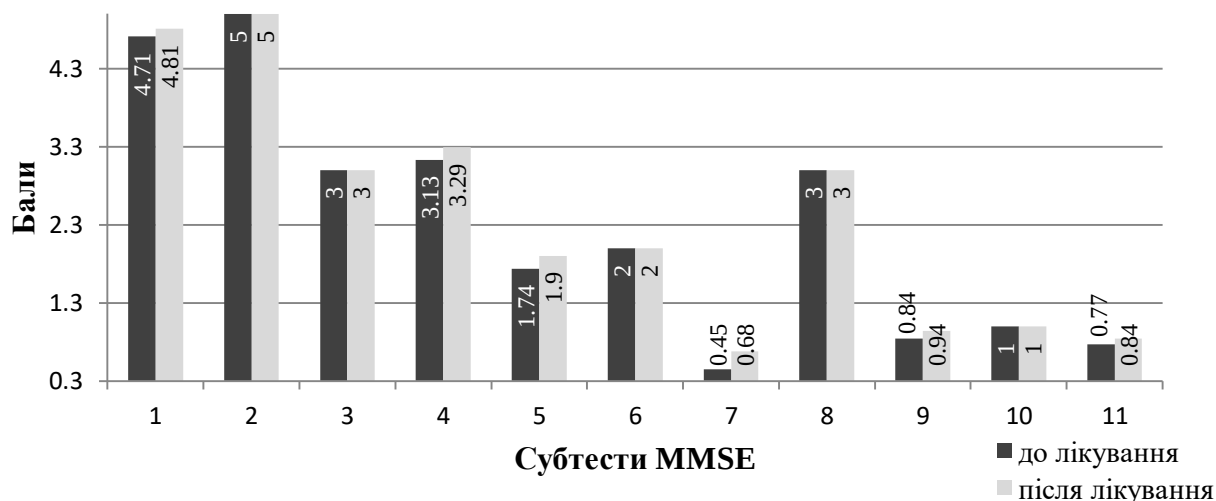


Рисунок 7.3 – Порівняння виконання субтестів MMSE у динаміці лікування

Примітки: 1 та 2 – орієнтація в часі та просторі; 3 – запам'ятовування трьох слів; 4 – увага і рахунок; 5 – відтворення слів; 6 – найменування предметів; 7 – повторення речення; 8 – виконання трьох стадійного завдання; 9 – виконання написаного завдання; 10 – написання простого речення; 11 – копіювання малюнка.

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 (рис. 7.4).

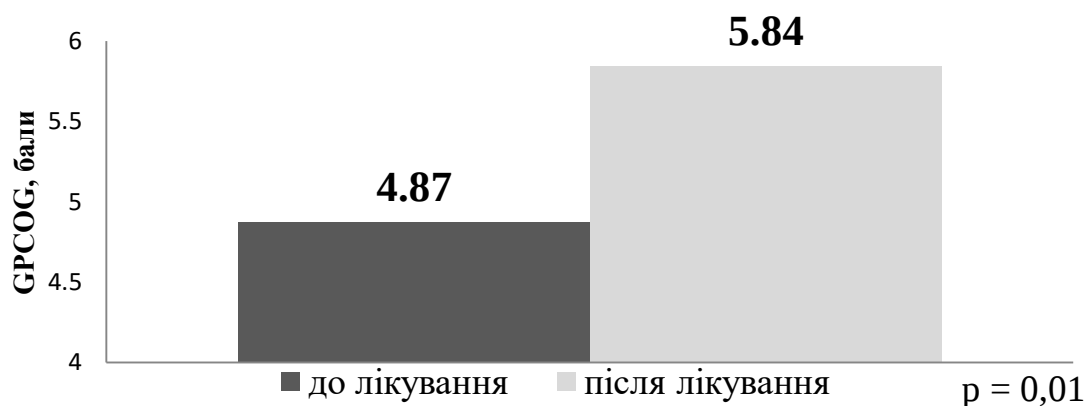


Рис. 7.4. Результати шкали GPCOG у динаміці лікування

Достовірно зросли результати субтесту малювання годинника – $(1,32 \pm 0,7)$ балів $(1,03 \pm 0,71)$ балів, ($p = 0,01$) та показники короткотривалої пам'яті – $(1,68 \pm 0,94)$ балів $(1,13 \pm 0,92)$ балів, ($p = 0,01$) (рис. 7.5).

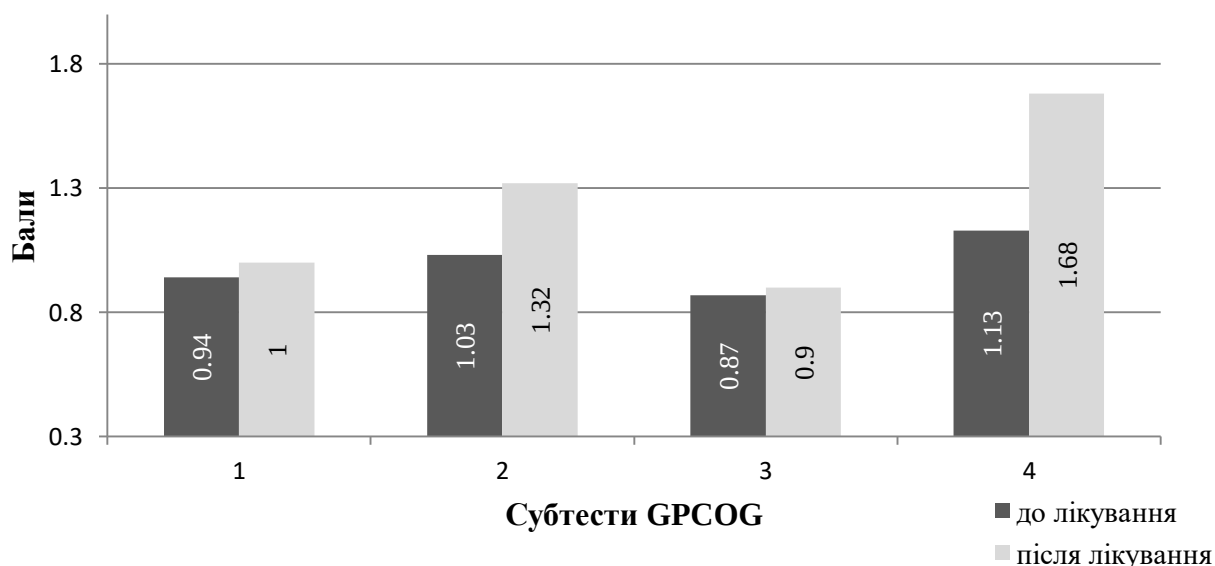


Рисунок 7.5 – Порівняння виконання субтестів GPCOG у динаміці лікування

Примітки: 1 – повторення слів; 2 – орієнтація в часі; 3 – малювання годинника; 4 – пригадування нещодавньої події; 5 – відтворення слів.

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, ($p = 0,001$) (рис. 7.6).

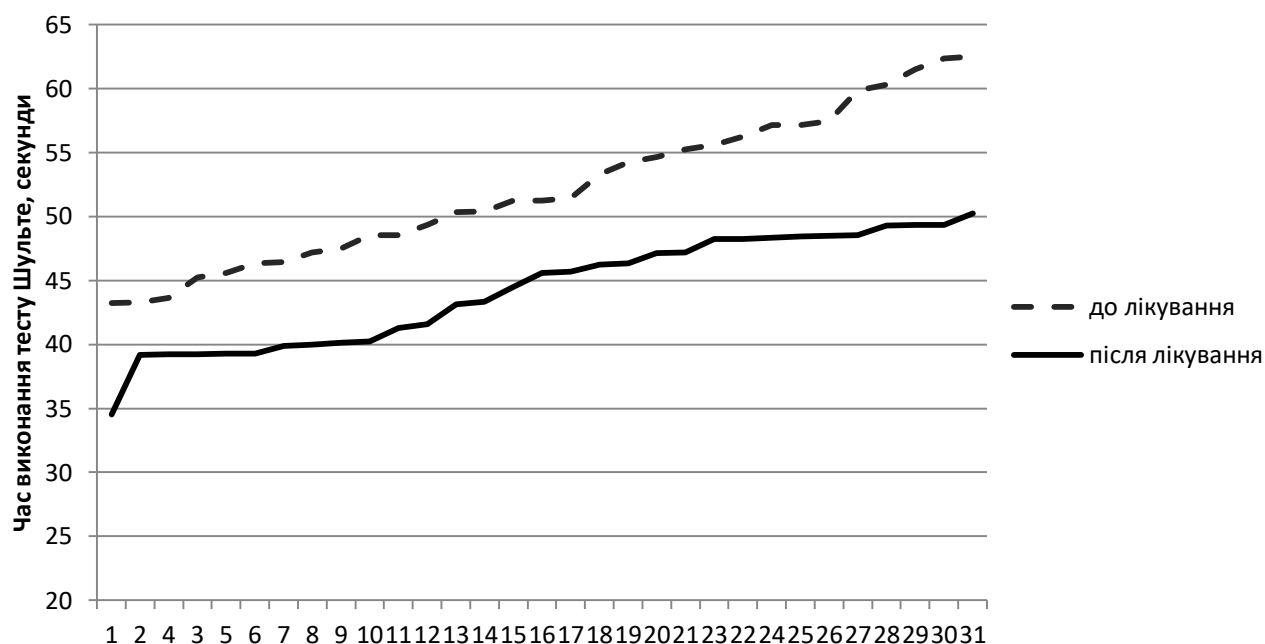


Рисунок 7.6 – Результати тесту Шульте у динаміці лікування

Варто відмітити, що нами не виявлено суттєвих терапевтичних переваг у корекції когнітивних розладів між використаними комбінаціями іАПФ + БКК або БРА + БКК, різниця у динаміці показників нейропсихологічних тестувань була статистично незначущою (середній бал за шкалою MMSE становив $(26,71 \pm 0,77)$ та $(26,64 \pm 0,84)$ балів відповідно, $p = 0,96$). Не виявлено також різниці у динаміці когнітивних тестів між пацієнтами, які приймали антигіпертензивну терапію у максимальних чи середньотерапевтичних дозах (середній бал за шкалою MMSE становив $(26,62 \pm 0,86)$ та $(26,72 \pm 0,75)$ балів відповідно, $p = 0,92$).

Таким чином, ефективна антигіпертензивна терапія та досягнення цільового АТ забезпечує не лише істотне покращення суб'єктивного стану, але й зменшує прояви когнітивних розладів.

Резюме. Через 12 тижнів ефективного антигіпертензивного лікування відмічалось достовірне зниження офісного систолічного і діастолічного АТ на 26,33% та 26,57% відповідно з подальшою стійкою нормалізація АТ.

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. 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. 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, ($p = 0,001$).

Основні положення розділу висвітлені у статтях [21, 23].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Актуальність проблеми АГ обумовлена не тільки великою поширеністю, а й чисельними ускладненнями, до яких призводить підвищений АТ, в тому числі і до розвитку деменції. 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 у клінічній практиці лікарі констатують його ушкодження лише на етапі виникнення ускладнень [11, 124]. На сьогодні відомо, що субклінічні ураження головного мозку відмічаються у 44% хворих на АГ, що приблизно удвічі перевищує розповсюдженість уражень серця і нирок (21% та 26% відповідно) [49, 187, 204]. Необхідно розуміти, що когнітивні розлади – це прогресуючі стани, які з часом трансформуються у судинну деменцію. Зокрема, через рік в 5–15% пацієнтів з помірними когнітивними розладами виникне деменція (для порівняння – в загальній популяції вірогідність її розвитку складає 1–5%), а через 4 роки таких пацієнтів буде вже 70%, відповідно через 5 років деменцію будуть страждати 100% пацієнтів з когнітивними порушеннями [188].

Приблизно від 2 до 10% випадків деменції починається у віці до 65 років. У світі кількість людей з деменцією становила 50 млн. в 2018 році та очікується, що до кінця 2030 року їх кількість зросте до 82 млн. [74, 75]. Розрахункові витрати на деменцію в усьому світі в 2010 році склали 604 млрд. доларів США [201].

