

В.А. Скибчик¹, О.С. Пилипів²¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького²КП «Центральна міська лікарня Червоноградської міської ради»

Роль факторів ризику у розвитку когнітивних порушень у пацієнтів із артеріальною гіпертензією

Мета — проаналізувати стан когнітивних функцій у пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ) та оцінити роль факторів ризику у їх виникненні. **Об'єкт і методи дослідження.** У дослідження включено 90 пацієнтів із АГ I–II стадії, 2–3-го ступеня (середній вік — 49,66±8,74 року). Усім пацієнтам проведено клініко-анамнестичне обстеження, лабораторні та інструментальні дослідження. Для вивчення когнітивних функцій застосовували коротку шкалу дослідження психічного статусу (Mini-Mental State Examination — MMSE). **Результати.** Пацієнтів розподілено на дві групи залежно від наявності у них когнітивних порушень (≤ 26 та > 26 балів за MMSE). Когнітивні порушення виявлено у 36 (40,0%) пацієнтів. Найбільш виражений обернений кореляційний зв'язок встановлено між сумою балів за MMSE та високими рівнями холестерину ліпопротеїдів низької щільності ($r = -0,72$; $p = 0,001$). Факторами ризику, що негативно впливають на когнітивні функції, також виявилися вік пацієнтів ($r = -0,52$; $p = 0,001$), тривалість АГ ($r = -0,65$; $p = 0,001$), підвищений індекс маси тіла ($r = -0,45$; $p = 0,001$), тютюнопаління ($r = -0,32$; $p = 0,001$) та чоловіча стать ($r = -0,22$; $p = 0,03$). **Висновки.** Раннє виявлення та корекція факторів ризику можуть сприяти покращенню когнітивного статусу у пацієнтів із АГ та запобігати розвитку деменції.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, фактори ризику, когнітивні порушення, деменція.

Вступ

Деменція — актуальна медико-соціальна проблема сьогодення. Щороку реєструють близько 10 млн нових випадків захворювання. За прогнозами загальна кількість хворих становитиме близько 82 млн у 2030 р. і зросте майже вдвічі до 2050 р. (WHO, 2017).

Появі деменції завжди передують когнітивні порушення (КП). Так, через рік у 5–15% пацієнтів із помірними когнітивними розладами виникне деменція (у загальній популяції вірогідність її розвитку становить 1–5%) (Larrieu S. et al., 2002). Взаємозв'язок між підвищенням артеріальним тиском (АТ), КП та деменцією привертає особливу увагу протягом останніх десятиліть (De La Sierra A. et al., 2004; Ninomiya T. et al., 2011; Levi Marpillat N. et al., 2013; Emdin C.A. et al., 2016). На жаль, стандартний план обстеження хворого на артеріальну гіпертензію (АГ) не включає обстеження головного мозку, тому в клінічній практиці лікарі констатують його ураження вже на етапі розвитку ускладнень (Остроумова О.Д. і соавт., 2010). Патологіологія деменції складна і досі недостатньо вивчена. Немає лікування, яке могло би зупинити прогрес захворювання. Тому важливим є вивчення факторів ризику розвитку КП та деменції для раннього їх виявлення і своєчасної корекції.

Мета — проаналізувати стан когнітивних функцій у пацієнтів із АГ та оцінити роль чинників ризику у їх виникненні.

Об'єкт і методи дослідження

У дослідження включено 90 пацієнтів із АГ I–II стадії, 2–3 ступеня: 53 (58,9%) чоловіки та 37 (41,1%) жінок, вік 27–60 років (середній вік — 49,66±8,74 року). Переважали хворі віком 51–60 років — 48 (53,3%) осіб — як серед чоловіків, так і серед жінок.