Доведено, що КП є одним з найбільш ранніх і чутливих індикаторів судинного ураження головного мозку [79]. Порушення когнітивних функцій істотно впливають на якість життя пацієнтів, знижують здатність до навчання, надбання нових знань та навиків, змушують змінювати звичний уклад життя та часто припиняти або знижувати професійну діяльність [81, 82].

Поширеність КП у пацієнтів з АГ, відсутність стандартів діагностики та скринінгу на прийомі у лікаря, високий відсоток інвалідизації визначають актуальність цієї проблеми.

Метою дослідження було підвищити ефективність ранньої діагностики виникнення когнітивних порушень у хворих на АГ шляхом вивчення факторів

ризика, особливостей добового профілю артеріального тиску, структурно-функціонального стану серця, рівнів холінестераз та оцінити вплив антигіпертензивної терапії при вказаних розладах.

У дослідження було включено 90 пацієнтів з АГ I-II стадій, 2-3 ступенів, які проходили обстеження та лікування на базі КП «ЦМЛ ЧМР» з 2017 до 2019 р., та 46 практично здорових осіб, які склали контрольну групу. Діагноз АГ встановлювали згідно рекомендацій Української асоціації кардіологів. Середній вік пацієнтів з АГ становив $(49,66 \pm 8,74)$ років. Серед них було 53 чоловіки (58,89%) та 37 жінок (41,11%). Середня тривалість захворювання становила $(7,7 \pm 3,9)$ років. Пацієнтів з АГ 2-го ступеня було найбільше, їх кількість становила 71 (78,89%); пацієнтів з АГ 3-го ступеня було 19 (21,11%). Переважали пацієнти з АГ II-ї стадії (71,11% проти 28,89% з I-ю стадією).

Контрольну групу склали 46 практично здорових особи з нормальними рівнями АТ та без наявності АГ у анамнезі. Середній вік пацієнтів контрольної групи склав $(41,91 \pm 7,85)$ років, переважали також чоловіки (60,87% проти 39,13%). Більшість пацієнтів мали надмірну масу тіла ($n = 24$; 52,17%), у 2 пацієнтів діагностовано ожиріння I ст. (4,35%).

Усім пацієнтам проведено загальноклінічне обстеження, яке включало збір скарг, анамнезу захворювання та життя, повне фізикальне обстеження, антропометричні виміри з визначенням ІМТ; лабораторні біохімічні (визначення рівнів ЗХС, ХС ЛПНГ та ХС ЛПВГ, тригліцеридів, глюкози крові, креатиніну з розрахунком ШКФ за формулою СКД-EPI, електролітів крові) та колориметричні показники (рівні холінестераз), а також інструментальні методи дослідження (АМАТ, ЕКГ, ЕхоКГ). 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 менше 26 оцінювалась як помірні КП.

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%).

Серед обстежених хворих на АГ були виявлені наступні фактори ризику: обтяжена спадковість – у 62 осіб (68,9%); тютюнокуріння на момент звернення або в минулому – у 53 (58,89%); надмірна маса тіла – у 47 (52,22%); ожиріння – у 12 (13,33%), серед них ожиріння I ступеня – у 9 (75,0%) пацієнтів, II ступеня – у 3 (25,0%); порушення толерантності до глюкози – у 21 (23,3%); гіперхолестеринемія була виявлена у 43 (47,78%) пацієнтів, гіпертригліцеридемія – у 5 (5,56%), комбінована дисліпідемія – у 15 (16,67%).

Серед супутніх хвороб найчастіше у пацієнтів з АГ зустрічалась хронічний бронхіт (28,89%), хронічний гастрит (12,22%), неалкогольна жирова хвороба печінки (8,89%), тоді як інші супутні хвороби зустрічались не так часто.

Аналізуючи результати 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).

При порівнянні результатів нейропсихологічних шкал виявлено достовірне погіршення когнітивних функцій у пацієнтів з АГ. Вони набрали достовірно меншу суму балів за шкалами MMSE – $(26,82 \pm 1,41)$ проти $(28,89 \pm 0,82)$ балів, ($p = 0,001$) і GPCOG – $(6,63 \pm 1,88)$ проти $(8,35 \pm 0,71)$ балів, ($p = 0,001$) та затратили більше часу на виконання тесту Шульте – $(46,51 \pm 8,59)$ проти $(36,69 \pm 6,77)$ секунд, ($p = 0,001$). У групі практично здорових осіб когнітивних розладів не зафіксовано в жодного з пацієнтів.

Відомо, що найбільш вагомим та незалежним фактором ризику КП є літній та старечий вік [111, 118, 119], коли головний мозок зазнає ряду фізіологічних та

патологічних змін. У нашому дослідженні також встановлено, що частота КП зростає із збільшенням віку. Зокрема, КП виявлено у 1 пацієнта (6,7%) з I підгрупи (особи віком до 40 років), у 7 пацієнтів (25,9%) з II підгрупи (особи віком 41-50 років) та у 28 пацієнтів (58,3%) з III підгрупи (особи віком 51-60 років). Середній бал за шкалою MMSE у підгрупі I становив ($28,13 \pm 1,06$) балів, у підгрупі II – ($27,19 \pm 1,04$) балів (різниця достовірна порівняно з I підгрупою, $p = 0,01$) та ($26,21 \pm 1,35$) балів у III підгрупі (різниця достовірна порівняно з I та з II групами, $p = 0,001$ та $p = 0,01$ відповідно). Сума балів за тестом GPCOG у I підгрупі склала ($8,07 \pm 1,33$) балів, у II підгрупі – $7,04 \pm 1,86$ балів ($p = 0,07$), у III підгрупі – ($5,98 \pm 1,74$) балів (різниця достовірна порівняно з I та з II підгрупами, $p = 0,001$ та $p = 0,02$ відповідно). Пацієнти старшої вікової групи потребували достовірно більше часу на виконання завдань за таблицями Шульте. Їх середній показник тестування становив ($48,82 \pm 7,05$) секунд, тоді як у підгрупі I та підгрупі II час виконання завдання склав ($42,26 \pm 11,47$) секунд ($p = 0,04$ порівняно з III підгрупою) та ($44,75 \pm 8,28$) секунд ($p = 0,03$ порівняно з III підгрупою) відповідно. Пацієнти III підгрупи частіше пропускали цифри, скаржились на неможливість зосередитись, швидко втому.

За нашими даними, 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 ($p = 0,04$). Середній бал тесту GPCOG у чоловіків становив ($6,45 \pm 1,89$) балів, тоді як у жінок – ($6,89 \pm 1,85$) балів ($p = 0,26$). Гірші показники швидкості виконання завдань за таблицями Шульте також відмічені у осіб чоловічої статі – ($47,74 \pm 8,85$) секунд проти ($47,73 \pm 7,99$) секунд відповідно, проте відмінність статистично незначуща ($p = 0,10$).

Зважаючи на те, що вік та стать не піддаються контролю, важливим є вивчення факторів ризику розвитку КП, які можна модифікувати. Тому наступним етапом роботи було оцінити роль чинників ризику, що піддаються модифікації, у виникненні КП. З цією метою, ми порівняли антропометричні, лабораторні та

гемодинамічні показники серед пацієнтів з АГ, у яких діагностовано КП і пацієнтів з АГ та нормальними когнітивними функціями.

Отже, пацієнти з АГ були поділені на дві групи залежно від наявності у них КП за шкалою MMSE. Серед обстежених пацієнтів помірні КП виявлені у 36 пацієнтів (40%), тобто сумарний бал MMSE у них становив 24-26 балів. Результати співпадають з даними багатьох епідеміологічних досліджень, в яких доведено, що підвищення як систолічного, так і діастолічного АТ у середньому віці є предиктором когнітивних порушень у старшому віці [100-105]. Доведено, що ризик когнітивних розладів у 2,8 разів вищий у пацієнтів з АГ. Підвищення систолічного АТ на кожні 10 мм рт. ст. збільшує ризик помірних КП на 7%, тяжких – на 9% [102]. За даними L. Kilander et al., когнітивні розлади у 70 років безпосередньо пов'язані з підвищенням АТ у віці 50-ти років. Тому залишається поза сумнівом той факт, що АГ є значущим самостійним фактором ризику розвитку нових випадків когнітивних порушень [11].

В результаті нашого дослідження виявлено також, що тривалість АГ має вагомий вплив на формування КП. Особи, що хворіють на АГ менше 5 років у сумі за шкалою MMSE набрали ($27,94 \pm 0,96$) балів, дещо гірший сумарний бал був у пацієнтів, що хворіють АГ 5-10 років – ($27,15 \pm 1,23$) балів. Різке зниження когнітивних функцій відмічалось у пацієнтів з тривалістю АГ у анамнезі більше 10 років, про це свідчить загальний бал MMSE в цій підгрупі, який дорівнював ($25,71 \pm 1,02$) балів і був достовірно нижчим порівняно з двома іншими підгрупами ($p = 0,001$ для обох груп). Це, на нашу думку, пов'язано з тим, що при тривалій нелікованій АГ невпинно прогресує ураження головного мозку, що веде до ремоделювання судин, порушення регуляції мозкового кровотоку та гіперперфузії мозку.

ІМТ також був достовірно вищим у пацієнтів з когнітивними розладами і становив ($27,96 \pm 3,73$) $\text{кг}/\text{м}^2$ порівняно з ($25,80 \pm 2,67$) $\text{кг}/\text{м}^2$ у пацієнтів без КП ($p = 0,004$). Дані літератури щодо впливу надмірної маси тіла та ожиріння на когнітивні функції є досить суперечливими – ожиріння впливає на когнітивну сферу різних людей по-різному, особливо залежно від їх вікової групи. Зокрема, згідно з

результатами деяких досліджень, більш низький ІМТ пов'язаний зі збільшенням частоти виникнення деменції, особливо у людей похилого віку [209-213]. Однак у осіб середнього віку результати досліджень були протилежними – підвищений ІМТ був пов'язаний з гіршими когнітивними показниками, особливо запам'ятовуванням та виконавчими функціями [214, 215].

При аналізі лабораторних показників достовірної різниці у рівнях гемоглобіну, глюкози та електролітів між порівнюваними групами не виявлено ($p > 0,05$). Натомість, у когорті пацієнтів з КП достовірно нижчим був рівень ШКФ ($p = 0,01$) та достовірно вищими були показники креатиніну ($p = 0,05$), ЗХС ($p = 0,001$), ХС ЛПНГ ($p = 0,001$), ХС ЛПДНГ ($p = 0,001$) та ТГ ($p = 0,001$) у крові, що може вказувати на асоціацію КП з дисліпідемією. Вплив дисліпідемії на виникнення КП недостатньо зрозумілий і на теперішній час не має єдиної думки щодо цього питання. Окремі дослідження продемонстрували, що навіть помірно підвищений рівень ЗХС збільшує ризик розвитку деменції [216-218], проте в літературі наявні дослідження, в яких зв'язку між рівнем холестерину та когнітивними функціями не виявлено [219]. Також прийом гіполіпідемічних препаратів, зокрема статинів, виявився неефективним для профілактики КП та деменції [218].

Ще одним важливим фактором ризику, що негативно впливає на когнітивні функції є 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). Отримані нами результати певною мірою співпадають з клінічними дослідженнями, в яких доведений негативний вплив куріння на когнітивні функції. Результати нейропсихологічних тестів серед курців були на 4-8% нижчими порівняно з некурцями та колишніми курцями, особливо це відображалось на процесах запам'ятовування та швидкості

обробки інформації [219, 220]. Дослідження, що проводилося серед учасників віком від 43 до 53 років, показало, що викурювання понад 20 сигарет в день пов'язано з більш вираженим зниженням пам'яті [221].

Аналіз кореляцій показав, 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 віком пацієнтів ($r = -0,48$, $p = 0,01$ для MMSE; $r = -0,46$, $p = 0,01$ для GPCOG; $r = 0,31$, $p = 0,002$ 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).

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

Отже, факторами ризику, що достовірно негативно впливали на когнітивні функції були вік пацієнтів ($p = 0,001$), тривалість АГ ($p = 0,001$), 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 та ТГ ($p = 0,001$ для всіх показників ліпідного профілю).

Існує переконлива доказова база, отримана в результаті популяційних досліджень, яка свідчить про те, що зниженню потенційного ризику деменції сприяють задовільний стан серцево-судинної системи, більш високий рівень освіти і вищий рівень фізичної активності [179, 207, 208]. Тому рання первинна профілактика, а зокрема, виявлення та корекція факторів ризику, є найбільш ефективним методом попередження когнітивних розладів. Нами розроблена шкала прогнозування ризику виникнення КП у пацієнтів з АГ [22]. Керуючись даною шкалою, сімейний лікар чи лікар-кардіолог зможе розрахувати суму балів у конкретного пацієнта і визначити ймовірність виникнення у нього КП. Це також допоможе визначити потребу в додаткових лабораторних чи інструментальних обстеженнях, а також інтенсифікувати терапевтичні заходи.

Для прикладу, користуючись шкалою, ми розраховували ризики виникнення КП серед обстежених нами хворих на АГ та виявили, що низький ризик КП був у 40 пацієнтів (44,44%), проміжний ризик – у 34 пацієнтів (37,78%), високий ризик – у 16 пацієнтів (17,78%). Варто відмітити, що середній бал за шкалою MMSE у пацієнтів з групи низького ризику становив ($27,7 \pm 1,1$) балів, у пацієнтів з групи проміжного ризику – ($26,4 \pm 1,4$) балів ($p = 0,03$ порівняно з групою низького ризику), тоді як у пацієнтів з групи високого ризику – ($25,6 \pm 0,9$) балів ($p = 0,01$ порівняно з групою низького ризику).

Відомо, що найбільш частим ураженням серця при АГ є гіпертрофія та діастолічна дисфункція ЛШ. Доведено, що ГЛШ є незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень, таких як інфаркт міокарда, серцева недостатність, інсульт, ниркова недостатність [56]. Згідно із даними літератури, за відсутності серцевої недостатності та інсульту в анамнезі, підвищений ІММЛШ також корелює зі змінами мікроструктури білої речовини мозку, а саме, збільшення ММЛШ на кожні 25 г асоціюється з меншим об'ємом гіпокампа і більш вираженою гіперінтенсивністю білої речовини мозку. Клінічно це проявлялося більш низькими показниками MMSE у пацієнтів з ГЛШ [85]. З кожним наступним потовщенням стінок ЛШ на 1 мм гіперінтенсивність білої речовини посилювалась на $0,66 \text{ см}^3$ (95% CI 0,08–1,25) та на $0,64 \text{ см}^3$ (95% CI 0,19–1,08) – із збільшенням ІММЛШ на кожні

10 г/м². Вірогідність інфаркту мозку також збільшувалась із потовщенням стінок ЛШ (OR 1,11, 95% CI 1,01–1,23 на 1 мм) та збільшенням ММЛШ (OR 1,08, 95% CI 1,00–1,17 на 10 г/м²) [86].

Нами також виявлено, що структурно-функціональні зміни ЛШ, такі як гіпертрофія ЛШ та діастолічна дисфункція ЛШ істотно впливають і на когнітивні функції у пацієнтів з АГ. Серед пацієнтів з АГ, у яких діагностували ГЛШ когнітивні розлади виявлені у 25 хворих (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 гіпертрофією ЛШ становив (26,44 ± 1,29) балів, за шкалою GPCOG у пацієнтів з ГЛШ склав 6,21 ± 1,76 балів, тоді як у пацієнтів без ГЛШ – (27,34 ± 1,42) балів і (7,21 ± 1,89) балів відповідно ($p = 0,01$ та $p = 0,01$). Тест Шульте пацієнти з ГЛШ виконали за (48,24 ± 8,01) секунди, пацієнтам без ГЛШ знадобилося в середньому (44,13 ± 8,9) секунд ($p = 0,03$). Різний ступінь гіпертрофії достовірно не впливав на показники когнітивних функцій ($p > 0,05$).

Сила кореляційного зв'язку суми балів за шкалами MMSE та GPCOG з структурними показниками серця характеризувалася достовірною оберненою залежністю між сумарними балами та ІММЛШ ($r = -0,40$, $p = 0,01$ для MMSE; $r = -0,31$, $p = 0,01$ для GPCOG), товщиною МШП ($r = -0,55$, $p = 0,01$ для MMSE; $r = -0,47$, $p = 0,01$ для GPCOG), товщиною задньої стінки ЛШ ($r = -0,49$, $p = 0,01$ для MMSE; $r = -0,43$, $p = 0,01$ для GPCOG). Виявлена пряма достовірна залежність часу виконання тесту Шульте з ІММЛШ ($r = 0,40$, $p = 0,01$), товщиною задньої стінки ЛШ ($r = 0,47$, $p = 0,01$), товщиною МШП ($r = 0,39$, $p = 0,01$). Натомість розмір ЛП, КСР та КДРЛШ не корелювали з КП. Встановлено, що абсолютний ризик виникнення КП у пацієнтів з ГЛШ становить 54%.

У групі осіб з діастолічною дисфункцією ЛШ при аналізі нейропсихологічних шкал виявлено достовірні зміни показників когнітивних функцій, зокрема середній бал за шкалами MMSE та GPCOG у таких пацієнтів становив (26,19 ± 1,2) балів та (5,85 ± 1,85) балів, тоді як у порівнювальній групі – (28,03 ± 0,91) балів та (8,13 ± 1,12) балів ($p = 0,01$ для обох шкал). Достовірну різницю також виявлено між часом виконання проби Шульте – (48,94 ± 7,62) секунд у пацієнтів з діастолічною

дисфункцією ЛШ проти ($41,87 \pm 8,55$) секунд у пацієнтів з нормальною діастолічною функцією ЛШ ($p = 0,02$). Виявлена достовірна обернена кореляційна залежність діастолічної дисфункції ЛШ з сумою балів за шкалами MMSE та GPCOG ($r = -0,63$ та $r = -0,58$ відповідно, $p = 0,01$ 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%.

Результати частково співпадають з дослідженнями Park SM et al., де показано, що діастолічна дисфункція ЛШ тісно асоціювалась з когнітивними функціями та корелювала із пам'яттю та швидкістю мовлення [101]. Наявність діастолічної дисфункції ЛШ значно збільшує ризик КП, при цьому із посиленням діастолічної дисфункції когнітивний дефіцит також зростає. Дані ще одного дослідження показали, що ймовірність легких КП є в два рази вищою за наявності діастолічної дисфункції ($p = 0,030$) [102]. Встановлено також, що серед пацієнтів з легкою діастолічною дисфункцією спостерігається тенденція до збільшення гіперінтенсивності білої речовини головного мозку, а серед пацієнтів з помірною чи тяжкою діастолічною дисфункцією вказані зміни є досить вираженими [91].

Доведено, що показники АМАТ тісніше пов'язані з захворюваністю і смертністю, ніж офісний АТ [69]. Тому ми проаналізували стан когнітивних функцій у пацієнтів з АГ залежно від показників АМАТ. Рівні середньодобових, середньоденних, середньонічних систолічного та діастолічного АТ достовірно не впливали на когнітивні функції у пацієнтів з АГ ($p > 0,05$). Але враховуючи те, що серед пацієнтів з АГ та КП переважали особи з добовим профілем АТ типу non-dipper ($n = 18$; 50,0%) та hyper-dipper ($n = 11$; 30,6%), а серед пацієнтів без КП частіше виявляли осіб з профілем АТ типу dipper ($n = 27$; 50,0%), ми вивчили стан когнітивних функцій у хворих з АГ залежно від ступеня зниження нічного АТ. Когнітивні розлади за шкалою MMSE діагностували у 17,65% ($n = 6$) пацієнтів підгрупи dipper, у 45% ($n = 18$) пацієнтів підгрупи non-dipper та у 73,33% ($n = 11$) пацієнтів підгрупи hyper-dipper.

Найгірший результат виявлено у пацієнтів підгрупи hyper-dipper, їх середній бал становив $25,8 \pm 1,21$ та був достовірно нижчим порівняно з середнім балом

пацієнтів підгрупи dipper та підгрупи non-dipper ($p = 0,01$ та $p = 0,04$ відповідно). Середній показник пацієнтів підгрупи non-dipper склав $(26,6 \pm 1,01)$ балів та був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів підгрупи dipper ($p = 0,04$). Відповідно, найкращий показник виконання завдань MMSE був у пацієнтів підгрупи dipper – $(27,53 \pm 1,58)$ балів. Подібні результати виявлені і при проходженні тесту GPCOG. Пацієнти підгрупи dipper набрали в середньому $(7,58 \pm 1,48)$ балів, що достовірно більше ніж у пацієнтів підгрупи non-dipper – $(6,12 \pm 1,92)$ балів ($p = 0,01$) та пацієнтів підгрупи hyper-dipper – $(5,67 \pm 1,76)$ балів ($p = 0,01$). Швидкість виконання завдань за таблицями Шульте перевищувала норму у підгрупі non-dipper та підгрупі hyper-dipper. Середній показник тестування у підгрупі dipper становив $(43,65 \pm 8,25)$ секунд, у підгрупі non-dipper час виконання завдання склав $(46,7 \pm 7,42)$ секунд ($p = 0,10$ порівняно з підгрупою dipper), у підгрупі hyper-dipper – $(52,53 \pm 9,84)$ секунд ($p = 0,04$ порівняно з підгрупою dipper та $p = 0,04$ порівняно з підгрупою non-dipper).

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

У літературі немає єдиної думки щодо впливу на когнітивну сферу добового профілю АТ, результати досліджень щодо цього питання досить суперечливі [163-

169]. У багатьох дослідженнях виявлено зворотній взаємозв'язок між когнітивними функціями та відсутністю спадів нічного АТ [163]. У пацієнтів з добовим профілем АТ типу non-dipper виявлено нижчі показники когнітивних функцій у порівнянні з пацієнтами групи dipper [164], особливо пам'яті та швидкості сенсомоторних реакцій [165]. Автори іншого дослідження вказують, що підвищення нічного систолічного АТ може відігравати важливу роль у патогенезі уражень білої речовини мозку [167]. Натомість, існують дослідження, в яких не виявлено асоціації між добовим профілем АТ та когнітивними функціями у пацієнтів з АГ [167, 168]. А. Капетагу et al. у своїх роботах довели, що КП пов'язані безпосередньо з рівнем нічного систолічного тиску, проте не з магнітудою нічного зниження АТ [169].

Холінестераза – фермент, що гідролізує ацетилхолін до холіну та оцтової кислоти і відіграє важливу роль у нормальному функціонуванні нервової системи, зокрема, в регуляції уваги, коротко- та довготривалої пам'яті, здатності до навчання [161, 162]. Наукові дані щодо взаємозв'язку активності холінестераз з КП досить суперечливі, тому актуальним було вивчення впливу рівнів холінестераз (АХЕ та БуХЕ) у крові на когнітивні функції у пацієнтів з АГ [147, 150-152]. У нашому дослідженні ми не виявили істотних відхилень від норми у рівнях холінестераз у пацієнтів з АГ. Проте, поділивши обстежених пацієнтів на дві підгрупи за рівнем холінестераз нижче та вище медіани, встановлено, що нижчий рівень АХЕ в еритроцитах асоціюється з значущим погіршенням когнітивних функцій. 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, $p = 0,01$, а час виконання завдань за таблицями Шульте був більшим ($47,00 \pm 3,55$) секунд проти ($41,24 \pm 2,13$) секунд, $p = 0,01$. Підтвердив отримані результати і кореляційний аналіз, який показав, 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 з 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.

Тому варто відзначити, що рівні АХЕ в еритроцитах та БуХЕ можуть бути преклінічними маркерами когнітивних порушень у пацієнтів з АГ.