Кількість пацієнтів із АГ II стадії була суттєво більшою — 64 (71,1%). Гіпертрофію лівого шлуночка (ЛШ) за даними електrokардіографії та ехокардіографії діагностовано у 52 (81,2%) з них. Ангіопатію сітківки ока виявлено у 34 (37,8%) пацієнтів: I ступеня — у 21, II — у 13. Пацієнтів із АГ I стадії було значно менше — 26 (28,9%). Пацієнтів із АГ 2-го ступеня було найбільше — 71 (78,9%), 3-го — 19 (21,1%). Преваливали пацієнти з надмірною масою тіла ($n = 47$), пацієнтів з нормальною масою тіла було 31, з ожирінням — 12. Пацієнтів із ожирінням III ступеня у дослідження не включали. Середня тривалість захворювання становила 7,7±3,9 року. Кількість пацієнтів із тривалістю АГ < 5 років було 27 (30,0%), 5–10 років — 27 (30,0%), > 10 років — 36 (40,0%).

Усім пацієнтам проведено клініко-анамнестичне обстеження з вимірюванням АТ та визначенням індексу маси тіла (ІМТ), лабораторні (рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької (ХС ЛПНЦ) та високої щільності, тригліцеридів, глюкози крові, креатиніну з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою CKD-EPI, електролітів крові) та інструментальні дослідження (амбулаторне моніторування АТ, електрокардіографія, ехокардіографія).

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів/Європейського товариства атеросклерозу (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society — ESC/EAS) 2019 р. з лікування дисліпідемій підвищеними вважали рівні ЗХС > 4,9 ммоль/л та ХС ЛПНЦ > 3 ммоль/л (Mach F. et al., 2019).

ІМТ визначали за формулою:

$$IMT = \text{маса тіла} / (\text{зріст})^2, \text{ кг/м}^2.$$

Надмірну масу тіла чи ожиріння встановлено відповідно до критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO, 2018). Надмірну масу тіла визначали при ІМТ 25–29,9, ожиріння I ступеня — 30–34,9, II — 35–39,9, III — > 40,0 кг/м².

Курцями вважали осіб, які палять щодня або іноді, та викурили впродовж життя > 100 сигарет, колишніми курцями — які кинули паляти і наразі зовсім не палять, але викурили впродовж життя > 100 сигарет, некурцями — які не викурили впродовж життя < 100 сигарет.

Для об'єктивізації КП використовували коротку шкалу дослідження психічного статусу (Mini-Mental State Examination — MMSE). За MMSE 27–30 балів оцінювали як відсутність КП, 24–26 — помірні (переддементні) КП, 20–23 — деменцію легкого, 11–19 — помірною, 0–10 — тяжкого ступеня.

Результати та їх обговорення

Основними скаргами у пацієнтів із АГ були: головний біль (81,1%), запаморочення (67,8%), шум у вухах та голові (64,4%), розлади сну (57,8%), загальна слабкість та підвищена втомлюваність (54,4%), порушення пам'яті та уваги (47,8%), швидка втома при розумовій діяльності (45,5%) (рис. 1).

Усіх пацієнтів поділено на дві групи залежно від наявності у них КП (≤ 26 та > 26 балів за MMSE). КП виявлено у 36 (40,0%) пацієнтів (рис. 2 і 3). Найслабші домени у пацієнтів за MMSE — пам'ять (78,8%), повторювання (57,1%), увага та лічильні функції (51,1%).

Для оцінки впливу факторів ризику на виникнення КП порівнювали антропометричні, лабораторні та гемодинамічні показни-

Таблиця 1. Порівняння показників пацієнтів із АГ та КП з пацієнтами з АГ та без КП