На сьогодні є також достатньо даних щодо здатності антигіпертензивної терапії знижувати ризик розвитку нових випадків КП. Зокрема, у дослідженні Syst-Eur відмічалось 50% зменшення випадків виникнення деменції у пацієнтів старших 60 років, що тривало приймали медикаменти [185]. Згідно даних метааналізу 12 клінічних випробувань [184], в яких порівнювали вплив різних класів антигіпертензивних препаратів на розвиток та прогресування деменції, ризик виникнення КП на 9% нижчий у осіб, які приймають антигіпертензивну терапію, незалежно від класу препаратів. Блокатори рецепторів ангіотензину II показали найкращі результати в поліпшенні когнітивних функцій порівняно з плацебо та були більш ефективними, ніж бета блокатори, діуретики та іАПФ [170-172]. Лікування препаратами цієї групи дало змогу досягти зниження ризику розвитку судинної деменції на 10% при тривалому курсі терапії [78, 175]. Але в науковій літературі є і суперечливі відомості. Зокрема, згідно з результатами метааналізу, у 15 936 пацієнтів із АГ без об'єктивно діагностованих цереброваскулярних захворювань не були виявлені переконливі докази того чи взагалі зниження АТ в похилому віці зменшує вірогідність розвитку деменції або когнітивних розладів [89].

Тому завершальним і важливим завданням було оцінити динаміку когнітивних показників протягом 12 тижнів терапевтичної корекції у 31 пацієнта з помірними КП. Лікування підбиралося індивідуально з використанням основних груп антигіпертензивних препаратів. Застосовували антигіпертензивні препарати з групи блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у комбінації з блокаторами кальцієвих каналів. Пацієнтам, яким не вдалося досягти цільового рівня АТ на вище зазначеній подвійній антигіпертензивній терапії, додатково призначався тіазидоподібний діуретик. Про ефективність антигіпертензивного лікування свідчило достовірне зниження систолічного і діастолічного АТ на 26,33% та 26,57% відповідно.

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 субтестах «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 ($p = 0,01$).

Варто відмітити, що нами не виявлено суттєвих терапевтичних переваг у корекції когнітивних розладів між використаними комбінаціями іАПФ + БКК або

БРА + БКК, різниця у динаміці показників нейропсихологічних тестувань була статистично незначущою (середній бал за шкалою MMSE становив $(26,71 \pm 0,77)$ та $(26,64 \pm 0,84)$ балів відповідно, $p = 0,96$). Не виявлено також різниці у динаміці когнітивних тестів між пацієнтами, які приймали антигіпертензивну терапію у максимальних чи середньотерапевтичних дозах (середній бал за шкалою MMSE становив $(26,62 \pm 0,86)$ та $(26,72 \pm 0,75)$ балів відповідно, $p = 0,92$).

Таким чином, ефективна антигіпертензивна терапія та досягнення цільового АТ забезпечує не лише істотне покращення суб'єктивного стану, але й зменшує прояви когнітивних розладів.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження дозволили сформулювати представлені далі висновки.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено вирішення актуального науково-практичного 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 з метою профілактики і лікування 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% без її наявності ($p < 0,05$). Наявна 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 ($r = 0,39$, $p = 0,01$).

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 AXE в еритроцитах та БуХЕ у сироватці пацієнтів з АГ асоціюються із значним погіршенням когнітивних функцій. У пацієнтів з нижчими рівнями AXE 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 AXE 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 (табл. 2).

3. Для запобігання прогресуванню та виникненню когнітивних порушень пацієнтів з АГ та підвищеним ІММЛШ (≥ 95 г/м² для жінок та ≥ 115 г/м² для чоловіків), діастолічною дисфункцією І типу ($E/A < 1$), з порушеним 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389:37–55.
2. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310:959–968.
3. Ащеулова ТВ, Амбросова ТМ. Безсимптомне ураження органів-мішеней як додатковий детермінант загального серцево-судинного ризику при артеріальній гіпертензії. *Укр. Мед. Часопис*. 2019;1(129),Т.2–І/ІІ:23-25.
4. Скибчик ВА, Соломенчук ТМ. Практичні аспекти сучасної кардіології. Львів: Мс; 2017.415 с.
5. Дорогой АП. Термін виконання «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» закінчився, проблеми залишилися. Що далі? *Артериальная гипертензия*. 2011;3(17):29–36.
6. Мітченко ОІ, Мамедов МН, Колесник ТВ, та ін. Поширеність артеріальної гіпертензії у міській популяції України залежно від ступеня та типу ожиріння. *Международный эндокринологический журнал*. 2015;3(67):13-19.
7. Приходько ВЮ, Стаднюк ЛА, Кононенко ОА. Артеріальна гіпертензія і вік: поширення, особливості перебігу та ускладнення. *Семейная медицина*. 2015;1:93-98.
8. National Heart Foundation of Australia. Guideline for The Diagnosis and Management of Hypertension in Adults 2016. Australia; 2016:1-74.
9. World Health Organization. Global Health Observatory: raised blood pressure. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/. Accessed August 12, 2014.
10. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317:165–182.

11. Боев СС, Доценко МЯ, Шехунова Ю, Дєдова ВО, Герасименко ЛВ. Корекція та лікування помірних когнітивних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію. Рациональна фармакотерапія. 2015;3(36):55–60.
12. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol.* 2017;74:1246–1254.
13. Rovio SP, Pahkala K, Nevalainen J, Juonala M, Salo P, Kahonen M, et al. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance: the Young Finns study. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2279–2289.
14. Post H, Smeets G, Smulders YM, Maier AB, Deeg DJ, Muller M. Relation between blood pressure and mortality risk in an older population: role of chronological and biological age. *J Intern Med.* 2015;277:488–97.
15. Sverre E, Kjeldsen S. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacological Research.* 2018;129:95-99.
16. Nakanishi K, Jin Z, Homma S, Elkind MS, Rundek T, Tugcu A, et al. Left ventricular mass-geometry and silent cerebrovascular disease: the cardiovascular abnormalities and brain lesions (CABL) study. *Am Heart J* 2017;185:85-92.
17. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Когнітивні розлади у пацієнтів з артеріальною гіпертензією: огляд літератури та власний досвід. *Український медичний часопис.* 2019;3(2) (131) – V/VI:17-20.
18. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Вплив надмірної маси тіла на розвиток когнітивних порушень у хворих з гіпертонічною хворобою. *Артеріальна гіпертензія.* 2019;1(63):11-15.
19. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Добовий профіль артеріального тиску та когнітивні порушення. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* 2019;1(37):129-131.
20. 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):143-152.
21. 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):150-157.

22. Скибчик ВА, Пилипів ОС. Роль факторів ризику у розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *Український медичний часопис*. 2020;1 (135) Т.2 – І/ІІ:1-3.

23. Скибчик ВА, Пилипів ОС. Ефективність антигіпертензивної терапії в корекції когнітивних порушень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *Артеріальна гіпертензія*. 2020;1(13):5-9.

24. Скибчик ВА., Пелешко ОС. 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», м. Івано-Франківськ, 22-23 березня 2018 року. Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2018, с. 54.

25. Пелешко ОС. 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 року, м. Відень, с. 420-425.

26. Пелешко ОС, Скибчик ВА. Вплив артеріальної гіпертензії на когнітивні функції. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «European biomedical young scientist conference NMAPE», м. Київ, 19-21 квітня 2018 року. Київ: НМУ ім. О.О. Богомольця, с. 90-91.

27. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Вплив ожиріння на розвиток когнітивних порушень у хворих з гіпертонічною хворобою. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів», м. Тернопіль, 11-12 жовтня 2018. Тернопіль: ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського; 2018, с. 57-58.

28. Пелешко ОС. 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, Wolomin, Rebudlic of Poland, с. 78-79.

29. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Особливості добового профілю артеріального тиску та когнітивні розлади. Матеріали науково-практичної конференції «Стан та перспективи розвитку сімейної медицини в Україні», м. Київ, 25-26 жовтня 2018. Київ: НМУ ім. О.О. Богомольця, с. 66-67.
30. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Особливості когнітивних функцій у хворих з гіпертонічною хворобою та підвищеним індексом маси тіла. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України; 25-27 вересня 2019; Київ. Український кардіологічний журнал. 2019; 1(дод): с. 19-20.
31. Скибчик ВА., Пелешко ОС. Роль чинників ризику у розвитку когнітивних порушень у хворих з артеріальною гіпертензією. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2018; 2: 270-271.
32. Свіщенко СП, Міщенко ЛА. Клініко-демографічні характеристики пацієнтів з уперше виявленою артеріальною гіпертензією: результати дослідження СТАРТ. Український кардіологічний журнал. 2017;6:14-23.
33. Bidani AK, Griffin KA. Basic science: hypertensive target organ damage. J Am Soc Hypertens. 2015;9:235–237.
34. Tocci G, Figliuzzi I, Presta V, Attalla El Halabieh N, Citoni B, et al. Adding markers of organ damage to risk score models improves cardiovascular risk assessment: prospective analysis of a large cohort of adult outpatients. Int J Cardiol. 2017;248:342–348.
35. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, Donal E, et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2017;35:1727–1741.
36. Niki Katsiki, Dimitri P. Mikhailidis, Nikolaos Papanas. Left atrial volume: An independent predictor of cardiovascular outcomes. International Journal of Cardiology. 2018;265: 234-235.
37. Aronow WS. Hypertension and left ventricular hypertrophy. Ann Transl Med. 2017;5:310.

38. Padwal R, Rabi DM, Schiffrin EL. Recommendations for Intensive Blood Pressure Lowering in High-Risk Patients, the Canadian Viewpoint. *Hypertension*. 2016;68:3-5.
39. Nakanishi K, Jin Z, Homma S, Elkind MSV, Rundek T, Tugcu A, et al. Association of blood pressure control level with left ventricular morphology and function and with subclinical cerebrovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:pii:e006246.
40. Nakanishi K, Jin Z, Homma S, Elkind MS, Rundek T, Tugcu A, et al. Left ventricular mass-geometry and silent cerebrovascular disease: the cardiovascular abnormalities and brain lesions (CABL) study. *Am Heart J*. 2017;185:85-92.
41. Moore EE, Liu D, Pechman KR, Terry JG, Nair S, Cambronero FE, et al. Increased left ventricular mass index is associated with compromised white matter microstructure among older adults. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009041.).
42. Johansen MC, Shah AM, Litterette ST, Griswold M, Mosley TH, Solomon SD, et al. Associations of echocardiography markers and vascular brain lesions: the ARIC Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008992
43. Lin TT, et al. Application of the newest European Association of Cardiovascular Imaging Recommendation regarding the long-term prognostic relevance of left ventricular diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. Radiol*. 2019. doi: 10.1007/s00330-019-06261-1.
44. Mohammad Hashemi, Zahra Teimouri Jervevani, Shahrzad Mortazavi, Mohammad Reza Maracy, Majid Barekatain. Association between cognitive function and parameters of echocardiography and coronary artery angiography. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(4):225-230.
45. Georgakis MK, Synetos A, Mihos C, Karalexi MA, Tousoulis D, Seshadri S, et al. Left ventricular hypertrophy in association with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 2017;40:696-709.
46. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957–67.
47. Stanton T, Jenkins C, Haluska BA, Marwick TH. Association of outcome with left ventricular parameters measured by two-dimensional and threedimensional

echocardiography in patients at high cardiovascular risk. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016; 27:65–73.

48. Bang CN, Devereux RB, Okin PM. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction - A LIFE review. *J Electrocardiol.* 2016;47:630–635.

49. Міщенко ЛА, Гулкевич ОВ. Кардіоцеребральний континуум при артеріальній гіпертензії: шляхи корекції. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2011;1(103):60–65.

50. Lovic D, Erdine S, Catakoğlu AB. How to estimate left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2016;14(4):389-395.

51. Міщенко ВМ. Ними інфаркти мозку та когнітивні порушення. *Український вісник психоневрології.* 2017;25(1):92.

52. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, et al. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2016;68:e67–e94.

53. Gabin JM, Tambs K, Saltvedt I, Sund E, Holmen J. Association between blood pressure and Alzheimer disease measured up to 27 years prior to diagnosis: the HUNT Study. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9:37.

54. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, Wong SY, Kwok TC. Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2015;175:1450–1458.

55. Мілевська-Вовчук ЛС. Порівняльна характеристика скринінгових шкал для виявлення когнітивних порушень. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2015;8:41-44.

56. Shimbo D, Abdalla M, Falzon L, Townsend RR, Muntner P. Role of ambulatory and home blood pressure monitoring in clinical practice: a narrative review. *Ann Intern Med.* 2017;163:691–700.

57. O'Brien E, Dolan E. Ambulatory blood pressure monitoring for the effective management of antihypertensive drug treatment. *Clin. Ther.* 2016;38:2142–2151.

58. Dubielski Z, Zamojski M, Wiechecki B, Mo"zeK nska O, Petelczyc M., Kosior D, et al. The current state of knowledge about the dipping and non-dipping hypertension. *Arter. Hypertens.* 2016;20:33–43.
59. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Ruiz-Hurtado G, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med.* 2018;378:1509–1520.
60. Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens.* 2017;32:2332–2340.
61. Smolensky MH, Hermida RC, Reinberg A, Sackett-Lundeen L, Portaluppi F. Circadian disruption: new clinical perspective of disease pathology and basis for chronotherapeutic intervention. *Chronobiol. Int.* 2016;33:1101–1119.
62. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Agarwal R, Covic A, Dekker FW, Fliser D, et al. European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Hypertension in chronic kidney disease part 2: role of ambulatory and home blood pressure monitoring for assessing alterations in blood pressure variability and blood pressure profiles. *Hypertension.* 2016;67:1102–1110.
63. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Whitlock EP. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;162:192–204.
64. Roy B, Woo MA, Wang DJJ, Fonarow GC, Harper RM, Kumar R. Reduced regional cerebral blood flow in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1294-1302.
65. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circ Res.* 2015;116:1034–1045.
66. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CR, Pierdomenico SD, Verdecchia P, Eguchi K, Kario K, et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in

hypertensive patients: the Ambulatory Blood pressure Collaboration in patients with Hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension*. 2016;67:693–700.

67. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension*. 2016;60:512–517.

68. Liu Z, Zhao Y, Zhang H, Chai Q, Cui Y, Diao Y, et al. Excessive variability in systolic blood pressure that is self-measured at home exacerbates the progression of brain white matter lesions and cognitive impairment in the oldest old. *Hypertens Res*. 2016;39:245–53.

69. Parati G, Schillaci G. What are the real determinants of the ambulatory arterial stiffness index? *J Hypertens*. 2016;30:472–476.

70. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35:2150–2160.

71. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957–967.

72. de Roos A, van der Grond J, Mitchell G, Westenberg J. Magnetic resonance imaging of cardiovascular function and the brain: Is dementia a cardiovascular-driven disease? *Circulation*. 2017; 135(22): 2178-2195.

73. Coca A, Agabiti-Rosei E, Cifkova R, Manolis AJ, Redon J, Mancia G. The polypill in cardiovascular prevention: evidence, limitations and perspective – position paper of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2017;35:1546–1553.

74. Dementia: Fact sheet 2017. WHO

75. Дамулин ИВ. Когнитивные нарушения сосудистого генеза: значение поражения лобных долей и их связей. *Consilium Medicum*. 2015;17(9):32–36.

76. World Alzheimer's Report 2011: the benefits of early diagnosis and intervention. London, Alzheimer's Disease International. 2011.

77. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet*. 2015;386:1698–706.

78. Бачинська НЮ, Рожелюк ІФ, Холін ВО, Демченко ОВ, Шулькевич АА. Застосування екстракту гінкго білоба у хворих похилого віку із синдромом помірних когнітивних порушень. Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського. 2015;2:13-20.
79. Захаров ВВ, Вахнина НВ, Громова ДО, Тер-Ованесова НЭ, Тараповская АВ. Клинический спектр недементных когнитивных расстройств: субъективные, легкие и умеренные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(4):83–91.
80. Sacre JW, Ball J, Wong C, Chan YK, Stewart S, Kingwell BA, et al. Mild cognitive impairment is associated with subclinical diastolic dysfunction in patients with chronic heart disease. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018;19:285–292.
81. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. Curr Hypertens Rep. 2017;19(3):24. doi:10.1007/s11906-017-0724-3.
82. Hughes TM, Sink KM. Hypertension and its role in cognitive function: current evidence and challenges for the future. Am J Hypertens. 2016;29:149-57.
83. Georgakis MK, Synetos A, Mihas C, Karalexi MA, Tousoulis D, Seshadri S, et al. Left ventricular hypertrophy in association with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. Hypertens Res 2017;40:696-709.
84. O'Neal WT, Almahmoud MF, Qureshi WT, Soliman EZ. Electrocardiographic and Echocardiographic left ventricular hypertrophy in the prediction of stroke in the elderly. J Stroke Cerebrovasc Dis 2015;24:1991-1997
85. Johansen MC, Shah AM, Littere ST, Griswold M, Mosley TH, Solomon SD, et al. Associations of echocardiography markers and vascular brain lesions: the ARIC Study. J Am Heart Assoc 2018;7:e008992.
86. Moore EE, Liu D, Pechman KR, Terry JG, Nair S, Cambronero FE, et al. Increased left ventricular mass index is associated with compromised white matter microstructure among older adults. J Am Heart Assoc 2018;7:e009041.
87. Захаров ВВ, Кабаева АР. Недементные когнитивные нарушения: субъективные, легкие и умеренные. Нервные болезни. 2017;4:145-152.

88. Левин ОС. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М.: МЕДпресс-информ. 2014.с. 192.
89. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(4):CD004034.
90. Borson S, Scanlan JM, Watanabe J, Tu SP, Lessig MJ. Simplifying detection of cognitive impairment: comparison of the Mini-Cog and Mini-Mental State Examination in a multiethnic sample. *AmGeriatr Soc*. 2015;53(5):871.
91. Parker A, et al. Diastolic Dysfunction and Cognitive Impairment. Abstract S15.005, AAN/EAN 2020.
92. Lacy M, Kaemmerer T, Czipri S. Standardized mini-mental state examination scores and verbal memory performance at a memory center: implications for cognitive screening. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen*. 2015;30:145–152.
93. Muller S, Preische O, Heymann P, et al. Increased diagnostic accuracy of digital vs. conventional clock drawing test for discrimination of patients in the early course of Alzheimer's disease from cognitively healthy individuals. *Front Aging Neurosci*. 2017; 9:101.
94. Limongi F, Noale M, Bianchetti A, et al. The instruments used by the Italian centres for cognitive disorders and dementia to diagnose mild cognitive impairment (MCI). *Aging Clin Exp Res*. 2018. <https://doi.org/10.1007/s40520-018-1032-8>.
95. Iadecola C, Gottesman RF. Cerebrovascular alterations in alzheimer disease. *Circ Res*. 2018; 123:406–408.
96. Elkana O, Eisikovits OR, Oren N, et al. Sensitivity of neuropsychological tests to identify cognitive decline in highly educated elderly individuals: 12 months follow up. *J Alzheimers Dis*. 2016;49:607–616.
97. Jake Hillyer, Jennifer C. Parada, Alexandra Parbery-Clark. Assessing performance on the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in experienced cochlear implant users: use of alternative scoring guidelines, *Aging, Neuropsychology and Cognition*. 2019; e397-411.

98. Magdalene Yeok Leng Lim, Jenny Hooi Yin Loo. Screening an elderly hearing impaired population for mild cognitive impairment using Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Geriatric Psychiatry*. 2018;33(7):972-979.
99. Knopman DS, Gottesman RF, Sharrett AR, Wruck LM, Windham BG, Coker L, et al. Mild cognitive impairment and dementia prevalence: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study (ARIC-NCS). *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016;2:1–11.
100. Varghese V, Chandra SR, Christopher, Rajeswaran J, Prasad C, Subasree R et al. Factors determining cognitive dysfunction in cerebral small vessel disease. *Indian J Psychol Med*. 2016;38(1):56–61.
101. Park CM, Williams ED, Chaturvedi N, Tillin T, Stewart RJ, Richards M et al. Associations between left ventricular dysfunction and brain structure and function: findings from the SABRE (Southall and Brent revisited) study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Apr;6(4):e004898.
102. Julian W Sacre, Jocasta Ball, Chiew Wong, Yih-Kai Chan, Simon Stewart, et al. Mild cognitive impairment is associated with subclinical diastolic dysfunction in patients with chronic heart disease. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2018;19:285–292.
103. Yasar S, Ko JY, Nothelle S, Mielke MM, Carlson MC. Evaluation of the effect of systolic blood pressure and pulse pressure on cognitive function: the Women's Health and Aging Study II. *PLoS One*. 2011;6(12):320-329.
104. Kimm H, Lee PH, Shin YJ, Park KS, Jo J, Lee Y, et al. Midl-life and late-life vascular risk factors and dementia in Korean men and women. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;52(3):117–122.
105. Oishi E, Ohara T, Sakata S, Fukuhara M, Hata J, Yoshida D, Shibata M, et al. Day-to-day blood pressure variability and risk of dementia in a general Japanese elderly population: the Hisayama Study. *Circulation*. 2017;136:516–25.

106. Azarpazhooh MR, Avan A, Cipriano LE, Munoz DG, Sposato LA, Hachinski V. Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia. *Alzheimers Dement*. 2018;14:148–56.
107. Shehab A, Abdulle A. Cognitive and autonomic dysfunction measures in normal controls, white coat and borderline hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:78-92.
108. Ogliari G, Sabayan B, Mari D, et al. Age- and functional status-dependent association of blood pressure with cognition: the Milan Geriatrics 75+ Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:1741-1748.
109. Richmond R, Law J, Kay-Lambkin F. Higher blood pressure associated with higher cognition and functionality among centenarians in Australia. *Am J Hypertens*. 2011; 24(3):299–303.
110. Enrico Mossello, Mariachiara Pieraccioli, Nicola Nesti et al. Effects of Low Blood Pressure in Cognitively Impaired Elderly Patients Treated With Antihypertensive Drugs. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):578-585.
111. Murman DL. The Impact of Age on Cognition. *Semin Hear*. 2015;36(3):111-121. doi:10.1055/s-0035-1555115
112. Yasar S, Schuchman M, Peters J, Anstey KJ, Carlson MC, Peters R. Relationship between antihypertensive medications and cognitive impairment: Part I. Review of human studies and clinical trials. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(8):67.
113. Pandya SY, Clem MA, Silva LM, et al. Does mild cognitive impairment always lead to dementia? A review. *J Neurol Sci*. 2016;369:57-62
114. Вахнина НВ, Милованова ОВ, Гринюк ВВ. Неврологические расстройства у больных артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):57–64.
115. Meissner A. Hypertension and the brain: a risk factor for more than heart disease. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(3–4):255–262.
116. Hart EC. Human hypertension, sympathetic activity and the selfish brain. *Exp Physiol*. 2016;101(12):1451–1462.