Показники	Пацієнти з КП (MMSE ≤26), n=36			Пацієнти без КП (MMSE ≥27), n=54			t	p
	M±SD	Me	Q ₁ –Q ₃	M±SD	Me	Q ₁ –Q ₃		
Вік, років	54,64±5,34	56,00	52,75–59,0	46,76±9,07	49,00	41,00–54,00	5,18	0,001
Тривалість АГ, років	11,00±2,22	11,00	11,00–12,0	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	23,90–27,50	2,99	0,004
Показники лабораторного обстеження								
Гемоглобін, г/л	139,97±10,07	138,00	133,50–146,50	136,83±10,49	136,00	128,00–143,75	1,42	0,16
K, 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
Na, ммоль/л	141,17±8,43	141,50	135,25–148	140,72±7,65	141,00	135,00–145,00	0,25	0,80
Глюкоза, ммоль/л	4,77±0,73	4,75	4,10–5,20	5,70±5,63	4,95	4,40–5,40	1,20	0,23
Креатинін, мкмоль/л	79,78±20,22	75,00	63,75–95,25	71,93±15,27	70,00	62,25–83,75	1,98	0,05
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	87,50±16,46	91,00	75,75–102,0	99,30±16,27	102,00	90,00–108,00	3,35	0,001
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 ЛПНЩ, ммоль/л	4,79±1,00	4,70	3,90–5,70	3,12±0,87	3,20	2,63–3,78	8,16	0,001
Показники гемодинаміки, структурно-функціонального стану серця								
САТ, мм рт. ст.	168,88±9,72	167,50	160,88–174,35	167,97±9,31	166,50	161,43–174,78	0,44	0,66
ДАТ, мм рт. ст.	98,05±7,10	98,30	94,00–100,75	98,79±4,82	98,60	95,88–101,50	0,55	0,58
ФВ ЛШ, %	63,72±4,25	64,00	60,75–66,00	62,96±3,73	64,00	60,00–65,00	0,87	0,39
КДР ЛШ, мм	45,25±4,20	45,50	42,00–48,0	45,65±3,95	46,00	42,00–48,00	0,45	0,65
ТЗС ЛШ, мм	13,00±1,12	13,00	12,00–13,25	11,44±2,03	11,00	10,00–12,75	4,67	0,001
ТМШП, см	13,29±2,40	14,00	12,00–14,25	11,83±2,01	12,00	11,00–13,00	3,01	0,003
ІММ ЛШ, г/м ²	125,28±29,48	122,00	99,00–146,25	105,24±31,96	101,00	81,25–120,25	3,05	0,003
Результати нейропсихологічних тестів								
MMSE, балів	25,47±0,88	26,00	25,00–26,00	27,72±0,88	27,00	27,00–28,00	11,91	0,001

t-критерій Стьюдента між показниками двох груп; різниця достовірна при $p < 0,01$. САТ – систолічний АТ; ДАТ – діастолічний АТ; ФВ ЛШ – фракція викиду ЛШ; КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір ЛШ; ТЗС ЛШ – товщина задньої стінки ЛШ; ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки; ІММ ЛШ – індекс маси міокарда ЛШ.



Рис. 1. Розподіл скарг серед пацієнтів із АГ

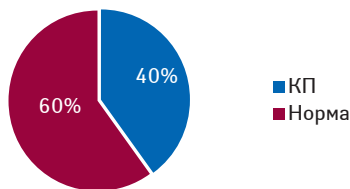


Рис. 2. Частота виявлення КП у пацієнтів із АГ за MMSE

ки пацієнтів із АГ, в яких діагностовано КП за MMSE, з пацієнтами з АГ та без КП (табл. 1). Виявлені зміни були достовірно більш вираженими у пацієнтів чоловічої статі. Зокрема, у хворих жіночої статі середній показник за MMSE становив $27,19 \pm 1,41$, чоловічої — $26,57 \pm 1,37$ ($p=0,04$). Як видно (див. табл. 1), пацієнти з КП були достовірно старшими ($p=0,001$) та значно довше хворіли на АГ ($p=0,001$). ІМТ також був достовірно вищий у пацієнтів із КП — $27,96 \pm 3,73$ порівняно з $25,80 \pm 2,67$ у пацієнтів без КП ($p=0,004$).

Аналіз показників гемодинаміки та структурно-функціонального стану серця показав, що рівні добового САТ та ДАТ достовірно не відрізнялися в обох групах ($p=0,66$ та $p=0,58$ для САТ та ДАТ відповідно), також величина ФВ ЛШ та КДР ЛШ достовірно не впливали на когнітивні функції ($p=0,39$ та $p=0,65$ відповідно). При цьому у пацієнтів із КП достовірно більшою була товщина стінок ЛШ ($p=0,001$ для ТЗС ЛШ та $p=0,003$ для ТМШП) і достовірно вищий ІММ ЛШ ($p=0,003$) порівняно з пацієнтами без КП.