117. Flores G, Flores-Gómez GD, de Jesús Gomez-Villalobos M. Neuronal changes after chronic high blood pressure in animal models and its implication for vascular dementia. *Synapse*. 2016;70(5):198–205.
118. Jinkook Lee, Aparajit B. Dey, Introduction to LASI-DAD: The Longitudinal Aging Study in India-Diagnostic Assessment of Dementia, *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020; 10.1111/jgs.16740.
119. McCarrey AC, An Y, Kitner-Triolo MH, Ferrucci L, Resnick, SM. Sex differences in cognitive trajectories in clinically normal older adults. *Psychology and Aging*. 2016;31(2), 166–175.
120. Bennett IJ, Greenia DE, Maillard P, Sajjadi SA, DeCarli C, Corrada MM, et al. Age-related white matter integrity differences in oldest-old without dementia. *Neurobiol. Aging*. 2017;56:108–114.
121. Парфенов ВА, Неверовский ДВ. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(1):37–42.
122. Яхно НН, Левин ОС, Дамулин ИВ. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: двигательные нарушения. *Неврол. журн*. 2001;6(2):10-16.
123. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ, Степкина ДА, Локшина АБ, Мхитарян ЭА, и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;2:30–35.
124. Яхно НН, Захаров ВВ, Коберская НН, Мхитарян ЭА, Гришина ДА, Локшина АБ, и др. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства. *Неврологический журнал*. 2017,22(4):198–204.
125. Paganini-Hill A, Bryant N, Corrada MM, Greenia DE, Fletcher E, et al. Blood Pressure Circadian Variation, Cognition and Brain Imaging in 90+ Year-Olds. *Front. Aging Neurosci*. 2019;11:54.

126. Verhaaren BF, Vernooij MW, de Boer R, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension*. 2013;61(6):1354–9.
127. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, et al. PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation*. 2005;112: 1644-50.
128. Желтищев РР, Камчатнов ПР, Михайлова НА, Иващенко РА. Распространенность и факторы риска асимптомного инфаркта головного мозга. *Клиницист*. 2015;1:13-17.
129. Дамулин ИВ, Екушева ЕВ. Деменция вследствие поражения мелких церебральных сосудов: современные представления о патогенезе и терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(4):94–100.
130. Iddings JA, Kim KJ, Zhou Y, Higashimori H, Filosa JA. Enhanced parenchymal arteriole tone and astrocyte signaling protect neurovascular coupling mediated parenchymal arteriole vasodilation in the spontaneously hypertensive rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(7):1127–1136.
131. Faraco G, Sugiyama Y, Lane D, Garcia-Bonilla L, Chang H, Santisteban MM et al. Perivascular macrophages mediate the neurovascular and cognitive dysfunction associated with hypertension. *J Clin Invest*. 2016;126(12):4674–4689.
132. Sokolova IB, Sergeev IV, Dvoretiskii DP. Influence of high blood pressure on microcirculation in cerebral cortex of young rats. *Bull Exp Biol Med*. 2016;160(3):298–299.
133. Li Y, Shen Q, Huang S, Li W, Muir ER, Long JA, Duong TQ. Cerebral angiography, blood flow and vascular reactivity in progressive hypertension. *Neuroimage*. 2015;111:329–337.
134. Faconti L, Bruno RM, Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A. Ventricular and vascular stiffening in aging and hypertension. *Curr Hypertens Rev*. 2015;11:100–109.
135. Mitchell GF. Cerebral small vessel disease: role of aortic stiffness and pulsatile hemodynamics. *J Hypertens*. 2015;33:2025–2028

136. Rabkin SW, Jarvie G. Comparison of vascular stiffness in vascular dementia, Alzheimer dementia and cognitive impairment. *Blood Press*. 2011;20(5):274–83.
137. Zhong W, Cruickshanks KJ, Schubert CR, Carlsson CM, Chappell RJ, Klein BE, et al. PulseWave Velocity and Cognitive Function in Older Adults. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013. doi:10.1097/WAD.0b013e3182949f06.
138. Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, van den Meiracker AH, Danser AH. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res*. 2015;116:960–975.
139. Gupta A, Iadecola C. Impaired A β clearance: a potential link between atherosclerosis and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:115.
140. Young CN, Davisson RL. Angiotensin-II, the brain, and hypertension: an update. *Hypertension*. 2015;66:920–926.
141. Щепанкевич ЛА, Танащян ММ, Николаев ЮА, Поляков ВЯ, Первунинская МА, Антонова КВ. Роль антиоксидантов в лечении и профилактике пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;11(4):31-35.
142. Faraco G, Park L, Zhou P, Luo W, Paul SM, Anrather J, Iadecola C. Hypertension enhances A β -induced neurovascular dysfunction, promotes β -secretase activity, and leads to amyloidogenic processing of APP. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36:241–252.
143. Murley AG, Rowe JB. Neurotransmitter deficits from frontotemporal lobar degeneration. *Brain J Neurol*. 2018;141(5):1263–85.
144. Bawaskar HS, Bawaskar PH, Bawaskar PH. RBC acetyl cholinesterase: A poor man's early diagnostic biomarker for familial Alzheimer's and Parkinson's disease dementia. *J Neurosci Rural Pract*. 2015;6:35–40.
145. Poggesi A, Pasi M, Pescini F, Pantoni L, Inzitari D. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36:72–94.
146. García-Ayllón MS, Small DH, Avila J, Sáez-Valero J. Revisiting the role of acetylcholinesterase in Alzheimer's disease: Cross-talk with P-tau and β -amyloid. *Mol Neurosci*. 2011;4:22.

147. Roy R, Niccolini F, Pagano G, Politis M. Cholinergic imaging in dementia spectrum disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(7):1376–86.
148. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet* (London, England). 2015;386(10004):1698–706.
149. Aprahamian I, Stella F, Forlenza O.V. New treatment strategies for Alzheimer's disease: Is there a hope? *Indian J Med Res*. 2013;138:449–60.
150. Lampon N, Hermida-Cadahia E.F., Riveiro A, Tutor J.C. Association between butyrylcholinesterase activity and low-grade systemic inflammation. *Ann Hepatol*. 2012; 11(3):356–63.
151. Das UN. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase as markers of low-grade systemic inflammation. *Ann Hepatol*. 2012;11(3): 409–11.
152. Mushtaq G, Khan JA, Kamal MA. Biological Mechanisms linking Alzheimer's disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(7):1192–1201.
153. Verma A, Siddiqui S, Ahmad SS, et al. Current acetylcholinesterase-inhibitors: A Neuroinformatics perspective. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(3):391–401.
154. Ramachandran J, Sajith KG, Priya S, Dutta AK, Balasubramanian KS. Serum cholinesterase is an excellent biomarker of liver cirrhosis. *Trop Gastroenterol* 2014;35:15–20.
155. Hori K, Konishi K, Tani M, Tomioka H, Akita R, Kitajima Y, et al. Why does the progression of Alzheimer's disease accelerate? *Ann Psychiatry Ment Health* 2014;2:1006.
156. Nakamura Y, Imai M, Shigeta M, Shirahase T, Kim H, Kiyose K, Fujii A, Homma A. Relationship between changes in plasma butyrylcholinesterase activity and effects on cognitive function due to treatment with a rivastigmine patch in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Jpn J Geriatr Psychiatry*. 2014;25:566–574.
157. Bohnen NI, Grothe MJ, Ray NJ, Muller M, Teipel SJ. Recent advances in cholinergic imaging Revisiting the cholinergic hypothesis of and cognitive decline-dementia. *Curr Geriatr Rep*. 2018;7(1):1–11.

158. Hori K, Konishi K, Tani M, Tomioka H, Akita R, Kitajima Y, Aoki M, et al. Serum anticholinergic activity: a possible peripheral marker of the anticholinergic burden in the central nervous system in Alzheimer's disease. *Dis Markers*. 2014;459-463.
159. Кочкина ЕГ, Плеснева СА, Журавин ИА, Тернер ЭДж, Наливаева НН. Влияние гипоксии на активность холинэстераз в сенсомоторной коре мозга крыс. *Журнал эвол биох физиол*. 2015;51:95-102.
160. Roy R, Niccolini F, Pagano G, Politis M. Cholinergic imaging in dementia spectrum disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(7):1376–86.
161. Pohanka M. Butyrylcholinesterase as a biochemical marker. *Bratisl LekListy*. 2013;114:726-734.
162. Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Остроумова ОД, и др. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике поражения белого вещества головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2018;10(2):20–26.
163. Yamamoto Y, Ohara T, Nagakane Y, Tanaka E, Morii F, Koizumi T, et al. Chronic kidney disease, 24-h blood pressure and small vessel diseases are independently associated with cognitive impairment in lacunar infarct patients. *Hypertens. Res*. 2011;34:1276–1282.
164. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2016;4:852–857.
165. Tarumi T, Thomas BP, Wang C, et al. Ambulatory pulse pressure, brain neuronal fiber integrity, and cerebral blood flow in older adults. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017: 0271678X17745027. DOI: 10.1177/0271678X17745027. PMID: 29219028.
166. Conway KS, Forbang N, Beben T, Criqui MH, Ix JH, Rifkin D. E. Relationship between 24-hour ambulatory blood pressure and cognitive function in community-living older adults: the ucsc ambulatory blood pressure study. *Am. J. Hypertens*. 2015;28:1444–1452.

167. Cicconetti P, Ciotti V, Tafaro L, et al. Event related brain potentials in elderly dippers and nondippers with recently diagnosed hypertension. *Hypertens Res.* 2004;8:581–588.
168. Tully PJ, Turnbull DA, Anstey KJ, et al. The association between blood pressure variability (BPV) with dementia and cognitive function: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev.* 2018;7:163.
169. Gelber R, Webster Ross G, Petrovitch H, Masaki KH, Launer LJ, White L. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment. *The Honolulu-Asia Aging Study Neurology.* 2013;81(10):888–895.
170. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years. A randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:2673-82.
171. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103-16.
172. Watfa G, Rossignol P, Kearney-Schwartz A, Fay R, Bracard S, Felblinger J, et al. Use of calcium channel blockers is associated with better cognitive performance in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *J Hypertens.* 2010;28(12):2485–2493.
173. van Middelaar T, van Vught LA, van Charante EPM, Eurelings LSM, Ligthart SA, van Dalen JW et al. Lower dementia risk with different classes of antihypertensive medication in older patients. *J Hypertens.* 2017;35(10):2095–2101.
174. Anderson C, Teo K, Gao P, Arima H, Dans A, Unger T, et al. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurol.* 2011;10(1):43–53.
175. Парфенов ВА, Соловьева ЭЮ, Антоненко ЛМ, и др. Лечение комбинированных когнитивных и эмоциональных расстройств у больных молодого и среднего возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(2):17–23.

176. Peters R, Schuchman M, Peters J, Carlson MC, Yasar S. Relationship between antihypertensive medications and cognitive impairment: Part II. Review of Physiology and Animal Studies. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(8):66.
177. Остроумова ОД, Смолярчук ЕА, Копченков ИИ. Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии: эффективность и безопасность фелодипина. *Consilium Medicum.* 2016;18(5):23–29.
178. Yasar S, Schuchman M, Peters J, Anstey KJ, Carlson MC, Peters R. Relationship between antihypertensive medications and cognitive impairment: Part I. Review of human studies and clinical trials. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(8):67.
179. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. *Alzheimers Dement.* 2015;11:718–26.
180. Tadic M, Cuspidi C, Hering D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden. *J Clin Invest.* 2016;126(12):4674–4689.
181. Timothy M. Hughes, Kaycee M. Sink. Hypertension and Its Role in Cognitive Function: Current Evidence and Challenges for the Future. *American Journal of Hypertension.* 2016;29(2):149–157.
182. Остроумова ОД, Каравашкина ЕА. Комплексная терапия когнитивных и эмоциональных нарушений у больных артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(1):84–89.
183. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Практические алгоритмы ведения пациентов с когнитивными нарушениями. *Медицинский совет.* 2019;6:27-33.
184. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Bachoud-Levi AC, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens.* 2013;31(6):1073–82.
185. Françoise Forette, Marie-Laure Seux, Jan A. Staessen, et al. The Prevention of Dementia With Antihypertensive Treatment New Evidence From the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(18):2046-2052.

186. Сіренко ЮМ. Старіння судин та старіння мозку: вплив серцево-судинної терапії на ризик деменції (лекція). Артеріальна гіпертензія. 2018;6(62):68-79.
187. Li Y, Shen Q, Huang S, Li W, Muir ER, Long JA, et al. Cerebral angiography, blood flow and vascular reactivity in progressive hypertension. *Neuroimage*. 2015;111:329–337.
188. Доценко НЯ, Герасименко ЛВ, Боев СС и др. Роль длительности артериальной гипертензии и возраста в развитии когнитивных нарушений у больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия. 2016;3(47):25-30.
189. Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circ Res*. 2015;116:1007–1021.
190. ESC Clinical Practice Guidelines (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines>). 2018.
191. Камчатнов ПР. Когнитивный резерв, когнитивные нарушения и возможность их медикаментозной коррекции. Журн. Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014;4:52–6.
192. Corriveau RA, Bosetti F, Emr M, Gladman JT, Koenig JI, Moy CS et al. The Science of Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia (VCID): a Framework for advancing research priorities in the cerebrovascular biology of cognitive decline. *Cell Mol Neurobiol*. 2016;36(2):281–288.
193. Miller WG, Jones GR. Estimated glomerular filtration rate; laboratory implementation and current global status. *Adv. Chronic Kidney Dis*. 2018;25:7–13.
194. Campbell PT, White WB. Utility of ambulatory blood pressure monitoring for the management of hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(4):365-372.
195. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
196. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantifications by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of

Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiog. 2015;28 (1):1-39.

197. Коваленко ВМ, Сичов ОС, Долженко ММ, Іванів ЮА, Деяк СІ, Поташев СВ, та ін. Рекомендації з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії. 2016.

198. Цырлин ВА, Кузьменко НВ, Плисс МГ. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: причины и механизмы возникновения. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):496–507.

199. Захаров ВВ, Вахнина НВ, Громова ДО, Тер-Ованесова НЭ, Тараповская АВ. Клинический спектр недементных когнитивных расстройств: субъективные, легкие и умеренные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(4):83–91.

200. Emdin CA, Rothwell PM, Gholamreza Salimi-Khorshidi, et al. High blood pressure linked to vascular dementia. Science Daily. George Institute for Global Health. 2016.

201. World Health Organization. The World Health Report 2017: changing history. Geneva, WHO. 2017;216.

202. Свириденко НК. Діагностичні критерії когнітивних порушень та методики їх корекції. Східно-Європейський неврологічний журнал. 2019;1(25):4-10.

203. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 19.07.2016 р. № 736 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при деменції». 2016.

204. Venkat P, Chopp M, Chen J. Models and mechanisms of vascular dementia. Exp Neurol. 2015;272:97–108.

205. Lipnicki DM, Crawford J, Kochan NA, Trollor JN, Draper, et al. Risk factors for mild cognitive impairment, dementia and mortality: The Sydney memory and ageing study. J. Am. Med. Dir. Assoc. 2017;18:388–395.

206. Meissner A. Hypertension and the brain: a risk factor for more than heart disease. Cerebrovasc Dis. 2016;42(3–4):255–262.

207. Wu L, He Y, Jiang B, Liu M, Wang J, Yang S, et al. The association between the prevalence, treatment and control of hypertension and the risk of mild cognitive impairment in an elderly urban population in China. *Hypertens Res*. 2016;39(5):367–75.
208. Старчина ЮА. Недементные когнитивные нарушения: современный взгляд на проблему. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):71–76.
209. Suemoto CK, Gilsanz P, Mayeda ER, Glymour MM. Body mass index and cognitive function: the potential for reverse causation. *International Journal of Obesity*. 2015;39(9):1383–1389.
210. Vidyanti AN, Hardhantyo M, Wiratama BS, Prodjohardjono A, Hu CJ. Obesity Is Less Frequently Associated with Cognitive Impairment in Elderly Individuals: A Cross-Sectional Study in Yogyakarta, Indonesia. *Nutrients*. 2020;12(2):367.
211. Bai J, Wei P, Zhao N, Xiao Y, Yang C, Zhong J, et al. A study of mild cognitive impairment in veterans: role of hypertension and other confounding factors. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2016;23(6):703–15.
212. Alhurani RE, Vassilaki M, Aakre JA, Mielke MM, Kremers WK, Machulda MM, et al. Decline in weight and incident mild cognitive impairment: Mayo clinic study of aging. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):439–46.
213. Kesse-Guyot E, Andreeva VA, Touvier M, et al. Overall and abdominal adiposity in midlife and subsequent cognitive function. *Journal of Nutrition, Health & Aging*. 2015;19(2):183–189.
214. Suemoto CK, Gilsanz P, Mayeda ER, Glymour MM. Body mass index and cognitive function: the potential for reverse causation. *Int J Obes*. 2015;39(9):1383–1389.
215. Lv YB, Yin ZX, Chei CL, Brasher MS, Zhang J, Kraus VB, et al. Serum cholesterol levels within the high Normal range are associated with better cognitive performance among Chinese elderly. *J Nutr Health Aging*. 2016;20(3):280–287.
216. Ngandu T, LehtisaLo J, SoLomon A et aL. A 2 year muLtidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascuLar risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): randomised controlled trial. *Lancet*, 2015;385(9984):2255-63.

217. Corley J, Starr JM, Deary IJ. Serum cholesterol and cognitive functions: the Lothian birth cohort 1936. *Int Psychogeriatr*. 2015;27(3):439–53.
218. Geifman N, Brinton RD, Kennedy RE, Schneider LS, Butte AJ. Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9:10.
219. Hsin-JenTsai, Fu-KueiChang. Associations of exercise, nutritional status, and smoking with cognitive decline among older adults in Taiwan: Results of a longitudinal population-based study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2019;82:133-138.
220. Jie Liu, Suhang Shang, Pei Li, Meiying Deng, Chen Chen, Yu Jiang, Liangjun Dang, Qiumin Qu. Association between current smoking and cognitive impairment depends on age: A cross-sectional study in Xi'an, ChinaAsociación entre el tabaquismo actual y el deterioro cognitivo y su relación con la edad: estudio transversal realizado en Xi'an (China). *Medicina Clínica*. 2017;149:203-208.
221. GBD 2017. Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1923-94.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Вплив надмірної маси тіла на розвиток когнітивних порушень у хворих з гіпертонічною хворобою. Артеріальна гіпертензія. 2019,1(63):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 ВА, Пелешко ОС. Добовий профіль артеріального тиску та когнітивні порушення. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2019,1(37):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):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):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 ВА, Пилипів ОС. Роль факторів ризику у розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Український медичний часопис. 2020;1(135)Т.2 – І/ІІ: 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 ВА, Пилипів ОС. Ефективність антигіпертензивної терапії в корекції когнітивних порушень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Артеріальна гіпертензія. 2020;1(13):5-9. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

7. Пелешко ОС, Скибчик ВА. 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»; 2018 Лют 22-23; 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).*

8. Скибчик ВА, Пилипів ОС. 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»; 2018 Бер 22-23; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2018. с. 54. *(Здобувач здійснила набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів, підготувала публікацію до друку).*

9. Пелешко ОС. Проблема когнітивних порушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Матеріали конференції «The third international scientific congress of scientists of Europe and Asia»; 2018 Квіт 19-20; Відень. Відень; 2018. с. 420-425. *(Здобувач здійснила набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

10. Пелешко ОС, Скибчик ВА. Вплив артеріальної гіпертензії на когнітивні функції. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «European biomedical young scientist conference NMAPE»; 2018 Квіт 19-21; Київ. Київ: НМУ ім. О.О. Богомольця; 2018. с. 90-91. *(Здобувач здійснила набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

11. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Вплив ожиріння на розвиток когнітивних порушень у хворих з гіпертонічною хворобою. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів»; 2018 Жовт 11-12; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського; 2018. с. 57-58. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

12. Пелешко ОС. 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»; 2018 Жовт 19-20; Wolomin, Rebudlic of Poland. Wolomin; 2018. с. 78-79. *(Здобувач здійснила набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

13. Пелешко ОС. Когнітивні розлади у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Матеріали науково-практичної конференції «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик»; 2019 Черв 6-7; Київ. Київ: ВГО «Українська асоціація сімейної медицини» Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 2019. с. 46-47. *(Здобувач здійснила набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

14. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Особливості когнітивних функцій у хворих з гіпертонічною хворобою та підвищеним індексом маси тіла. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України; 2019 Вер 25-27; Київ. «Український кардіологічний журнал»; 2019. 1(дод). с. 19-20. *(Здобувач здійснила набір та*

обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

15. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Когнітивні розлади у пацієнтів з артеріальною гіпертензією: огляд літератури та власний досвід. Український медичний часопис. 2019,3(2)(131) – V/VI:17-20. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів).*

Додаток Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Пелешко ОС, Скибчик ВА. 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»; 2018 Лют 22-23; Тернопіль. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»; 2018; 2. с. 270-271. – Публікація тез.

2. Скибчик ВА, Пилипів ОС. 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»; 2018 Бер 22-23; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2018. с. 54. – Публікація тез.

3. Пелешко ОС. Проблема когнітивних порушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Матеріали конференції «The third international scientific congress of scientists of Europe and Asia»; 2018 Квіт 19-20; Відень. Відень; 2018. с. 420-425. – Публікація тез.

4. Пелешко ОС, Скибчик ВА. Вплив артеріальної гіпертензії на когнітивні функції. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «European biomedical young scientist conference NMAPE»; 2018 Квіт 19-21; Київ. Київ: НМУ ім. О.О. Богомольця; 2018. с. 90-91. – Публікація тез.

5. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Вплив ожиріння на розвиток когнітивних порушень у хворих з гіпертонічною хворобою. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів»; 2018 Жовт 11-12; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського; 2018. с. 57-58. – Публікація тез.

6. Пелешко ОС. 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»; 2018 Жовт 19-20; Wolomin, Rebudlic of Poland. Wolomin; 2018. с. 78-79. – Публікація тез.

7. Пелешко ОС. Когнітивні розлади у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Матеріали науково-практичної конференції «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик»; 2019 Черв 6-7; Київ. Київ: ВГО «Українська асоціація сімейної медицини» Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 2019. с. 46-47. – Публікація тез.

8. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Особливості когнітивних функцій у хворих з гіпертонічною хворобою та підвищеним індексом маси тіла. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України; 2019 Вер 25-27; Київ. «Український кардіологічний журнал»; 2019. 1(дод). с. 19-20. – Стендова доповідь та публікація тез.

Додаток В

Акти впровадженнь у лікувальний процес


 Керівник установи, в якій впроваджується пропозиція ¹
 « 17 03 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Визначення стану когнітивних функцій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від ступеня зниження нічного АТ
найменування пропозиції для впровадження ²
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. Скибчик В.А., Пелешко О.С.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові автора ²
3. Джерело інформації: Добовий профіль артеріального тиску та когнітивні порушення / Скибчик В.А., Пелешко О.С. // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. - 2019. - 1(37). - С. 129-131.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с., і т. п. ³
4. Впроваджено в в Комунальному підприємстві «Центр первинної медико-санітарної допомоги м. Червонограда»
найменування лікувально-профілактичного закладу ⁴
5. Термін впровадження ⁴ 2019-2020 рр.
6. Загальна кількість спостережень ⁴ 26 хворих на гіпертонічну хворобу
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадила
У хворих на гіпертонічну хворобу з надмірним зниженням нічного АТ спостерігались гірші показники когнітивних функцій	72%	70,5%

8. Зауваження, пропозиції ⁴ Рекомендовано вчасне виявлення когнітивних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу

« 17 03 2020 р.

Відповідальний за впровадження


¹ У загальні акти впровадження затверджує заст. завідувача відділом охорони здоров'я;
² Заповнюється розробником;
³ Заповнюється організацією, яка впровадила розробку;
⁴ В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- | Показники ³ | За даними | |
|--|--------------------------------------|----------------------------|
| | авторів, які пропонують впровадження | Організації, що впровадила |
| У хворих на гіпертонічну хворобу з надмірною масою тіла спостерігались нижчі показники когнітивних функцій | 68% | 66% |

- "23" 12 2019 p.

ділом охорони здоров'я

1 Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідувача відділом охор.
2 Заповнюється розробником.
3 Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.
4 В акт вносяться тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.