При аналізі лабораторних показників достовірної різниці у рівнях гемоглобіну, глюкози та електролітів між групами не виявлено. Водночас у пацієнтів із КП достовірно нижчою була ШКФ ($p=0,001$) та достовірно вищі показники ЗХС ($p=0,001$) та ХС ЛПНЩ ($p=0,001$). Важливий фактор ризику, що негативно впливає на когнітивні функції, — тютюнопаління. Сума балів за MMSE у курців достовірно нижча порівняно з некурцями ($26,32 \pm 1,14$ та $27,53 \pm 1,62$ відповідно);

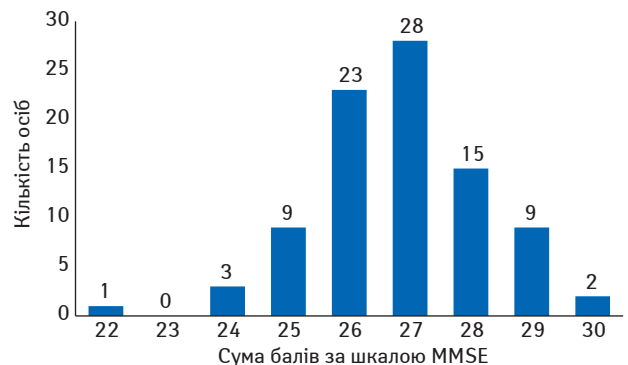
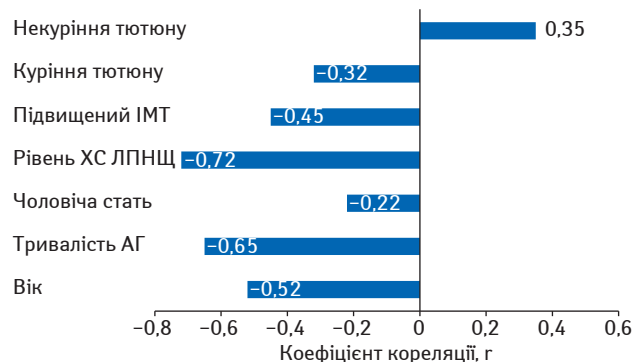


Рис. 3. Розподіл пацієнтів із АГ за кількістю балів за MMSE

Рис. 4. Кореляційні зв'язки між сумаю балів за MMSE та факторами ризику розвитку КП (наведено значущі ($p < 0,05$) коефіцієнти кореляції Пірсона)

$p=0,003$) та колишніми курцями, хоча достовірної різниці між останніми не виявлено ($26,32 \pm 1,14$ та $26,69 \pm 0,85$ відповідно; $p=0,61$).

Результати аналізу кореляційних зв'язків між сумаю балів за MMSE та факторами ризику розвитку КП за результатами кореляційного аналізу свідчать (рис. 4): найгірші показники когнітивних функцій пов'язані з високими рівнями ХС ЛПНЩ; коефіцієнт кореляції $-0,72$ ($p=0,001$), що означає наявність сильного оберненого кореляційного зв'язку. Менш тісний обернений кореляційний зв'язок середньої сили виявлено між сумаю балів за MMSE та віком пацієнтів ($r=-0,52$; $p=0,001$), тривалістю АГ ($r=-0,65$; $p=0,001$), підвищеним ІМТ ($r=-0,45$; $p=0,001$) і тютюнопалінням ($r=-0,32$; $p=0,001$), при цьому в осіб, які не палять, виявлено помірний прямий кореляційний зв'язок ($r=0,35$; $p=0,002$). Обернений слабкий кореляційний зв'язок виявлено між результатом за MMSE та чоловічою статтю ($r=-0,22$; $p=0,03$).