З А Т В Е Р Д Ж У Ю

Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція¹

" 13 " 03 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

5. Визначення стану когнітивних функцій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від ступеня зниження нічного АТ
найменування пропозиції для впровадження²
6. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. Скибчик В.А., Пелешко О.С.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів²
7. Джерело інформації Добовий профіль артеріального тиску та когнітивні порушення / Скибчик В.А., Пелешко О.С. // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. - 2019. - 1(37) - С. 129-131.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с., і т. п.²
8. Впроваджено в кардіологічному відділенні Комунального підприємства «Центральна міська лікарня Червоноградської міської ради»
найменування лікувально-профілактичного закладу⁴
5. Термін впровадження⁴ 2019-2020 рр.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 45 хворих на гіпертонічну хворобу
9. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації

Показники ³	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадила
У хворих на гіпертонічну хворобу з надмірним зниженням нічного АТ спостерігались гірші показники когнітивних функцій	72%	73%

10. Зауваження, пропозиції⁴ Рекомендовано вчасне виявлення когнітивних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу

" 13 " 03 2020 р.

Відповідальний за впровадження

Зав. кардіологічного відділення

посада, прізвище, ім'я, по-батькові

¹ У загальнені акти впровадження затверджує заст. завідувача відділом охорони здоров'я.

² Заповнюється розробником.

³ Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.

⁴ В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція¹

" 3 " 02 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

9. Визначення стану когнітивних функцій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від індексу маси тіла
найменування пропозиції для впровадження²
10. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. Скибчик В.А., Пелешко О.С.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів²
11. Джерело інформації ВПЛИВ НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА НА РОЗВИТОК КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ / СКИБЧИК В.А., ПЕЛЕШКО О.С. // АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ – 2019 - 1(63) – С. 11-15.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с., і т. н.²
12. Впроваджено в кардіологічному відділенні Комунального підприємства «Центральна міська лікарня Червоноградської міської ради»
найменування лікувально-профілактичного закладу⁴
5. Термін впровадження⁴ 2019-2020 рр.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 40 хворих на гіпертонічну хворобу
11. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації

Показники ³	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадила
У хворих на гіпертонічну хворобу з надмірною масою тіла спостерігались нижчі показники когнітивних функцій	68%	66,5%

12. Зауваження, пропозиції⁴ Рекомендовано вчасне виявлення факторів ризику розвитку когнітивних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу

" 3 " 02 2020 р.

Відповідальний за впровадження

Зав. кардіологічного відділення

посада, підпис, прізвище

- 1 У загальній частині акта впровадження затверджує заст. завідувача відділом охорони здоров'я.
- 2 Заповнюється розробником.
- 3 Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.
- 4 В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.

Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція¹
 "17" _____ 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

13. Визначення стану когнітивних функцій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від індексу маси тіла
найменування пропозиції для впровадження²
14. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. Скибчик В.А., Пелешко О.С.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів²
15. Джерело інформації ВПЛИВ НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА НА РОЗВИТОК КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ / СКИБЧИК В.А., ПЕЛЕШКО О.С. // АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ – 2019 - 1(63) – С. 11-15.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с., і т. п.²
16. Впроваджено в терапевтичному відділенні Белзької районної лікарні
найменування лікувально-профілактичного закладу⁴
5. Термін впровадження⁴ з 07.2019 по 12.2019
6. Загальна кількість спостережень⁴ 20 хворих на гіпертонічну хворобу

13. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації.

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадила
У хворих на гіпертонічну хворобу з надмірною масою тіла спостерігались нижчі показники когнітивних функцій	68%	66%

14. Зауваження, пропозиції⁴ Рекомендовано вчасне виявлення факторів ризику розвитку когнітивних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу

"17" _____ 12 _____ 2019 р.

Відповідальний за впровадження
 [Підпис]
 посада, підпис, прізвище, ім'я, по-батькові

¹ Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідувача відділом охорони здоров'я.

² Заповнюється розробником.

³ Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.

⁴ В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.



Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція¹
 "Ю" 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

17. Визначення стану когнітивних функцій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від ступеня зниження нічного АТ
 найменування пропозиції для впровадження²
18. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. Скибчик В.А., Пелешко О.С.
 установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів²
19. Джерело інформації: Добовий профіль артеріального тиску та когнітивні порушення / Скибчик В.А., Пелешко О.С. // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. - 2019. - 1(37). - С. 129-131.
 назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с., і т. п.²
20. Впроваджено в терапевтичному відділенні Белзької районної лікарні
 найменування лікувально-профілактичного закладу⁴

5. Термін впровадження⁴ 2019-2020 рр.

6. Загальна кількість спостережень⁴ 18 хворих на гіпертонічну хворобу

15. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадила
У хворих на гіпертонічну хворобу з надмірним зниженням нічного АТ спостерігались гірші показники когнітивних функцій	72%	71%

16. Зауваження, пропозиції⁴ Рекомендовано вчасне виявлення когнітивних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу

"Ю" 01 2020 р.

впровадження

Відповідальний за
 реалізацію
 [Signature]

посада, підпис, прізвище, ім'я, по-батькові

¹ У загальні акти впровадження затверджує заст. завідувача відділом охорони здоров'я.

² Заповнюється розробником.

³ Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.

⁴ В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.


 "ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція¹
 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Заходи з виявлення когнітивних порушень серед пацієнтів з гіпертонічною хворобою найменування пропозиції для впровадження²
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Скибчик В.А., Пелешко О.С.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів²
3. Джерело інформації КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНИЙ ДОСВІД/ УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 3(2) (131) – V/VI 2019, - с.17-20
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с., і т. п.
4. Впроваджено в КП «Луцький центр первинної медичної допомоги №2»
найменування лікувально-профілактичного закладу⁴
5. Термін впровадження⁴ з 07.2019 по 11.2019
6. Загальна кількість спостережень⁴ 21
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3) Покращення клінічного перебігу та поліпшення прогнозу пацієнтів гіпертонічною хворобою, зменшення показників захворюваності, інвалідизації і тимчасової непрацездатності.

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадила

Скорочення термінів тимчасової непрацездатності:

-	2,5 у днях	2,4 у днях
-	2,1 у випадках	2,5 у випадках

Зменшення використання лікарських препаратів

8. Зауваження, пропозиції⁴ Рекомендовано вчасне виявлення когнітивних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу
"25" 11 2019 р.
Відповідальний за впровадження

Завідуюча консультативним лікуванням терапевтичного профілю М.І. Фалко О.Ю.

М.І. Фалко О.Ю.
 посада, підпис, прізвище, ім'я, по-батькові

¹ Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідувача відділом охорони здоров'я.

² Заповнюється розробником.

³ Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.

⁴ В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.



Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція¹
 " 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Заходи з виявлення когнітивних порушень серед пацієнтів з гіпертонічною хворобою найменування пропозиції для впровадження²
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. Скибчик В.А., Пелешко О.С.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів²
3. Джерело інформації КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНИЙ ДОСВІД/ УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 3(2) (131) – V/VI 2019, - с.17-20
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с., і т. п.
4. Впроваджено в КП «Львівська центральна районна лікарня»
найменування лікувально-профілактичного закладу⁴
5. Термін впровадження⁴ з 08.2019 по 11.2019
6. Загальна кількість спостережень⁴ 24
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3) Покращення клінічного перебігу та поліпшення прогнозу пацієнтів гіпертонічною хворобою, зменшення показників захворюваності, інвалідизації і тимчасової непрацездатності.

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадила

Скорочення термінів тимчасової непрацездатності:

-	2,5 у днях	2,4 у днях
-	2,1 у випадках	2,5 у випадках
Зменшення використання лікарських препаратів		

8. Зауваження, пропозиції⁴ Рекомендовано вчасне виявлення когнітивних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу
 " 21 " 2019 р.
 впровадження

Відповідальний за

Керівник
Смажко

посада, підпис, прізвище, ім'я, по-батькові

¹ Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідувача відділом охорони здоров'я.
² Заповнюється розробником.
³ Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.
⁴ В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.



Керівник установи, в якій впроваджується пропозиція¹
 "20" _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Заходи з виявлення когнітивних порушень серед пацієнтів з гіпертонічною хворобою найменування пропозиції для впровадження²
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Скибчик В.А., Пелешко О.С.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів³
3. Джерело інформації КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНИЙ ДОСВІД/ УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 3(2) (131) – V/VI 2019.- с.17-20
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с., і т. п.
4. Впроваджено в кардіологічному відділенні Комунальне некомерційне підприємство «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львів»
найменування лікувально-профілактичного закладу⁴
5. Термін впровадження⁴ з 07.2019 по 11.2019
6. Загальна кількість спостережень⁴ 20
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3) Покращення клінічного перебігу та поліпшення прогнозу пацієнтів гіпертонічною хворобою, зменшення показників захворюваності, інвалідизації і тимчасової непрацездатності.

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадила

Скорочення термінів тимчасової непрацездатності:

-	2,5 у днях	2,4 у днях
-	2,1 у випадках	2,5 у випадках

Зменшення використання лікарських препаратів

8. Зауваження, пропозиції⁴ Рекомендовано вчасне виявлення когнітивних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу

"20" _____ 2019 р.

впровадження



Відповідальний за

посада, підпис, прізвище, ім'я, по-батькові

¹ Узагальнені акти впровадження затверджують заст. завідувача відділом охорони здоров'я.

² Заповнюється розробником.

³ Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.

⁴ В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.

ЗАТВЕРДЖУЮ

13.03.2020

Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція¹

"13" 03 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

9. Визначення стану когнітивних функцій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від ступеня зниження нічного АТ
*найменування пропозиції для впровадження*²
10. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. Скибчик В.А., Пелешко О.С.
*установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів*²
11. Джерело інформації: Добовий профіль артеріального тиску та когнітивні порушення / Скибчик В.А., Пелешко О.С. // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. - 2019. - 1(37) - С. 129-131.
*назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с., і т. п.*³
12. Впроваджено в в терапевтичному відділенні Комунального підприємства «Центральна міська лікарня Червоноградської міської ради»
*найменування лікувально-профілактичного закладу*⁴
5. Термін впровадження⁴ 2019-2020 рр.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 40 хворих на гіпертонічну хворобу
11. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації.

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадила
У хворих на гіпертонічну хворобу з надмірним зниженням нічного АТ спостерігались гірші показники когнітивних функцій	72%	70%

12. Зауваження, пропозиції⁴ Рекомендовано вчасне виявлення когнітивних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу

"13" 03 2020 р.

Відповідальний за впровадження

Зав. терапевтичного відділення

Пелешко О.С.

посади, підпис, прізвище, ім'я, по-батькові

1 Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідувача відділом охорони здоров'я.
 2 Заповнюється розробником.
 3 Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.
 4 В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.

Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція¹
 " 3 " 02 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

5. Визначення стану когнітивних функцій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від індексу маси тіла
 найменування пропозиції для впровадження²
6. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. Скибчик В.А., Пелешко О.С.
 установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів²
7. Джерело інформації ВПЛИВ НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА НА РОЗВИТОК КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ / СКИБЧИК В.А., ПЕЛЕШКО О.С. // АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ – 2019. – 1(63) – С. 11-15.
 назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с., і т. п.²
8. Впроваджено в терапевтичному відділенні Комунального підприємства «Центральна міська лікарня Червоноградської міської ради»
 найменування лікувально-профілактичного закладу⁴

5. Термін впровадження⁴ 2019-2020 рр.

6. Загальна кількість спостережень⁴ 35 хворих на гіпертонічну хворобу

9. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадила
У хворих на гіпертонічну хворобу з надмірною масою тіла спостерігались нижчі показники когнітивних функцій	68%	65%

10. Зауваження, пропозиції⁴ Рекомендовано вчасне виявлення факторів ризику розвитку когнітивних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу

" 3 " 02 2020 р.

Відповідальний за впровадження

Зав. терапевтичного відділення
 посада, підпис, прізвище, ім'я, по-батькові

¹ У загальнісні акти впровадження затверджує заст. завідувача відділом охорони здоров'я.

² Заповнюється розробником.

³ Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.

⁴ В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.