Таблиця 2. Шкала прогнозування КП у пацієнтів із АГ

Показник	Інформативні особливості	Бали
Вік, років	<50	0
	>50	1
Стать	Жіноча	0
	Чоловіча	1
Тривалість АГ, років	<5	0
	5–10	1
	>10	2
ІМТ, кг/м ²	18,5–24,9 (норма)	0
	25,0–29,9 (надмірна маса тіла)	1
	>30 (ожиріння)	2
ЗХС, ммоль/л	<5	0
	>5	1
	>5	1
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	<3	0
	>3	1
	>3	1
Статус курця	Не курить	0
	Колишній курець	1
	Курець	2

Для порівняння впливу чинників ризику на розвиток КП у пацієнтів із АГ обчислювали відношення шансів (ВШ), а також абсолютні ризики виникнення КП при впливі різних факторів. Доведено, що ризик низьких значень показника MMSE у чоловіків вищий — 43% (у жінок — 35%). Відповідно, показник ВШ доводить, що ризик мати розлади когнітивних функцій у чоловіків на 42% вищий, ніж у жінок (ВШ 1,42±0,32; 95% ДІ 0,18–2,65). Достовірно вищий ризик розвитку КП мали пацієнти віком 51 рік–60 років, ризик розвитку КП у них у 5,95 разів вищий, ніж у молодших пацієнтів (ВШ 5,95±0,28; 95% ДІ 3,4–8,5). Тривалість АГ >10 років достовірно пов'язана з вищим ризиком КП. Абсолютний ризик КП за MMSE у цих пацієнтів становить 81%, при тривалості АГ 5–10 років — 22%, <5 років — 4%. Ризик виникнення КП у осіб, які хворіють на АГ >10 років, вищий у 27,82 раза (ВШ 27,82±0,22; 95% ДІ 23,78–31,85). Наявність надмірної маси тіла підвищує ризик виникнення КП на 51% (ВШ 1,51±0,29; 95% ДІ 0,25–2,76), ожиріння у свою чергу збільшує ризик у 5,67 раза (ВШ 5,67±0,13; 95% ДІ 4,17–7,16). Вищі рівні ХС ЛПНЩ достовірно асоційовані з ризиком розвитку КП, ризик низьких значень за MMSE у пацієнтів із підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ становить 53%, а ризик розвитку КП — у 25,97 раза вищий порівняно з пацієнтами з нормальним рівнем ХС ЛПНЩ (ВШ 25,97±0,36; 95% ДІ 18,32–33,61). Ризик розвитку КП у курців — 53%, у осіб, які не курять, — 27%, у колишніх курців — 38%. Ризик КП у курців вищий у 2,58 раза (ВШ 2,58±0,25; 95% ДІ 1–4,15).

Після вивчення факторів ризику та їх впливу на когнітивні функції нами розроблена шкала прогнозування ризику розвитку КП у пацієнтів із АГ, що включає 7 показників (табл. 2). Максимальна кількість можливих балів — 10, мінімальна — 0. Індивідуальний ризик розвитку КП визначається за сумарною кількістю балів. Нами виділено три прогностичні групи ризику КП: I — низька (0–4 бали), II — помірна (5–7 балів), III — висока ймовірність (8–10 балів). Керуючись цією шкалою, сімейний лікар чи лікар-кардіолог зможе розрахувати суму балів у конкретного пацієнта і визначити ймовірність розвитку у нього КП. Це допоможе визначити потребу в додаткових лабораторних чи інструментальних обстеженнях, а також інтенсифікувати терапевтичні заходи з метою профілактики ускладнень АГ.

Висновки

АГ — значущий самостійний фактор ризику розвитку нових випадків КП. За MMSE КП виявлено у 40% пацієнтів із АГ I–II стадії, 2–3-го ступеня. Чинниками, що достовірно впливають на розвиток КП у пацієнтів із АГ, є чоловіча стать, вік, тривалість захворювання, підвищений ІМТ, дисліпідемія, тютюнопаління. Важлива своєчасна діагностика КП, а також раннє виявлення та корекція факторів ризику, що може сприяти покращенню когнітивного статусу та запобігати розвитку деменції.

Список використаної літератури

- Остроумова О.Д., Смолярчук Е.А., Поликарпова О. (2010) Головной мозг как орган-мишень артериальной гипертензии. Фарматека, 20: 48–53.
- De La Sierra A., Salamero M., Sobrino J. et al. (2004) Silent cerebral white matter lesions and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients. Am. J. Hypertens., 17: 529–534.
- Emdin C.A., Rothwell P.M., Salimi-Khorshidi G. et al. (2016) Blood pressure and risk of vascular dementia: evidence from a primary care registry and a cohort study of transient ischemic attack and stroke. Stroke, 47: 1429–1435.

Larrieu S., Letenneur L., Orgogozo J.M. (2002) Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. Neurology, 59: 594–599.

Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I. et al. (2013) Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. J. Hypertens., 31(6): 1073–1082.

Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. (2019) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur. Heart J., ehz455 (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>).

Ninomiya T., Ohara T., Hirakawa Y. et al. (2011) Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. Hypertension, 58(1): 22–28.

WHO (2017) Dementia: fact sheet (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>).

WHO (2018) Obesity and overweight (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>).

Роль факторів ризику в розвитку когнітивних порушень у пацієнтів с артеріальною гіпертензією

В.А. Скибчик, О.С. Пыльпип

Резюме. *Цель* — проанализировать состояние когнитивных функций у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и оценить роль факторов риска в их возникновении. *Объект и методы исследования.* В исследование включено 90 пациентов с АГ I–II стадии, 2–3-й степени (средний возраст — 49,66±8,74 года). Всем пациентам проведено клинико-анамнестическое обследование, лабораторные и инструментальные исследования. Для изучения когнитивных нарушений применяли короткую шкалу исследования психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE). *Результаты.* Пациентов распределили на две группы в зависимости от наличия у них когнитивных нарушений (<26 и >26 баллов по MMSE). Когнитивные нарушения выявлены у 36 (40,0%) пациентов. Наиболее выраженная обратная корреляционная связь установлена между суммой баллов по MMSE и высокими уровнями холестерина липопротеидов низкой плотности ($r=-0,72$; $p=0,001$). Факторами риска, негативно влияющими на когнитивные функции, также оказались возраст пациентов ($r=-0,52$; $p=0,001$), продолжительность АГ ($r=-0,65$; $p=0,001$), повышенный индекс массы тела ($r=-0,45$; $p=0,001$), курение ($r=-0,32$; $p=0,001$) и мужской пол ($r=-0,22$; $p=0,03$). *Выводы.* Раннее выявление и коррекция факторов риска могут способствовать улучшению когнитивного статуса пациентов с АГ и предотвратить развитие деменции.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы риска, когнитивные нарушения, деменция.

Role of risk factors in the development of cognitive impairment in hypertensive patients

V.A. Skybchik, O.S. Pylypiv

Summary. *The aim* — to analyze the state of cognitive functions in hypertensive patients and evaluate the role of risk factors in their occurrence. *Object and methods of research.* We examined 90 patients with hypertension stage 1–2 (mean age 49.66±8.74 years). All patients underwent clinical and anamnestic examination, laboratory and instrumental investigation were used. Mini-Mental State Examination (MMSE) was used to objectify cognitive impairment. *Results.* All patients were divided into two groups depending on the presence of cognitive impairment (MMSE <26 and >26 points). Cognitive disorders were found in 36 (40%) patients. The most severe inverse correlation was established between the MMSE index and high levels of low-density lipoprotein cholesterol ($r=-0.72$; $p=0.001$). Risk factors that negatively affect cognitive function also turned out to be the age of the patients ($r=-0.52$; $p=0.001$), duration of hypertension ($r=-0.65$; $p=0.001$), increased body mass index ($r=-0.45$; $p=0.001$), smoking ($r=-0.32$; $p=0.001$) and male gender ($r=-0.22$; $p=0.03$). *Conclusions.* Timely diagnosis of cognitive impairment, detection and correction of risk factors are very important and will improve cognitive status and prevent dementia.

Key words: hypertension, risk factors, cognitive dysfunction, dementia.

Адреса для листування:

Скибчик Василь Антонович
79031, Львів, вул. Стрийська, 292
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
кафедра сімейної медицини ФПДО
E-mail: profvas292@gmail.com

Одержано 27.01.2020